

О. М. Радченко, О. В. Федик

ЗАПАЛЕННЯ, ГІПОКСІЯ ТА АНЕМІЯ В ПАТОГЕНЕЗІ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ВОСПАЛЕНИЕ, ГИПОКСИЯ И АНЕМИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

О. М. Радченко, О. В. Федик

Резюме

Цель: выделить ведущее звено патогенеза хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) по данным литературы и результатам собственных исследований.

Материал и методы. Для обзора литературы выбраны публикации за последние 5 лет в базе Pubmed. Собственные исследования включали ретроспективный анализ медицинской документации 470 пациентов с ХОЗЛ (246 мужчин и 224 женщины, медиана возраста — 62 года).

Результаты. По данным литературы, ведущим звеном патогенеза ХОЗЛ является хроническое персистивное воспаление, которое проявляется активацией многих клеток с избытком секреции ряда биологически активных веществ. Вторым ведущим звеном патогенеза ХОЗЛ является гипоксия с использованием энергии, изменением сигнальных путей, надэкспрессией гипоксия-индуцибельного фактора. Важное значение имеет анемия хронической болезни, возникающая вследствие действия провоспалительных цитокинов, гипоксия-индуцибельного фактора, которая, в свою очередь, поддерживает воспаление и гипоксию. По данным собственного исследования, о связи воспаления и гипоксии свидетельствует уменьшение оксигенации крови и снижение показателей функции внешнего дыхания (ФВД). Активация воспаления коррелировала с ухудшением бронхиальной проходимости. Анемический синдром у пациентов с ХОЗЛ ассоциировался с увеличением нейтрофилов, СОЭ, С-реактивного протеина, общего фибриногена, серомукоидов и интегральных гематологических индексов, а также худшей оксигенацией крови и снижением скоростных показателей ФВД.

Вывод. Воспаление, гипоксия и анемия являются тремя взаимосвязанными звеньями патогенеза ХОЗЛ, создают порочный круг и, по видимому, обуславливают прогрессирование болезни.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, патогенез, воспаление, гипоксия, гипоксия-индуцибельный фактор, анемия.

Укр. пульмонолог. журнал. 2021, № 2. С. 58–62.

Радченко Олена Мирославівна
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького
Професор кафедри внутрішньої медицини № 2
Доктор медичних наук, професор,
Тел.: +38067 939-64-39, olradchenko@gmail.com

INFLAMMATION, HYPOXIA, AND ANEMIA IN PATHOGENESIS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: LITERATURE REVIEW AND OWN RESEARCH

O. M. Radchenko, O. V. Fedyk

Abstract

The aim was to highlight the leading links of pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) using published data and the results of own research.

Material and methods. The publications of the last 5 years have been picked up for review from Pubmed library. Own research has been based on retrospective analysis of medical records from 470 patients with COPD (246 men and 224 women, median age 62 years).

Results. According to literature data chronic persistent inflammation, manifesting by activation of multiple cells with excessive production of number of biologically active substances, is a leading link of COPD pathogenesis. Second important link of COPD pathogenesis is energy-dependent hypoxia with signalling pathway change and super expression of hypoxia-inducible factor. An important role plays chronic disease anaemia, occurring due to effect of pro-inflammatory cytokines and hypoxia-inducible factor which, in turn, preserves inflammation and hypoxia. According to own data a decrease of blood oxygenation and decline in lung function also testify to existing relationship between inflammation and hypoxia. Active inflammation correlated with decreased bronchial patency. Anaemic syndrome in COPD patients was associated with higher levels of neutrophils, ESR, C-reactive protein, total fibrinogen, seromucoids and integral haematological indices, as well as low blood oxygenation and decrease of velocity parameters of lung function.

Conclusion. Inflammation, hypoxia and anaemia are three connected links of pathogenesis of COPD, which create vicious circle and possibly determine disease progression.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, pathogenesis, inflammation, hypoxia, hypoxia-inducible factor, anaemia.

Ukr. Pulmonol. J. 2021;2: 58–62.

