

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
КРИМСЬКА РЕСПУБЛІКАНСЬКА УСТАНОВА
«НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ ІНСТИТУТ ФІЗИЧНИХ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ І
МЕДИЧНОЇ КЛІМАТОЛОГІЇ ІМЕНІ І. М. СЕЧЕНОВА»
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «КРИМСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ С. І. ГЕОРГІЄВСЬКОГО»

БАСІНА БОГДАНА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК 616.24-007.272-036.1-037

**ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ
ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ
НА ЕТАПАХ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ХВОРИХ**

14.01.27 – пульмонологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Ялта-Сімферополь – 2014

Дисертацією є рукопис

Робота виконана на клінічній базі кафедри факультетської терапії та ендокринології Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України» – на базах поліклінічного відділення та терапевтичного відділення з пульмонологічними ліжками Комунального закладу «Дніпропетровська шоста міська клінічна лікарня» Дніпропетровської обласної ради»

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор **Конопкіна Людмила Іванівна**, Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», професор кафедри факультетської терапії та ендокринології.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Килесса Володимир Володимирович**, Державна установа «Кримський державний медичний університет імені С. І. Георгієвського», професор кафедри терапії та сімейної медицини факультету післядипломної освіти;

доктор медичних наук, професор **Моногарова Надія Єгорівна**, Донецький національний медичний університет імені М. Горького, професор кафедри внутрішньої медицини імені О. Я. Губергрица, професор кафедри.

Захист дисертації відбудеться «___» _____ р. о _____ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 53.610.01 Кримської республіканської установи «Науково-дослідний інститут фізичних методів лікування і медичної кліматології імені І. М. Сеченова» та Державної установи «Кримський державний медичний університет імені С. І. Георгієвського» МОЗ України (98603, м. Ялта, вул. Мухіна/пров. Свердлова, 10/3).

З дисертацією можна ознайомитись у науковій бібліотеці Кримської республіканської установи «Науково-дослідний інститут фізичних методів лікування і медичної кліматології імені І. М. Сеченова» (98603, м. Ялта, вул. Мухіна/пров. Свердлова, 10/3) та в бібліотеці Державної установи «Кримський державний медичний університет імені С. І. Георгієвського» (95006, м. Сімферополь, бульвар Леніна, 5/7).

Автореферат розісланий «___» _____ 2014 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
Д 53.610.01

О. Ф. П'янков

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Підвищення ефективності лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є однією з ключових задач сучасної пульмонології, що зумовлено, на жаль, неухильно зростаючою захворюваністю, інвалідністю та смертністю при даній патології (Фещенко Ю. І., 2009, 2010; Гаврисюк В. К., 2009, Дзюблик О. Я., 2011; Островський М. М., 2011; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), 2011; Авдеев С. Н., 2013; Овчаренко С. І., 2013). Не дивлячись на те, що згідно з чинними європейськими та національними стандартами для лікування хворих на ХОЗЛ регламентовано застосування найсучасніших лікарських засобів (інгаляційних глюкокортикостероїдів (ІГКС), бронходилататорів різних механізмів і тривалості дії у різних доставочних пристроях) (GOLD, 2011; Наказ МОЗ України №555 від 27.06.2013р.), використання їх не завжди є ефективним навіть на початкових етапах формування патології, не завжди призводить до стабільного бронходилататорного ефекту та, зрештою, не завжди попереджає подальше прогресування хвороби.

Для підвищення ефективності лікування хворих на ХОЗЛ наукові дослідження сьогодення проводяться у різних напрямках. Перший з них стосується суто медикаментозних препаратів і пов'язаний з удосконаленням схем застосування вже існуючих ліків, постійною розробкою та технічним удосконаленням нових доставочних пристроїв для інгаляційної терапії, синтезом та клінічною апробацією принципово нових лікарських засобів (інгібіторів фосфодіестерази-4, препаратів моноклональних антитіл, синергістів системних глюкокортикостероїдів тощо) (Чучалин А. Г., 2008; Фещенко Ю. І., 2009, 2013; GOLD, 2011). Другий напрям стосується визначення особливостей клінічного перебігу захворювання у різних категорій пацієнтів і у зв'язку з цим – удосконалення показів до призначення ліків (Фещенко Ю. І., 2009, 2011; Островський М. М., 2012;). Третій напрям стосується тактики ведення хворих на етапах їх спостереження і пов'язаний в основному з прогнозом – прогнозом інвалідності, прогнозом летальності, індивідуальним загальним прогнозом тощо (Гаврилов І. Л., 2009; Ільченко С. І., 2010; Thorn J., 2012; Motegi T. A., 2013).

Враховуючи те, що перебіг ХОЗЛ загалом характеризується невинним прогресуванням, серйозність окресленої проблеми може бути обумовлена й тим, що досить часто після появи перших симптомів проходить тривалий час, перш ніж хворий наважиться звернутись за медичною допомогою, а звертається вже тоді, коли виникають незворотні або малозворотні зміни у дихальних шляхах. Втім, навіть при своєчасній діагностиці швидкопрогресуючого перебігу ХОЗЛ у цілої низки пацієнтів надто складно окреслити індивідуальні покази до вчасної зміни стратегії медикаментозного лікування аби уповільнити темпи прогресування хвороби.

Досить актуальним є вчасне попередження обтяження стану хворих на ХОЗЛ вже на ранніх етапах формування патології, а отже і пов'язане з цим зниження рівнів інвалідності й смертності, що могло б значно послабити як

соціальний, так і економічний тягар для усього суспільства. Та, не дивлячись на те, що проблемі прогнозування подальшого перебігу ХОЗЛ приділялась увага різними науковцями, а роль деяких факторів вже описана (Antonescu-Turcu A. L., 2011; Arslan S., 2011; Lainscak M. та співавт., 2012), і до сьогодні все ще не розроблені інтегральні системи прогнозування, у яких би враховувалась питома вага кожної з ознак. Наразі проблема ранньої діагностики обтяжуючого стану хворого особливо актуальна і викликає зацікавленість пульмонологів усього світу (Dolan S., 2010; Drummond M. B. та співавт., 2012; Golpe R., 2013; Kelly E., 2013).

Таким чином, перспективним є проведення наукового дослідження, направленого на оптимізацію методів і способів прогнозування подальшого перебігу ХОЗЛ, визначення ризику обтяження стану пацієнта, обґрунтування необхідності проведення запобіжних заходів у хворих з високим ризиком обтяження перебігу хвороби та підвищення ефективності їх лікування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом планової комплексної науково-дослідної роботи кафедри факультетської терапії та ендокринології Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України» «Особливості діагностики та медичної реабілітації при захворюваннях бронхолегеневої системи» (2011–2013 рр.), № державної реєстрації 0111U001371.

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування хворих на ХОЗЛ шляхом розробки та впровадження інтегральної системи прогнозування перебігу хвороби.

Задачі дослідження:

1) визначити діагностичну й прогностичну значущість деяких демографічних, анамнестичних, анкетних, клінічних, функціональних, фізичних, психологічних показників та показників рівнів маркерів локального й системного запалення, на основі чого – оцінити можливість прогнозування обтяження перебігу ХОЗЛ на етапі первинної оцінки стану хворих;

2) визначити критерії прогнозування ризику обтяження подальшого перебігу ХОЗЛ на етапі первинного обстеження хворих, виділивши основні й додаткові критерії на основі розрахунку інформативності діагностичних ознак;

3) розробити модель прогнозування обтяження подальшого перебігу ХОЗЛ для застосування її на етапі первинної оцінки стану пацієнта;

4) визначити чутливість, специфічність і точність розробленої прогностичної моделі за даними тривалого (протягом одного року) спостереження й адекватного (згідно із стадією захворювання) медикаментозного лікування хворих з різним первинним прогнозом; розробити алгоритм застосування прогностичної моделі;

5) визначити можливість використання динаміки змін рівнів маркерів системного запалення (С-реактивного білку (С-РБ), фібриногену, матриксних металопротеїназ (ММП)-2 та -9, гіалуронової кислоти (ГК)) на етапах тривалого (протягом одного року) спостереження та адекватного (згідно із стадією захворювання) медикаментозного лікування хворих на ХОЗЛ для

прогнозування наявності/відсутності у них ризику обтяження перебігу хвороби у подальшому;

6) підвищити ефективність лікування хворих на ХОЗЛ з високим ризиком обтяження перебігу хвороби шляхом оптимізації тактики медикаментозної терапії;

7) запропонувати інтегральну систему прогнозування перебігу ХОЗЛ на різних етапах спостереження й лікування хворих, а також розробити алгоритм її застосування.

Об'єкт дослідження: хронічне обструктивне захворювання легень.

Предмет дослідження: діагностична та прогностична значущість демографічних, анамнестичних, анкетних, клінічних, функціональних, фізичних, психологічних показників та показників рівнів маркерів локального й системного запалення; інформативність діагностичних ознак; діагностичні коефіцієнти, прогностична модель; алгоритм застосування прогностичної моделі; прогностична значущість змін рівнів маркерів системного запалення на етапах тривалого (протягом одного року) спостереження хворих на ХОЗЛ; інтегральна система прогнозування перебігу ХОЗЛ на різних етапах тривалого спостереження та лікування хворих.

Методи дослідження: загальноприйняті клінічні, анкетний, лабораторні, імунологічні, імуноферментні, інструментальні, математичні та статистичні.

