

2004. – Vol. 279, №33. – P. 34227-34239.

12. Сывороточное содержание растворимых дифференцировочных антигенов при разном цитогенетическом статусе больных хроническим миелолейкозом / Е.А. Гостюкова, Н.Б. Преснякова, Н.А. Добротина [и др.] // Вестник Нижегород. универ. им. Н.И. Лобачевского. – 2008. – №5. – С.89-95.

Перехрестенко Т.П., Гордиенко А.И., Третяк Н.Н., Шорон Е.В.
Экспрессия апоптоз-ассоциированных маркеров у больных хронической миелоидной лейкемией с разным ответом на терапию ингибиторами тирозинкиназы

Резюме. В работе представлены данные собственных исследований по определению особенностей экспрессии апоптоз-ассоциированных маркеров внутриклеточного протоонкогена Bcl-2, антигена CD95 гемопоэтическими клетками костного мозга (КМ) и периферической крови (ПК) у больных хронической миелоидной лейкемией (ХМЛ) с различным ответом на терапию ингибиторами тирозинкиназы (ТКИ). Цитофлуориметрические исследования проводили на проточном лазерном цитометре FACScan (Becton Dickinson, США). У пациентов, резистентных к терапии ТКИ, по сравнению с больными с оптимальным ответом при проведении данного исследования не выявлено статистически значимых изменений экспрессии апоптоз-ассоциированного маркера CD95 на гемопоэтических клетках ПК и КМ, а лишь тенденцию к уменьшению его экспрессии у больных с неудовлетворительным ответом на лечение. При изучении экспрессии внутриклеточного протоонкогена Bcl-2 на гемопоэтических клетках больных ХМЛ, получавших лечение ТКИ, было установлено статистически значимое повышение экспрессии протоонкогена Bcl-2 гемопоэтическими клетками КМ в группе больных с резистентностью к терапии по сравнению с пациентами, которые имели оптимальный ответ. Таким образом, нарушение апоптоза у больных ХМЛ происходит за счет увеличения гемопоэтическими клетками экспрессии антиапоптотического

протоонкогена Bcl-2, который может участвовать в механизмах резистентности опухолевых клеток больных ХМЛ к действию ТКИ.

Ключевые слова: хроническая миелоидная лейкемия, ингибиторы тирозинкиназы, апоптоз, Bcl-2, CD 95.

T.P.Perekhrestenko, A.I.Hordiienko, N.M.Tretiak, Ye.V.Shorop
Expression of Apoptosis-Associated Markers in Patients with Chronic Myeloid Leukemia with Different Response to Tyrosine Kinase Inhibitors Therapy

Summary. The paper presents the data of our research determining the expression peculiarities of apoptosis-associated markers of intracellular proto-oncogene Bcl-2 and antigen CD95 by hemopoietic cells in bone marrow and peripheral blood in patients with chronic myeloid leukemia (CML) with different response to tyrosine kinase inhibitors (TKI) therapy. Cytofluorometric research was conducted on the laser flow cytometer FACScan (Becton Dickinson, USA). In patients with resistance to TKI therapy, compared with the patients, who had optimal response, statistically significant changes in expression of apoptosis-associated marker CD95 on hemopoietic cells of PB nad BM were not found, but only a tendency to decrease its expression in patients with unsatisfactory response to the treatment. When studying the expression of intracellular proto-oncogene Bcl-2 on the hemopoietic cells of patients with CML, having underwent TKI therapy, there has been found a statistically significant increase in the expression of proto-oncogene Bcl-2 by hemopoietic cells of BM in patients resistant to the therapy compared to the patients who had optimal response. Thus, disruption of apoptosis in CML patients occurs due to increase expression of Bcl-2, which can be involved in resistance mechanisms of tumor cells in patients suffering from CML before the TKI therapy.

Keywords: chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors, apoptosis, Bcl-2, CD95.

Надійшла 10.06.2013 року.

УДК 616.24-002-007.272-036.1-085

Перцева Т.О., Конопкіна Л.І., Басіна Б.О.

