



П.Р. Герич, Р.І. Яцишин

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

## Клінічне і прогностичне значення біологічних маркерів у діагностиці загрози дестабілізації супровідної ішемічної хвороби серця при хронічному обструктивному захворюванні легень

**Мета роботи** — вивчення ролі окремих біохімічних і імунологічних показників крові як антецедентних і діагностичних біологічних маркерів кардіоваскулярного ризику у пацієнтів із загостренням хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ).

**Матеріали та методи.** У 72 хворих із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) III ступеня проаналізовано рівні діагностичних і антецедентних біологічних маркерів (плазмова концентрація загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів, ліпопротеїнів високої, низької та дуже низької щільності, імуноглобулінів крові, С-реактивного білка (С-РБ) та  $\alpha_2$ -макроглобуліну), які використовували як первинні точки оцінки ризику, тяжкості та прогнозу загрози дестабілізації супровідної ішемічної хвороби серця (ІХС).

**Результати та обговорення.** За даними аналізу ліпидограми сироватки крові у пацієнтів із загостренням ХОЗЛ III ступеня тяжкості встановлено відмінність майже всіх показників у різних досліджуваних групах, що знаходило пояснення в подальших результатах досліджень. Так, показники ЗХС у хворих із поєднаною кардіо-респіраторною патологією були вірогідно більшими порівняно з групою контролю.

**Висновки.** Встановлено, що збільшення рівнів ЗХС до  $(5,34 \pm 0,19)$  і більше, ліпопротеїнів низької щільності до  $(3,32 \pm 0,14)$  ммоль/л і більше, ліпопротеїнів дуже низької щільності до  $(0,96 \pm 0,03)$  ммоль/л і більше, тригліцеридів до  $(2,21 \pm 0,13)$  ммоль/л і більше, коефіцієнта атерогенності до  $(4,45 \pm 0,18)$  і більше, С-РБ в 1,67 разу до  $(4,85 \pm 0,42)$  мг/л і більше,  $\alpha_2$ -макроглобуліну в 2,16 разу до  $(1,32 \pm 0,27)$  мг/л і більше, IgM у 1,49 разу до  $(2,89 \pm 0,11)$  мг/л і більше та зниження рівнів ліпопротеїнів високої щільності до  $(0,98 \pm 0,04)$  ммоль/л і менше, зниження рівнів IgA у 1,49 разу до  $(1,32 \pm 0,27)$  мг/л і менше і зниження IgG у 1,59 разу до  $(9,30 \pm 0,28)$  мг/л і менше може бути визначено як антецедентні і діагностичні маркери несприятливого перебігу коморбідної ішемічної хвороби серця у хворих із загостренням хронічного обструктивного захворювання легень III ступеня тяжкості.

### Ключові слова

Хронічне обструктивне захворювання легень, коморбідна ішемічна хвороба серця, біомаркери кардіореспіраторної патології.

На сьогодні багато авторів, які досліджують кардіореспіраторну патологію (КРП), висловлюють припущення, що хронічне персистуюче запалення в бронхолегеновому комплексі, характерне для хронічного обструктивного за-

хворювання легень (ХОЗЛ), вносить основний вклад у патогенез коморбідної ішемічної хвороби серця (ІХС). Водночас причини виникнення ІХС у хворих на ХОЗЛ вивчено недостатньо. Механізми поєданого перебігу їх складні. До того ж, більшість дослідників вважає, що значення ХОЗЛ як самостійного чинника форму-

вання, розвитку і перебігу ІХС не залежить від наявності та дії інших чинників ризику, зокрема таких, як повітряні полутанти, гази та пара хімічних сполук, продукти згорання палива, куріння, гіперреактивність бронхів, дисліпідемія тощо [1–4, 16]. Недостатня увага до системних ефектів або супутніх захворювань, а інколи й недооцінка їхнього впливу на основні клінічні ознаки ХОЗЛ, є нерідко причиною діагностичних і лікувальних помилок [5, 6]. Крім того, залишаються важливими питання діагностики та вибору критеріїв загрози дестабілізації перебігу ІХС у хворих на ХОЗЛ у фазу загострення, оскільки розвиток запальних процесів у бронхолегеновому комплексі ускладнює перебіг ІХС: погіршує кровопостачання міокарда і прискорює чи посилює напади стенокардії [7, 13, 20]. Актуальна також своєчасна діагностика коморбідної ІХС у хворих на ХОЗЛ, яка утруднена через подібність симптомів, а також наявність у 80–81 % хворих на ХОЗЛ безбольових форм ішемії міокарда та порушень ритму серця [8, 14].

Усвідомлення такої ситуації зумовило підвищення уваги дослідників до визначення ролі біологічних маркерів у діагностиці кардіореспіраторної патології загалом і загрози дестабілізації перебігу ІХС, зокрема. Цю тему активно почали обговорювати ще в 90-ті роки минулого століття, вона актуальна й на сьогодні. У 2001 р. експерти робочої групи NIH (National Institute of Health) запропонували уніфіковане визначення біомаркера як індикатора фізіологічних і патологічних біологічних процесів, а також як критерій відповіді на фармакологічні і терапевтичні втручання.

На сьогодні під біологічним маркером розуміють потенційний і кількісно визначений біологічний параметр, вимірювання якого відрізняється високою точністю, надійністю і відтворенням, що дає змогу відображати стан здоров'я, напруженість фізіологічних процесів, ступінь ризику або факт розвитку захворювання, стадію останнього (клінічна/доклінічна) і його прогресування/реверсію [21–23, 26].

Відповідно до рекомендацій і номенклатури (Biomarkers Definitions Working Group, 2001), біомаркери класифікують на антецедентні (ідентифікують ризик виникнення захворювання), скринінгові (використовують для верифікації субклінічних стадій захворювання за скринінгом), діагностичні (дають змогу встановити певне захворювання), біомаркери стану (standing biomarkers), які характеризують тяжкість і прогностичні біомаркери (відображають еволюцію розвитку захворювання, зокрема тих, які дають

зможу прогнозувати відповідь на терапевтичне втручання і проводити моніторинг ефективності лікування). Крім того, біомаркери часто використовують як сурогатні точки оцінки ризику, тяжкості й прогнозу захворювання [27, 28]. Оцінка біологічного маркера не повинна суттєво впливати на вартість обстеження пацієнта і допускати подвійні тлумачення в інтерпретації результатів. Важливим є те, що біологічні маркери дають змогу економити ресурси системи охорони здоров'я, які витрачають на оптимізацію процесів скринінгових досліджень, вибір оптимальної стратегії лікування та оцінки її адекватності [22].

