

26. Feskens E.J.M. Fibrinogen and factor VII activity as risk factors for cardiovascular disease in an elderly cohort / E.J.M. Feskens, D. Kromhout // *Can. J. Cardiol.* – 1997. – Vol. 13, Suppl. B. – P. 282B.
27. Grines C.L. The role of statins in reversing atherosclerosis; what the latest regression studies show / C.L. Grines // *J. Interv. Cardiol.* – 2006. – Vol. 19. – P. 3 – 9.
28. HOPE study investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme гальмуючий, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 342. – P. 145-153.
29. Koenig W. Atherosclerosis involves more than just lipids: focus on inflammation / W. Koenig // *Eur. Heart J.* – 1999. – Vol. 1. Suppl. T. – P. 19-26.
30. Kuller L.H. Relation of C-reactive protein and coronary heart in the disease MRFIT nested case-control study / L.H. Kuller, R.P. Tracy, J. Shaten // *Am. J. Epidemiol.* – 1996. – Vol. 144. – P. 537 – 547.
31. Nissen S.E. Effect of very high-intensity статини therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTERIOD trial / S.E. Nissen, S. Nichols, I. Sipahi // *JAMA* – 2006. – Vol. 295. – P. 1556 – 1565.
32. Nissen S.E. СКАСУВАННЯ Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial / S.E. Nissen, E.M. Tuzcu, P. Schoenhagen // *JAMA.* – 2004. – Vol. 291. – P. 1071 – 1080.
33. Okazaki S. Early Статини Treatment in Patients With Acute Coronary Syndrome. Demonstration of the Beneficial Effect on Atherosclerotic Збитки by Serial Volumetric Intravascular Ultrasound Analysis During Half a Year After Coronary Event: The ESTABLISH Study / S. Okazaki, T. Yokoyama, K. Miyauchi // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – P. 1061 – 1068.
34. Reiner Z. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias / Z.Reiner, A.L. Catapano // *Eur. Heart J.* – 2011. – Vol. 32. – P. 1769 – 1818.
35. Ridker P.M. C-reactive protein and risks of future myocardial infarction and thrombotic удар / P.M. Ridker // *Eur. Heart J.* – 1998. – Vol. 19. – P. 1 – 3.
36. Ridker P.M. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men / P.M. Ridker, M. Cushman, M.J. Stampfer // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 336. – P. 973 – 979.
37. Robbins M. Inflammation in acute coronary syndromes // *Acute coronary syndromes* / M. Robbins, E.J. Topol. – 2nd ed., revised and expanded. – N.Y.: Marcel Dekker Inc., 2001. – P. 1-31.
38. Ross R. Atherosclerosis an Inflammatory disease / R. Ross // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340. – P. 115 – 126.
39. Wang T.J. Association of C-reactive protein with carotid atherosclerosis in men and woman: the Framingham Heart Study / T.J. Wang, B.H. Nam, P.W. Wilson // *Arterioscl. Tromb. Vasc. Biol.* – 2002. – Vol. 22. – P. 1662 – 1667.



УДК 616.24-002-007.272-036.1-008.851:612.38

Н.В. Пендальчук

ВПЛИВ ГЕМОДИЛЮЦІЇ НА СТАН ДИФУЗІЙНОЇ ЗДАТНОСТІ ЛЕГЕНЬ У ХВОРИХ НА ХОЗЛ

*ДУ «Національний інститут фтизіатрії
і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
(дир. – академік НАМН України, проф. Ю.І. Феценко)
клініко-функціональне відділення
(зав. – д. мед. н., проф. В.К. Гаврисюк)*

Ключові слова: *хронічне
обструктивне захворювання
легень, дифузійна здатність
легень, легеневий кровотік,
гемодилюція*

Key words: *chronic obstructive
pulmonary disease, lung diffusion
capacity, pulmonary circulation,
hemodilution*