Olena M. Radchenko
Danylo Halytsky Lviv National Medical University
Professor of the Department of Internal Medicine № 2
Doctor of medicine, professor
Tel: +38067 939-64-39, olradchenko@gmail.com

Вступ

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) залишається однією з найбільших проблем охорони здоров'я, вагомою причиною захворюваності та смертності [1], незважаючи на впровадження нових підходів до лікування. Ймовірно, це може бути пов'язано з відсутністю комплексного патогенетичного підходу. Сучасні спроби пояснити патогенез ХОЗЛ ґрунтуються на ролі змін легеневої мікрофлори, автоімунного компоненту, нерегульованого запалення та дисбалансу системи про-

теолізу [2], що може ініціюватись впливом ксенобіотиків. Однак у цьому ланцюгу, на нашу думку, порушені причинно-наслідкові зв'язки, що вимагає більш чіткого визначення провідних механізмів чи ланок патогенезу для формування адекватної медикаментозної стратегії та тактики лікування.

Мета: виокремити провідні ланки патогенезу ХОЗЛ за даними літератури та власними дослідженнями.

Матеріал та методи

Огляд літератури проведено в базі даних Pubmed за ключовими словами «патогенез ХОЗЛ»; «анемія і ХОЗЛ»; «запалення і ХОЗЛ», «гіпоксія і ХОЗЛ», обрані публікації за останні 5 років, які відповідали меті.

Власні дослідження включали ретроспективний аналіз медичної документації 470 пацієнтів (чол. — 246, жін. — 224, медіана віку — 62 рр.) з ХОЗЛ, які обстежені та проліковані стаціонарно відповідно нормативним документам МОЗ України без збільшення обсягу обстежень. Пацієнти поділені за наявністю анемічного синдрому, критеріями якого були зниження гемоглобіну (< 130,0 г/л для чоловіків та < 120,0 г/л для жінок); нормо-/гіпохромія (МСНС — 26-36 г/л); нормо-/мікроцитарність (MCV < 78–94 фл); знижені залізо сироватки і насичення трансферину залізом. Додатково за гемограмою розраховані інтегральні запальні індекси: відношення лейкоцитів до ШОЕ (Л/ШОЕ), нейтрофілів до ШОЕ (Н/ШОЕ) несегментоядерних нейтрофілів до ШОЕ (НН/ШОЕ), нейтрофілів до лімфоцитів (Н/Лі), інтегральний індекс запалення (ІІЗ), індекс зсуву лейкоцитів (ІЗЛ) [3]. Результати опрацьовано методами варіаційної статистики, значення $p < 0,05$ вважали статистично значущими.

Результати та обговорення

За даними літератури, провідною ланкою патогенезу ХОЗЛ є хронічне персистивне запалення [4, 5], причинами або тригерами якого виступають ксенобіотики, забруднення довкілля, пасивне/активне куріння, зміни мікрофлори дихальних шляхів, непереносимість продуктів, різні алергени, автоімунні процеси. Запалення завжди набуває системного характеру, адже проявляється активацією багатьох клітин з надміром секреції біологічно активних речовин. Так, залучені активовані альвеолярні макрофаги, нейтрофіли, Т-лімфоцити (переважно ТС1, ТН1, та ТН17) і незрілі лімфоїдні клітини, що поступають з циркуляції, зруйновані епітеліальні та ендотеліальні клітини [4] секретують практично усі відомі біологічні маркери запалення — інтерлейкіни (ІЛ)-6,-10,-8,-1 β ,-1 α , адипоцитокіни (лептин, адипонектин), тумор-некротичний фактор-альфа (TNF α), гама-інтерферон, С-реактивний протеїн (СРП), фібриноген, сурфактантний протеїн D, сироватковий амілоїд А, серомукоїди, фібриноген, церулоплазмін, гепсидин, феритин тощо. Переважний характер запалення зумовлює перебіг ХОЗЛ за трьома запальними фенотипами – нейтрофіл-асоційоване бактерійне (найчастіший тип, пацієнти добре відповідають на антибіотики), еозинофіл-асоційоване алергічне (внаслідок вивільнення ІЛ-33 з епітеліальних клітин, пацієнти добре відповідають на глюкокортикоїди) та лімфоцит-асоційоване аутоімунне [5]. Ключову роль у підтримці запалення відіграє окисний стрес, що викликає активацію прозапального транскрипційного ядерного фактору каппа-В (proinflammatory transcription nuclear factor κ B; NF- κ B), порушення антипротеазного захисту, зміни ДНК, клітинну неспроможність, продукцію автоантитіл та резистентність до кортикостероїдів через інактивізацію гістон-деацетилази-2 (histone deacetylase 2) [4].