На сьогодні не всі біомаркери кардіоваскулярних захворювань, які рекомендують до застосування в рутинній клінічній практиці, задовольняють ці характеристики. Все це диктує потребу в пошуку нових перспективних сурогатних маркерів. Кількість останніх на сьогодні уже досягає кількох сотень, а інтерпретація їх клінічного значення інколи далека від ідеальної [25, 26]. Продовжується обговорення в науковій літературі таких характеристик біомаркерів кардіоваскулярних захворювань, як специфічність, чутливість, прогностична цінність, відношення правдоподібності позитивного/негативного результату дослідження та ін. [26].

**Мета роботи** — вивчення ролі окремих імунологічних і біохімічних показників крові як антецедентних і діагностичних біологічних маркерів кардіоваскулярного ризику.

### Матеріали та методи

Дані анамнезу, клінічну симптоматику та функціональні показники зовнішнього дихання й серцево-судинної системи досліджено у 72 пацієнтів із ХОЗЛ III ступеня тяжкості у фазу загострення. В дослідження введено 60 (83,33 %) чоловіків і 12 (16,66 %) жінок. У всіх пацієнтів вивчали скарги, медикаментозний анамнез, розвиток і особливості перебігу хвороби. Здійснювали загальний огляд пацієнтів та вивчали стан основних функціональних систем.

Діагноз ХОЗЛ за ступенем бронхіальної обструкції і виразністю клінічної симптоматики верифіковано відповідно до Наказу МОЗ України за № 555 від 27.06.2013 р. «Про затвердження стандартизації медичної допомоги при ХОЗЛ» та за положеннями, сформульованими в документі GOLD 2014 р. [15].

Клініко-інструментальні характеристики структурно-функціональних порушень роботи серця трактували відповідно до Наказу № 816 МОЗ України від 23.11.2011 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеці-

альністю «Кардіологія» та рекомендацій Асоціації кардіологів України 2006 р. [16].

Дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД) з характеристикою таких показників, як форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ), об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ<sub>1</sub>), індекс Тіфно (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ), максимальна об'ємна швидкість видиху 25–75 % (МОШ<sub>25–75%</sub>), здійснювали за допомогою спірометрії на апараті «СПРОКОМ» (Харків, Україна).

Діагноз супутньої ІХС ґрунтувався на свідченнях про перенесений ІМ (витяг із історії хвороби, характерні зміни ЕКГ), а також за типовими клінічними виявами стенокардії, підтвердженими інструментальними методами дослідження.

Діагноз коморбідної ІХС встановлено в процесі клінічного, лабораторного та інструментального досліджень в умовах стаціонару під час лікування останнього загострення за критеріями, які ми розробили в клініці.

Для порівняння результатів дослідження пацієнтів методом рандомізації розподілено на дві групи. Першу групу склали 28 пацієнтів з ізольованим перебігом ХОЗЛ, середній вік яких становив (57,7 ± 8,1) року. До другої групи ввійшли 44 пацієнти із поєднаною кардіореспіраторною патологією (КРП), середній вік яких становив (58,3 ± 6,2) року. Хворі обох груп були порівнювані за віком і статтю, частотою чинників ризику і тяжкістю перебігу ХОЗЛ. Залежно від особливостей перебігу поєднаної КРП хворих другої групи своєю чергою розподілено на підгрупи: основну і порівняння. До основної ввійшли хворі зі стабільним перебігом ІХС, до підгрупи порівняння — пацієнти з ознаками де-стабілізації перебігу ІХС.

Для оцінки тяжкості перебігу ХОЗЛ враховували характерні для загострення хвороби скарги: кашель, задишку, кількість і характер харкотиння, катаральні явища та ознаки інтоксикаційного синдрому. У пацієнтів другої групи реєстрували напади стенокардії за клінічними симптомами та показниками ЕКГ. Моніторинг ЕКГ проводили у момент госпіталізації, в період стаціонарного лікування та під час виписування. Лабораторні дослідження передбачали загальний аналіз крові, сечі й харкотиння. Крім того, проводили імунологічне, імуноферментне і біохімічне дослідження крові. Показники ліпідного обміну визначали за імуноферментним методом за допомогою реактивів фірми «Humen» на спектрофотометрі Statfax 1900, а саме: вміст загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ). Рівень холестерину ліпо-

протеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та дуже низької щільності (ЛПДНЩ) вираховували за формулами:

$$\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - (\text{ХС ЛПВЩ} - \text{ТГ}/2,2),$$
де ЗХС — загальний холестерин; ХС ЛПВЩ — холестерин ліпопротеїнів високої щільності; ТГ — тригліцериди. Коефіцієнт атерогенності (КА) крові визначали за формулою А.Н. Климова (1997):

$$\text{КА} = (\text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ})/\text{ХС ЛПВЩ},$$
де ЗХС — загальний холестерин; ХС ЛПВЩ — холестерин ліпопротеїнів високої щільності.

На сьогодні нормальними на популяційному рівні вважають значення ЗХС < 5,0 ммоль/л (< 190 мг/дл) і ХС ЛПНЩ < 3,0 ммоль/л (< 115 мг/дл). Для пацієнтів з ІХС рекомендовано нижчі цільові значення ЗХС і ХС ЛПНЩ — відповідно < 4,5 ммоль/л (< 175 мг/дл) і < 2,5 ммоль/л (< 100 мг/дл). Досягнення цільового рівня наведених показників у процесі лікування асоціюється з вірогідним зниженням ризику гострих серцево-судинних подій і поліпшенням прогнозу [24].

Стан комплексу інтима—медіа (КІМ) плечової артерії (ПА) оцінювали за такими параметрами: ехогенність, товщина, діаметр (Д), форма поверхні, однорідність, ТІМ/Д (інтегральний показник ремоделювання судинної стінки, індекс, який характеризує ступінь потовщення КІМ).

Для отримання зображення правої ПА, вимірювання її діаметру і швидкості кровоплину використовували апарат фірми Toshiba SSH-160A (Японія) в режимі двовимірного ультразвукового сканування лінійним датчиком з частотою 7 МГц. За результатами вимірювання розраховували відсоток розширення ПА у відповідь на РГ і ФН. Пробу з РГ проводили за методикою D.S. Celermajer і співавт. (1992 р.) у модифікації О.В. Іванової і співавт. (1997 р.) [9, 19]. Нормальною реакцією стінки ПА вважали розширення на 10 % і більше початкового діаметра. Ознакою ендотеліальної дисфункції вважали розширення ПА менше 10 % [29], оскільки менші значення розширення засвідчують зниження вазодилатуючих властивостей ендотелію ПА. У кожного пацієнта проводили три вимірювання діаметра ПА: в стані спокою, на висоті РГ і на другій хвилині після припинення ФН.