Наукова новизна дослідження. Доведена можливість прогнозування подальшого перебігу ХОЗЛ вже на етапі первинної оцінки стану пацієнта. Розроблені критерії прогнозування ризику обтяження стану хворих на ХОЗЛ на етапі первинного їх обстеження. Виділені основні й додаткові критерії ризику обтяження перебігу ХОЗЛ на основі встановлення найбільш інформативних демографічних, анамнестичних, анкетних, клінічних, функціональних, фізичних, психологічних показників та показників рівнів маркерів локального й системного запалення, а також розрахунку коефіцієнтів інформативності цих діагностичних ознак. Вперше розраховані діагностичні коефіцієнти вищезазначених діагностичних ознак та на їх основі розроблена оригінальна модель прогнозування обтяження подальшого перебігу ХОЗЛ для застосування її на етапі первинної оцінки стану пацієнта. Розроблений алгоритм застосування прогностичної моделі з урахуванням основних та додаткових критеріїв. Визначена чутливість, специфічність і точність запропонованої моделі за даними тривалого (протягом одного року) спостереження хворих з різним первинним прогнозом, а також розроблений алгоритм застосування прогностичної моделі.

Визначена можливість використання динаміки змін рівнів маркерів системного запалення (С-РБ, фібриногену, ММП-2 та -9, ГК) на етапах тривалого (протягом одного року) спостереження та адекватного (згідно із стадією захворювання) медикаментозного лікування хворих на ХОЗЛ для прогнозування наявності/відсутності ризику обтяження перебігу захворювання у подальшому. Визначені чутливість, специфічність і точність кожного з маркерів системного запалення на етапах спостереження хворих для прогнозування подальшого перебігу ХОЗЛ.

Вперше розроблена інтегральна система прогнозування перебігу ХОЗЛ на різних етапах спостереження та лікування хворих з урахуванням змін рівнів маркерів системного запалення.

Вперше доведена ефективність раннього призначення ІГКС хворим на ХОЗЛ з II стадією захворювання за умов наявності у них високого ризику обтяження подальшого перебігу хвороби.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблена модель прогнозування обтяження подальшого перебігу ХОЗЛ для застосування її на етапі первинної оцінки стану пацієнта, що може бути використано у роботі закладів різних рівнів надання медичної допомоги. Доведена можливість використання респіраторного опитувальника Госпіталю Святого Георгія (St. George's Hospital Respiratory Questionnaire (SGRQ)) для первинної оцінки рівня клініко-функціональної складової прогнозу обтяження подальшого перебігу ХОЗЛ. Розроблений алгоритм застосування запропонованої прогностичної моделі, яка може бути використана при розробці індивідуальних програм реабілітації хворих на ХОЗЛ.

Обґрунтована доцільність динамічного визначення рівнів маркерів системного запалення на етапах тривалого спостереження хворих на ХОЗЛ. Запропонована інтегральна система прогнозування перебігу ХОЗЛ на етапах тривалого спостереження та лікування хворих, яка надає можливість передбачати ефективність медикаментозної терапії та забезпечувати вчасну корекцію лікування задля перешкодження обтяження стану пацієнта.

Запропоновані прогностична модель та інтегральна система прогнозування перебігу ХОЗЛ впроваджені у практичну діяльність закладів охорони здоров'я України.

Отримано патент на корисну модель «Спосіб прогнозування обтяження перебігу хронічного обструктивного захворювання легенів» (2013 р.). Спосіб може використовуватися при контролі ефективності медикаментозного лікування хворого.

Видано інформаційний лист про нововведення у сфері охорони здоров'я «Удосконалення діагностики хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) шляхом вимірювання рівня оксиду азоту (NO) в повітрі, що видихається» (2013 р.).

Результати дисертаційного дослідження впроваджені у роботу терапевтичного відділення з пульмонологічними ліжками Комунального закладу «Дніпропетровська шоста міська клінічна лікарня» Дніпропетровської обласної ради», пульмонологічного відділення Лікувального закладу «Криворізька міська клінічна лікарня №2 Дніпропетровської обласної ради», пульмонологічного і диференціально-діагностичного відділень Івано-Франківського обласного фтизіопульмонологічного центру, а також у навчальний процес на кафедрі факультетської терапії та ендокринології, кафедрі медико-соціальної експертизи і реабілітації ФПО, Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України».

Особистий внесок здобувача. Автором особисто проведений інформаційно-патентний пошук та аналіз наукової літератури, що дозволило

визначити напрям дослідження, сформулювати мету, задачі дослідження та розробити методичні підходи до їх розв'язання; проведений відбір хворих. Особисте спостереження ґрунтувалось на ретельному вивченні та аналізі клінічних даних хворих, у тому числі і в динаміці їх тривалого (протягом одного року) спостереження, проведенні усіх функціональних досліджень, анкетуванні досліджуваних для визначення рівня якості життя (ЯЖ), виконанні проби з фізичним навантаженням для оцінки фізичних можливостей пацієнтів, зборі крові для проведення лабораторних досліджень по оцінці виразності системного запалення. Автором особисто проведений аналіз та узагальнення отриманих результатів досліджень, статистично оброблена база даних, сформульовані висновки, практичні рекомендації. Автором написані усі розділи дисертаційної роботи, підготовлені до друку наукові праці та забезпечено їх впровадження у практику охорони здоров'я і навчальний процес. Здобувачем не використовувались розробки та ідеї співавторів публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні положення та результати дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на щорічних конгресах Європейського Респіраторного Товариства (м. Амстердам, 2011 р.; м. Відень, 2012 р.; м. Барселона, 2013 р.), XIV Конгресі Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (м. Донецьк, 2012 р.), VI Національному конгресі «Людина та ліки – Україна» (м. Київ, 2013 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Терапевтичні читання: сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів» (м. Івано-Франківськ, 2012 р.), XII науковій конференції студентів та молодих учених «Новини і перспективи медичної науки» (м. Дніпропетровськ, 2012 р.), науково-практичній конференції до 100-річчя з дня народження І. І. Крижанівської «Актуальні питання внутрішньої медицини» (м. Дніпропетровськ, 2013 р.).

Автором отриманий золотий грант для участі у роботі XXIII Конгресу Європейського Респіраторного Товариства (м. Барселона, 2013 р.), на якому результати дисертаційної роботи були представлені у вигляді як усної, так і стендових доповідей.

Апробація дисертаційної роботи проведена на розширеному міжкафедральному засіданні співробітників кафедр терапевтичного профілю Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України» 24 жовтня 2013 р.

Публікації результатів дослідження. За результатами дисертаційної роботи опубліковано 19 наукових праць, серед яких 4 статті – у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК України для публікації результатів дисертаційних досліджень (із них 1 – без співавторів, 1 – у журналі, зареєстрованому у міжнародній наукометричній системі Index CopernicusTM), 1 стаття – у англomовному міжнародному виданні, 12 – тезів доповідей у матеріалах конгресів та науково-практичних конференцій (з них 6 – на міжнародному рівні за кордоном у англomовному міжнародному виданні), у яких фактичний матеріал, основні положення та висновки належать здобувачеві, 1 інформаційний лист та 1 патент України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 183 сторінках друкованого тексту і складається із вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій та переліку літератури, що містить 232 посилання на 26 сторінках, з яких 69 – кирилицею та 163 – латиницею. Робота ілюстрована 38 таблицями та 18 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал та методи дослідження. Для досягнення сформульованої мети і розв'язання поставлених задач нами було обстежено 137 осіб, серед яких 98 хворих на ХОЗЛ, що звернулись за медичною допомогою до лікувально-діагностичного кабінету «Спіро» Комунального закладу «Дніпропетровська шоста міська клінічна лікарня» Дніпропетровської обласної ради», 13 осіб порівняльної групи та 26 осіб контрольної групи.

Критеріями включення хворих на ХОЗЛ до дисертаційного дослідження були:

- 1) чоловіки та жінки віком понад 40 років;
- 2) анамнестичні й клініко-функціональні ознаки верифікованого діагнозу ХОЗЛ;
- 3) співвідношення $ОФВ_1/ФЖЄЛ < 0,7$;
- 4) відсутність загострення патологічного процесу.

Критеріями виключення хворих на ХОЗЛ із дослідження були:

- 1) відсутність згоди пацієнта на участь у дослідженні;
- 2) наявність бронхіальної астми або інших захворювань дихальної системи з ознаками бронхіальної обструкції (БО);
- 3) наявність тяжкої супутньої патології серцево-судинної системи, котра могла б маскувати або спотворювати симптоматику ХОЗЛ;
- 4) декомпенсація стану хворого з приводу будь-якої супутньої патології;
- 5) необхідність регулярного застосування системних глюкокортикостероїдів;
- 6) зловживання алкоголем та/або наркотичними препаратами.

Із обстежених на етапі скринінгу 98 хворих на ХОЗЛ 8 осіб відмовились від участі у подальшому дослідженні, 16 – не відповідали критеріям включення/виключення. Таким чином, основну групу склали 74 хворих (середній вік – $62,1 \pm 0,91$ років, чоловіків – 68 (91,9%), жінок – 6 (8,1%)). Формулювання діагнозу проводилось згідно з Наказом МОЗ України № 128 від 19 березня 2007 р.

Враховуючи те, що у хворих на ХОЗЛ часто має місце супутня ішемічна хвороба серця (ІХС), при якій можуть підвищуватись рівні маркерів системного запалення, нами була сформована порівняльна група, до якої увійшли 13 хворих на верифіковану ІХС (середній вік – $62,7 \pm 2,36$ років, чоловіків – 9 (69,3%), жінок – 4 (30,7%)).

Для аналізу плазмових рівнів маркерів системного запалення була сформована контрольна група, до якої увійшли 26 практично здорових осіб (середній вік – $58,9 \pm 11,5$ років, чоловіків – 18 (69,3%), жінок – 8 (30,7%)).

Дисертаційне дослідження проходило у три етапи (рис.1), на кожному з яких вирішувались різні задачі.