Активовані клітини та надмір біологічних прозапальних речовин викликають обструкцію дихальних шляхів та системну гіпоксію – другу провідну ланку патогенезу ХОЗЛ. Безпосередніми причинами гіпоксії стають спазм гладеньких м'язів, гіперсекреція слизу та набряк слизової. Слід звернути увагу, що одночасно існують системна

гіпоксія та окисний стрес [6] з надміром активного кисню, що швидко викликає переокиснення, використання енергії та виснаження мітохондрій, м'язову слабкість, що підтримує запалення та гіпоксію [7]. В умовах гіпоксії для збереження енергії змінюються основні сигнальні шляхи через інсулін, амінокислоти, аденозинтрифосфат (АТФ/АДФ), фосфориліацію протеїнкінази та гіпоксіє-індуцибельний фактор HIF-1 (hypoxia-inducible factor) [8], який сам регулює експресію генів лептину, вісфатину, апеліну, TNF α , ІЛ-1,-6, VEGF, MMP2, MMP9, ангіопоетиноподібного білку-4, інгібіторного фактору міграції макрофагів та експресії PAI-1, адипонектину та PPAR γ . Гіпоксія дестабілізує білки, змінюючи фосфорилування трансляційного контрольного білка mTOR та його ефекторів [9], викликає секрецію ІЛ-8, утворення кристалів Шарко-Лейдена та пригнічує викликаний кортикостероїдами апоптоз еозинофілів [10].

На думку науковців, гіпоксіє-індуцибельний фактор-1 (HIF-1), виділений вперше Wang G. L. та Semenza G. L. лише у 1995 р., відіграє провідну роль у патогенезі багатьох хвороб, зокрема, злоякісних пухлин, хвороби Альцгеймера, ангіогенезі, старінні, імунитеті проти лейшманій, хворобах нирок тощо. Не менш важлива роль гіпоксіє-індуцибельного фактору-1 (HIF-1) – транскрипційного регулятора клітинної відповіді на гіпоксію, оксиданти та запалення — у патогенезі ХОЗЛ. Нещодавні дослідження показали, що HIF-1 у легеневій тканині пацієнтів з ХОЗЛ є надекспресованим, що може стимулювати фактор рецептора активації тромбоцитів (platelet-activating factor receptor, PAFR) на поверхні ендотелію, який зазвичай утилізується PAFR-залежними бактеріями (а це респіраторна група — *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* та загрозлива *Pseudomonas aeruginosa*) [11], тобто, гіпоксія через гіпоксіє-індуцибельний фактор-1 (HIF-1) підтримує бактеріальне нейтрофільне запалення. Гіпоксія також пов'язана з еозинофільним алергічним фенотипом запалення: в експерименті показано, що під впливом системної гіпоксії відбувається швидке стійке збільшення дегрануляції тучних клітин *in vivo* [12], яке не пригнічувалося прозапальними медіаторами на відміну від нормоксемії [13].

Особливу увагу привертає роль гіпоксіє-індуцибельного фактору-1 (HIF-1) у патогенезі сучасного ураження COVID-19, частота якого серед пацієнтів з ХОЗЛ є вищою [14]. Науковці вважають, що стабілізація молекули гіпоксіє-індуцибельного фактору-1 (HIF-1) покращує наслідки лікування інфекції COVID-19 через зменшення рівнів феритину, ангіотензин-перетворювального ензиму-2 (ACE-2) та зменшення гіпоксії [15].

Одночасно з гіпоксією активовані клітини та надмір прозапальних біологічних речовин призводять до розвитку анемічного синдрому, що стає третьою провідною ланкою патогенезу ХОЗЛ. Активація системного запалення починає впливати на метаболізм заліза через звичайні прозапальні (ІЛ, інтерферони, TNF) та специфічні для метаболізму заліза (гепсидин, феритин) маркери. Так, надміри ІЛ-1 β ,-1 α та TNF- α пригнічують продукцію еритропоетину, що зумовлює зменшення числа еритроїдних попередників у кістковому мозку [16]. Інтерферон- γ підвищує експресію транспортного двовалентного мета-

лотранспортного білку (divalent metal transporter, DMT-1), внаслідок чого зростає поглинання заліза макрофагами та знижується експресія феропортину, що призводить до затримки заліза у макрофагах і недоступності його для еритропоезу [16]. Гострофазовий залізо залежний пептид гепсидин, що синтезується печінкою у відповідь на прозапальну стимуляцію, блокує як всмоктування заліза в кишечнику, так і звільнення його з депо гепатоцитів і макрофагів [16, 17]. Феритин — комплекс заліза з білком апоферитином – забезпечує депонування заліза у клітинах печінки, селезінки [17], тому активація його синтезу ще більше порушує метаболізм заліза через зменшення його функціональних резервів.

