

## КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

© Басіна Б. О.

УДК 616.24-007.272-002.17-036.1/.82-085

### ДИНАМІКА ДЕЯКИХ ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ТА ФІБРОЗУВАННЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ПРИ ТРИВАЛІЙ МЕДИЧНІЙ РЕАБІЛІТАЦІЇ\*

**Басіна Б. О.**

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія, м. Дніпропетровськ.

*Для ХОЗЛ характерны особенности нарушения проходимости дыхательных путей и паренхимы легких, сопровождающихся воспалительными ответами и реконструктивным фиброзированием. В качестве воспалительных маркеров при ХОЗЛ сегодня доказана высокая диагностическая значимость С-реактивного белка (С-РБ) и фибриногена (Ф). В качестве маркера фиброзирующего ремоделирования при ХОЗЛ последнее время изучается гиалуроновая кислота (ГК). Целью нашей работы было определить возможность нормализации показателей персистирующего хронического системного воспаления (С-РБ, Ф) и фиброзирования (ГК) у больных с ХОЗЛ при длительном (в течение одного года) адекватном лечении в соответствии со стадией заболевания. Анализ полученных результатов показал, что при неадекватном стадии медикаментозном лечении больных с ХОЗЛ выраженность у них хронического системного воспаления, особенно по уровню С-РБ, более существенная и значимая у лиц с тяжелой бронхиальной обструкцией. У всех больных с ХОЗЛ, независимо от стадии заболевания, происходит также усиление процессов фиброзирования, что отражается значительным повышением уровня ГК. Также обнаружено, что длительная (в течение одного года) адекватная медикаментозная терапия больных с ХОЗЛ приводит к нормализации у них как показателей системного воспаления (С-РБ, Ф), так и показателя фиброзирования (ГК), что свидетельствует о реальной возможности стабилизации патологических изменений в этой категории больных и замедление процессов формирования необратимых проявлений бронхообструкции.*

Ключевые слова: системное воспаление, фиброзирование, хроническое обструктивное заболевание легких

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) сьогодні – одна з найбільш серйозних медико-соціальних проблем як в нашій країні, так і у всьому світі [6]. Переконливо доведено, що при ХОЗЛ не буває ізольованого морфо-функціонального ураження великих, дрібних бронхів або паренхіми легень [5]. Для цього захворювання характерні особливості порушення прохідності дихальних шляхів, що супроводжуються запальними відповідями та реконструктивним фіброзуванням [1]. Сучасна медицина дозволяє вивчати ці процеси за допомогою визначення плазмових рівнів різних біомаркерів [14].

В якості запальних маркерів при ХОЗЛ сьогодні доведена висока діагностична значущість С-реактивного білка (С-РБ) та фібриногену (Ф). Рівень С-РБ при загостренні ХОЗЛ у плазмі крові хворих швидко зростає та може досягти 40–200 мг/л (при загально визнаному нормальному показнику – до 10 мг/л) [16, 19]. Фібриноген при ХОЗЛ також служить білком гострої фази запалення, що підсилює прозапальні ефекти інших факторів [1, 2].

В якості маркера фіброзуючого ремоделювання при ХОЗЛ останнім часом вивчається гіалуронова кислота (ГК) [7, 10].

ГК (гіалуронат, гіалуронан) – глікозаміноглікан, що входить до складу сполучної, епітеліальної і нервової тканин; він є одним з основних компонентів позаклітинного матриксу, міститься у багатьох біологічних рідинах (слині, синовіальної рідині та ін.) [17]. Назва «ГК» цій речовині була дана у 1934 р. К. Мейєром (K. Meyer) та Дж. Палмером (J. W. Palmer), які вперше виділили її із склоподібного тіла ока. Пізніше з'ясувалось, що внаслідок свого високого вмісту у позаклітинному матриксі, ГК відіграє важливу роль в гідродинаміці тканин, процесах міграції та проліферації клітин [13].

Значна кількість ГК знайдена також у бронхах та легенях [8], а порушення вмісту ГК як компоненту позаклітинного матриксу може бути ланкою в патогенезу ХОЗЛ [12] та призводити до розвитку фіброзуючих змін легень і бронхів [20].