Вміст сироваткових імуноглобулінів основних класів А, М, G у сироватці крові, що відображають функціональний стан В-системи імунітету, визначали за методом імунодифузії в гелі за методикою G.V. Manchini і співавт. Окрім того, досліджували рівні білків гострої фази запалення, власне маркерів системного запалення,

Таблиця 1. Порівняльний аналіз показників ліпідного спектра крові у пацієнтів з ізольованим перебігом ХОЗЛ III ступеня тяжкості та за поєднання з ІХС I—II ФК

Показник, ммоль/л	ПЗО (n = 28)	Перша група (n = 28)	Основна підгрупа (n = 26)	Підгрупа порівняння (n = 18)
ЗХС	4,51 ± 0,12 <sup>###&amp;&amp;&amp;</sup>	4,92 ± 0,17	5,21 ± 0,13 <sup>###</sup>	5,34 ± 0,19 <sup>&amp;&amp;&amp;</sup>
ТГ	1,42 ± 0,08 <sup>&amp;&amp;&amp;###</sup>	1,92 ± 0,11	2,11 ± 0,09 <sup>###</sup>	2,21 ± 0,13 <sup>&amp;&amp;&amp;</sup>
ХС ЛПВЩ	1,22 ± 0,04 <sup>&amp;&amp;&amp;</sup>	1,16 ± 0,03	1,03 ± 0,02	0,98 ± 0,04 <sup>&amp;&amp;&amp;</sup>
ХС ЛПНЩ	2,58 ± 0,12 <sup>&amp;&amp;&amp;</sup>	2,82 ± 0,12 <sup>*</sup>	3,21 ± 0,13 <sup>*#</sup>	3,32 ± 0,14 <sup>&amp;&amp;&amp;*</sup>
ХС ЛПДНЩ	0,71 ± 0,02 <sup>###&amp;&amp;&amp;</sup>	0,76 ± 0,01	0,83 ± 0,01 <sup>#</sup>	0,96 ± 0,03 <sup>###&amp;&amp;&amp;</sup>
КА	2,69 ± 0,17 <sup>*###&amp;&amp;</sup>	3,24 ± 0,14	4,05 ± 0,15 <sup>##</sup>	4,45 ± 0,18 <sup>&amp;&amp;</sup>

**Примітка.** Дані наведено як ймовірність різниці показників: між показниками ПЗО і першої групи (\* p < 0,05); між показниками ПЗО і основної підгрупи (# p < 0,05; ## p < 0,01; ### p < 0,001); між показниками ПЗО і підгрупи порівняння (& p < 0,05; && p < 0,01; &&& p < 0,001).

лення: С-реактивного білка і  $\alpha_2$ -макроглобуліну. Їхню концентрацію визначали за нефелометричним способом на аналізаторі білків крові «Берінг Нефелометр» моделі BN ProSpect виробництва Dade-Behring Magburg GmbH шляхом вимірювання бічного розсіювання лазерного випромінювання за довжини хвилі 840 нм (за стандартною методикою).

Клінічні критерії загострення ХОЗЛ класифікували згідно з рекомендаціями N.R. Anthonisen і співавт. [18].

Статистичну обробку результатів і розрахунки показників проводили за допомогою програми SPSS 10.0 для Windows. Всі дані аналізували за методом описової статистики. Для статистичної оцінки результатів використовували параметричні критерії (середнє значення — M та стандартне відхилення —  $\pm m$ ). Вірогідність різниці між групами пацієнтів або взаємозв'язку між показниками розраховували за коефіцієнтом кореляції Пірсона (r) і коефіцієнтом рангової кореляції Спірмена (r). Різницю вважали вірогідною за p < 0,05.

**Етичний бік.** Особливої етичної експертизи не вимагали. Протокол дослідження був затверджений на засіданні етичної комісії ІФНМУ, всі пацієнти підписали добровільну інформовану згоду на участь у дослідженні.

### Результати та обговорення

Однією із основних причин ІХС загально-визнано атеросклероз коронарних артерій. Багатьма дослідженнями підтверджено факт асоціації підвищеного вмісту холестерину в крові з високою частотою ІХС [10—12]. Діагностичними біологічними маркерами, які визначають наявність атеросклерозу, його тяжкість і можливість вести моніторинг ефективності медикаментозного лікування, вважають дослідження плазмової концентрації ЗХС, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, ЛПВЩ, коефіцієнта атерогенності (КА) та рівня глюкози в крові натще.

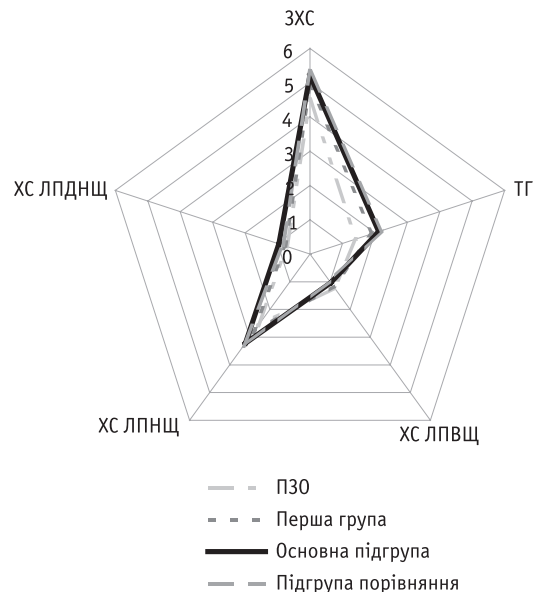


Рис. 1. Вміст складових ліпідограми в крові

Результати дослідження ліпідного спектра крові, в тому числі розрахований коефіцієнт атерогенності (КА), наведено в табл. 1.

За даними аналізу ліпідограми сироватки крові у пацієнтів із загостренням ХОЗЛ III ступеня тяжкості встановлено різницю майже всіх показників у різних груп дослідження, що знайшло пояснення в подальших результатах. Так, показники ЗХС у хворих із поєднаною КРП були вірогідно вищими порівняно з контролем. Зокрема, у хворих основної підгрупи рівень ЗХС становив (5,21 ± 0,13) ммоль/л і був у 1,15 разу вірогідно вищим, ніж у групі ПЗО (t = 3,96; p < 0,001), водночас як у підгрупі порівняння він становив (5,34 ± 0,19) ммоль/л і був також вірогідно більшим, ніж у контролі (t = 4,69; p < 0,001). Різниця середніх рівнів ЗХС між основною підгрупою і підгрупою порівняння була невеликою й невірогідною (p > 0,1; рис. 1).