З іншого боку, гіпоксія також провокує анемію [18] або посилює її. Оскільки гіпоксіє-індуцибельний фактор-1 (HIF-1) відіграє провідну роль також і у регуляції генів, що відповідають за депонування та метаболізм заліза, за трансферин і рецептор до трансферину-1 (TfR1), церулоплазмін, то його зростання в умовах гіпоксії призводить до активнішого транспорту заліза до тканин, підвищення кишкової абсорбції заліза та пригнічувального впливу на гепсидин. Нещодавно було показано, що залежна від HIF-1 регуляція гепсидину залежить від еритропоезу, точніше – від секреції еритроферону кістковим мозком [18]. Стабілізація молекули HIF-1 новими речовинами — інгібіторами проліл-гідролази (prolyl-hydroxylase inhibitors GSK1278863-Daprodustat та JTZ-951-Enarodustat), які зараз вивчаються у 3 фазі клінічних випробовувань, відкрила нові перспективи для лікування анемії хронічного захворювання, оскільки при цьому спостерігалось збільшення продукції ендogenous еритропоетину [19, 18].

За власними даними, запалення, гіпоксія та анемія є провідними ланками патогенезу ХОЗЛ. Однаково часто в обстежених пацієнтів з ХОЗЛ можна діагностувати нейтрофільний інфекційний (30,42 ± 2,12 %) та аутоімунний лімфоцитарний (28,08 ± 2,07 %) запальні фенотипи ХОЗЛ, тоді як еозинофільний алергічний діагностувався істотно рідше (17,87 ± 1,76 %, обидва $p < 0,05$).

У 23,63 % пацієнтів фенотип ХОЗЛ за типом запалення був змішаним. На наявність гіпоксії свідчить цілком очікуване зменшення оксигенації крові та показників функції зовнішнього дихання (ФЗД) (табл. 1). Синдром анемії переважно легкого ступеня виявлено у 31,9% пацієнтів з ХОЗЛ, однак слід враховувати високу ймовірність наявності латентного дефіциту заліза, що ще не проявляється змінами гемограми. Гіпохромний характер анемії спостерігався у (36,13 ± 6,42) %, нормохромний у (47,74 ± 5,81) %, гіперхромний – рідше (16,13 ± 7,36) % (обидва $p < 0,05$), нормоцитарний характер її визначався в 1,5 рази частіше, ніж мікроцитарний, отже, таку анемію можна розглядати як анемію хронічного захворювання, оскільки інші причини анемії (кровотечі, порушення всмоктування, пухлини, дієтичні обмеження, вагітність, лактація) в обстежених пацієнтів були виключені.

Ці провідні ланки патогенезу ХОЗЛ виявились тісно взаємопов'язаними. Так, за кореляційним аналізом активація запалення асоціювалась з погіршенням бронхіальної прохідності за швидкісними показниками і навпаки:

Таблиця 1

Показники функції зовнішнього дихання у пацієнтів з ХОЗЛ

Показник спірометрії	Значення, %
Оксигенація крові (SpO ₂)	94,34 ± 0,60
Об'єм форсованого видиху за 1с (ОФВ ₁)	55,34 ± 1,15
Форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ)	70,95 ± 0,99
Життєва ємність легень (ЖЄЛ)	69,67 ± 0,99
Індекс Генслера (ОФВ ₁ / ФЖЄЛ)	67,77 ± 1,60
Індекс Тіффно (ОФВ ₁ / ЖЄЛ)	71,97 ± 1,81
Пікова об'ємна швидкість (ПОШ)	33,63 ± 2,04
Максимальна об'ємна швидкість на 25 % ФЖЄЛ (МОШ ₂₅)	23,83 ± 3,10
Максимальна об'ємна швидкість на 50 % ФЖЄЛ (МОШ ₅₀)	27,72 ± 3,69
Максимальна об'ємна швидкість на 75 % ФЖЄЛ (МОШ ₇₅)	45,68 ± 4,12
Середня об'ємна швидкість на 25–75 % ФЖЄЛ (СОШ ₂₅₋₇₅)	29,15 ± 2,22