У зв'язку з вищезазначеним метою нашої роботи було визначити можливість нормалізації показників персистуючого хронічного системного запалення (С-РБ, Ф) та фіброзування (ГК) у хворих на ХОЗЛ при довготривалому (протягом одного року) адекватному лікуванні згідно із стадією захворювання.

\* Цитування при атестації кадрів: Басіна Б. О. Динаміка деяких показників системного запалення та фіброзування у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень при тривалій медичній реабілітації // Проблеми екології і медицини. – 2013. – Т. 17, № 1-2. – С. 37–39.

**Матеріали та методи досліджень**

Нами було проведено проспективне обстеження 50 хворих на ХОЗЛ (чоловіків – 46 (92,0%), жінок – 4 (8,0%); середній вік – 62,5±1,80 роки), які до включення у дослідження приймали неадекватну планову терапію згідно із стадією захворювання (не приймали постійно бронходилататори або приймали їх у неадекватних дозах, хворі з тяжкою бронхообструкцією постійно планово не приймали інгаляційні глюкокортикостероїди). У залежності від стадії захворювання обстежені були розподілені на дві підгрупи: 1 – 15 осіб (середній вік – 60,9±2,29 років) з II стадією ХОЗЛ (ОФВ<sub>1</sub> – 70,1±2,33% належної величини); 2 – 35 осіб (середній вік – 64,9±1,10 років) з III стадією ХОЗЛ (ОФВ<sub>1</sub> – 36,6±1,85% належної величини).

На першому етапі усім хворим були проведені клініко-функціональні обстеження, визначені рівні С-РБ, Ф та ГК, а також скоригована медикаментозна терапія згідно із стадією захворювання. Повторно усі хворі були обстежені через один рік адекватного медикаментозного лікування.

Формулювання клінічних діагнозів ХОЗЛ проводили згідно з рекомендаціями Наказу МОЗ України №128 від 19.03.2007 року [4].

Усі хворі були включені до дослідження у стабільну фазу патологічного процесу, у жодного з них не було клінічних ознак інфекційного загострення ХОЗЛ. Жоден хворий не був виключений із дослідження достроково з будь-яких причин.

Контрольну групу склали 13 практично здорових осіб (чоловіків – 9 (69,2%), жінок – 4 (30,8%); середній вік – 55,5±1,74 років).

Усі обстежені дали згоду на проведення клінічного дослідження.

Дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД) з характеристикою основних бронхообструктивних по-

казників (форсована життєва ємність легень (ФЖСЛ), об'єм форсованого видиху за 1 хвилину (ОФВ<sub>1</sub>)) проводили методом комп'ютерної спірометрії за допомогою апарату Master Screen Body/Diff («Jager», Німеччина). Постбронходилатційну пробу на зворотність бронхообструкції проводили з використанням 400 мкг сальбутамолу.

Рівень С-РБ визначали у плазмі крові хворих імунотурбидиметричним методом за допомогою автоматичного аналізатора «Cobas e411» (Roche Diagnostics GmbH) [9, 18,].

Рівень фібриногену визначався у цитратній плазмі модифікованим методом Clauss за допомогою автоматичного аналізатора «Cobas e411» (Roche Diagnostics GmbH) [1, 2].

Рівень ГК визначався у плазмі крові модифікованим методом Голда [11].

Статистична обробка матеріалів досліджень проводилась з використанням методів біометричного аналізу, що реалізовані в пакетах програм EXCEL-2003 (№74017-641-9475201-57075), STATISTICA 6.0 (№31415926535897) [3]. Різницю між порівнювальними величинами вважали достовірною при  $p < 0,05$ , тенденцію змін вказували у діапазоні  $0,05 < p < 0,10$ .

**Результати та їх обговорення**

Аналіз отриманих результатів показав, що на етапі включення до дослідження рівень С-РБ у хворих на ХОЗЛ в цілому по групі був на 49,8% вищим, ніж у осіб контрольної групи (табл. 1). При цьому якщо при II стадії захворювання показник мав лише тенденцію до підвищення, то при III стадії він був підвищеним статистично достовірно (на 61,7%) з високим ступенем достовірності.