Резюме. *Проведен аналіз показателів гемоконцентрації в залежності від ступеня тяжкості ХОЗЛ у 70 хворих ХОЗЛ в фазі ремісії: II стадії – 35, III стадії – 26, IV стадії – 9. В результаті встановлено, що по мірі збільшення ступеня тяжкості захворювання у хворих спостерігається збільшення гематокрита внаслідок компенсаторного еритроцитоза в відповідь на гіпоксемію. Вивчення впливу гемодилюції на стан дифузійної функції легень було проведено у 14 хворих ХОЗЛ в фазі ремісії: II стадії – у 2 пацієнтів, III стадії – у 8, IV стадії – у 4. Препарат ксилат при однократній інфузії обумовлює зменшення гематокрита, при цьому гемодилюційний ефект зростає при курсовому (7-денному) його застосуванні. В процесі терапії ксилатом спостерігається позитивна динаміка стану дифузійної функції легень, що, з найбільшою ймовірністю, обумовлено реологічним ефектом препарату і*

улучшением легочной микроциркуляции. Полученные данные дают основание заключить, что с целью коррекции состояния газообмена у больных ХОЗЛ с признаками эритроцитоза, наряду с бронхолитическими средствами, целесообразно применять препараты, оказывающие гемодилюционный эффект.

Summary. We analyzed the indices of hemoconcentration in relation with a grade of disease severity in 70 clinically stable COPD patients. A distribution between stages of COPD was as follows: stage 2 – 35 patients, stage 3 – 26 patients and stage 4 – 9 patients. It was established that higher grade of disease severity was associated with an increased hematocrit as a result of compensatory hypoxia-induced erythrocytosis. In 14 clinically stable COPD patients (stage 2 – 2 patients, stage 3 – 8 patients and stage 4 – 4 patients) we studied the influence of hemodilution on lung diffusion capacity. Single administration of Xilat infusion caused a reduction of hematocrit. Hemodilution effect was more prominent after 7 day course of treatment. It was registered that the therapy with Xilat caused an improvement of lung diffusion capacity, which, presumably, was a result of rheological effect of medication with an improvement of pulmonary microcirculation. The results of the study suggest that in COPD patients with signs of erythrocytosis for the purpose to correct gas exchange, it is reasonable to combine broncholytics with the medications, causing hemodilution.

Легенева вентиляція, дифузія і кровотік є трьома складовими процесу газообміну в легенях [5]. При цьому найбільш точно ефективність газообміну характеризують показники дифузійної здатності легень (DL). По-перше, швидкість дифузії газів через альвеоло-капілярну мембрану є інтегральним показником легеневої вентиляції і кровотоку [4]. А по-друге, дифузійна здатність легень значною мірою визначається факторами, які не залежать від вентиляції і кровотоку (товщина альвеоло-капілярної мембрани, площа дифузійної поверхні легень) [5].

У розвитку порушень DL основне значення мають такі фактори [4, 7]:

1) потовщення альвеоло-капілярної мембрани, яке подовжує шлях проходження кисню від альвеоли до просвіту легеневого капіляра, і за рахунок цього зменшується швидкість дифузії кисню (дифузія вуглекислого газу, як правило, не порушується внаслідок високої розчинності CO₂ в тканинах альвеоло-капілярної мембрани);

2) зменшення ефективного (який бере участь у газообміні) альвеолярного об'єму (VA) – при збільшенні залишкового об'єму легень (обструктивний синдром), кістозно-бульозних змінах паренхіми атмосферне повітря, яке надходить у легені, змішується з повітрям у цих середовищах, яке містить знижений рівень кисню і збільшений рівень вуглекислоти; у результаті зменшується різниця парціального тиску кисню та вуглекислого газу в альвеолах і просвіті капіляра і, як наслідок, – зменшується швидкість дифузії;

3) зменшення площі поверхні дифузійного шару внаслідок скорочення легеневої паренхіми;

4) порушення легеневого кровотоку обмежують DL при редукції судинного русла, різкому порушенні мікроциркуляції, яке зумовлене компенсаторним еритроцитозом і підвищенням гемоконцентрації.

У хворих на ХОЗЛ у розвитку порушень DL беруть участь три із перерахованих вище механізмів: зменшення різниці парціального тиску кисню і вуглекислого газу в альвеолах та в просвіті капіляра в зв'язку зі збільшенням залишкового об'єму легень, зменшення площі дифузійної поверхні внаслідок скорочення легеневої паренхіми і порушення легеневої мікроциркуляції, яке зумовлене компенсаторним еритроцитозом і збільшенням гемоконцентрації (згущення крові) [3].