кількість лейкоцитів периферійної крові обернено корелювала з середньою ($r = -0,69$; $p < 0,01$) і піковою ($r = -0,59$; $p < 0,05$) об'ємними швидкостями, з максимальними об'ємними швидкостями на 25 % та 75 % форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) (МОШ₂₅; $r = -0,66$; МОШ₇₅; $r = -0,56$; обидва $p < 0,05$). ШОЕ виявилась обернено пропорційною індексу Тіффно ($r = -0,58$; $p < 0,05$), середній та піковий об'ємним швидкостям ($r = -0,77$; $p < 0,01$ та $r = -0,69$; $p < 0,05$), максимальним об'ємним швидкостям на 25 % та 75 % ФЖЄЛ ($r = -0,78$; $p < 0,01$ та $r = -0,63$; $p < 0,05$). Вміст сегментоядерних нейтрофілів обернено корелював з МОШ₂₅ ($r = -0,61$; $p < 0,05$).

Розраховані додатково інтегральні запальні гематологічні індекси також обернено корелювали з швидкісними показниками ФЗД. Зокрема, відношення лейкоцитів до ШОЕ (Л/ШОЕ) виявилось обернено пропорційним індексу Тіффно ($r = -0,60$, $p < 0,05$), середній та піковий об'ємним швидкостям ($r = -0,85$, $p < 0,001$ та $r = -0,71$, $p < 0,01$), максимальним об'ємним швидкостям на 25 % та 75 % ФЖЄЛ ($r = -0,84$, $p < 0,001$ та $r = -0,65$, $p < 0,05$). Відношення нейтрофілів до ШОЕ (Н/ШОЕ) обернено корелювало з індексом Тіффно ($r = -0,61$, $p < 0,05$), середньою та піковою об'ємними швидкостями ($r = -0,82$, $p < 0,01$ та $r = -0,68$, $p < 0,05$) і максимальною об'ємною швидкістю на 25 % ФЖЄЛ ($r = -0,82$, $p < 0,001$). Відношення несегментоядерних нейтрофілів до ШОЕ (НН/ШОЕ) було обернено пропорційним обом об'ємним швидкостям (СОШ: $r = -0,76$, $p < 0,01$; ПОШ: $r = -0,63$, $p < 0,05$). Отже, активація системного запалення асоціювалась з погіршенням бронхіальної прохідності та зменшенням оксигенації крові, тобто, з розвитком гіпоксії.

Про патогенетичний зв'язок синдромів запалення та анемії свідчить те, що анемічний синдром у пацієнтів з ХОЗЛ характеризувався істотним збільшенням паличкоядерних ((5,56 ± 0,39) % vs (4,71 ± 0,19) %, $p < 0,05$) та сегментоядерних нейтрофілів ((68,29 ± 0,95) % vs (65,21 ± 0,58) %, $p < 0,05$), швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ: (18,97 ± 1,12) vs (14,22 ± 0,60) мм/год, $p < 0,05$), а також вищими рівнями сироваткових маркерів запалення – С-реактивного протеїну ((10,20 ± 1,20) vs (8,18 ± 0,91) мг/л, $p > 0,05$), загального фібриногену ((4,87 ± 0,48) vs (3,28 ± 0,13) г/л; $p < 0,05$) та серомукоїдів ((0,50 ± 0,08)

Таблиця 2

Показники оксигенації крові та функції зовнішнього дихання за умов анемії та нормального вмісту гемоглобіну

Показник спірометрії	Пацієнти з ХОЗЛ та анемією	Пацієнти з ХОЗЛ без анемії	p
SpO ₂	92,69±0,80	96,00±0,41	<0,05
ОФВ ₁ , %	52,47±1,77	55,34±1,15	>0,05
ФЖЄЛ, %	67,38±1,09	70,95±0,99	<0,05
ЖЄЛ, %	63,66± 1,62	69,67±0,99	<0,05
Індекс Генслера, %	68,24 ± 2,50	67,77 ± 1,60	>0,05
Індекс Тіффно, %	72,21 ± 3,16	71,97 ± 1,81	>0,05
ПОШ, %	25,23 ± 3,32	33,63 ± 2,04	<0,05
МОШ _{25'} , %	28,48 ± 3,60	23,83 ± 3,10	>0,05
МОШ _{50'} , %	28,18 ± 5,46	27,72 ± 3,69	>0,05
МОШ _{75'} , %	43,30 ± 12,36	45,68 ± 4,12	>0,05
СОШ _{25-75'} , %	21,88 ± 1,17	29,15 ± 2,22	<0,05

vs (0,41 ± 0,03) Од.; p > 0,05).