*Таблиця 1  
Рівні показників системного запалення у хворих на ХОЗЛ на етапі включення до дослідження*

Групи та підгрупи обстежених	Показники		
	С-РБ (мг/л)	Ф (г/л)	ГК (мг/мл)
Хворі на ХОЗЛ, із них: II стадії	9,35±0,92	3,17±0,10	0,28±0,012
III стадії	7,57±0,72	3,01±0,16	0,31±0,023
Контрольна група	10,09±1,26	3,26±0,13	0,27±0,015
р	6,24±0,14	2,84±0,16	0,15±0,018
	$p_{x-k} < 0,001$ $p_{II-k} = 0,081$ $p_{III-k} < 0,01$ $p_{II-III} = 0,089$	$p_{x-k} = 0,085$ $p_{II-k} > 0,05$ $p_{III-k} < 0,05$ $p_{II-III} > 0,05$	$p_{x-k} < 0,001$ $p_{II-k} < 0,001$ $p_{III-k} < 0,001$ $p_{II-III} > 0,05$

Примітки: р – достовірність різниці між показниками груп та підгруп;  
х – хворі на ХОЗЛ в цілому по групі;  
II, III – стадії ХОЗЛ;  
к – група контролю.

Через рік адекватного медикаментозного лікування рівень С-РБ у хворих на ХОЗЛ в цілому по групі статистично достовірно знизився і досяг значення контрольної групи (табл. 2). У хворих з II стадією захворювання показник мав лише тенденцію до зниження, при цьому він теж досяг значень контролю; з огляду

на те, що до включення хворих у дослідження показник був підвищеним незначущо, навіть така його динаміка відображає в цілому позитивний результат. У хворих з III стадією ХОЗЛ рівень С-РБ в динаміці лікування знизився більш як на 30% і також досяг рівня контрольної групи.

*Таблиця 2  
Рівні показників системного запалення у хворих на ХОЗЛ через 1 рік адекватного лікування*

Групи та підгрупи обстежених	Показники		
	С-РБ (мг/л)	Ф (г/л)	ГК (мг/мл)
Хворі на ХОЗЛ, із них: II стадії	6,50±0,34 <sup>^</sup>	2,63±0,09 <sup>#</sup>	0,13±0,008 <sup>#</sup>
	6,28±0,70	2,33±0,13 <sup>^</sup>	0,14±0,019 <sup>#</sup>

III стадії	6,62±0,39*	2,78±0,11 <sup>^</sup>	0,13±0,009 <sup>#</sup>
Контрольна група	6,24±0,14	2,84±0,16	0,15±0,018
p	p <sub>x-k</sub> >0,05 p <sub>II-k</sub> >0,05 p <sub>III-k</sub> >0,05 p <sub>II-III</sub> >0,05	p <sub>x-k</sub> >0,05 p <sub>II-k</sub> <0,05 p <sub>III-k</sub> >0,05 p <sub>II-III</sub> <0,05	p <sub>x-k</sub> >0,05 p <sub>II-k</sub> >0,05 p <sub>III-k</sub> >0,05 p <sub>II-III</sub> >0,05

П р и м і т к и: p – достовірність різниці між показниками груп та підгруп;

x – хворі на ХОЗЛ в цілому по групі;

II, III – стадії ХОЗЛ;

k – група контролю;

\* – достовірність різниці (p<0,05) через 1 рік лікування порівняно з етапом включення у дослідження;

<sup>^</sup> – достовірність різниці (p<0,01) через 1 рік лікування порівняно з етапом включення у дослідження;

<sup>#</sup> – достовірність різниці (p<0,001) через 1 рік лікування порівняно з етапом включення у дослідження.

Рівень Ф у хворих на ХОЗЛ в цілому по групі на етапі включення їх у дослідження мав лише тенденцію до підвищення порівняно з рівнем у практично здорових осіб (див. табл. 1). При цьому якщо у хворих з II стадією захворювання показник не відрізнявся від показника контрольної групи, то у хворих з III стадією він був статистично достовірно вищим.

Через рік лікування рівень Ф як в цілому по групі, так і у підгрупі хворих з III стадією захворювання статистично достовірно знизився і досяг рівня групи контролю. У хворих же з II стадією ХОЗЛ він також знизився достовірно, але при цьому став навіть нижчим, ніж у здорових осіб (див. табл. 2).

Рівень ГК у хворих на ХОЗЛ (як в цілому по групі, так і у підгрупах щодо стадій захворювання) на етапі включення їх у дослідження був удвічі вищим, ніж у здорових осіб (див. табл. 1).