Особливості змін рівнів маркерів системного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень на тлі тривалої адекватної медикаментозної терапії

ВНДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Резюме. Системне запалення є однією з ланок патогенезу хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ). На сьогодні продемонстрована роль різних маркерів системного запалення у прогресуванні захворювання та при його інфекційному загостренні. Нами була доведена висока діагностична значущість С-реактивного білку (С-РБ), фібриногену, матриксних металопротеїназ-2 та -9 (ММП-2, ММП-9) та гіалуронової кислоти. Показано, що у хворих на ХОЗЛ, як при тяжкому перебігу (III та IV стадії), так і при нетяжкому перебігу захворювання (I та II стадії) у стабільну фазу, але за умов неадекватного лікування, виникає активація процесів системного запалення, котра характеризується підвищенням плазматичних рівнів вищезазначених маркерів. При нетяжкому перебігу ХОЗЛ прийом хворими адекватної медикаментозної терапії призводить до нормалізації показників системного запалення у більш короткий термін, тоді як при тяжкому перебігу захворювання нормалізація показників на тлі адекватної терапії відбувається у більш віддалений період. Визначення рівнів С-РБ, фібриногену, гіалуронової кислоти, ММП-2 та -9 можна застосовувати у якості параметрів для додаткової оцінки клінічної стабільності хворих на етапах їх довготривалого спостереження.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, системне запалення, маркери, медикаментозна терапія, тривале спостереження.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень. Враховуючи те, що ХОЗЛ – це невинно прогресуюче захворювання [3, 5] і при первинному обстеженні хворого лікарю

не завжди вдається отримати повну інформацію, на підставі якої можна спрогнозувати подальший перебіг захворювання (покращення стану, стабілізація його чи неухильне погіршення), особливу увагу, на наш погляд, слід приділити динаміці змін рівнів маркерів системного запалення на етапах довготривалого адекватного (згідно зі стадією захворювання) лікування пацієнтів, аби отримати додаткову інформацію про стабільність стану хворого та адекватність реагування його організму на медикаментозну терапію [6, 9].

Згідно з літературними даними, додатковим критерієм ефективності адекватної довготривалої медикаментозної терапії у хворих на ХОЗЛ може бути позитивна динаміка рівнів маркерів системного запалення [11, 12]. З іншого боку, нестабільність параметрів у кожного конкретного пацієнта може свідчити про прогностично несприятливий перебіг захворювання з можливістю обтяження його у подальшому.

Особлива увага останнього часу приділяється визначенню діагностичної, рідше – прогностичної значущості таких показників, як С-реактивний білок (С-РБ), фібриноген, матриксні металопротеїнази (ММП) тощо. Втім, майже відсутня інформація стосовно таких питань: а) чи будуть рівні цих маркерів стабільними на етапах довготривалого спостереження хворих на тлі адекватної терапії згідно із стадією захворювання; б) чи можуть рівні цих маркерів при клінічно стабільному перебігу захворювання періодично

Таблиця 1. Рівні С-РБ у плазмі крові хворих на ХОЗЛ на етапах їх довготривалого спостереження та у контрольній групі

Групи та підгрупи обстежених	С-РБ, мг/л				p
	візит 1	візит 2	візит 3	візит 4	
основна група (n=50)	9,2±0,91	7,8±0,55	7,1±0,43	6,4±0,34	$p_{в1-к}=0,002$ $p_{в2-к}=0,008$ $p_{в3-к}=0,051$ $p_{в4-к}=0,618$
підгрупа 1д (n=23)	8,1±0,81	6,6±0,24	6,2±0,21	5,9±0,49	$p_{в1-к}=0,033$ $p_{в2-к}=0,125$ $p_{в3-к}=0,388$ $p_{в4-к}=0,911$
підгрупа 2д (n=27)	10,2±1,54	8,8±0,98	7,9±0,76	6,8±0,48	$p_{в1-к}=0,016$ $p_{в2-к}=0,016$ $p_{в3-к}=0,037$ $p_{в4-к}=0,272$
контрольна група (n=13)	6,25±0,14				

Примітки: 1. к – контрольна група; 2. в – візит; 3. 1д, 2д – відповідні підгрупи хворих; 4. p – достовірність різниці середніх за критерієм Ст'юдента

значущо відхилялись від рівнів, характерних для стабільної фази, і якщо «так», то з чим це найбільш імовірно може бути пов'язаним; в) чи може динаміка змін рівнів маркерів системного запалення бути додатковим критерієм щодо прогнозування перебігу захворювання у подальшому?