Крім традиційних маркерів запалення, за умов наявності анемічного синдрому спостерігались істотно вищі розрахункові інтегральні гематологічні індекси: інтегральний індекс запалення (ІІЗ: (24,45 ± 0,71) vs (22,24 ± 0,49), p < 0,05), індекс зсуву лейкоцитів (ІЗЛ: (3,50 ± 0,18) vs (2,52 ± 0,15), p < 0,05), відношень лейкоцитів до ШОЕ (Л/ШОЕ: (17,35 ± 1,93) vs (12,10 ± 0,64), p < 0,05), нейтрофілів до ШОЕ (Н/ШОЕ: (145,87 ± 12,18) vs (100,35 ± 5,98), p < 0,05), несементоядерних нейтрофілів до ШОЕ (НН/ШОЕ ((11,39 ± 1,35) vs (7,06 ± 0,59), p < 0,05), а також відношення нейтрофілів до лімфоцитів (Н/Лі: (3,60 ± 0,24) vs (2,81 ± 0,14), p < 0,05), яке, за нашими попередніми даними, є простим інформативним показником активності запалення, ендогенної інтоксикації та вираженості респіраторних порушень функції зовнішнього дихання у пацієнтів з ХОЗЛ, який не вимагає збільшення обсягу обстежень і може бути рекомендований для використання у медичній практиці [20].

У свою чергу, анемія сама впливає на запалення та гіпоксію та замикає патогенетичне хибне коло. Про взаємообтяжувальний вплив синдромів запалення та анемії свідчить істотний зв'язок ШОЕ з шириною розподілу еритроцитів (RDW), яка збільшується за умов анемії (r = 0,49, p < 0,05). Про зв'язок гіпоксії з анемічним синдромом свідчить те, що за умов анемії були істотно гіршими оксигенація крові, ємнісні та швидкісні (пікова об'ємна та середня швидкість на 25–75 % ФЖЄЛ) показники ФЗД (табл. 2). Основний критерій бронхіальної обструкції

(ОФВ₁) був нижчим на 2,9 %, але різниця не досягла рівня істотності. За кореляційним аналізом, ОФВ₁ за першу секунду істотно корелював з середнім об'ємом еритроцита (MCV: r = 0,89, p < 0,05), тобто, мікроцитарність при анемії значуще асоціювалася з погіршенням бронхіальної прохідності.

Висновки

За даними літератури, провідними ланками патогенезу ХОЗЛ є (1)хронічне персистивне запалення, яке проявляється активацією багатьох клітин з надміром секреції усіх біологічно активних прозапальних речовин; (2) гіпоксія із використанням енергії, зміною основних сигнальних шляхів, надекспресію гіпоксіє-індуцибельного фактору; (3) анемія хронічної хвороби внаслідок дії прозапальних цитокінів, гіпоксіє-індуцибельного фактору. За власними результатами обстеження 470 хворих на ХОЗЛ, про зв'язок запалення та гіпоксії свідчить зменшення оксигенації крові та показників ФЗД. Активація запалення асоціювалася з погіршенням бронхіальної прохідності за кореляційним аналізом. Анемічний синдром у пацієнтів з ХОЗЛ характеризувався істотним збільшенням нейтрофілів, ШОЕ, СРП, загально-го фібриногену, серомукоїдів та інтегральних гематологічних індексів, а також гіршою оксигенацією крові, нижчими ємнісними та швидкісними показниками ФЗД. Запалення, гіпоксія та анемія – три провідні ланки патогенезу ХОЗЛ, які створюють хибне коло і зумовлюють прогресування хвороби.