Через рік адекватного лікування рівні ГК і у групі, і у підгрупах хворих статистично достовірно знизились (практично удвічі) та досягли рівня контролю (див. табл. 2).

Таким чином, не дивлячись на те, що ХОЗЛ на сьогодні визнане захворюванням, для якого характерне персистуюче хронічне системне запалення, при тривалому адекватному медикаментозному лікуванні хворих можна досягти нормалізації багатьох показників запалення та стабілізації патологічного процесу.

### Висновки

1. При неадекватному згідно із стадією ХОЗЛ медикаментозному лікуванні хворих виразність у них хронічного системного запалення, особливо за рівнем С-РБ, досить суттєва та більш значуща у осіб з тяжкою бронхіальною обструкцією. У всіх хворих на ХОЗЛ, незалежно від стадії захворювання, відбувається також посилення процесів фіброзування, що відображається значним підвищенням рівня ГК.

2. Тривала (протягом одного року) адекватна медикаментозна терапія хворих на ХОЗЛ призводить до нормалізації у них як показників системного запалення (С-РБ, Ф), так і показника фіброзування (ГК), що свідчить про реальну можливість стабілізації патологічних змін у цієї категорії хворих та уповільнення процесів формування незворотних проявів бронхообструкції.

### Література

1. Кук, Н. Фибриноген как основной фактор риска в сердечно-сосудистых болезнях / Н. Кук, Д. Уббен. – 1990. – С. 444–451.
2. Купер, Д. Фибринолиз / Д. Купер, А. Дуглас. – 1991. – С. 105–108.
3. Лапач С.Н., Губенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: Морион, 2000. – 320 с.

4. Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія». – Київ, 2007. – 146 с.
5. Фещенко, Ю. И. Хронические обструктивные заболевания легких [Текст] / Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина, Н. Г. Горюченко. – К.: Морион, 2001. – 80 с.
6. Фещенко, Ю. И. Хроническое обструктивное заболевание легких – актуальная медико-социальная проблема [Текст] / Ю. И. Фещенко // Украинський пульмонологічний журнал. – 2011. – № 2. – С. 6–8.
7. Черняев, А. Л. Воспаление при хронической обструктивной болезни легких: молекулярные основы патогенеза [Текст] / А. Л. Черняев, М. В. Самсонова // Consilium Medicum. – 2008. – № 10. – С. 23–28.
8. Allegra, L. Hyaluronic acid: perspectives in lung diseases [Text] / L. Allegra, S. Della Patrona, G. Petrigli // Handbook of Experimental Pharmacology Journal. – 2012. – Vol. 207. – P. 385–401.
9. Borque de 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.
10. Cotran, R. S. Tissue repair: cellular growth, fibrosis and wound healing [Text] / R. S. Cotran // In: Robbins pathologic basis of disease. 6th ed. Ramzi
11. Gold, E. W. The quantitative spectrophotometric estimation of total sulfated glycosaminoglycan levels. Formation of soluble alcian blue complexes [Text] / E. W. Gold // Biochimica et Biophysica Acta. – 1981. – Vol. 3. P. 408–415.
12. Lyford, J. Hyaluronic acid dysregulation implicated in COPD, asthma [Text] / J. Lyford // European Respiratory Journal. – 2009. – Vol. 34. P. 616–628.
13. Meyer, K. The polysaccharide of the vitreous humor [Text] / K. Meyer, J. W. Palmer // Journal Biological Chemistry. – 1934. – Vol. 107. – P. 629–634.
14. Petrasova, J. P. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension [Text] / J. P. Petrasova et al. // Chest. – 2006. – Vol. 130 (2). – P. 326–333.
15. Postma, D. S. The many faces of airway inflammation: asthma and chronic obstructive pulmonary disease [Text] / D. S. Postma, O'Byrne // American Journal of Respiratory Critical Care Medicine. – 1999. – Vol. 159/ – P. 41.
16. Sethi, S. Inflammation in COPD: implications for management [Text] / S. Sethi, et al. // American Journal of Medicine. – 2012. – Vol. 125 – P. 1162–1170.
17. Stern, R. Hyaluronan catabolism: a new metabolic pathway [Text] / R. Stern // European Journal of Cell Biology. – 2004. – № 83. – P. 317–325.
18. Tietz, N. W. Fundamentals of Clinical Chemistry [Text] / N. W. Tietz. – Saunders, Philadelphia, 1987.
19. Valvi, D. Fibrinogen, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and outcomes in two United States cohorts [Text] / D. Valvi et al. // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – 2012. – Vol. 7. – P. 173–182.
20. Zhao, H.W. An increase in hyaluronan by lung fibroblasts: a biomarker for intensity and activity of interstitial pulmonary fibrosis? [Text] / H. W. Zhao, C. J. Lü, R. J. Yu // Respirology. – 1999. – Vol. 4. P. 131–138.