Саме тому метою нашої роботи стало визначення діагностичної та прогностичної значущості рівнів маркерів системного запалення (С-РБ, фібриноген, гіалуринової кислоти, ММП-2 та ММП-9) при оцінці адекватності медикаментозної терапії хворих на ХОЗЛ на етапах їх довготривалої медичної реабілітації.

Матеріал і методи дослідження

Нами було обстежено 50 хворих на ХОЗЛ, які склали основну групу, чотириразово: під час первинного обстеження (візит 1, на якому була скоригована медикаментозна терапія хворих згідно зі стадією захворювання, оскільки жоден з пацієнтів на цьому етапі спостереження не отримував адекватної терапії або за фармакологічною групою препаратів/препаратів, або за їх дозою), через 3 місяці після початку спостереження на тлі адекватної терапії (візит 2), через 6 місяців (візит 3) та через 12 місяців (візит 4). Залежно від стадії захворювання хворі були розподілені на 2 підгрупи: підгрупа 1д – 23 хворих на ХОЗЛ I та II стадій (вік – 60,4±0,94 років, чоловіків – 21 (96,8%), жінок – 2 (3,2%)), підгрупа 2д – 27 хворих на ХОЗЛ III та IV стадій (вік – 66,5±0,71 років, чоловіків – 24 (88,8%), жінок – 3 (11,2%)). Контрольну групу для визначення рівнів МП-2 та -9 склали 26 практично здорових осіб (вік – 58,9±1,71 років, чоловіків – 18 (69,3%), жінок – 8 (30,7%)), 13 з яких склали контрольну групу для визначення рівнів С-РБ, фібриногену та гіалуринової кислоти. Формулювання клінічних діагнозів та призначення адекватної медикаментозної терапії проводилось згідно з рекомендаціями Наказу МОЗ України №128 від 19.03.2007 року [3].

Методи дослідження як при первинному обстеженні, так і при повторних візитах, включали оцінку об'єктивних даних, а також визначення плазмових рівнів С-РБ імунотурбодиметричним методом [10], ММП-2 та -9 за допомогою електрофорезу в поліакриламідному гелі [13], фібриногену методом Клаусс [1], гіалуринової кислоти модифікованим методом Голда [7]). Отримані дані порівнювались з первинними даними та з результатами контрольної групи.

Статистична обробка матеріалів досліджень проводилась з використанням методів біометричного аналізу, що реалізовані у пакетах програм EXCEL-2003 (№ 74017-641-9475201-57075) та STATISTICA 6.0 (№ 31415926535897) [2, 4].

Результати дослідження та їх обговорення

При первинному обстеженні хворих основної групи (візит 1) плазмовий рівень С-РБ у них був достовірно вищим за відповідний показник контрольної групи (табл. 1). Вже через 3 місяці адекватного лікування (на візиті 2) рівень С-

РБ знизився на 15,2%, порівняно з рівнем показника на візиті 1 ($p_{в2-в1}=0,000$ за критерієм Вілкоксона, де *v* – *visit*), а через рік – на 30,5% ($p_{в4-в1}=0,000$ за критерієм Вілкоксона), досягнувши рівня показника контрольної групи (див. табл. 1).

У підгрупах хворих спостерігалась аналогічна динаміка показника. При цьому рівень маркера поступово знижувався від візиту до візиту, 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), досягнувши 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), досягнувши рівня показника контрольної групи лише на візиті 4. Останнє свідчить про те, що якщо при нетяжкому перебігу ХОЗЛ (I, II стадії) адекватна медикаментозна терапія спроможна нормалізувати рівень С-РБ у досить короткий термін, то при тяжкому перебігу (III та IV стадії захворювання) – значно пізніше, втім і у цих хворих успіху також можна досягти, а отже й отримати оптимістичний прогноз щодо подальшого перебігу захворювання і у цієї категорії пацієнтів.