ЛІТЕРАТУРА

- Almagro P, Soriano JB. Underdiagnosis in COPD: a battle worth fighting. *Lancet Respir Med.* 2017;5(5):367–368.
- Bagdonas E, Raudoniute J, Bruzauskaitė I, et al. Novel aspects of pathogenesis and regeneration mechanisms in COPD. *Int.J.Chron.Obstruct.Pulmon.Dis.* 2015;10:995–1013. DOI: 10.2147/COPD.S82518
- Радченко ОМ, Федик ОВ, Гута РР. Гематологічні параметри у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з анемією. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМСА. 2019;19(3):71–74.
- Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J.Allergy.Clin.Immunol.* 2016;138(1):16–27. DOI:10.1016/j.jaci.2016.05.011
- Brightling C, Greening N, Brightling C, et al. Airway inflammation in COPD: progress to precision medicine. *Eur.Respir.J.* 2019;54(2):1900651. DOI:10.1183/13993003.00651-2019
- McGarry T, Biniecka M, Veale DJ, et al. Hypoxia, oxidative stress and inflammation. *FreeRadic. Biol.Med.* 2018;125:15–24. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2018.03.042
- Abdulai RM, Jensen TJ, Patel NR, et al. Deterioration of Limb Muscle Function during Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am.J.Respir.Crit. CareMed.* 2018;197(4):433–449.

REFERENCES

- Almagro P, Soriano JB. Underdiagnosis in COPD: a battle worth fighting. *Lancet Respir Med.* 2017;5(5):367–368.
- Bagdonas E, Raudoniute J, Bruzauskaitė I, et al. Novel aspects of pathogenesis and regeneration mechanisms in COPD. *Int.J.Chron.Obstruct.Pulmon.Dis.* 2015;10:995–1013. DOI: 10.2147/COPD.S82518
- Radchenko OM, Fedyk OV, Guta RR. Gematologichni parametry u khvorykh na khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya legen z anemiyeyu (Hematological parameters in patients with chronic obstructive pulmonary disease with anemia). *Aktualni problemy suchasnoyi medytsyny: Visnyk UMSA.* 2019;19(3):71–74.
- Brightling C, Greening N, Brightling C, et al. Airway inflammation in COPD: progress to precision medicine. *Eur.Respir.J.* 2019;54(2):1900651. DOI:10.1183/13993003.00651-2019
- McGarry T, Biniecka M, Veale DJ, et al. Hypoxia, oxidative stress and inflammation. *FreeRadic. Biol.Med.* 2018;125:15–24. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2018.03.042
- Abdulai RM, Jensen TJ, Patel NR, et al. Deterioration of Limb Muscle Function during Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am.J.Respir.Crit. CareMed.* 2018;197(4):433–449.