## **English version: DYNAMICS OF SOME MARKERS OF SYSTEMIC INFLAMMATION AND PULMONARY FIBROSIS AT PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE DURING LONG-TERM MEDICAL REHABILITATION\***

**Basina B.O.**

State Institution "Dnipropetrovs'k Medical Academy Ministry of Healthcare of Ukraine",  
Department of Faculty Therapy and Endocrinology Dnipropetrovs'k.

*COPD characteristics with violations of airway and lung parenchyma, accompanied by inflammatory responses and reconstructive pulmonary fibrosis. As inflammatory markers in COPD high diagnostic significance of C-reactive protein (CRP) and fibrinogen (F) demonstrated today. As a marker of fibrotic remodeling at COPD hyaluronic acid (HA) is studied recently. The aim of our study was to determine the possibility of normalization of persistent chronic systemic inflammation (CRP, F) and pulmonary fibrosis (HA) at patients with COPD during long-term (over one year) adequate treatment according to disease stage. Analysis of the results showed that the inadequate according to the stage of COPD medication of patients in the severity of their chronic systemic inflammation, especially in terms of CRP rather substantial and more significant in patients with severe bronchial obstruction. At all patients with COPD, regardless of the stage of the disease, there is also the strengthening of pulmonary fibrosis that displays with significant increasing of HA. It was also found that prolonged (over one year) adequate medical therapy of patients with COPD leads to normalization of both indicators of systemic inflammation (CRP, F) and marker of pulmonary fibrosis (HA), which indicates the real possibility of stabilization of pathological changes in these patients and slower formation of irreversible manifestations of bronchial obstruction.*

Key words: systemic inflammation, pulmonary fibrosis, chronic obstructive pulmonary disease

Nowadays, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the most serious medical and social issues both in our country and worldwide [6]. It has been conclusively proved that COPD is not characterized by a discrete morphofunctional lesion of primary, secondary bronchi or pulmonary parenchyma [5]. This disease is described by the peculiarities of airway obstruction, which is accompanied by inflammatory responses and reparative fibrosis [1]. Contemporary medical science makes it possible to study these processes with the help of identification of plasma levels of various biomarkers [14].

As COPD inflammatory markers, the C-reactive protein (C-RP) and fibrinogen (F) proved to be of high diagnostic utility at present. The C-RP level in the COPD exacerbation in the patients' blood plasma grows quickly and can reach 400-200 mg/l (a generally accepted amount being up to 10 mg/l) [16, 19]. The COPD fibrinogen also serves a protein of an acute form of inflammation, which enhances pro-inflammatory effects of other factors [1, 2].

The hyaluronic acid (HA) has been used recently as a marker of the COPD fibrosis remodeling [7, 10].

HA (hyaluronate, hyaluronan) is a glycosaminoglycan, which is a part of connective, epithelial and nervous tissues; it is one of the main components of an extracellular matrix and is found in numerous biological fluids (saliva, synovial fluid etc) [17]. The name "HA" was given to it in 1934 by K. Meyer and J. W. Palmer, who had isolated it from the vitreous body of the eye. As it has emerged later, due to its high content in the extracellular matrix, HA plays an important role in tissue hydrodynamics as well as in the process of cells migration and proliferation [13].

A significant amount of HA is also observed in bronchi and lungs [8], and a disorder of HA content as a component of the extracellular matrix may be an element of the COPD pathogenesis [12] and cause development of fibrotic changes in lungs and bronchi [20].