Отримані нами дані вказують на те, що для оцінки довготривалого прогнозу у конкретного хворого на ХОЗЛ необхідно не лише визначити плазмовий рівень такого маркера системного запалення, як С-РБ, при первинному обстеженні пацієнта, а й вивчити динаміку цього показника, принаймні, протягом одного року спостереження. Якщо протягом цього часу рівень маркера не буде значущо підвищуватись, прогноз щодо подальшого перебігу захворювання у пацієнта можна вважати сприятливим.

Плазмовий рівень фібриногену у хворих основної групи на візиті 1 не перевищував рівень показника контрольної групи, хоча і мав тенденцію до підвищення (табл. 2). Протягом одного року адекватного лікування він поступово зменшувався, знизившись на візиті 3, порівняно з візитом 1, на 6,5 % ($p_{в3-в1}=0,001$ за критерієм Вілкоксона), а на візиті 4, порівняно з візитом 1, – на 16,1 % ($p_{в4-в1}=0,000$ за критерієм Вілкоксона) (див. табл. 2).

У підгрупах хворих спостерігалась аналогічна динаміка рівня фібриногену. Втім, якщо при нетяжкому перебігу захворювання (у підгрупі 1д в цілому) плазмовий рівень цього маркера системного запалення 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), ставши навіть нижчим за показник у контрольній групі (див. табл. 2), то при тяжкому перебігу ХОЗЛ (у підгрупі 2д в цілому) він досяг рівня контролю лише через рік адекватного лікування ($p_{в4-в1}=0,050$ за критерієм Вілкоксона) (див. табл. 2).

Плазмовий рівень ММП-2 у хворих основної групи при

Таблиця 2. Рівні фібриногену у плазмі крові хворих на ХОЗЛ на етапах їх довготривалого спостереження та у контрольній групі

Групи та підгрупи обстежених	Фібриноген, г/л				p
	візит 1	візит 2	візит 3	візит 4	
основна група (n=50)	3,1±0,10	3,0±0,09	2,9±0,09	2,6±0,09	$p_{в1-к}=0,091$ $p_{в2-к}=0,425$ $p_{в3-к}=0,477$ $p_{в4-к}=0,263$
підгрупа 1д (n=23)	3,1±0,14	2,8±0,11	2,9±0,15	2,4±0,11	$p_{в1-к}=0,134$ $p_{в2-к}=0,991$ $p_{в3-к}=0,705$ $p_{в4-к}=0,044$
підгрупа 2д (n=27)	3,2±0,15	3,1±0,14	3,0±0,12	2,8±0,14	$p_{в1-к}=0,127$ $p_{в2-к}=0,194$ $p_{в3-к}=0,383$ $p_{в4-к}=0,841$
контрольна група (n=13)	2,85±0,17				

Примітки: 1. к – контрольна група; 2. в – візит; 3. 1д, 2д – відповідні підгрупи хворих; 4. p – достовірність різниці середніх за критерієм Ст'юдента

Таблиця 3. Рівні ММП-2 у плазмі крові хворих на ХОЗЛ на етапах їх довготривалого спостереження та у контрольній групі

Групи та підгрупи обстежених	ММП-2, ум. од.				р
	візит 1	візит 2	візит 3	візит 4	
основна група (n=50)	131,5±6,58	126,3±5,28	125,1±3,99	100,0±2,96	$p_{в1-к}=0,000$ $p_{в2-к}=0,000$ $p_{в3-к}=0,000$ $p_{в4-к}=0,127$
підгрупа 1д (n=23)	127,6±10,1	136,5±6,02	120,6±4,78	95,5±3,08	$p_{в1-к}=0,003$ $p_{в2-к}=0,000$ $p_{в3-к}=0,000$ $p_{в4-к}=0,510$
підгрупа 2д (n=27)	134,8±8,84	129,2±5,32	128,8±6,17	103,7±4,75	$p_{в1-к}=0,000$ $p_{в2-к}=0,000$ $p_{в3-к}=0,000$ $p_{в4-к}=0,070$
контрольна група (n=26)	92,5±4,1				

Примітки: 1. к – контрольна група; 2. в – візит; 3. 1д, 2д – відповідні підгрупи хворих; 4. р – достовірність різниці середніх за критерієм Ст'юдента

первинному їх обстеженні був статистично достовірно вищим, ніж у осіб контрольної групи (табл. 3). Через 3 місяці адекватного лікування рівень показника дещо знизився, утримувався на цьому рівні до півроку, а через рік знизився

підгрупи 2д – $p_{в2-в1}=0,112$; $p_{в3-в2}=0,248$; $p_{в4-в3}=0,000$; $p_{в4-в1}=0,001$ за критерієм Вілкоксона.