Для розробки прогностичної моделі щодо подальшого перебігу хвороби був проведений перший етап роботи, на якому визначалась діагностична й прогностична значущість різних показників у всіх хворих основної групи (візит 1) (див. рис. 1). Для аналізу отриманих результатів хворі були розподілені на дві підгрупи у залежності від тяжкості перебігу захворювання: підгрупа 1 – 37 (50,0%) осіб, що мали нетяжкий перебіг ХОЗЛ (I і II стадії; ОФВ₁ – 68,8±1,20% належн.) та згідно з національними й міжнародними рекомендаціями не потребували постійного прийому ІГКС; підгрупа 2 – також 37 (50,0%) осіб, що мали тяжкий перебіг ХОЗЛ (III й IV стадії; ОФВ₁ – 40,4±1,78% належн.) та згідно з рекомендаціями потребували постійного прийому ІГКС.

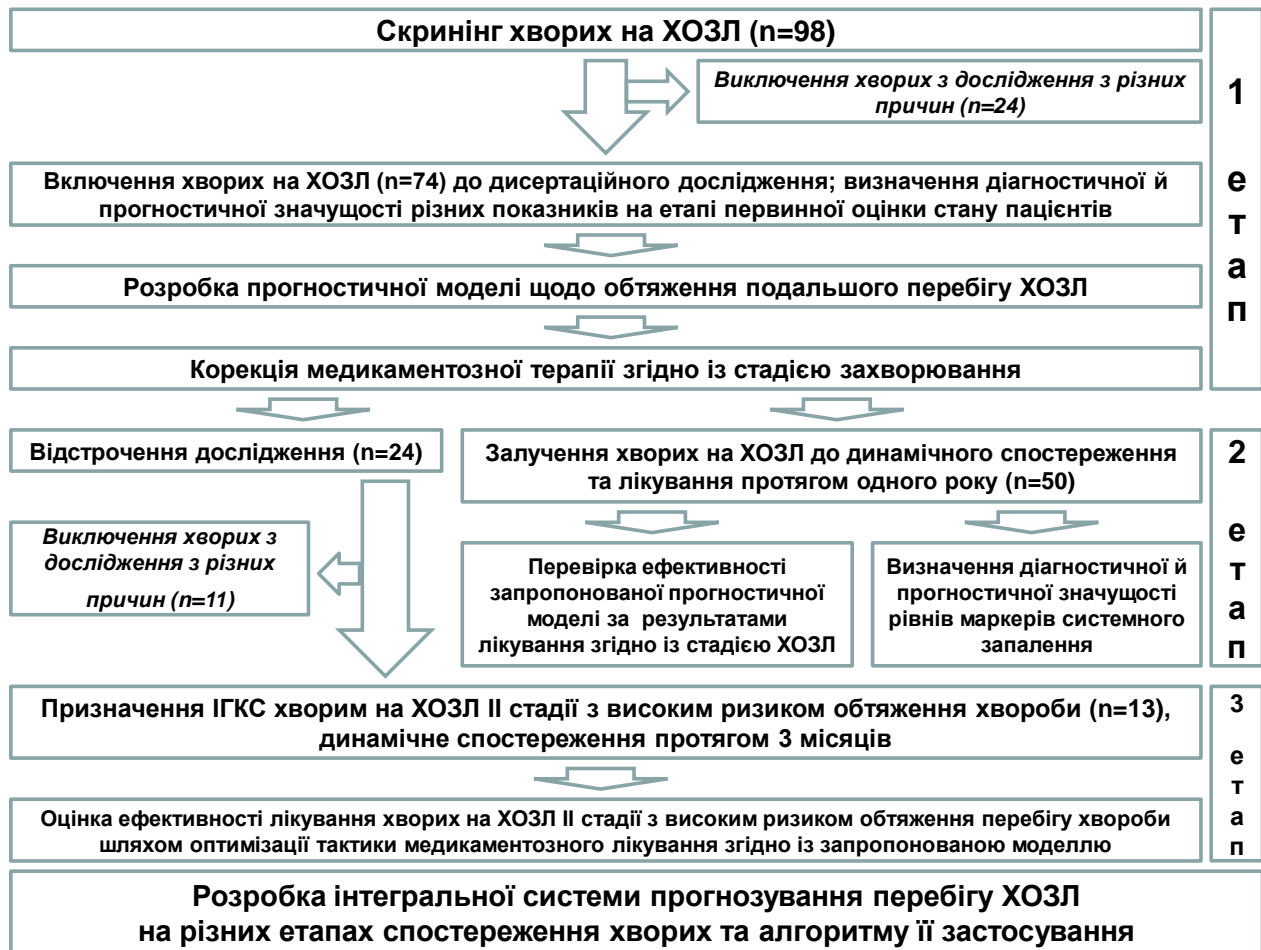


Рис. 1. Дизайн дисертаційного дослідження

Для перевірки ефективності (чутливості, специфічності й точності) прогностичної моделі, розробленої на першому етапі роботи, а також для отримання додаткової інформації стосовно прогнозування подальшого перебігу ХОЗЛ на основі аналізу змін рівнів маркерів системного запалення нами був проведений другий етап дисертаційного дослідження, що ґрунтувався на

динамічному спостереженні хворих протягом одного року (див. рис. 1). До цього етапу було залучено 50 осіб із основної групи (середній вік – $63,5 \pm 1,07$ років, чоловіків – 45 (90%), жінок – 5 (10%)), які у залежності від тяжкості перебігу захворювання увійшли до двох підгруп: підгрупа 1д (де «д» – «динамічне») – 23 особи з нетяжким перебігом захворювання (I та II стадії) (середній вік – $60,4 \pm 0,94$ років, чоловіків – 21 (96,8%), жінок – 2 (3,2%)), підгрупа 2д – 27 осіб з тяжким перебігом захворювання (III та IV стадії) (середній вік – $66,5 \pm 0,71$ років, чоловіків – 24 (88,8%), жінок – 3 (11,2%)). Хворі, що увійшли до динамічного спостереження, обстежувались додатково через 3 (візит 2), 6 (візит 3) та 12 (візит 4) місяців після скоригованої планової терапії згідно із стадією захворювання.

Після доведення високої ефективності прогностичної моделі, розробленої на першому етапі дослідження, був проведений третій етап роботи, який полягав у оцінці ефективності лікування хворих на ХОЗЛ II стадії з високим ризиком обтяження хвороби згідно із запропонованою нами моделлю (див. рис. 1). До цієї частини роботи було залучено 13 осіб, що не увійшли до динамічного спостереження (середній вік – $62,7 \pm 1,40$ років, чоловіків – 12 (92,3%), жінок – 1 (7,7%)). Клініко-функціональне обстеження проводилось при залученні до цього етапу дослідження, а також через 1, 2 і 3 місяці лікування на тлі прийому ІГКС.

По закінченню усіх етапів роботи була розроблена інтегральна система прогнозування перебігу ХОЗЛ на різних етапах спостереження хворих та запропонований алгоритм її застосування.

Методи дослідження включали: загальноприйняті клінічні, лабораторні й інструментальні; анкетний метод для оцінки ЯЖ хворих на ХОЗЛ (за опитувальником SGRQ); функціональні методи (спірометрія з бронхолітичною пробою та оклюзійна спірометрія), пульсоксиметрія, метод визначення NO у повітрі, що видихається; 6-хвилинний тест ходьби (6-ХТХ); імунологічні (для визначення плазмових рівнів С-РБ і фібриногену) та імуноферментні (для визначення плазмових рівнів ММП- 2, -9 та ГК) методи; математичні та статистичні методи.

Результати дослідження та їх обговорення.

За результатами обстеження хворих на ХОЗЛ на першому етапі дисертаційного дослідження виявилось, що незважаючи на те, що вік більшості осіб як підгрупи 1, так і підгрупи 2 був близько 60 років ($59,5 \pm 1,26$ та $64,7 \pm 1,21$ років ($p=0,003$) відповідно), він статистично достовірно корелював з тяжкістю захворювання ($r=0,327$; $p=0,004$). Останнє вказує на можливість застосовування цього демографічного показника у якості прогностичного маркера, який може впливати на обтяження стану хворого.

Рівень показника «пачка/рік» у курців та экс-курців, що становили майже 90% хворих основної групи, був досить високим і склав $31,9 \pm 2,45$ та $36,7 \pm 1,52$ у підгрупах 1 і 2 відповідно ($p=0,101$). Наявність у пацієнтів фактору тютюнопаління (курець, некурець) та статус курця (курець, экс-курець) не корелювали з тяжкістю перебігу захворювання. Останнє свідчить про те, що на етапі первинної оцінки стану хворих на ХОЗЛ вищезазначені показники

здебільшого не можуть використовуватись у якості критеріїв ризику обтяження перебігу їх хвороби.

Щодо функціональних показників, безумовно, рівень $ОФВ_1$ у підгрупах хворих статистично достовірно відрізнявся (див. вище), що і було покладено в основу розподілу пацієнтів. Втім, і рівні $ФЖЄЛ$ та $ОФВ_1/ФЖЄЛ$ достовірно відрізнялись: $ФЖЄЛ_{(пре)}$ – $92,8 \pm 1,86$ і $72,2 \pm 2,46\%$ належн., $ФЖЄЛ_{(пост)}$ – $97,1 \pm 1,94$ і $78,7 \pm 2,59\%$ належн.; $ОФВ_1/ФЖЄЛ_{(пре)}$ – $0,55 \pm 0,01$ і $0,39 \pm 0,01$, $ОФВ_1/ФЖЄЛ_{(пост)}$ – $0,59 \pm 0,01$ і $0,42 \pm 0,01$ у підгрупах 1 і 2 відповідно ($p=0,000$).