In connection with the above-referenced matter, the aim of our work was to identify the possibility of normalization of indicators of the persistent chronic systemic inflammation (C-RP, F) and fibrosis (HA) in patients with COPD upon a long-term (throughout one year) adequate treatment based on the disease stage.

### **Materials and methods**

We have conducted a prospective study of 50 patients with COPD (men – 46 (92.0%), women – 4 (8.0%); average age – 62.5±1.80 years), who, before entering the study, underwent a planned inadequate therapy based on the disease stage (did not take chronic bronchodilators or took them in inadequate doses; patients with severe bronchial obstruction as planned did not take chronic inhaled glucocorticosteroids). Depending on the disease stage, the target patients were split into two subgroups: 1 – 15 individuals (average age – 60.9±2.29 years) with stage II of COPD (FEV<sub>1</sub> – 70.1±2.33% of due value); 2 – 35 individuals (average age – 64.9±1.10 years) with stage III of COPD (FEV<sub>1</sub> – 36.6±1.85% of due value).

On the first stage, all the patients underwent clinical and functional examination; we identified the levels of C-RP, F and HA as well as corrected the pharmaceutical therapy according to the disease stage. All the patients were repeatedly examined after one year of the adequate pharmaceutical treatment.

\* To cite this English version: Basina B.O. Dynamics of some markers of systemic inflammation and pulmonary fibrosis at patients with chronic obstructive pulmonary disease during long-term medical rehabilitation // Problemy ekologii ta medytsyny. - 2013. - Vol 17, № 1-2. - P. 40-42.

All the COPD clinical diagnoses were formulated in compliance with the recommendations of the Order of MHCU №128 from 19.03.2007 [4].

All the patients entered the study in the phase of stability of the pathological process; none of them had clinical signs of infective exacerbations of COPD. Not a single patient was excluded from the study ahead of time for any reasons.

A control group consisted of 13 apparently healthy individuals (men – 9 (69.2%), women – 4 (30.8%); average age – 55.5±1.74 years).

All the target patients gave their consent to the clinical study.

The respiratory function test (RFT) with a characteristic of the main bronchial obstruction indicators (forced vital capacity of lungs (FVC), pulmonary forced expiratory volume in 1 minute (FEV<sub>1</sub>)) was made using computer spirometry with the help of the Master Screen Body/Diff device (“Jager”, Germany). The postbronchodilatory test of reversibility of bronchial obstruction was made using 400 mkg of salbutamol.

The C-RP level was identified in the patients’ blood plasma using the immunoturbidimetric method with the help of the automatic analyzer “Cobas e411” (Roche Diagnostics GmbH) [9, 18,].

The fibrinogen level was identified in citrated plasma using the modified Clauss method with the help of the automatic analyzer «Cobas e411» (Roche Diagnostics GmbH) [1, 2].

The HA level was identified in blood plasma using the modified Gold method [11].

Statistical processing of the study materials was made using the methods of biometric analysis, implemented in the EXCEL-2003 (№74017-641-9475201-57075), STATISTICA 6.0 (№31415926535897) program packages [3]. The difference between the compared values was considered accurate with p<0.05, the tendency of changing was indicated within the range of 0.05<p<0.10.

### Results and discussion

The analysis of the obtained results showed that on the stage of entering the study, the C-RP level in patients with COPD group-wide was 49.8% higher than that in control group individuals (Table 1). Furthermore, if on stage II of the disease the indicator only tended to increase, on stage III it increased in a statistically-valid way (by 61.7%) with a high degree of accuracy.

Table 1  
Levels of systemic inflammation indicators in patients with COPD on the stage of entering the study

Groups and sub-groups of target patients	Indicators		
	C-RP (mg/l)	F (g/l)	HA (mg/ml)
Patients with COPD, among them:	9,35±0,92	3,17±0,10	0,28±0,012
II stage	7,57±0,72	3,01±0,16	0,31±0,023
III stage	10,09±1,26	3,26±0,13	0,27±0,015
Control group	6,24±0,14	2,84±0,16	0,15±0,018
P	P <sub>m-c</sub> <0,001 p <sub>II-c</sub> =0,081 p <sub>III-c</sub> <0,01 p <sub>II-III</sub> =0,089	P <sub>m-c</sub> =0,085 p <sub>II-c</sub> >0,05 p <sub>III-c</sub> <0,05 p <sub>II-III</sub> >0,05	P <sub>m-c</sub> <0,001 p <sub>II-c</sub> <0,001 p <sub>III-c</sub> <0,001 p <sub>II-III</sub> >0,05

Notes: 1. P – accuracy of the difference between the indicators of groups and sub-groups;  
2. m – main group of patients with COPD;  
3. II, III – COPD stages;  
4. c – control group.