Збільшення різниці парціального тиску кисню і вуглекислого газу в альвеолах та кровоносних судинах і, як наслідок, збільшення швидкості дифузії газів досягається застосуванням бронхолітичної терапії: покращення бронхіальної прохідності зумовлює зменшення ступеня гіперінфляції легень, альвеолярної гіпоксії та гіперкапнії [1, 6].

Метою роботи було вивчення впливу гемодилюційної терапії на стан дифузійної функції легень у хворих на ХОЗЛ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Аналіз показників гемоконцентрації залежно від ступеня тяжкості ХОЗЛ був проведений у 70 хворих на ХОЗЛ у фазі ремісії: II стадії – 35, III стадії – 26, IV стадії – 9. Серед них чоловіків було 62, жінок – 8; вік – від 41 до 81 року. Всі пацієнти в минулому або на цей час були курцями зі стажем паління від 18 до 58 пачко-років. Ле-

генева недостатність (ЛН) спостерігалась у 61 хворого: I ступеня – у 35, II ступеня – у 18, III ступеня – у 8. Ознаки декомпенсованого хронічного легеневого серця (периферичні набряки) спостерігались у 4 хворих на ХОЗЛ III стадії і у 6 хворих з IV стадією захворювання.

Вивчення впливу гемодилуції на стан DL було проведено у 14 хворих на ХОЗЛ в фазі ремісії (13 чоловіків і 1 жінка, вік – від 42 до 73 років). Всі пацієнти були курцями: стаж паління – від 22 до 54 пачко-років. ХОЗЛ II стадії було у 2 пацієнтів, III стадії – у 8, IV стадії – у 4. ЛН I ступеня відзначалась у 3 випадках, II ступеня – у 9, III ступеня – у 2. Ознаки хронічного легеневого серця спостерігались у 3 хворих на ХОЗЛ III стадії та у 3 хворих з IV стадією захворювання.

Як гемодилуційний засіб використовували інфузійний препарат на основі п'ятиатомного спирту ксилітолу – ксилат, який містить 5 % розчин ксилітолу в поєднанні з комплексом електrolітів. Реологічний ефект препарату зумовлений підвищенням осмолярності крові, що забезпечує активне залучення в судинне русло міжклітинної рідини та збільшення рідкої фракції крові (зниження гематокриту) [2].

Стан функції зовнішнього дихання оцінювали на основі аналізу кривої потік-об'єм форсованого видиху, бодіплетизмографії, дослідження дифузійної здатності легень з використанням спірометричної системи «VIASIS Healthcare GmbH» з відповідними модулями.

За даними кривої потік-об'єм форсованого видиху розраховували показники форсованої життєвої ємності легень (FVC, % до належн.), об'єму форсованого видиху за першу секунду (FEV₁, % до належн.), співвідношення FEV₁/FVC (%).

За результатами бодіплетизмографії аналізували показники загальної ємності легень (TLC, % до належн.), життєвої ємності легень (VC, % до належн.) та залишкового об'єму (RV, % до належн.).

Дифузійна здатність легень оцінювалась за допомогою методу одиночного вдиху з розрахунком показників дифузії (DLCO, % до належн.) та трансфер-коефіцієнта (КСО – співвідношення DLCO до величини альвеолярного об'єму, в % до належн.).

Визначення гематокриту (Ht) проводили за допомогою гематокритної центрифуги СМ-70 (Латвія). За даними клінічного аналізу крові аналізували значення гемоглобіну (Hb, г/л).

Дослідження проводили у вихідному стані хворого, через 2 години після інфузії 200,0 мл ксилату та на наступний день після курсу інфузійної терапії ксилатом (по 200,0 мл в день протягом 7 днів).

Результати оброблені методом варіаційної статистики та методом оцінки різниці спряжених варіант з використанням критерію Ст'юдента (t).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У таблиці 1 представлені середньостатистичні значення Hb і Ht у хворих з різними стадіями ХОЗЛ.