Загалом рівень ЗХС підвищився у 21 (80,76 %) пацієнта із загостренням ХОЗЛ III ступеня тяж-

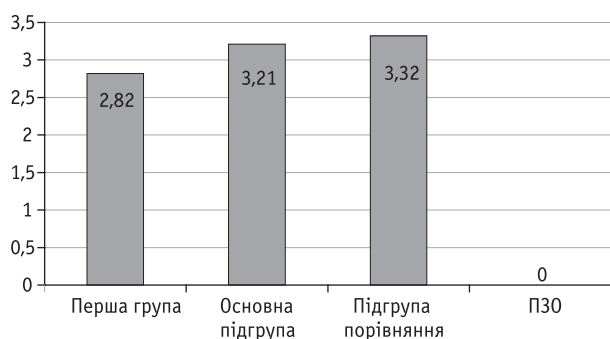


Рис. 2. Показники ЛПНЩ у хворих з ізольованим перебігом ХОЗЛ III ступеня тяжкості та за поєднання з ІХС I—II ФК

кості в поєднанні зі стабільним перебігом ІХС, у 2 (7,69 %) знизився, а у 4 (15,38 %) був у межах норми. Деякі інші дані ліпидограми помічено у пацієнтів із ХОЗЛ у фазу загострення в разі загрози дестабілізації перебігу стенокардії напруження або безбольової ішемії міокарда. Зокрема, підвищення ЗХС у 15 (83,33 %) пацієнтів та в межах норми був у 3 (16,66 %). Зниження рівня ЗХС у пацієнтів зазначеної підгрупи не виявлено.

У всіх пацієнтів із загостренням ХОЗЛ III ступеня тяжкості підвищився рівень ХС ЛПНЩ, причому найвищий був у групі із загрозою дестабілізації перебігу ІХС (рис. 2).

Так, середній рівень ЛПНЩ у пацієнтів підгрупи порівняння становив  $(3,32 \pm 0,13)$  ммоль/л і був у 1,29 разу вірогідно вищим порівняно з контролем ( $t = 4,01$ ;  $p < 0,001$ ), водночас як у хворих першої групи він становив тільки  $(2,82 \pm 0,12)$  ммоль/л і був невірогідно вищим порівняно з групою контролю ( $t = 1,41$ ;  $p < 0,01$ ). Назагал показники ХС ЛПНЩ у пацієнтів із поєднаною КРП патологією були вищими, ніж у групі хворих з ізольованим перебігом ХОЗЛ, і становили в середньому  $(3,27 \pm 0,13)$  ммоль/л, ( $p < 0,05$ ). Визначенню ХС ЛПНЩ надавали особливого значення, оскільки надмірне підвищення рівнів окислених ЛПНЩ вважають одним із найважливіших чинників ризику атеросклерозу. Відомо також, що ЛПНЩ призводять до значного зниження релаксуючих факторів, зокрема азоту оксиду (NO), стимулюють синтез низки вазоконстрикторів як ендотеліну-1, так і простагландину-2, які не тільки спричинюють стійкий судинний спазм, а й, за даними літератури, є індукторами апоптозу ендотеліоцитів [13].

Аналогічні зміни встановлено під час визначення рівня ЛПДНЩ (рис. 3). Найвищий рівні ЛПДНЩ ( $(0,96 \pm 0,03)$  ммоль/л) виявлено у пацієнтів із загостренням ХОЗЛ за поєднання з ІХС, у яких були ознаки дестабілізації перебігу.

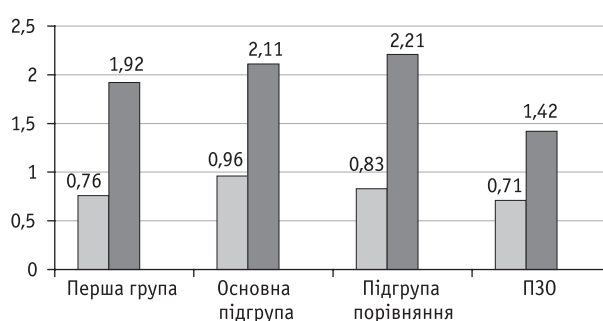


Рис. 3. Показники ЛПДНЩ і тригліцеридів у хворих з ізольованим перебігом ХОЗЛ III ступеня тяжкості та за поєднання з ІХС I—II ФК

Середні значення ХС ЛПДНЩ у пацієнтів із загостренням ХОЗЛ за поєднання зі стабільним перебігом ІХС становили  $(0,83 \pm 0,03)$  ммоль/л і були вірогідно більшими порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ; див. табл. 1). Високий рівень ЛПДНЩ встановлено у 22 (84,61 %) пацієнтів із загостренням ХОЗЛ за поєднання із загрозою дестабілізації перебігу стенокардії напруження або безбольової ішемії міокарда і тільки у 14 (77,77 %) хворих на ХОЗЛ за поєднання з ІХС зі стабільним перебігом і тільки у 17 (60,71%) пацієнтів із ХОЗЛ без супутньої кардіоваскулярної патології.

Концентрація ХС ЛПВЩ у пацієнтів першої групи становила  $(1,16 \pm 0,03)$  ммоль/л і була невірогідно меншою порівняно з контролем ( $p > 0,05$ ). Тенденцію до зменшення показників ХС ЛПВЩ спостерігали й у пацієнтів основної підгрупи (див. табл. 1). Водночас найнижчі рівні ХС ЛПВЩ у сироватці крові виявлено у пацієнтів підгрупи порівняння ( $(0,98 \pm 0,04)$  ммоль/л) і були вірогідно менші порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ). Слід уточнити, що рівню ХС ЛПВЩ надають великого значення. Зокрема, G.A. Nichols та співавт. (2011) довели, що вищий рівень ХС ЛПВЩ у пацієнтів з ЦД вірогідно знижує ризик госпіталізації через ішемічну хворобу серця або інсульт, а зниження його асоціювалося зі збільшенням ризику госпіталізації з причини серцево-судинних захворювань на 11 % ( $p = 0,047$ ). Результати дослідження доводять, що підвищення рівня ХС ЛПВЩ може бути важливою стратегією в зниженні ризику серцево-судинних захворювань.

Тригліцеридемію діагностовано у 12 (42,85 %) пацієнтів першої групи, у 16 (61,53 %) хворих основної підгрупи та у 13 (72,22 %) пацієнтів підгрупи порівняння. Найвищий середній рівень ТГ встановлено у пацієнтів підгрупи порівняння —  $(2,21 \pm 0,13)$  ммоль/л, і був він у 1,56 разу вищим від контрольного ( $p < 0,01$ ).