При оцінці ЯЖ за опитувальником SGRQ виявилось, що рівень шкали «симптоми» показника «ЯЖ» у хворих підгрупи 2 мав тенденцію до підвищення порівняно з показником підгрупи 1 ($53,6 \pm 3,05$ проти $44,5 \pm 3,23$ балів ($p=0,086$)); рівні шкал «активність», «вплив» та «сума» у підгрупах хворих відрізнялись статистично достовірно ($51,7 \pm 2,72$ і $59,6 \pm 2,46$ балів ($p=0,030$); $35,0 \pm 2,77$ і $47,5 \pm 2,52$ балів ($p=0,007$); $39,1 \pm 2,17$ і $51,8 \pm 2,19$ балів ($p=0,007$) у підгрупах 1 та 2 відповідно). За даними кореляційного аналізу рівні усіх шкал показника «ЯЖ» корелювали з тяжкістю перебігу захворювання ($r=0,252$ ($p=0,032$); $r=0,254$ ($p=0,030$); $r=0,333$ ($p=0,004$) та $r=0,422$ ($p=0,000$) відповідно), що вказує на можливість використання цих показників при побудові моделі прогнозування обтяження перебігу ХОЗЛ.

Щодо втомлюваності дихальної мускулатури, рівні PI_{max} у підгрупах 1 і 2 до проведення проби із сальбутамолом статистично достовірно не відрізнялись ($42,7 \pm 3,60$ і $36,4 \pm 2,91\%$ належн. ($p=0,181$) відповідно), після проведення проби – відрізнялись ($53,0 \pm 3,83$ і $40,2 \pm 3,04\%$ належн. ($p=0,012$) відповідно). В той же час рівні PE_{max} відрізнялись і до проведення проби, і після неї ($52,1 \pm 4,47$ і $38,9 \pm 3,65\%$ належн. ($p=0,031$) та $57,8 \pm 4,63$ і $42,3 \pm 3,37\%$ належн. ($p=0,016$) відповідно).

За результатами 6-ХТХ особи з тяжким перебігом захворювання проходили відстань у середньому всього на 15 м меншу за ту, що її проходили пацієнти з нетяжким перебігом, втім був визначений достовірний зв'язок між пройденою дистанцією та тяжкістю перебігу захворювання ($r = -0,265$, $p=0,025$), що вказує на діагностичну значущість показника при оцінці рівня фізичної активності хворих на ХОЗЛ та можливість використання параметра при побудові прогностичної моделі.

За даними пульсоксиметрії рівень сатурації крові киснем, незалежно від стадії захворювання, був досить високим як до проведення 6-ХТХ ($98,0 \pm 0,11\%$), так і після нього ($97,9 \pm 0,10\%$), що унеможливорює використання параметра у якості прогностичного.

Не дивлячись на те, що рівень оксиду азоту у повітрі, що видихається (NO_{ex}), у підгрупах 1 і 2 відрізнявся недостовірно ($15,1 \pm 1,52$ і $25,4 \pm 5,29$ ppb ($p=0,099$) відповідно) (найбільш імовірно, із-за відносно невеликої кількості хворих, яким було проведено це дослідження), втім показник тісно корелював з тяжкістю перебігу ХОЗЛ ($r=0,561$ ($p=0,030$)).

Плазмові рівні усіх вивчених нами показників системного запалення (С-РБ, фібриногену, ММП-2, -9 та ГК) у підгрупах 1 і 2 були порівнюваними ($8,1 \pm 1,19$ і $10,5 \pm 1,64$ мг/л ($p=0,253$); $3,1 \pm 0,11$ і $3,2 \pm 0,12$ г/л ($p=0,682$); $121,5 \pm 7,5$ і

143,4±15,6 ум. од. (p=0,525); 157,1±14,1 і 163,8±15,2 ум. од. (p=0,706); 0,28±0,01 і 0,26±0,01 мг/мл (p=0,235) відповідно). Отримані результати показали, що одноразове визначення вищезазначених параметрів на етапі первинного обстеження хворого на ХОЗЛ має низьке прогностичне значення. Було зроблено припущення, що, найбільш імовірно, для кожного хворого незалежно від стадії його захворювання характерна індивідуальна виразність системного запалення, а прогностичне значення може мати саме індивідуальна динаміка змін показників на етапах ведення пацієнта протягом тривалого часу. Останнє й було перевірено на другому етапі проведення дисертаційної роботи.

Отже, за результатами проведеної роботи на першому етапі дисертаційного дослідження було показано, що хворі з тяжким перебігом ХОЗЛ за цілою низкою показників відрізняються від хворих з нетяжким перебігом, що в цілому свідчить про можливість розробки моделі прогнозування подальшого перебігу хвороби.

Для побудови такої моделі нами був проведений розрахунок інформативності усіх прогностично значущих діагностичних ознак у додатково визначених для кожної з них градаціях. За теоремою Байєса та послідовним (секвенціальним) аналізом А. Вальда з розрахунком інформаційної міри Кульбака (I) були визначені діагностичні коефіцієнти (ДК) кожної ознаки. Прогностичним порогом для вибору гіпотези наявності ризику обтяження перебігу ХОЗЛ була величина ДК або сум ДК, що дорівнювала +13, а для гіпотези відсутності ризику обтяження перебігу захворювання – поріг ДК, що дорівнював -13.

Проведений аналіз виявив 18 інформативних діагностичних ознак, деякі з яких були інформативними у двох градаціях (табл. 1).

Таблиця 1

Параметри діагностичних ознак для прогнозування перебігу ХОЗЛ

№ з/п	Діагностична ознака	Градації ознаки	ВР	Показник ВШ	ДК	I	p
1.	ОФВ _{1(пост)} , % належн.	≤55	23,67	592,11	+14	12,86	0,000
		>55	0,04	0,002	-14		
2.	ОФВ _{1(пре)} , % належн.	≤50	17,00	198,33	+12	9,95	0,000
		>50	0,09	0,010	-11		
3.	ОФВ _{1(пре)} , % належн.	≤45	20,00	98,96	+13	7,70	0,000
		>45	0,20	0,010	-7		
4.	ОФВ _{1(пост)} , % належн.	≤60	5,07	98,96	+7	7,70	0,000
		>60	0,05	0,010	-13		
5.	ОФВ _{1(пре)} /ФЖЄЛ _(пре)	≤0,45	3,75	15,54	+6	3,57	0,000
		>0,45	0,24	0,060	-6		
6.	ФЖЄЛ _(пре) , % належн.	≤75	6,67	13,33	+8	2,53	0,000
		>75	0,50	0,080	-3		
7.	ОФВ _{1(пост)} /ФЖЄЛ _(пост)	≤0,45	5,50	12,10	+7	2,43	0,000
		>0,45	0,45	0,080	-3		

Продовж. табл. 1

8.	ФЖЄЛ _(пост) , % належн.	≤75 >75	4,67 0,68	6,90 0,14	+7 -2	1,34	0,002
9.	Шкала «сума», бали	≤55 >55	0,69 3,60	0,19 5,25	-2 +6	1,12	0,005
10.	Шкала «сума», бали	≤60 >60	0,75 6,85	0,10 9,642	-1 +8	1,07	0,008
11.	6-ХТХ, м	≤400 >400	2,71 0,59	4,63 0,22	+4 -2	1,00	0,003
12.	Вік, роки	≤65 >65	0,59 2,50	0,23 4,26	-2 +4	0,97	0,004
13.	Шкала «симптоми», бали	≤30 >30	0,28 1,30	0,21 4,65	-6 +1	0,75	0,020
14.	С-РБ, мг/л	≤7,4 >7,4	0,59 2,10	0,28 3,54	-2 +3	0,74	0,010
15.	РІ _{max(пре)} , % належн.	≤40 >40	1,69 0,48	3,54 0,28	+2 -3	0,74	0,010
16.	РІ _{max(пост)} , % належн.	≤40 >40	2,00 0,58	3,47 0,29	+3 -2	0,74	0,010
17.	РЕ _{max(пост)} , % належн.	≤40 >40	1,91 0,62	3,10 0,32	+3 -2	0,68	0,019
18.	Шкала «вплив», бали	≤60 >60	0,84 4,80	0,16 6,186	-1 +7	0,62	0,056
19.	Вік, роки	≤60 >60	0,53 1,50	0,35 2,85	-3 +2	0,61	0,032
20.	Шкала «активність», бали	≤70 >70	0,82 4,11	0,20 5,00	-1 +6	0,59	0,037
21.	РЕ _{max(пре)} , % належн.	≤40 >40	1,60 0,59	2,71 0,37	+2 -2	0,49	0,036
22.	Індекс «пачка/рік»	≤39 >39	0,63 1,68	0,37 2,68	-2 +2	0,48	0,050

П р и м і т к и:

1. ВР – відносний ризик;
2. ВШ – відношення шансів;
3. ДК – діагностичний коефіцієнт;
4. І – інформативність;
5. р – вірогідність відмінностей частот за критерієм χ^2 .

На основі рівнів інформативності діагностичних ознак та їх ДК були окреслені основні й додаткові критерії ризику обтяження перебігу ХОЗЛ. До основних були віднесені спірографічні показники вентиляційної функції легень, до додаткових – усі інші. Приклади використання основних і додаткових критеріїв для прогнозування обтяження перебігу ХОЗЛ наведені на рис. 2 та 3.