After a year of the adequate pharmaceutical treatment, the C-RP level in patients with COPD group-wide decreased in a statistically-valid way and reached the value of the control group (Table 2). In patients with stage II of the disease the indicator only tended to decrease, at that, it also reached the values of the control;

considering the fact that before the patients’ entering the study the indicator increased insignificantly, its dynamics (even of such a kind) reflects mostly positive result. In patients with stage III of COPD, the C-RP level in treatment dynamics decreased by more than 30% and also reached the level of the control group.

Table 2  
Levels of systemic inflammation indicators in patients with COPD after one year of adequate treatment

Groups and sub-groups of target patients	Indicators		
	C-RP (mg/l)	F (g/l)	HA (mg/ml)
Patients with COPD, among them:	6,50±0,34 <sup>^</sup>	2,63±0,09 <sup>#</sup>	0,13±0,008 <sup>#</sup>
II stage	6,28±0,70	2,33±0,13 <sup>^</sup>	0,14±0,019 <sup>#</sup>
III stage	6,62±0,39 <sup>*</sup>	2,78±0,11 <sup>^</sup>	0,13±0,009 <sup>#</sup>
Control group	6,24±0,14	2,84±0,16	0,15±0,018
p	P <sub>p-c</sub> >0,05 p <sub>II-c</sub> >0,05 p <sub>III-c</sub> >0,05 p <sub>II-III</sub> >0,05	P <sub>m-c</sub> >0,05 p <sub>II-c</sub> <0,05 p <sub>III-c</sub> >0,05 p <sub>II-III</sub> <0,05	P <sub>m-c</sub> >0,05 a <sub>II-c</sub> >0,05 a <sub>III-c</sub> >0,05 a <sub>II-III</sub> >0,05

Note: 1. p – accuracy of the difference between the indicators of groups and sub-groups;

2. m – main group of patients with COPD;

3. II, III – COPD stages;

4. c – control group;

5. \* – accuracy of the difference (p<0,05) after one year of treatment comparing to the stage of entering the study;

7. ^ – accuracy of the difference (p<0,01) after one year of treatment comparing to the stage of entering the study;

7. # – accuracy of the difference (p<0,001) after one year of treatment comparing to the stage of entering the study.

The F level in patients with COPD group-wide on the stage of their entering the study only tended to increase comparing to its level in apparently healthy individuals. Furthermore, if in patients with stage II of the disease the indicator did not differ from the indicator of the control group, in patients with stage III it was higher in a statistically-valid way.

After one year of treatment, the F level both group-wide and in sub-group of patients with stage III of the disease decreased in a statistically-valid way and reached the level of the control group. At the same time, in patients with stage II of COPD it decreased accurately, as well, but with this it became even lower than in healthy individuals (see Table 2).

The HA level in patients with COPD (both group-wide and in sub-groups concerning stages of the disease) on the stage of their entering the study was twice as high as that in healthy individuals (see Table 1).

After a year of the adequate treatment, the HA levels both in the whole group and in sub-groups decreased in a statistically-valid way (almost two times) and reached the control level (see Table 2).

Thus, regardless of the fact that COPD is at present recognized as a disease characterized by the persistent chronic systemic inflammation, upon the long-term adequate pharmaceutical treatment it is possible to achieve normalization of numerous indicators of inflammation and stabilization of pathological process.

### Conclusions

1. Under the inadequate (as for the stage of COPD) pharmaceutical treatment of patients, the distinctiveness in them of the chronic systemic inflammation, especially after the C-RP level, is quite essential and more significant in the individuals with severe bronchial obstruction. All patients with COPD, regardless of the disease stage, also reveal enhancement of processes of fibrosis, which is reflected in significant increase in the HA level.

2. Long-term (throughout one year) pharmaceutical therapy of patients with COPD leads to normalization in them of both systemic inflammation indicators (C-RP, F) and fibrosis indicator (HA), which witnesses to a real possibility of stabilization of pathological changes in this category of patients as well as retardation of formation of irreversible manifestations of bronchial obstruction.