Таблиця 1

Показники ФЗД і гемоконцентрації залежно від ступеня тяжкості ХОЗЛ (M±m)

Показник	Хворі на ХОЗЛ II стадії (n = 35)	Хворі на ХОЗЛ III–IV стадії (n = 35)	t
FEV ₁ (% до належн.)	58,3 ± 0,9	34,7 ± 1,4	14,17*
FEV ₁ /FVC (%)	55,4 ± 1,6	40,0 ± 1,9	6,19*
Hb (г/л)	146,7 ± 2,6	150,7 ± 2,0	1,22
Ht	0,438 ± 0,008	0,462 ± 0,006	2,40*

Примітка: * – різниця статистично достовірна

З таблиці видно, що у хворих на ХОЗЛ III і IV стадії значення Ht достовірно перевищувало аналогічний показник у хворих на ХОЗЛ II стадії. Разом з цим спостерігалась тенденція до збільшення Hb у пацієнтів з III та IV стадіями захворювання. Підвищення гемоконцентрації по мірі збільшення ступеня тяжкості ХОЗЛ відо-

бражає наявність компенсаторного еритроцитозу у відповідь на гіпоксемию [5] і є обґрунтуванням прийому препаратів, які мають реологічний ефект.

У таблиці 2 представлена динаміка Ht, показників легеневої вентиляції та дифузії після

одноразового введення ксилату та після курсу інфузійної терапії.

Як видно з таблиці, через 2 години після інфузії ксилату спостерігалось достовірне зменшення H_t . Після проведення інфузійної терапії протягом 7 днів відзначався ще більш виражений гемодилуційний ефект препарату. Необхідно відзначити, що зміни H_t після курсу терапії проводились через добу після проведення останньої інфузії.

Достовірних змін TLC та її структури, показників бронхіальної прохідності в процесі інфузійної терапії не спостерігалось.

Вивчення стану дифузійної функції легень дозволило встановити достовірне збільшення швидкості дифузії у відповідь на одноразове введення ксилату та після закінчення курсу інфузійної терапії. При цьому приріст DLCO був більш вираженим на 8-у добу дослідження.

Таблиця 2

**Показники гемоконцентрації, легеневої вентиляції та дифузії
в процесі інфузійної терапії ($M \pm m$, $n = 14$)**

Показник	1 1-й день (вихід.)	2 1-й день (через 2 год. після інфузії)	t_{1-2}	3 8-й день (вихід.)	t_{1-3}
H_t (%)	52,4±1,8	50,3±1,8	0,82	48,5±2,0	1,45
ΔH_t		-2,10±0,95	2,21*	-3,90±0,69	5,65*
TLC (в % до належн.)	114,0±6,6	113,6±6,8	0,04	113,4±6,2	0,07
ΔTLC		-0,42±2,28	0,18	-0,60±3,58	0,17
VC (в % до належн.)	67,1±3,8	68,5±4,2	0,25	74,1±4,4	1,20
ΔVC		+1,38±1,95	0,70	+7,08±3,56	1,99
RV (в % до належн.)	215,4±21,1	209,7±23,1	0,18	194,2±16,2	0,80
ΔRV		-5,67±7,23	0,78	-21,2±11,5	1,84
FEV ₁ (в % до належн.)	34,8±3,1	36,4±3,9	0,32	36,1±3,5	0,28
ΔFEV_1		+1,51±1,44	1,04	+1,32±1,85	0,71
FEV ₁ /FVC (%)	45,6±2,9	46,8±3,0	0,29	46,5±3,7	0,19
$\Delta FEV_1/FVC$		+1,21±1,00	1,21	+0,89±1,20	0,74
DLCO (в % до належн.)	47,8±5,4	51,0±6,0	0,40	53,5±6,3	0,69
$\Delta DLCO$		+3,23±1,48	2,18*	+5,70±1,63	3,49*
KCO (в % до належн.)	77,9±3,8	78,0±4,2	0,02	78,9±4,7	0,17
ΔKCO		+0,11±1,92	0,06	+0,98±1,91	0,51

Примітка: * – різниця статистично достовірна

Враховуючи незмінний склад базисного лікування протягом дослідження, відсутність динаміки показників легеневої вентиляції, можна зробити висновок, що збільшення DLCO було зумовлено покращенням легеневої мікроциркуляції внаслідок гемодилуційного ефекту ксилату.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на ХОЗЛ по мірі збільшення ступеня тяжкості захворювання спостерігається підвищення гемоконцентрації (згущення крові) внаслідок компенсаторного еритроцитозу у відповідь на гіпоксемию.