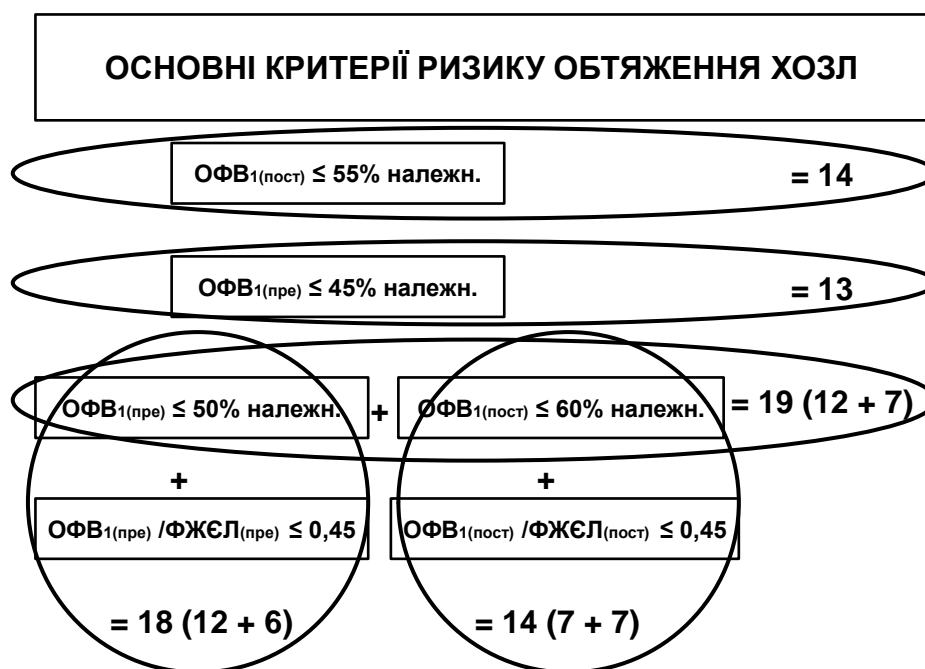


Рис. 2. Приклади використання основних критеріїв прогнозування обтяження ХОЗЛ

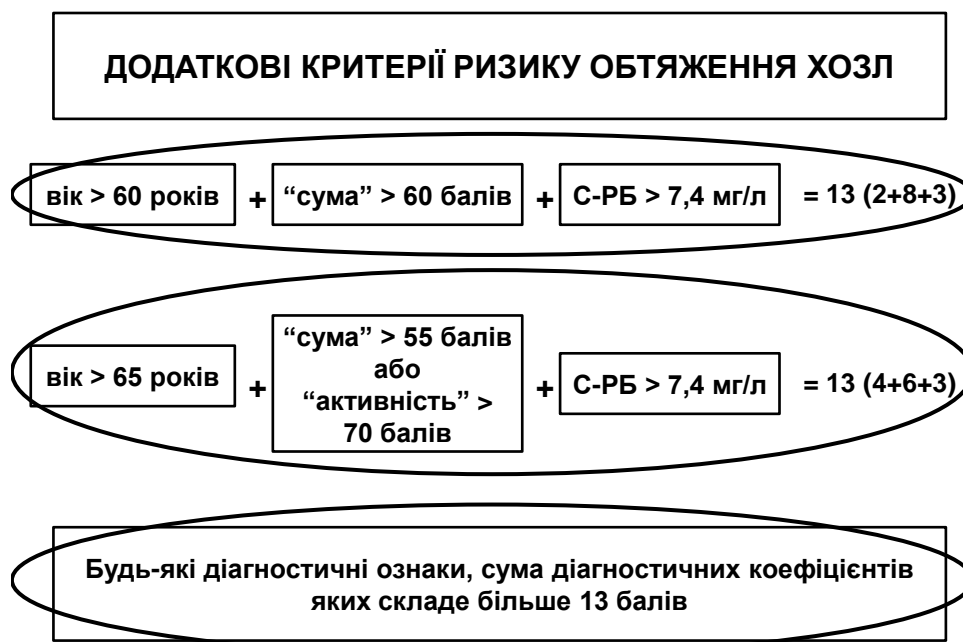


Рис. 3. Приклади використання додаткових критеріїв прогнозування обтяження ХОЗЛ

Аналіз результатів другого етапу дисертаційного дослідження показав, що за даними запропонованої нами моделі початково (на етапі первинного обстеження хворих) обтяження прогнозувалось у шести із 23 осіб з нетяжким

перебігом ХОЗЛ, що увійшли до підгрупи 1д (а саме – можливість трансформації у них нетяжкого перебігу захворювання у тяжкий, здебільшого II стадії у III); величина сум ДК у кожного з шести пацієнтів склала більше +13 балів. У реальному ж житті через один рік спостереження обтяження перебігу захворювання розвинулось у трьох хворих цієї підгрупи. Відсутність обтяження перебігу захворювання за даними моделі прогнозувалась у 17 осіб, хоча через рік спостереження у одного хворого обтяження все ж таки наступило, і у нього була констатована III стадія захворювання.

Таким чином, за аналізом отриманих результатів було показано, що розроблена нами прогностична модель є високочутливою (75,0%), високоспецифічною (84,2%) та високоточною (82,6%). Вона може ефективно застосовуватись у закладах охорони здоров'я, а запропонований алгоритм її використання може допомогти не лише пульмонологу, а й лікарю первинної ланки охорони здоров'я просто і швидко визначитись стосовно можливості обтяження хвороби у пацієнта вже на етапі його первинного обстеження.

Визначення діагностичної й прогностичної значущості динаміки змін рівнів маркерів системного запалення на етапах тривалого (протягом року) спостереження хворих показало, що рівень С-РБ поступово, від візиту до візиту, знижувався як у хворих підгрупи 1д ($p_{в2-в1}=0,040$; $p_{в3-в2}=0,004$; $p_{в4-в3}=0,000$; $p_{в4-в1}=0,000$ за критерієм Вілкоксона, де «в» – *visit*), досягши вже на візиті 2 рівня показника контрольної групи, так і у хворих підгрупи 2д ($p_{в2-в1}=0,004$; $p_{в3-в2}=0,035$; $p_{в4-в3}=0,007$; $p_{в4-в1}=0,001$ за критерієм Вілкоксона), досягши рівня показника контрольної групи вже на візиті 4. Останнє свідчить про те, що якщо при нетяжкому перебігу ХОЗЛ адекватна, згідно із стадією захворювання, медикаментозна терапія спроможна нормалізувати рівень С-РБ у досить короткий термін, то при тяжкому перебігу – значно пізніше, хоча у деяких осіб і цієї підгрупи успіху можна досягти, отримавши оптимістичний прогноз щодо подальшого перебігу їх хвороби.

Співставлення динаміки змін плазмового рівня С-РБ протягом одного року спостереження з динамікою клінічних і функціональних показників у осіб з нетяжким перебігом захворювання на тлі адекватної медикаментозної терапії згідно із стадією захворювання показало, що покращення клінічного стану хворих завжди супроводжується зниженням рівня С-РБ, втім погіршення клінічного стану не завжди супроводжується підвищенням плазмового рівня С-РБ. Серед осіб з тяжким перебігом ХОЗЛ зустрічається більше пацієнтів з підвищеним плазмовим рівнем С-РБ, причому на більш високому рівні він утримується протягом більш тривалого часу і не завжди нормалізується навіть за умов адекватного медикаментозного лікування протягом тривалого часу.

Стосовно рівня фібриногену, при нетяжкому перебігу захворювання (у підгрупі 1д) плазмовий рівень маркера достовірно знизився через півроку адекватного лікування ($p_{в3-в1}=0,001$ за критерієм Вілкоксона) та утримувався на низькому рівні і через рік ($p_{в4-в1}=0,000$ за критерієм Вілкоксона); при тяжкому перебігу ХОЗЛ (у підгрупі 2д) він досяг рівня контролю лише через рік адекватного лікування ($p_{в4-в1}=0,050$ за критерієм Вілкоксона).

Співставлення динаміки змін плазмового рівня фібриногену протягом одного року спостереження хворих на ХОЗЛ на тлі адекватної медикаментозної терапії згідно із стадією захворювання з динамікою клінічних і функціональних показників продемонструвало, що при покращенні стану пацієнтів не завжди констатується зниження плазмового рівня фібриногену, до того ж і при погіршенні їх стану не завжди підвищується рівень фібриногену.

Рівень ММП-2 у хворих підгрупи 1д через 3 місяці адекватного лікування дещо знизився, а вже через півроку знизився значущо ($p_{B2-B1}=0,963$; $p_{B3-B2}=0,013$; $p_{B4-B3}=0,000$; $p_{B4-B1}=0,002$ за критерієм Вілкоксона). У хворих підгрупи 2д рівень маркера значущо знизився лише через рік адекватного лікування ($p_{B2-B1}=0,229$; $p_{B3-B2}=0,291$; $p_{B4-B3}=0,000$; $p_{B4-B1}=0,000$ за критерієм Вілкоксона).

Плазмові рівні ММП-9 у хворих підгруп динамічного спостереження неухильно знижувались від візиту до візиту: для підгрупи 1д статистичні параметри становили $p_{B2-B1}=0,036$; $p_{B3-B2}=0,016$; $p_{B4-B3}=0,009$; $p_{B4-B1}=0,001$, а для підгрупи 2д – $p_{B2-B1}=0,112$; $p_{B3-B2}=0,248$; $p_{B4-B3}=0,000$; $p_{B4-B1}=0,001$ за критерієм Вілкоксона.

Індивідуальний аналіз показав, що серед хворих підгрупи 1д рівень ММП-9 був дещо нижчим за 100 ум.од. на візиті 1 лише у чотирьох пацієнтів (80, 85, 87, 99 ум.од.); на візиті 2 – лише у двох хворих (58 та 98 ум.од.), на візиті 3 – у п'ятьох (38, 57, 77, 87 та 98 ум.од.) і на візиті 4 (через рік адекватної медикаментозної терапії) – у чотирьох осіб (54, 80, 86 та 90 ум. од.).