8. Arsham AM, Howell JJ, Simon MC. A novel hypoxia-inducible factor-independent hypoxic response regulating mammalian target of rapamycin and its targets. *J. Biol. Chem.* 2003;278:29655–29660. DOI:10.1074/jbc.M212770200
9. Bienes-Martínez R, Ordóñez A, Feijoo-Cuaresma M, et al. Autocrine stimulation of clear-cell renal carcinoma cell migration in hypoxia via HIF-independent suppression of thrombospondin-1. *Sci.Rep.* 2012;2:788. DOI:10.1038/srep00788
10. Porter LM, Cowburn AS, Farahi N. et al. Hypoxia causes IL-8 secretion, Charcot Leyden crystal formation, and suppression of corticosteroid-induced apoptosis in human eosinophils. *Clin. Exp.Allergy.* 2016;47:770–784. doi: 10.1111/cea.12877
11. Shukla SD, Walters EH, Simpson JL. et al. Hypoxia-inducible factor and bacterial infections in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology.* 2020;25(1):53–63. DOI: 10.1111/resp.13722
12. Steiner DRS, Gonzalez NC, Wood JG. Mast cells mediate the microvascular inflammatory response to systemic hypoxia. *J.Appl.Physiol.* 2003;94:325–34. DOI:10.1152/jappphysiol.00637.2002
13. Gulliksson M, Carvalho RFS, Ullera E, et al. Mast cell survival and mediator secretion in response to hypoxia. *PLoS ONE.* 2010;5:e12360. DOI:10.1371/journal.pone.0012360
14. Радченко ОМ. COVID-19 і хронічне обструктивне захворювання легень: точки дотику та зони ризику. *Здоров'я України.* 2020;8:16–17.
15. Afsar B, Kanbay M, Afsar RE, et al. Hypoxia inducible factor-1 protects against COVID-19: a hypothesis. *Med.Hypotheses.* 2020;143:109857. DOI:10.1016/j.mehy.2020.109857
15. Fraenkel PG. Anemia of Inflammation: A Review. *Med.Clin.North.Am.* 2017;101(2):285–296. DOI: 10.1016/j.mcna.2016.09.005
16. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of Inflammation. *Blood.* 2019;133(1):40–50. DOI: 10.1182/blood-2018-06-856500
17. Kaplan JM, Sharma N, Dikdan S. Hypoxia-Inducible Factor and Its Role in the Management of Anemia in Chronic Kidney Disease. *Int.J.Mol.Sci.* 2018;19(2):389. DOI: 10.3390/ijms19020389
18. Ariazi JL, Duffy KJ, Adams DF, et al. Discovery and Preclinical Characterization of GSK1278863 (Daprodustat), a Small Molecule Hypoxia Inducible Factor-Prolyl Hydroxylase Inhibitor for Anemia. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 2017;363(3):336–347. DOI: 10.1124/jpet.117.242503
19. адченко ОМ, Пилипів ЛІ, Федик ОВ. Показник відношення нейтрофілів до лімфоцитів крові при хронічному обструктивному захворюванні легень: клінічне значення. *Укр. Пульм.журнал.* 2020;2:41–44. DOI:10.31215/2306-4927-2020-08-2-41-44
8. Arsham AM, Howell JJ, Simon MC. A novel hypoxia-inducible factor-independent hypoxic response regulating mammalian target of rapamycin and its targets. *J. Biol. Chem.* 2003;278:29655–29660. DOI:10.1074/jbc.M212770200
9. Bienes-Martínez R, Ordóñez A, Feijoo-Cuaresma M, et al. Autocrine stimulation of clear-cell renal carcinoma cell migration in hypoxia via HIF-independent suppression of thrombospondin-1. *Sci.Rep.* 2012;2:788. DOI:10.1038/srep00788
10. Porter LM, Cowburn AS, Farahi N. et al. Hypoxia causes IL-8 secretion, Charcot Leyden crystal formation, and suppression of corticosteroid-induced apoptosis in human eosinophils. *Clin. Exp.Allergy.* 2016;47:770–784. doi: 10.1111/cea.12877
11. Shukla SD, Walters EH, Simpson JL. et al. Hypoxia-inducible factor and bacterial infections in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology.* 2020;25(1):53–63. DOI: 10.1111/resp.13722
12. Steiner DRS, Gonzalez NC, Wood JG. Mast cells mediate the microvascular inflammatory response to systemic hypoxia. *J.Appl.Physiol.* 2003;94:325–34. DOI:10.1152/jappphysiol.00637.2002
13. Gulliksson M, Carvalho RFS, Ullera E, et al. Mast cell survival and mediator secretion in response to hypoxia. *PLoS ONE.* 2010;5:e12360. DOI:10.1371/journal.pone.0012360
14. Radchenko OM. COVID-19 і хронічне обструктивне захворювання легень: точки дотику та зони ризику. *Здоров'я України.* 2020;8:16–17.
15. Fraenkel PG. Anemia of Inflammation: A Review. *Med.Clin.North.Am.* 2017;101(2):285–296. DOI: 10.1016/j.mcna.2016.09.005
16. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of Inflammation. *Blood.* 2019;133(1):40–50. DOI: 10.1182/blood-2018-06-856500
17. Kaplan JM, Sharma N, Dikdan S. Hypoxia-Inducible Factor and Its Role in the Management of Anemia in Chronic Kidney Disease. *Int.J.Mol.Sci.* 2018;19(2):389. DOI: 10.3390/ijms19020389
18. Ariazi JL, Duffy KJ, Adams DF, et al. Discovery and Preclinical Characterization of GSK1278863 (Daprodustat), a Small Molecule Hypoxia Inducible Factor-Prolyl Hydroxylase Inhibitor for Anemia. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 2017;363(3):336–347. DOI: 10.1124/jpet.117.242503
19. Radchenko OM, Pylypiv LI, Fedyk OV. Pokaznyk vidnoshennya neytrofiliv do limfotsytiv krvi pry khronichnomu obstruktyvnomu zakhvoryuvanni legen: klinichne znachennya (The ratio of neutrophils to blood lymphocytes in chronic obstructive pulmonary disease: clinical significance). *Ukr.Pulm.zhurnal.* 2020;2:41–44. DOI:10.31215/2306-4927-2020-08-2-41-44