2. Препарат ксилат при одноразовій інфузії

зумовлює зменшення гематокриту, при цьому гемодилуційний ефект збільшується при курсовому (7-денному) його використанні.

3. У процесі терапії ксилатом спостерігається позитивна динаміка стану дифузійної функції легень, що, з найбільшою вірогідністю, зумовлено реологічним ефектом препарату та збільшенням легеневої мікроциркуляції.

4. Отримані дані дають можливість зробити висновок, що з метою корекції стану газообміну у хворих на ХОЗЛ з ознаками еритроцитозу, нарівні з бронхолітичними засобами, слід застосовувати препарати, які мають гемодилуційний ефект.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гаврисюк В.К. Возможности коррекции диффузионной функции легких у больных хроническим обструктивным заболеванием легких / В.К. Гаврисюк, Н.В. Пендальчук // Укр. пульмонолог. журнал. – 2011. – № 1. – С.14–17.
2. Гуменюк Н.И. Инфузионная терапия / Н.И. Гуменюк, С.И. Киркилевский. – К.: Книга плюс, 2004. – 208 с.
3. Зильбер А.П. Этюды респираторной медицины / А.П. Зильбер. – Москва: МЕДпрессинформ, 2007. – 292 с.
4. Покровский В.М. Физиология человека: учеб. пособие для студентов медицинских вузов / В.М. Покровский, Г.Ф. Коротко. – М.: Медицина, 2007. – 656 с.
5. Уэст Дж. Патофизиология органов дыхания. Пер. с англ. под ред. А.И. Синопальникова / Дж. Уэст. – М.: БИНОМ, 2008. – 232 с.
6. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (Updated 2010) // Electronic Resources: www.goldcopd.com
7. Johnson D.C. Importance of adjusting monoxide diffusing capacity (DLCO) and carbon monoxide transfer coefficient (KCO) for alveolar volume / D.C. Johnson // Respiratory Medicine. – 2000. – Vol. 94. – P. 28–37.



УДК 616.24-002-007.272-036.1-008.8:577.112.85

**Т.О. Перцева,
Л.І. Конопкіна,
Б.О. Басіна,
Ю.А. Гордієнко**

РОЛЬ МАТРИКСНИХ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗ У ВИЗНАЧЕННІ ОСОБЛИВОСТЕЙ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ОБСТРУКТИВНОМУ ЗАХВОРЮВАННІ ЛЕГЕНЬ

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія
Міністерства охорони здоров'я України»
кафедра факультетської терапії та ендокринології
(зав. – член-кор. НАМН України, д. мед. н., проф. Т.О.Перцева)*

Ключові слова: *хронічне
обструктивне захворювання
легень, матриксні
металопротеїнази, системне
запалення*

Key words: *chronic obstructive
pulmonary disease, matrix
metalloproteinase, systemic
inflammation*

Резюме. В статье представлены данные о роли матриксных металлопротеиназ в определении особенностей системного воспаления при хроническом обструктивном заболевании легких (ХОЗЛ). Определены уровни ММП-2 и ММП-9 у больных ХОЗЛ в стабильной фазе зависимо от стадии заболевания, проведен индивидуальный анализ уровней показателей и показана возможность использования этих данных для дальнейшей оптимизации лечения больных. Доказано, что сывороточный уровень ММП-2 у больных ХОЗЛ почти в три раза ниже показателя у здоровых лиц, что может отображать задержку тканевой регенерации и интенсификацию воспаления, причем уже начиная с II стадии заболевания, а сывороточный уровень ММП-9 – в два раза выше, чем у здоровых лиц, что может свидетельствовать о значительной деградации коллагена, перестройку легочных тканей и интенсификацию системного воспаления. Независимо от степени бронхообструкции, выделены 2 фенотипа больных – с высоким и нормальным сывороточным уровнем ММП-9. Полученные данные могут быть основанием для индивидуального подбора противовоспалительной терапии у больных ХОЗЛ.

Summary. The article revealed the role of matrix metalloproteinases in identifying features of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Levels of MMP-2 and MMP-9 in patients with COPD in a stable phase depending on the stage of disease were detected, and individual analysis of parameters for further optimization of their treatment was made. It is shown that serum level of MMP-2 in patients with COPD is almost three times lower than in the healthy individuals; this may reflect tissue regeneration delay and intensification of inflammation starting from the