Серед хворих підгрупи 2д рівень ММП-9 був дещо нижчим за 100 ум.од. на візиті 1 у восьми пацієнтів (45, 63, 65, 67, 90, 94, 94, 98 ум.од.), на візиті 2 – шести (63, 67, 79, 87, 92, 98 ум.од.), на візиті 3 – у п'ятьох (46, 57, 73, 87 та 90 ум.од.) і на візиті 4 (через рік адекватної медикаментозної терапії) – у дев'яти осіб (73, 75, 82, 91, 92, 93, 98, 98 та 99 ум. од.).

Оскільки через один рік спостереження у більшості хворих обох підгруп на тлі значного клінічного покращення стану динаміка змін рівня ММП-9 була суттєвою (причому вже починаючи з візиту 2), слід вважати, що саме динамічність змін плазмового рівня ММП-9 можна застосовувати у якості прогностичного фактору на етапах тривалого спостереження пацієнтів, причому починаючи вже з самих ранніх етапів.

Плазмовий рівень ГК у підгрупах хворих неухильно знижувався поступово від одного етапу спостереження до іншого: для підгрупи 1д статистичні параметри становили $p_{B2-B1}=0,002$; $p_{B3-B2}=0,000$; $p_{B4-B3}=0,001$; $p_{B4-B1}=0,000$, для підгрупи 2д – $p_{B2-B1}=0,000$; $p_{B3-B2}=0,004$; $p_{B4-B3}=0,000$; $p_{B4-B1}=0,000$ за критерієм Вілкоксона. Індивідуальний аналіз показав, що серед хворих підгрупи 1д рівень ГК був нижчим за 0,20 мг/мл на візиті 1 лише у трьох пацієнтів, на візиті 2 – у п'ятьох, на візиті 3 – у восьми, на візиті 4 – у 20 осіб; серед осіб підгрупи 2д він був нижчим за 0,20 мг/мл на візиті 1 лише у трьох пацієнтів, на візиті 2 – у 12, на візиті 3 – також у 12 осіб, на візиті 4 – у 24 осіб.

Отримані результати свідчать про те, що у певної когорти хворих на ХОЗЛ, як при нетяжкому, так і при тяжкому перебігу захворювання, навіть при відсутності загострення, але при неадекватному медикаментозному лікуванні, виникає активація процесів системного запалення, яка характеризується

підвищенням плазмових рівнів таких маркерів, як С-РБ, фібриноген, ММП-2 та ММП-9, ГК. На тлі адекватного (згідно із стадією захворювання) медикаментозного лікування рівні маркерів поступово нормалізуються. При цьому «найшвидшим» реагентом є С-РБ, більш повільно реагують такі маркери, як ММП-9 та ГК, «найповільнішим» реагентом є ММП-2. Діагностична значущість плазмового рівня фібриногену полягає лише у динамічності його змін на етапах спостереження хворих.

При нетяжкому перебігу ХОЗЛ прийом хворими адекватної медикаментозної терапії призводить до нормалізації показників системного запалення у більш короткий термін, тоді як при тяжкому перебігу – у більш віддалений період.

Визначення рівнів маркерів системного запалення можна застосовувати у якості параметрів для додаткової оцінки клінічної стабільності хворих на етапах їх довготривалого спостереження.

Аналіз індивідуальних змін та визначені нами чутливість (40,0, 20,0, 40,0, 20,0 та 20,0% для С-РБ, фібриногену, ММП-2, ММП-9, ГК відповідно) і специфічність (86,7, 77,8, 91,1, 86,7 та 97,8% для кожного з маркерів відповідно) лабораторних ознак свідчать про те, що транзиторне підвищення рівнів маркерів системного запалення у динаміці тривалого спостереження хворих не дає можливості спрогнозувати ризик обтяження перебігу ХОЗЛ, в той час як відсутність їх транзиторного підвищення дає можливість спрогнозувати відсутність такого ризику.

Особливо складне рішення зазвичай має прийняти лікар стосовно тих хворих на ХОЗЛ з II стадією захворювання, у яких рівні бронхообструктивних показників ФЗД надзвичайно близькі до параметрів, характерних для III стадії, адже саме ці хворі можуть потребувати кардинальної зміни стратегії лікування, а саме – призначення ІГКС. Враховуючи те, що додавання ІГКС до бронходилятаційної терапії хворим на ХОЗЛ II стадії не було рекомендовано Наказом МОЗ України №128, нами був проведений третій етап дисертаційного дослідження з метою оцінки ефективності призначення ІГКС саме хворим з II стадією ХОЗЛ та з високим ризиком обтяження подальшого перебігу хвороби, встановленого на основі застосування запропонованої нами прогностичної моделі. У дослідження було включено 13 хворих з таким діагнозом із числа тих осіб, що не увійшли до тривалого динамічного спостереження (див. рис.1).

При первинному обстеженні хворі пред'являли скарги на задишку, періодичний кашель з відходженням незначної кількості харкотиння, зниження працездатності; рівень $ОФВ_{1(пост)}$ у них становив $55,4 \pm 1,83\%$ належ. Щомісячно у всіх хворих спостерігалось поступове покращення клінічних та функціональних симптомів захворювання. Через 3 місяці спостереження у всіх осіб суттєво зменшилась задишка, поліпшились показники «ЯЖ», спостерігалась відсутність загострень ХОЗЛ, було зареєстровано покращення показників ФЗД (зокрема, рівень $ОФВ_{1(пост)}$ склав $65,8 \pm 0,67\%$ належн.).

Таким чином, використання ІГКС у якості базисної терапії хворих на ХОЗЛ II стадії з високим ризиком обтяження перебігу захворювання є

ефективним способом попередження подальшого прогресування патологічних змін.

За результатами усіх етапів дисертаційного дослідження була запропонована інтегральна система прогнозування перебігу ХОЗЛ на різних етапах спостереження й лікування хворих (рис. 4), а також розроблений алгоритм її застосування.

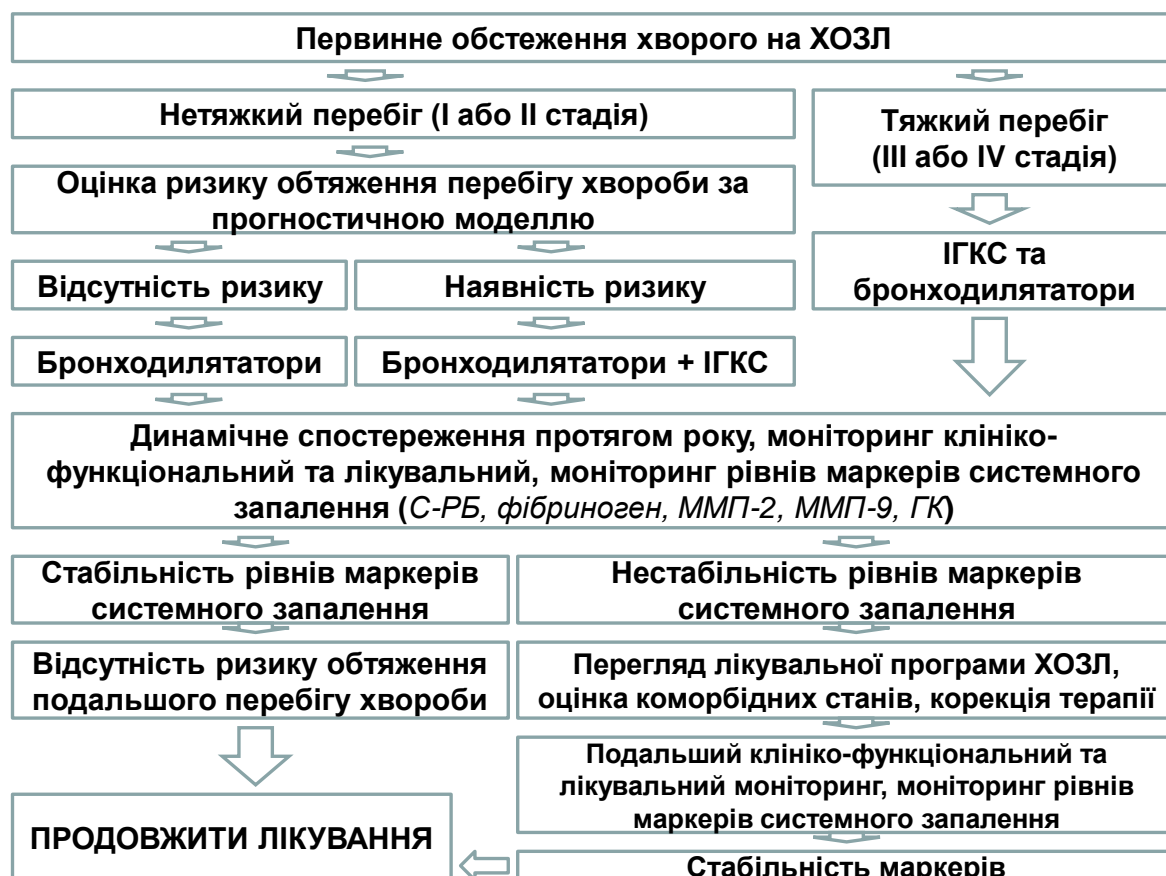


Рис. 3. Інтегральна система прогнозування перебігу ХОЗЛ на різних етапах спостереження й лікування хворих

ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне обґрунтування та запропоноване нове вирішення актуального наукового завдання пульмонології – підвищення ефективності лікування хворих на ХОЗЛ шляхом удосконалення прогнозування перебігу хвороби на основі визначення діагностичної та прогностичної значущості деяких демографічних, анамнестичних, анкетних, клінічних, функціональних, фізичних, психологічних та лабораторних показників як на етапі первинної оцінки стану пацієнтів, так і на етапах їх спостереження.