Плазмовий рівень гіалуронової кислоти в основній групі хворих на ХОЗЛ на етапі первинного обстеження пацієнтів був майже вдвічі вищим, ніж у контрольній групі (табл. 5). Поступово від одного етапу спостереження хворих до іншого рівень показника неухильно знижувався ($p_{в2-в1}=0,000$; $p_{в3-в2}=0,000$; $p_{в4-в3}=0,001$; $p_{в4-в1}=0,000$ за критерієм Вілкоксона), та лише через рік адекватного лікування досяг рівня контрольної групи (див. табл. 5).

У підгрупах хворих динаміка показника була аналогічною (див. табл. 5.5), при цьому для підгрупи 1д статистичні параметри становили $p_{в2-в1}=0,002$; $p_{в3-в2}=0,000$; $p_{в4-в3}=0,001$; $p_{в4-в1}=0,000$ за критерієм Вілкоксона, а для підгрупи 2д – $p_{в2-в1}=0,000$; $p_{в3-в2}=0,004$; $p_{в4-в3}=0,000$; $p_{в4-в1}=0,000$ за критерієм Вілкоксона.

Таким чином, як показали отримані нами дані, на відміну від такого маркера системного запалення, як С-РБ, котрий досить швидко реагує на адекватність отримуваної терапії, рівні ММП-2, ММП-9 та гіалуронової кислоти у хворих на ХОЗЛ нормалізуються лише при довготривалому адекватному їх лікуванні згідно зі стадією захворювання.

Таблиця 4. Рівні ММП-9 у плазмі крові хворих на ХОЗЛ на етапах їх довготривалого спостереження та у контрольній групі

Групи та підгрупи обстежених	ММП-9, ум. од.				р
	візит 1	візит 2	візит 3	візит 4	
основна група (n=50)	171,1±13,1	143,0±7,74	138,4±8,36	109,5±3,20	$p_{в1-к}=0,000$ $p_{в2-к}=0,000$ $p_{в3-к}=0,001$ $p_{в4-к}=0,318$
підгрупа 1д (n=23)	175,8±19,1	154,0±12,1	130,7±8,90	110,6±4,86	$p_{в1-к}=0,001$ $p_{в2-к}=0,001$ $p_{в3-к}=0,012$ $p_{в4-к}=0,307$
підгрупа 2д (n=27)	167,1±18,1	140,8±8,74	145,1±13,7	108,5±4,33	$p_{в1-к}=0,002$ $p_{в2-к}=0,001$ $p_{в3-к}=0,008$ $p_{в4-к}=0,440$
контрольна група (n=26)	103,1±5,5				

Примітки: 1. к – контрольна група; 2. в – візит; 3. 1д, 2д – відповідні підгрупи хворих; 4. р – достовірність різниці середніх за критерієм Ст'юдента

значущо ($p_{в2-в1}=0,341$; $p_{в3-в2}=0,010$; $p_{в4-в3}=0,001$; $p_{в4-в1}=0,000$ за критерієм Вілкоксона) та досяг рівня контрольної групи (див. табл. 3).

У підгрупах хворих динаміка рівня ММП-2 в цілому була аналогічною (див. табл. 3), при цьому для підгрупи 1д статистичні параметри становили $p_{в2-в1}=0,963$; $p_{в3-в2}=0,013$; $p_{в4-в3}=0,000$; $p_{в4-в1}=0,002$ за критерієм Вілкоксона, а для підгрупи 2д – $p_{в2-в1}=0,229$; $p_{в3-в2}=0,291$; $p_{в4-в3}=0,000$; $p_{в4-в1}=0,000$ за критерієм Вілкоксона.

Плазмовий рівень ММП-9 у хворих основної групи при первинному їх обстеженні, аналогічно рівню ММП-2, був значущо вищим, ніж у осіб контрольної групи – майже на 70% (табл. 4). Поступово від одного візиту до іншого рівень показника неухильно знижувався ($p_{в2-в1}=0,007$; $p_{в3-в2}=0,012$; $p_{в4-в3}=0,001$; $p_{в4-в1}=0,000$ за критерієм Вілкоксона), та лише через рік адекватного лікування досяг рівня контрольної групи (див. табл. 4).