Таблиця 2. Показники комплексу інтима—медіа у пацієнтів із загостренням ХОЗЛ III ступеня тяжкості

Показник	ПЗО (n = 28)	Перша група (n = 28)	Основна підгрупа (n = 26)	Підгрупа порівняння (n = 18)
КІМ, см	0,70 ± 0,03 <sup>*#&amp;</sup>	0,84 ± 0,02 <sup>*</sup>	0,91 ± 0,02 <sup>#</sup>	1,22 ± 0,03 <sup>&amp;</sup>

Примітка. Дані наведені як ймовірність різниці показників: \* між показниками контрольної групи (ПЗО) та основної підгрупи (ХОЗЛ + супутня ІХС; p < 0,001); # між показниками контрольної групи та підгрупи порівняння (ХОЗЛ + коморбідна ІХС; p < 0,001); & між показниками основної підгрупи та підгрупи порівняння, p < 0,01.

Таблиця 3. Вміст імуноглобулінів і білків гострої фази запалення у пацієнтів із загостренням ХОЗЛ III ступеня тяжкості

Група	IgA, мг/л	IgM, мг/л	IgG, мг/л	C-РБ, г/л	α <sub>2</sub> -Макроглобулін, г/л
ПЗО (n = 16)	1,97 ± 0,11 <sup>*#&amp;</sup>	2,13 ± 0,29 <sup>&amp;</sup>	12,51 ± 0,21 <sup>***##&amp;&amp;&amp;</sup>	2,89 ± 0,46 <sup>&amp;&amp;</sup>	6,80 ± 1,57 <sup>&amp;</sup>
Перша (n = 28)	1,52 ± 0,13 <sup>*</sup>	2,28 ± 0,19	10,11 ± 0,23 <sup>***</sup>	3,26 ± 0,28	13,26 ± 2,52
Основна підгрупа (n = 26)	1,48 ± 0,17 <sup>#</sup>	2,78 ± 0,07	9,90 ± 0,56 <sup>###</sup>	2,78 ± 0,21	9,01 ± 2,82
Підгрупа порівняння (n = 18)	1,32 ± 0,27 <sup>&amp;</sup>	2,89 ± 0,11 <sup>&amp;</sup>	9,30 ± 0,28 <sup>&amp;&amp;&amp;</sup>	4,85 ± 0,42 <sup>&amp;&amp;</sup>	14,74 ± 3,05 <sup>&amp;</sup>

Примітка. Дані наведені як ймовірність різниці показників: між показниками контрольної групи (ПЗО) та інших груп (\* p < 0,05; \*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,001); між показниками першої групи та інших груп (# p < 0,05; ## p < 0,01; ### p < 0,001); між показниками основної підгрупи та підгрупи порівняння (& p < 0,05; && p < 0,01; &&& p < 0,001).

Аналогічні показники ТГ сироватки крові встановлено також у пацієнтів із загостренням ХОЗЛ за поєднання зі стабільною стенокардією. Високі рівні триацилгліцеролів (тригліцеридів) у хворих на ХОЗЛ вказують на схильність до атерогенезу, що є прогностичною ознакою ІХС. Підтвердженням цьому стало визначення високого коефіцієнта атерогенності (КА) крові, який у всіх пацієнтів груп дослідження, за винятком ПЗО, був вищим за норму (3,0 ммоль/л). Вірогідне підвищення КА у хворих із загостренням ХОЗЛ відбулося внаслідок зростання рівнів ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності й зниження показників ліпопротеїнів високої щільності. Отже, результати дослідження переконливо доводять високу атерогенність крові у хворих із загостренням ХОЗЛ. Подальші дослідження товщини КІМ загальних сонних артерій, які відображають стан ендотелію і судинної стінки назагал, тільки підтвердили це (табл. 2).

КІМ у пацієнтів підгрупи порівняння становив (1,22 ± 0,02) см, що є вірогідно вищим (p < 0,001) порівняно з контролем ((0,70 ± 0,03) см; p < 0,05), у хворих з ізольованим перебігом ХОЗЛ ((0,84 ± 0,02) см; p < 0,05) і з ХОЗЛ за поєднання зі стабільною стенокардією напруження або безбольовою ішемією міокарда ((0,91 ± 0,02) см; p < 0,05). Стенозування просвіту загальних сонних артерій встановлено у 20 (76,92 %) пацієнтів із загостренням ХОЗЛ за поєднання з коморбідною ІХС із ознаками дестабілізації перебігу та у 6 (33,33 %) із ХОЗЛ за поєднання зі стабільною стенокардією напруження або безбольовою ішемією міокарда. У пацієнтів з ізольованим перебігом ХОЗЛ стенозування артерій не виявлено. Кореляційний аналіз засвідчив

прямий вірогідний зв'язок між підвищеним рівнем ТГ і товщиною КІМ у пацієнтів як основної підгрупи (r = +0,32), так і підгрупи порівняння (r = +0,56).

Особливу роль у розвитку системного запального процесу при ХОЗЛ і ІХС відіграють імуноглобуліни крові та білки гострої фази запалення, зокрема С-РБ і α<sub>2</sub>-макроглобулін, які одночасно можна розцінити як антецендентні біомаркери поєданого перебігу ХОЗЛ і коморбідної ІХС. Разом із тим механізми розвитку запалення за участі БГФ не до кінця розкриті, не встановлено особливості взаємозв'язків їх з іншими ланками імунітету і чинниками атеросклеротичного процесу в коронарних судинах. Ми вважали за потрібне дослідити складові гуморальної ланки імунітету, які представлені за рівнями імуноглобулінів у крові, та провести кореляцію із окремими показниками ліпідограми. Результати дослідження рівнів імуноглобулінів крові та БГФ запалення наведено в табл. 3.

Аналіз показників гуморальної ланки імунітету виявив значні зміни основних класів імуноглобулінів (див. табл. 3), що вказує на порушення функціональної здатності В-лімфоцитів як їхніх продуцентів. Встановлено як у основній підгрупі, так і порівняння, виразну дисімуноглобулінемію. При цьому знизилася продукція IgA і IgG. Найнижчий рівень IgA був у пацієнтів підгрупи порівняння — (1,32 ± 0,27) мг/л, що у 1,49 разу вірогідно нижче, ніж у групі ПЗО (p < 0,01), у 1,33 разу вірогідно нижчий, ніж у першій групі (p < 0,05), та у 1,29 разу вірогідно нижчий (p < 0,01) порівняно з пацієнтами основної підгрупи (p < 0,01). Зниження рівнів IgA вказує на несприятливий перебіг як основ-

ного захворювання, так і супровідної патології, оскільки дефіцит IgA зазвичай спричиняє агресивний перебіг хвороби і вказує на розвиток автоімунної патології уже на ранніх стадіях її. Особлива роль у забезпеченні місцевого імунітету належить секреторному IgA (sIgA), який захищає слизові оболонки як від заселення патогенних мікроорганізмів, так і проникнення їх у внутрішнє середовище організму [22].