### References

- Kuk, N. Fibrinogen kak osnovnoy faktor riska v serdechno-sosudistykh boleznyach / N. Kuk, D. Ubben. – 1990. – S. 444–451.
- Kuper, D. Fibrinoliz / D. Kuper, A. Duglas. – 1991. – S.105–108.
- Lapach S.N., Gubenko A.V., Babich P.N. Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyach s ispol'zovaniem Exel. – K.: Morion, 2000. – 320 s.
- Nakaz MOZ Ukraïni № 128 vid 19.03.2007 r. «Pro zatverdzhennyya klinichnich protokoliv nadannya medichnoï dopomogi za spetsial'nisty u «Pul'monologiya». – Kiïv, 2007. – 146 s.
- Feschenko, Yu. I. Chronicheskoe obstruktyvnoye zaboлевaniya legkikh [Tekst] / Yu. I. Feschenko, L. A. Yashina, N. G. Gorovenko. – K.: Morion, 2001. – 80 s.
- Feschenko, Yu. I. Chronicheskoe obstruktyvnoye zaboлевaniya legkikh –
- aktual'naya mediko-cozial'naya problema [Tekst] / Yu. I. Feschenko // Ukraïns'kiy pul'monologichniy zhurnal. – 2011. – № 2. – S. 6–8.
- Chernyaev, A. L. Vospalenie pri chronicheskoy obstruktyvnoy bolezni legkikh: molekulyarnyye osnovy patogeneza [Tekst] / A. L. Chernyaev, M. V. Samsonova // Consilium Medicum. – 2008. – № 10. – S. 23–28.
- Allegra, L. Hyaluronic acid: perspectives in lung diseases [Text] / L. Allegra, S. Della Patrona, G. Petrigli // Handbook of Experimental Pharmacology Journal. – 2012. – Vol. 207. – P. 385–401.
- Borque de 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.
- Cotran, R. S. Tissue repair: cellular growth, fibrosis and wound healing [Text] / R. S. Cotran // In: Robbins pathologic basis of disease. 6th ed. Ramzi
- Gold, E. W. The quantitative spectrophotometric estimation of total sulfated glycosaminoglycan levels. Formation of soluble alcian blue complexes [Text] / E. W. Gold // Biochimica et Biophysica Acta. – 1981. – Vol. 3. P. 408–415.
- Lyford, J. Hyaluronic acid dysregulation implicated in COPD, asthma [Text] / J. Lyford // European Respiratory Journal. – 2009. – Vol. 34. P. 616–628.
- Meyer, K. The polysaccharide of the vitreous humor [Text] / K. Meyer, J. W. Palmer // Journal Biological Chemistry. – 1934. – Vol. 107. – P. 629–634.
- Petrasova, J. P. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension [Text] / J. P. Petrasova et al. // Chest. – 2006. – Vol. 130 (2). – P. 326–333.
- Postma, D. S. The many faces of airway inflammation: asthma and chronic obstructive pulmonary disease [Text] / D. S. Postma, O'Byrne // American Journal of Respiratory Critical Care Medicine. – 1999. – Vol. 159/ – P. 41.

17. Sethi, S. Inflammation in COPD: implications for management [Text] / S. Sethi, et al. // American Journal of Medicine. – 2012. – Vol. 125 – P.1162–1170.
18. Stern, R. Hyaluronan catabolism: a new metabolic pathway [Text] / R. Stern // European Journal of Cell Biology. – 2004. – № 83. – P. 317–325.
19. Tietz, N. W. Fundamentals of Clinical Chemistry [Text] / N. W. Tietz. – Saunders, Philadelphia, 1987.
20. Valvi, D. Fibrinogen, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and outcomes in two United States cohorts [Text] / D. Valvi et al. // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – 2012. – Vol. 7. – P. 173–182.
21. Zhao, H.W. An increase in hyaluronan by lung fibroblasts: a biomarker for intensity and activity of interstitial pulmonary fibrosis? [Text] / H. W. Zhao, C. J. Lü, R. J. Yu // Respirology. – 1999. – Vol. 4. P. 131–138.

*Матеріал надійшов до редакції 17.03.2013 р.*