У підгрупах хворих динаміка рівня ММП-9 була такою ж, як і в основній групі (див. табл. 4), при цьому для підгрупи 1д статистичні параметри становили $p_{в2-в1}=0,036$; $p_{в3-в2}=0,016$; $p_{в4-в3}=0,009$; $p_{в4-в1}=0,001$ за критерієм Вілкоксона, а для

Висновки

1. У хворих на ХОЗЛ, як при тяжкому перебігу (III, IV стадії), так і при нетяжкому перебігу захворювання (I, II стадії), у стабільну фазу, але за умов неадекватного лікування, виникає активація процесів системного запалення, котра характеризується підвищенням плазмових рівнів таких маркерів, як С-РБ, фібриноген, ММП-2 та -9, гіалуронова кислота.

2. На тлі адекватного (згідно зі стадією захворювання) медикаментозного лікування рівні маркерів системного запалення поступово нормалізуються; при цьому «найшвидшим реагентом» є С-РБ, більш повільно реагують такі маркери, як ММП-2, ММП-9 та гіалуронова кислота.

3. Діагностична значущість плазмового рівня фібриногену полягає лише у динамічності його змін на етапах спостереження хворих на ХОЗЛ.

4. При нетяжкому перебігу ХОЗЛ прийом хворими адекватної медикаментозної терапії призводить до нормалізації показників системного запалення у більш коротких термін, тоді як при тяжкому перебігу захворювання нормалізація показників на тлі адекватної терапії відбу-

Таблиця 5. Рівні гіалуронової кислоти у плазмі крові хворих на ХОЗЛ на етапах їх довготривалого спостереження та у контрольній групі

Групи та підгрупи обстежених	Гіалуронова кислота, мг/мл				р
	візит 1	візит 2	візит 3	візит 4	
основна група (n=50)	0,28±0,01	0,23±0,01	0,20±0,01	0,13±0,01	$p_{в1-к}=0,000$ $p_{в2-к}=0,001$ $p_{в3-к}=0,036$ $p_{в4-к}=0,388$
підгрупа 1д (n=23)	0,29±0,01	0,25±0,01	0,21±0,01	0,13±0,01	$p_{в1-к}=0,000$ $p_{в2-к}=0,000$ $p_{в3-к}=0,001$ $p_{в4-к}=0,436$
підгрупа 2д (n=27)	0,27±0,01	0,22±0,01	0,20±0,01	0,13±0,01	$p_{в1-к}=0,000$ $p_{в2-к}=0,007$ $p_{в3-к}=0,039$ $p_{в4-к}=0,415$
контрольна група (n=13)	0,15±0,02				

Примітки: 1. к – контрольна група; 2. в – візит; 3. 1д, 2д – відповідні підгрупи хворих; 4. р – достовірність різниці середніх за критерієм Ст'юдента

вається у більш віддалений період.

5. Визначення рівнів маркерів системного запалення (С-РБ, фібриногену, ММП-2 та -9, гіалуронової кислоти) можна застосовувати у якості параметрів для додаткової оцінки клінічної стабільності хворих на етапах їх довготривалого спостереження.