Встановлено вірогідне зниження рівня IgG у разі як ізольованого перебігу ХОЗЛ, так і за поєднаної КРП ( $p < 0,05$  для всіх показників). Найвиразніше зменшення вмісту IgG встановлено у пацієнтів підгрупи порівняння, середні значення якого становили  $(9,90 \pm 0,28)$  мг/л за норми  $(12,51 \pm 0,21)$  мг/л ( $p < 0,05$ ).

За даними Г.М. Дранніка і співавт. (2006), основна функція IgG полягає в захисті організму від збудників інфекції і продуктів життєдіяльності за рахунок активізації комплементу, фагоцитозу та опсонізації. IgG має високу специфічність, бере активну участь в імунній відповіді й одночасно її регулює, впливаючи на активність інших механізмів імунної відповіді — клітинних і гуморальних, визначаючи зрештою її повноцінність. Зменшення концентрації IgG веде до ослаблення нейтралізації токсинів, які утворюються за взаємодії з мікробними агентами або потрапляють із травного каналу [22]. З огляду на наведене вище, IgG може виступати як антецедентний (ідентифікація ризику виникнення захворювання) біологічний маркер запальної реакції організму, що вказує на несприятливий перебіг коморбідної ІХС у хворих із загостренням ХОЗЛ.

Рівні IgM мали тенденцію до помірного підвищення у пацієнтів усіх груп, водночас у хворих підгрупи порівняння виявлено надмірне його зростання до  $(2,89 \pm 0,11)$  мг/л, що вірогідно відрізняло його від показників інших груп ( $p > 0,05$ ). Відомо, що IgM, з одного боку, знижує антигенне навантаження, а з другого, опсонізуючи збудник — антиген, підвищує продуктивність фагоцитозу, що дуже важливо через широку колонізацію нижніх дихальних шляхів патогенними збудниками, особливо в разі загострення ХОЗЛ [23].

Таким чином, загострення ХОЗЛ супроводжується збільшенням рівнів БГФ у пацієнтів як з ізольованим перебігом ХОЗЛ, так із поєднаною КРП. Так, рівні сироваткового С-РБ у пацієнтів підгрупи порівняння були у 1,67 разу вірогідно вищими порівняно із контролем ( $p < 0,01$ ) і становили в середньому  $(4,85 \pm 0,42)$  г/л. Рівні ж С-РБ у пацієнтів основної підгрупи на порядок нижчі —  $(3,78 \pm 0,21)$  г/л. Подібні рівні

С-РБ встановлено у пацієнтів з ізольованим перебігом ХОЗЛ, які є вірогідно підвищені у 1,12 разу порівняно із групою ПЗО ( $p > 0,05$ ). Назагал у 17 (38,88 %) пацієнтів із тих, у кого ХОЗЛ поєднувалося з ІХС, рівень С-РБ був значно підвищений і досягав у середньому  $(4,0 \pm 0,41)$  г/л ( $p < 0,01$ ). Відомо, що цей білок сприяє фагоцитозу, збільшує рухливість лейкоцитів, активізує імунні реакції та зв'язування комплементу [23].

Подібні зміни в ланці гуморального імунітету ми спостерігали під час дослідження рівня  $\alpha_2$ -макроглобуліну (див. табл. 3). Зокрема, найбільшим виявився рівень  $\alpha_2$ -макроглобуліну у пацієнтів підгрупи порівняння і досяг  $(14,74 \pm 1,75)$  г/л, тобто був у 2,16 разу вищим, ніж у групі ПЗО ( $p < 0,001$ ), та у 1,11 разу ( $p < 0,05$ ) порівняно із таким у першій групі. Високі рівні  $\alpha_2$ -макроглобуліну встановлено також у пацієнтів із ХОЗЛ за поєднання зі стабільним перебігом стенокардії напруження або безболівової ішемії міокарда, які становили  $(9,01 \pm 0,76)$  г/л, тобто були у 1,32 разу вищими порівняно з такими першої групи ( $p < 0,01$ ). Доведено, що  $\alpha_2$ -макроглобулін є універсальним сироватковим інгібітором протеаз. Біологічна роль  $\alpha_2$ -макроглобуліну полягає в регулюванні систем тканинного протеолізу, які мають значення для процесів зсідання крові, фібринолізу, імунітету, функціонування системи комплементу, реакції запалення, регулювання судинного тону (кінінова та ренін-ангіотензинова система) тощо. Отримані результати дослідження БГФ запалення у більшості випадків співпадають з даними інших дослідників. Кореляційний аналіз довів прямий вірогідний зв'язок між підвищеним рівнем С-РБ і товщиною КІМ як у пацієнтів основної підгрупи, так і в підгрупі порівняння ( $r = +32; +36$ ), що засвідчило активізацію запальної реакції у згаданій категорії хворих і єдність її з прогресуванням атеросклеротичних змін у стінці екстракардіальних артерій.

## Висновки

1. Визначення складових ліпідного спектра крові та рівнів маркерів системного запалення у хворих із хронічним обструктивним запаленням легень є перспективним напрямом, який дасть підстави для підтвердження статусу захворювання, його тяжкості, фенотипу, наявності коморбідної ішемічної хвороби серця та ймовірної відповіді на терапію.

2. Високі атерогенність крові та рівні маркерів системного запалення у хворих із загостренням хронічного обструктивного запалення легень III ступеня тяжкості можуть бути підґрунтям

прогресії атеросклеротичних змін у коронарних артеріях і причиною ІХС.

3. Загострення ХОЗЛ тяжкого ступеня перебігу вносить суттєвий вклад у розвиток ішемії міокарда, яка може спричинити несприятливі серцеві події.