1. Прогнозування обтяження перебігу ХОЗЛ можна здійснювати вже на етапі первинної оцінки стану хворого на основі демографічної, анамнестичної та клініко-функціональної складових, враховуючи рівень фізичної активності

та силу дихальних м'язів. Використання опитувальника SGRQ є ефективним для первинної оцінки складових прогнозу обтяження перебігу ХОЗЛ.

2. Критеріями прогнозування ризику обтяження стану хворих на ХОЗЛ на етапі первинного їх обстеження є вік пацієнта, рівень індексу «пачка/рік», рівні шкал «активність», «вплив» та «сума» показника «ЯЖ» за опитувальником SGRQ; рівні $ОФВ_1$, ФЖЄЛ та співвідношення $ОФВ_1/ФЖЄЛ$ як до проведення проби із сальбутамолом, так і після неї; рівні показників втомлюваності дихальної мускулатури. Рівень шкали «симптоми» показника «ЯЖ», показник пройденої дистанції при виконанні 6-ХТХ, показники SpO_2 та NO_{ex} , а також рівні деяких маркерів системного запалення (С-РБ, фібриногену, ГК, ММП-2 та -9) на етапі первинної оцінки стану хворих на ХОЗЛ здебільшого не є критеріями ризику обтяження перебігу їх хвороби і можуть використовуватись лише індивідуально.

3. Основними критеріями ризику обтяження перебігу ХОЗЛ є спірографічні показники: $ОФВ_{1(пост)}$ – у градаціях ≤ 55 та $\leq 60\%$ належн., $ОФВ_{1(пре)}$ – у градаціях ≤ 50 та $\leq 45\%$ належн., співвідношення $ОФВ_1/ФЖЄЛ$ – у градаціях $\leq 0,45$ як у пре-дозі, так і у пост-дозі. Додатковими критеріями ризику обтяження перебігу ХОЗЛ є вік хворого більше 60 або більше 65 років; рівень індексу «пачка/рік» у активних та экс-курців більше 39; кількість балів за шкалою «симптоми» показника «ЯЖ» більше 30, за шкалою «активність» – більше 79, за шкалою «вплив» – більше 60, за шкалою «сума» – більше 55 або більше 60; пройдена дистанція у 6-ХТХ менше 400 м; показники втомлюваності дихальної мускулатури у градаціях менше 40% належн. та плазмовий рівень С-РБ при відсутності загострення – більше 7,4 мг/л.

4. Запропонована модель прогнозування обтяження перебігу ХОЗЛ є високочутливою (75,0%), високоспецифічною (84,2%) і точною (82,6%).

5. При періодичному підвищенні рівнів маркерів системного запалення (С-РБ, фібриногену, ММП-2 та ММП-9, ГК) у плазмі крові хворих на ХОЗЛ на етапах їх динамічного спостереження спрогнозувати ризик обтяження перебігу захворювання практично неможливо (чутливість лабораторних тестів складає 40,0, 20,0, 40,0, 20,0 та 20,0% для кожного з маркерів відповідно), втім при стабільності рівнів маркерів можна спрогнозувати відсутність ризику такого обтяження (специфічність лабораторних тестів складає 86,7, 77,8, 91,1, 86,7 та 97,8% для кожного з маркерів відповідно).

6. Використання запропонованої прогностичної моделі надає можливість визначити групу хворих на ХОЗЛ II стадії, які мають високий ризик обтяження подальшого перебігу хвороби, обґрунтувати раннє призначення їм ІГКС та підвищити ефективність лікування.

7. Прогнозування перебігу ХОЗЛ на етапі первинного обстеження хворого повинно стосуватися визначення ризику обтяження його стану, а на етапах динамічного спостереження – відсутності такого ризику за умов стабільності рівнів маркерів системного запалення.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Оцінку прогнозу подальшого перебігу ХОЗЛ необхідно проводити як на етапі первинного обстеження пацієнта, так і на етапах тривалого спостереження його і лікування.

2. При первинній оцінці стану хворих з нетяжким перебігом ХОЗЛ (I та II стадії) можна спрогнозувати ризик подальшого обтяження перебігу хвороби на основі діагностичних коефіцієнтів демографічних, анамнестичних, анкетних, клінічних, функціональних, фізичних, психологічних та лабораторних ознак з використанням запропонованої нами прогностичної моделі.

3. Для первинної оцінки рівня клініко-функціональної, фізичної та психологічної складових прогнозу обтяження перебігу ХОЗЛ доцільно використовувати опитувальник SGRQ.

4. Стабільність рівнів маркерів системного запалення (С-РБ, фібриногену, ММП-2, ММП-9, ГК) у плазмі крові хворого на ХОЗЛ на етапах його динамічного спостереження свідчить про адекватне призначення йому медикаментозного лікування (як стосовно вибору фармакологічних груп лікарських засобів, так і стосовно їх дозування) та у зв'язку з цим – відсутність ризику обтяження перебігу хвороби.

5. У закладах практичної охорони здоров'я доцільно використовувати запропоновані нами прогностичну модель та інтегральну систему прогнозування перебігу ХОЗЛ, завдяки яким можна здійснювати контроль ефективності медикаментозного лікування хворих.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ РОБІТ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Перцева, Т. О. Ефективність та безпечність застосування холінолітика тривалої дії на етапах довготривалої медичної реабілітації хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / Т. О. Перцева, Л. І. Конопкіна, Б. О. Басіна // Медичні перспективи. – 2012. – Т. XVII, №1. – С. 59–66.

2. Перцева, Т. О. Роль матриксних металопротеїназ у визначенні особливостей системного запалення при хронічному обструктивному захворюванні легень [Текст] / Т. О. Перцева, Л. І. Конопкіна, Б. О. Басіна, Ю. А. Гордієнко // Медичні перспективи. – 2012. – Т. XVII, №2. – С. 45–50.

3. Басіна, Б. О. Динаміка деяких показників системного запалення та фіброзування у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень при тривалій медичній реабілітації [Текст] / Б. О. Басіна // Проблеми екології та медицини – 2013. – Т. 17, №1–2. – С. 34–39.

4. Перцева, Т. О. Хронічне обструктивне захворювання легень: особливості прогнозування подальшого перебігу [Текст] / Т. О. Перцева, Л. І. Конопкіна, Б. О. Басіна // Український пульмонологічний журнал. – 2013. – №3 (81). – С. 51–56.

5. Pertseva, T. O. Peculiarities of response of systemic inflammation markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease under their long-term follow-up [Text] / T. O. Pertseva, L. I. Konopkina, B. O. Basina // The Pharma Innovation – Journal. – 2013. – Vol. 2 (8 2013). – P. 9–14.

6. Пат. 83856 U Україна МПК А61В 5/00, А61В 5/08, А61В 5/087, А61В 5/145. Спосіб прогнозування обтяження перебігу хронічного обструктивного захворювання легенів / Заявники та патентовласники Т. О. Перцева, Л. І. Конопкіна, Б. О. Басіна (Україна). – № u 2013 09020, заявлений 18.07.2013, опублікований 25.09.2013.

7. Удосконалення діагностики хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) шляхом вимірювання рівня оксида азоту (NO) в повітрі, що видихається / Т. О. Перцева, К. Ю. Гашинова, Б. О. Басіна // Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я № 217–2013, вип. 1 з проблеми «Пульмонологія та фтизіатрія», рішення ПК «Пульмонологія та фтизіатрія», протокол № 4 від 29.05.2013 р. – м. Київ, 2013. – 6 с.

8. Influence of tiotropium bromide (TB) on the severity of clinical, functional symptoms and health-related quality of life (HRQL) in COPD patients (pts) [Text] / T. Pertseva, L. Konopkina, V. Berezovskyi, B. Basina // European Respiratory Journal : Materials of annual congress. – Amsterdam, 24–28 September 2011. – 2011. – Vol. 38. – P21.

9. Are the serum levels of MMP-2 and MMP-9 may be markers of COPD phenotypes? [Text] / L. Konopkina, B. Basina, T. Pertseva, V. Berezovskyi, J. Gordienko // European Respiratory Journal : Materials of annual congress. – Vienna, 1–5 September 2012. – 2012. – Vol. 40. – P3474.

10. Роль матриксних металопротеїназ у визначенні особливостей системного запалення при хронічному обструктивному запаленні легень [Текст] / Б. О. Басіна // Новини і перспективи медичної науки : Матеріали XII наукової конференції студентів та молодих учених. – м. Дніпропетровськ, 10–11 квітня 2012 р. – Дніпропетровськ, 2012. – С. 133.

11. Басіна, Б. О. Ефективність застосування салметеролу/флутиказону пропіонату на етапах довготривалої медичної реабілітації хворих на хронічне обструктивне захворювання [Текст] / Б. О. Басіна, Л. І. Конопкіна // Терапевтичні читання: сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. – м. Івано-Франківськ, 4–5 жовтня 2012 р. – Івано-Франківськ, 2012. – С. 9.

12. Басіна, Б. О. Щодо оптимізації та індивідуалізації терапії хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / Б. О. Басіна, Л. І. Конопкіна // Матеріали XIV конгресу Світової федерації лікарських товариств. – м. Донецьк, 4–6 жовтня 2012 р. – Донецьк, 2012. – С. 144.

13. Басіна, Б. О. Визначення додаткових маркерів оцінки ефективності медикаментозної терапії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / Б. О. Басіна, Л. І. Конопкіна // Людина та ліки – Україна : Матеріали VI Національного конгресу. – м. Київ, 21–22 березня 2013 р. – Київ, 2013. – С. 6.