Література

1. Купер, Д. Фибринолиз [Текст] / Д. Купер, А. Дуглас. – 1991. – С.105–108.
2. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel [Текст] / С. Н. Лапач, А. В. Губенко, П. Н. Бабич. – К. : Моррион, 2000. – 320 с. – ISBN 966-7632-16-4. МедиаСфера, 2002. – 312 с.
3. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ппульмонологія» [Текст] : Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. – Київ, 2007. – 146 с.
4. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA [Текст] / О. Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2002. – 312 с.
5. Фещенко, Ю. І. Хронічні обструктивні захворювання легень: проблемні питання [Текст] / Ю. І. Фещенко // Нова медицина. – 2005. – № 1. – С. 18–20.
6. Хроническое обструктивное заболевание легких: можно ли предотвратить проблему? [Текст] / Ю. И Фещенко, Л. А. Яшина, Н. Г. Горovenko [и др.] // Здоров'я України. – 2006. – № 11–12. – С. 17–19.
7. Allegra, L. Hyaluronic acid: perspectives in lung diseases [Text] / L. Allegra, S. Della Patrona, G. Pettrigni // Handbook of Experimental Pharmacology Journal. – 2012. – Vol. 207. – P. 385–401.
8. American Thoracic Society / European Respiratory Society Statement on Pulmonary Rehabilitation [Text] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2006. – Vol. 173. – P. 1390–1420.
9. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop Summary [Text] / R. A. Pauwels, A. S. Buist, P. M. A. Carverley [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2001. – Vol. 163. – P. 1256–1276.
10. Larrea, L. Determination of C-reactive protein by an improved turbidimetric assay on Boehringer Mannheim. Hitachi analysis systems. / L. Borque de Larrea // Klin. Lab. – 1993. – Vol. 39. – P. 55–62.
11. Stockley, R. A. Progression of chronic obstructive pulmonary disease: impact of inflammation, comorbidities and therapeutic intervention [Text] / R. A. Stockley // Current Medical Research and Opinion. – 2009. – Vol. 5. – P. 1235–1245.
12. Vestbo, J. Systemic inflammation and progression of COPD [Text] / J. Vestbo // Thorax. – Vol. 6. – P. 469–470.
13. Vu, T. H. Matrix metalloproteinases: effectors of development and normal physiology [Text] / T. H. Vu // Genes & Development. – 2000. – Vol. 14. – P. 2123–2133.

Перцева Т.А., Конопкіна Л.І., Басина Б.А.

Особенности изменений уровней маркеров системного воспаления у больных хроническим обструктивным заболеванием легких на фоне длительной адекватной медикаментозной терапии

Резюме. Системное воспаление является одним из звеньев патогенеза хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ). На сегодня продемонстрирована роль различных маркеров системного воспаления в прогрессировании заболевания и при его инфекционном обострении. Нами была доказана высокая диагностическая значимость С-реактивного белка (С-РБ), фибриногена, матриксных металлопротеиназ-2 и -9 (ММП-2, ММП-9) и гиалуронової кислоти. Показано, что у больных ХОЗЛ, как при тяжелом течении (III и IV стадии), так и при нетяжелом течении заболевания (I и II стадии) в стабильную фазу, но в условиях неадекватного лечения, возникает активация процессов системного воспаления, которая характеризуется повышением плазменных уровней вышеупомянутых маркеров. При нетяжелом течении ХОЗЛ прием больными адекватной медикаментозной терапии приводит к нормализации показателей системного воспаления в более короткий срок, тогда как при тяжелом течении заболевания нормализация показателей на фоне адекватной терапии происходит в более отдаленный период. Определение уровней С-РБ, фибриногена, гиалуронової кислоти, ММП-2 и -9 можно применять в качестве параметров для дополнительной оценки клинической стабильности больных на этапах длительного наблюдения.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, системное воспаление, маркеры, медикаментозная терапия, длительное наблюдение.

T.O.Pertseva, L.I.Konopkina, B.O.Basina

Features of Systemic Inflammation Markers Change in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease During Long Adequate Drug Therapy

Summary: Systemic inflammation is one of the elements of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) pathogenesis. For today there has been demonstrated the role of various markers of systemic inflammation in progression and in infectious exacerbation of COPD. We have proved the high diagnostic significance of C-reactive protein (C-RP), fibrinogen, matrix metalloproteinase-2 and -9 (MMP-2, MMP-9) and hyaluronic acid. It has been shown that patients with COPD, both during the severe course (stages III and IV) and during the mild course of the disease (stages I and II) changing into a stable phase, but only under the conditions of inadequate treatment, there occurs systemic inflammation process activation characterized by the increase in plasma levels of the above mentioned markers. In the mild course of COPD receiving an adequate therapy by the patients leads to normalization of systemic inflammation in the short term, while in severe course - in a more long-term period. Determination of levels of C-RP levels, fibrinogen, hyaluronic acid, MMP-2 and -9 can be used as parameters for further evaluation of the clinical stability of patients with COPD during their long-term observation.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, systemic inflammation, markers, drug therapy, long-term observation.

Надійшла 17.06.2013 року.