4. Діагностичними маркерами коморбідності ішемічної хвороби серця в разі загострення хронічного обструктивного захворювання легень III ступеня тяжкості можуть бути показники ліпідограми. Збільшення рівнів загального холестерину до  $(5,34 \pm 0,19)$  і понад того, ліпопротеїнів низької щільності до  $(3,32 \pm 0,14)$  ммоль/л і більше, ліпопротеїнів дуже низької щільності — до  $(0,96 \pm 0,03)$  ммоль/л і більше, тригліцеридів — до  $(2,21 \pm 0,13)$  ммоль/л і більше, коефіцієнта атерогенності — до  $(4,45 \pm 0,18)$  і більше та зниження рівнів ліпопротеїнів високої щільності до  $(0,98 \pm 0,04)$  ммоль/л і менше можуть бути розцінені як показники стратифікації кардіоваскулярного ризику у відповідній категорії хворих.

5. Збільшення рівнів прозапальних маркерів — С-реактивного білка до  $(4,85 \pm 0,42)$  мг/л, або в 1,67 разу і більше,  $\alpha_2$ -макроглобуліну — до

$(1,32 \pm 0,27)$  мг/л, або в 2,16 разу і більше, імуноглобулінів основних класів — IgM до  $(2,89 \pm 0,11)$  мг/л і більше, або в 1,49 разу, та зниження рівнів IgA до  $(1,32 \pm 0,27)$  мг/л і менше, або в 1,49 разу і IgG — до  $(9,30 \pm 0,28)$  мг/л і менше, або в 1,59 разу можуть слугувати антецедентними маркерами несприятливого перебігу коморбідної ішемічної хвороби у хворих із загостренням хронічного обструктивного захворювання легень III ступеня тяжкості.

**Перспективи подальших досліджень.** ХОЗЛ і ІХС — найпоширеніші захворювання в економічно розвинених країнах. Загалом вони складають від 12,6 до 84 % у структурі захворюваності хворих старших вікових груп. У спеціальній літературі обговорюють проблему подальшого росту кількості хворих з поєднанням ХОЗЛ і ІХС. Дослідження патогенетичних механізмів розвитку ІХС на тлі ХОЗЛ сприятиме визначенню основних чинників поєднаної кардіореспіраторної патології. Подальше вивчення основних маркерів системного запалення і несприятливого перебігу коморбідної ІХС у хворих із загостренням ХОЗЛ сприятиме своєчасній і ранній діагностиці та вибору адекватної медикаментозної терапії.

## Список літератури

1. Авдеева Е.В., Ковальская Е.А., Вострикова О.Г. Факторы риска ИБС и показатели липидного обмена при кардиореспираторных заболеваниях // Клини. мед.— 2000.— № 3.— С. 25—28.
2. Амосова К.М., Гавриленко Т.І., Січінава Д.Ш. та ін. Зміни показників імунного запалення у хворих з ішемічною хворобою серця та при її поєднанні з хронічним обструктивним запаленням легень під впливом тривалого лікування метопрололом ретардом // Укр. кардіол. журн.— 2008.— № 1.— С. 14—19.
3. Амосова К.М., Конопльова Л.Ф., Січінава Д.Ш. Особливості діагностики та лікування ішемічної хвороби серця у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень // Укр. пульмонолог. журн.— 2009.— № 2.— С. 8—11.
4. Андрушко І.І. Концентрація С-реактивного білка та інтерлейкіну-6 у хворих на ішемічну хворобу серця: зв'язок із структурно-функціональним станом міокарда // Буковинський мед. вісн.— 2008.— Т. 12, № 2.— С. 70—74.
5. Березин А.Е. Хроническая обструктивная болезнь легких и кардиоваскулярный риск // Укр. мед. часопис.— 2009.— № 2 (70).— С. 62—68.
6. Визир В.А., Березин А.Е. Иммунопатология атеросклероза. Значение биологических маркеров в оценке кардиоваскулярного риска // Укр. мед. часопис.— 2010.— № 2.— С. 76—83.
7. Жукова Ю.В., Масычева В.И., Никитин Ю.П. Клиническая характеристика больных ишемической болезнью сердца в период респираторной вирусной инфекции / Кардиология.— 2009.— № 5.— С. 66—67.
8. Задионченко В.С., Гринева З.И., Погонченкова И.В. и др. Нарушения ритма сердца у больных хроническими обструктивными болезнями легких // Пульмонология.— 2003.— № 3.— С. 88—96.
9. Иванова О.В., Балахонова Т.В., Соболева Г.Н. и др. Состояние эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения // Кардиология.— 1997.— № 7.— С. 41—46.
10. Коваленко В.М. Атеросклероз і асоційовані з ним хвороби внутрішніх органів: загальна стратегія профілактики та етапність спеціалізованого лікування // Укр. кардіол. журн.— 2007.— № 5.— С. 8—11.
11. Кузник Б.И., Цыбиков Н.Н., Кулакова Н.В. Биохимические маркеры воспаления и обструкции // Клини. мед.— 2000.— Т. 78, № 3.— С. 36—39.
12. Лутай М.И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез // Укр. кардіол. журн.— 2004.— № 1.— С. 23—24.
13. Лутай М.И., Голикова И.П., Деяк С.И., Слободской В.А. Системное воспаление у пациентов с ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с клиническим течением и наличием факторов риска // Укр. мед. часопис.— 2006.— № 2 (52).— С. 80—84.
14. Мостовой Ю.М., Распутіна Л.В. Хронічне обструктивне захворювання легень та серцево-судинні захворювання: сучасний погляд на проблему // Здоров'я України.— Лютий 2010.— С. 13.
15. Наказ МОЗ України за № 555 від 27.06. 2013 р. Про затвердження стандартизації медичної допомоги при ХОЗЛ.—К., 2013.— 50 с.
16. Наказ МОЗ України за № 816 МОЗ України від 23.11.2011 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія».— К., 2011.— 46 с.
17. Agustі A.G. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease // Proceedings of the American Thoracic Society.— 2005.— Vol. 2 (4).— P. 367—370.
18. Anthonisen N.R., Wright E.C., Holgkin J.E. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease // Am. Rev Respir. Dis.— 1986.— Vol. 133.— P. 14—20.
19. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet.— 1992.— Vol. 340.— P. 1111—1115.