14. Басіна, Б. О. Діагностична значущість маркерів запалення (матриксних металопротеїназ 2, 9 та гіалуронової кислоти) у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та серцево-судинну патологію

[Текст] / Б. О. Басіна, Л. І. Конопкіна // Актуальні питання внутрішньої медицини: Тези наукових доповідей науково-практичної конференції до 100-річчя з дня народження професора І. І. Крижанівської. – м. Дніпропетровськ, 15 – 16 травня 2013 р. – Дніпропетровськ, 2013. – С. 48–49.

15. Басіна, Б. О. Виразність сили дихальних м'язів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / Б. О. Басіна, Л. І. Конопкіна // Актуальні питання медико-соціальної експертизи і реабілітації хворих і інвалідів : Збірник науково-практичних праць. – Дніпропетровськ, 2013. – Вип. 2. – С. 59–61.

16. Basina B. On relationship between local and systemic chronic inflammation and between level of hypoxia and bronchial obstruction in COPD pts [Text] / B. Basina, T. Pertseva, L. Konopkina // European Respiratory Journal : Materials of annual congress. – Barselona, 7–11 September 2013. – 2013. – P1529.

17. Konopkina L. Is hyaluronic acid (HA) a marker of effectiveness of anti-inflammatory therapy in COPD patients? [Text] / L. Konopkina, B. Basina, T. Pertseva // European Respiratory Journal : Materials of annual congress, Barselona, 7–11 September 2013. – 2013. – P3302.

18. Basina B. Principles of optimization of anti-inflammatory therapy in COPD patients (pts) due to C-reactive protein (CRP) level [Text] / B. Basina, T. Pertseva, L. Konopkina // European Respiratory Journal : Materials of annual congress, Barselona, 7–11 September 2013. – 2013. – P3666.

19. Basina B. Effect of short-acting bronchodilators (BDs) on the severity of respiratory muscle (RM) strength in COPD patients [Text] / B. Basina, T. Pertseva, L. Konopkina // European Respiratory Journal : Materials of annual congress, Barselona, 7–11 September 2013. – 2013. – P3679.

АНОТАЦІЯ

Басіна Б. О. Прогнозування перебігу хронічного обструктивного захворювання легень на етапах спостереження хворих. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.27 – пульмонологія. – Кримська республіканська установа «Науково-дослідний інститут фізичних методів лікування і медичної кліматології ім. І. М. Сеченова»; Державна установа «Кримський державний медичний університет ім. С. І. Георгієвського» МОЗ України. – Ялта, 2014.

Дисертація присвячена підвищенню ефективності лікування хворих на ХОЗЛ шляхом розробки та впровадження інтегральної системи прогнозування перебігу хвороби.

Доведена можливість прогнозування подальшого перебігу ХОЗЛ вже на етапі первинної оцінки стану пацієнта. Розроблені критерії прогнозування ризику обтяження стану хворих на ХОЗЛ на етапі первинного їх обстеження. Вперше виділені основні й додаткові критерії ризику обтяження перебігу ХОЗЛ. На основі розрахованих діагностичних коефіцієнтів діагностичних ознак розроблена оригінальна модель прогнозування обтяження подальшого перебігу ХОЗЛ для застосування її на етапі первинної оцінки стану пацієнта.

Розроблений алгоритм застосування прогностичної моделі з урахуванням основних та додаткових критеріїв.

Виявлено, що використання динаміки змін рівнів маркерів системного запалення на етапах тривалого (протягом одного року) спостереження та адекватного (згідно із стадією захворювання) медикаментозного лікування хворих на ХОЗЛ можливо використовувати для прогнозування наявності/відсутності ризику обтяження перебігу захворювання у подальшому; на основі чого розроблена інтегральна система прогнозування перебігу ХОЗЛ на різних етапах спостереження та лікування хворих з урахуванням змін рівнів маркерів системного запалення.

Доведена ефективність раннього призначення ІГКС хворим на ХОЗЛ з II стадією захворювання за умов наявності у них високого ризику обтяження подальшого перебігу хвороби.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, прогнозування, попередження обтяження.

АННОТАЦИЯ

Басина Б. А. Прогнозирование течения хронического обструктивного заболевания легких на этапах наблюдения больных. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.27 – пульмонология. – Крымское республиканское учреждение «Научно-исследовательский институт физических методов лечения и медицинской климатологии им. И. М. Сеченова»; Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет им. С. И. Георгиевского» МЗ Украины. – Ялта, 2014.

Диссертация посвящена повышению эффективности лечения больных ХОЗЛ путем разработки и внедрения интегральной системы прогнозирования течения болезни.

Установлено, что прогнозирование утяжеления течения ХОЗЛ можно осуществлять уже на этапе первичной оценки состояния больного на основании демографической, анамнестической и клинико-функциональной составляющих, учитывая уровень физической активности и силу дыхательных мышц пациента.

Разработаны критерии прогнозирования риска утяжеления состояния больных ХОЗЛ на этапе первичного их обследования. Основными критериями риска утяжеления течения ХОЗЛ у больных с нетяжелым течением болезни согласно определенным уровням информативности диагностических признаков являются спирометрические показатели в следующих градациях: $ОФВ_{1(пост)}$ – в градациях ≤ 55 и $\leq 60\%$ должн., $ОФВ_{1(пре)}$ – в градациях ≤ 50 и $\leq 45\%$ должн., соотношение $ОФВ_{1}/ФЖЕЛ$ – в градациях $\leq 0,45$ как в пре-дозе, так и в пост-дозе. Дополнительными критериями риска утяжеления течения ХОЗЛ у больных с нетяжелым течением болезни является возраст больного более 60 или более 65 лет, табачная нагрузка у активных и экс-курильщиков более 39 пачка/лет, количество баллов по шкале «влияние» показателя «качество жизни» более 60 и плазменный уровень С-РБ вне фазы обострения более 7,4 мг/л.

На основе рассчитанных диагностических коэффициентов диагностических признаков разработана оригинальная модель прогнозирования утяжеления дальнейшего течения ХОЗЛ для применения ее на этапе первичной оценки состояния пациента.

Установлено, что использование динамики изменений уровней маркеров системного воспаления (С-РБ, фибриногена, ММП-2 и ММП-9, ГК) на этапах длительного (в течение одного года) наблюдения и адекватного (согласно стадии заболевания) медикаментозного лечения больных ХОЗЛ можно использовать для прогнозирования наличия/отсутствия риска утяжеления течения заболевания в дальнейшем. На основе полученных данных разработана интегральная система прогнозирования течения ХОЗЛ на разных этапах наблюдения и лечения больных с учетом изменений уровней маркеров системного воспаления.

Доказана эффективность раннего назначения ИГКС больным ХОЗЛ со II стадией заболевания при наличии у них высокого риска утяжеления дальнейшего течения болезни.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, прогнозирование, предупреждение утяжеления.

ABSTRACT

Basina B. O. Prognosis of chronic obstructive pulmonary disease in patients at stages of observation. – Manuscript.

Dissertation for the degree of candidate of medical sciences, specialty 14.01.27 – pulmonology. – Crimean Republican Institution «Science-Research Institute of physical therapies and medical climatology n.a. I. M. Sechenov»; State institution "Crimean Republic University n.a. S. I. Georgievchy" Ministry of Health Care of Ukraine. – Yalta, 2014.

Dissertation is dedicated to improving the treatment of COPD patients through the development and implementation of integrated systems for forecasting of disease.

The possibility of predicting the subsequent course of COPD at the stage of primary inspection was proved. Criteria of predicting the risk of aggravation of patients with COPD in the primary stage of the test. Main and additional course of the risk COPD progressing on the basis of the establishment of the most informative demographic, anamnestic, questionnaire, clinical, functional, physical, psychological indicators, taking into account the levels of markers of local and systemic inflammation and also calculation of information content of these diagnostic signs. Based on the calculated diagnostic ratios diagnostic features an ingenious model of COPD progression predicting was burden for its application at the stage of primary inspection. The algorithm of applying of predictive model based on main and additional criteria was designed.

We found that the use of dynamic changes in markers of systemic inflammation on the stages of long-term (over one year) observation and adequate (according to the stage of the disease) medical treatment of patients with COPD can be used to predict the presence/absence of risk of the disease progressing in the future, based on the worked integrated system of COPD prognosis at different stages of observation and

treatment of patients based on changes in the levels of markers of systemic inflammation. The efficiency of early appointment of inhaled corticosteroids in patients with COPD with II stage of disease under the conditions that they have a high risk of further complication of the disease was established.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, predict, prevent progression.

СКОРОЧЕННЯ

БО	– бронхіальна обструкція;
ВР	– відносний ризик;
ВШ	– відношення шансів;
ГК	– гіалуринова кислота;
ДК	– діагностичний коефіцієнт;
І	– інформативність;
ІГКС	– інгаляційний глюкокортикостероїд;
МОЗ	– Міністерство охорони здоров'я;
ММП	– матриксна металопротеїназа;
належн.	– належна величина;
ОФВ ₁	– об'єм форсованого видиху за першу секунду;
С-РБ	– С-реактивний білок;
ум. од.	– умовні одиниці;
ФЗД	– функція зовнішнього дихання;
ФЖЄЛ	– форсована життєва ємність легень;
ФПО	– факультет післядипломної освіти;
ХОЗЛ	– хронічне обструктивне захворювання легень;
6-ХТХ	– 6-хвилинний тест ходьби;
ЯЖ	– якість життя;
GOLD	– Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (Глобальна ініціатива з хронічного обструктивного захворювання легень);
ppb	– part per billion (кількість молекул на 1 млрд. молекул води);
SGRQ	– St. George's Hospital Respiratory Questionnaire (респіраторний опитувальник Госпіталю Святого Георгія).