20. Chen J., Radford M.J., Wang Y. et al. Effectiveness of beta-blocker therapy after acute myocardial infarction in elderly patients with chronic pulmonary disease or asthma // J. Am. Coll. Cardiol.— 2001.— Vol. 37.— P. 1950–1956.
21. Colburn W.A. Optimizing the use of biomarkers, surrogate endpoints, and clinical endpoints for more efficient drug development // J. Clin. Pharmacol.— 2000.— Vol. 40 (12)— P. 1419–1427.
22. De Gruttola V.G., Clax P., DeMets D.L. et al. Considerations in the evaluation of surrogate endpoints in clinical trials: summary of a National Institutes of Health workshop. Control // Clin. Trials.— 2001.— Vol. 22 (5)— P. 485–502.
23. Dowd J.B., Zajacova A. Does self-rated health mean the same thing across socioeconomic groups? Evidence from biomarker data // Ann. Epidemiol. 2010.— Vol. 20 (10)— P. 743–749.
24. Kekes E. Успіхи лікування хворих на артеріальну гіпертензію та дисліпідемію фіксованою комбінацією аторвастин/амлодіпін // Укр. мед. часопис.— 2014.— № 2 (100)— С. 123–128.
25. La Baer J. So, you want to look for biomarkers // J. Proteome Res.— 2005.— Vol. 4 (4)— P. 1053–1059.
26. Manolio T. Novel risk markers and clinical practice // N. Engl. J. Med.— 2003.— Vol. 349 (17)— P. 1587–1589.
27. Prentice R.L. Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria // Stat. Med.— Vol. 8 (4)— P. 431–440.
28. Vasani R.S. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations // Circulation.— 2006.— Vol. 113 (19)— P. 2335–2362.
29. Vogel R.A. Measurement of endothelial function by brachial artery flow-mediated vasodilatation // Am. J. Cardiol.— 2001.— Vol. 88 (2A)— P. 31E–34E.

П.Р. Герич, Р.И. Яцишин

ГВУЗ «Івано-Франківський національний медичинський університет»

## Клиническое и прогностическое значение биологических маркеров в диагностике угрозы дестабилизации сопроводительной ишемической болезни сердца при хронической обструктивной болезни легких

**Цель работы** — изучение роли отдельных биохимических и иммунологических показателей крови как антецедентных и диагностических биологических маркеров сердечно-сосудистого риска у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

**Материалы и методы.** У 72 больных ХОБЛ III степени тяжести проанализированы показатели уровней диагностических и антецедентных биологических маркеров (плазменная концентрация общего холестерина (ОХС), триглицеридов, липопротеидов высокой, низкой и очень низкой плотности, иммуноглобулинов крови, С-реактивного белка (С-РБ) и  $\alpha_2$ -макроглобулина), которые использовались нами в качестве первичных точек оценки риска, тяжести и прогноза угрозы дестабилизации сопроводительной ишемической болезни сердца (ИБС).

**Результаты и обсуждение.** По данным анализа липидограммы сыворотки крови у пациентов с обострением ХОБЛ III степени тяжести установлено отличие почти всех показателей в разных исследуемых группах, что находило объяснение в дальнейших результатах исследований. Так, показатели ОХС у больных с сочетанной кардио-респираторной патологией были достоверно больше по сравнению с группой контроля.

**Выводы.** Установлено, что повышение уровня общего холестерина до  $(5,34 \pm 0,19)$  и более, липопротеидов низкой плотности — до  $(3,32 \pm 0,14)$  ммоль/л и более, липопротеидов очень низкой плотности — до  $(0,96 \pm 0,03)$  ммоль/л и более, триглицеридов — до  $(2,21 \pm 0,13)$  ммоль/л и более, коэффициента атерогенности — до  $(4,45 \pm 0,18)$  и более, С-РБ — в 1,67 раза, или до  $(4,85 \pm 0,42)$  мг/л и более,  $\alpha_2$ -макроглобулина — в 2,16 раза, или до  $(1,32 \pm 0,27)$  мг/л и более, IgM — в 1,49 раза, или до  $(2,89 \pm 0,11)$  мг/л и более и снижение уровней липопротеидов высокой плотности до  $(0,98 \pm 0,04)$  ммоль/л и менее, IgA — в 1,49 раза, или до  $(1,32 \pm 0,27)$  мг/л и менее и IgG — в 1,59 раза, или до  $(9,30 \pm 0,28)$  мг/л и менее могут быть определены как антецедентные и диагностические маркеры неблагоприятного течения коморбидной ишемической болезни сердца у больных с хронической обструктивной болезнью легких III степени.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, коморбидная ишемическая болезнь сердца, биомаркеры кардиореспираторной патологии.

P.R. Gerych, R.I. Yatsyshyn  
Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

## Clinical and prognostic significance of biological markers in the diagnosis of the accompanying threat of destabilization of coronary heart disease in chronic obstructive pulmonary disease

**Objective** — to study the role of specific biochemical and immunological parameters in blood as diagnostic biological markers of cardiovascular risk in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

**Materials and methods.** In 72 patients with COPD III it was analyzed levels of diagnostic biological markers (plasma concentrations of total cholesterol, triglycerides, high, low and very low density lipoproteins, immunoglobulins, blood C-reactive protein (CRP) and  $\alpha_2$ -macroglobulin), which were used as a primary points of risk assessment, the severity and prognosis of coronary artery disease accompanying threat of destabilization.

**Results and discussion.** According to the serum lipids analysis in patients with exacerbation of COPD III difference was found for almost all indicators in the different study groups that found further explanation in the research results. Thus, total cholesterol rates in patients with combined cardiorespiratory pathology were significantly higher compared with the control group.

**Conclusions.** It was established that increasing levels of total cholesterol to  $(5.34 \pm 0.19)$  and more to low-density lipoprotein  $(3.32 \pm 0.14)$  mmol/l and more, very lipoprotein peak density to  $(0.96 \pm 0.03)$  mmol/l and more to triglycerides  $(2.21 \pm 0.13)$  mmol/l or more, to atherogenic factor  $(4.45 \pm 0.18)$  and higher C-reactive protein in 1.67 times to  $(4.85 \pm 0.42)$  mg/l and more,  $\alpha_2$ -macroglobulin in time to 2.16  $(1.32 \pm 0.27)$  mg/l and more, IgM in time to 1,49  $(2.89 \pm 0.11)$  mg/l and more and lower levels of peak density lipoprotein to  $(0.98 \pm 0.04)$  mmol/l and less decrease in IgA levels to 1,49 times  $(1.32 \pm 0.27)$  mmol/l or less and decrease in IgG 1.59 times to  $(9.30 \pm 0.28)$  mg/l or less may be defined as antecedent and diagnostic markers unfavorable co morbid coronary artery disease in patients with acute exacerbation of COPD III severity.

**Key words:** COPD, co morbid coronary artery disease, biomarkers cardiorespiratory disease.

---

### Контактна інформація:

Герич Петро Романович, доц. кафедри внутрішньої медицини № 1, клінічної імунології та алергології імені акад. Є.М. Нейка  
76008, м. Івано-Франківськ, вул. Федьковича, 91  
Тел. (0342) 52-81-71  
E-mail: gerychpetro@rambler.ru

Стаття надійшла до редакції 23 вересня 2015 р.