

АНОТАЦІЯ

Ковчун А. В. Оптимізація диференціальної діагностики та лікування анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина». – Сумський державний університет, Медичний інститут, Суми, 2021.

Дисертація присвячена удосконаленню диференціальної діагностики анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) на підставі визначення вмісту гепсидину та оптимізації лікування анемії хронічного захворювання (АХЗ).

Для досягнення поставленої мети до дослідження були залучені пацієнти за таких умов: підписання інформованої згоди, вік 40 років і більше, наявність діагнозу ХОЗЛ у стадії загострення. Пацієнти не були включені у дослідження за умов наявності тяжких супутніх захворювань (туберкульозу легень, онкопатології, алкогольної та/або наркотичної залежності, СНІДу, серцевої недостатності ІІ, ІІІ стадій, системних автоімунних захворювань, а також декомпенсованої печінкової або ниркової недостатності), наявності встановленого джерела кровотечі (ускладнення виразкової хвороби, неспецифічний виразковий коліт, хронічний геморої та ін.), попередньо діагностованих анемії (мегалобластні, апластичні, гемолітичні), анемії тяжкого ступеня (гемоглобін < 80 г/л), швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м², застосування іАПФ, період вагітності чи лактації. Діагностику та лікування ХОЗЛ здійснювали згідно з Наказом МОЗ України № 555 «Хронічне обструктивне захворювання легень» від 27.06.2013 року та глобальної стратегії з діагностики, ведення та запобігання ХОЗЛ (GOLD, 2014), анемії – уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Залізодефіцитна анемія» № 709 від 02.11.2015 року і рекомендацій ВОЗ (2015). Для верифікації наявності АХЗ обов'язковими критеріями були: вміст гемоглобіну нижче за референтні значення (120 г/л для жінок та 130 г/л для чоловіків), вміст розчинних трансферинових рецепторів

(рТФР) у межах референтних значень (8,7–27,1 нмоль/л), залізодефіцитної анемії (ЗДА) – вміст рТФР вище від референтних значень.

Дослідження було проведено у два етапи: 1 етап було присвячено дослідженню лабораторних та клінічних особливостей перебігу ХОЗЛ за наявності АХЗ; 2 – визначенню ефективних схем лікування АХЗ у хворих на ХОЗЛ. До 1-го етапу дослідження було включено 202 хворих на ХОЗЛ у стадії загострення, які відповідали вищезазначеним критеріям включення. Серед цих хворих було виявлено 33 пацієнти з АХЗ. Для проведення 2-го етапу дослідження, з метою одержання достовірних результатів та адекватного оцінювання клініко-лабораторної ефективності лікування АХЗ у хворих на ХОЗЛ було обстежено ще 120 хворих на ХОЗЛ у стадії загострення, з яких у 21 пацієнта було виявлено АХЗ, проте лише 19 пацієнтів з АХЗ погодилося взяти участь у дослідженні щодо корекції лікування виявленої у них анемії. Таким чином, у дослідженні з вивчення ефективності лікування АХЗ у хворих на ХОЗЛ прийняло участь 52 пацієнти.

Групу контролю становили 62 практично здорові особи, які проходили обстеження на базі КНП СМР «Сумська міська клінічна поліклініка № 3».

Усім обстеженим пацієнтам проводили загальноклінічні, лабораторні та інструментальні дослідження. До комплексу лабораторних обстежень входили дослідження показників обміну заліза, включаючи рТФР, визначення вмісту гепсидину та С-реактивного протеїну (С-РП). Визначення вмісту еритропоєтину (ЕПО) проводили всім хворим на ХОЗЛ з АХЗ, 10 пацієнтам із ЗДА та 62 особам із групи контролю. Усім пацієнтам було проведено бронходилятаційну пробу, тест оцінки ХОЗЛ та рівня диспное (опитувальники САТ та mMRC). Статистичну обробку результатів проведена з використанням програми SPSS-21.

Серед 202 хворих на ХОЗЛ було 129 (63,9 %) чоловіків та 73 (36,1 %) жінки. Згідно з GOLD 2014 р., передбачається визначення груп хворих А, В, С, D, до групи А увійшло 30 (14,9 %) хворих; до групи В – 91 (45,0 %) пацієнт; до групи С – 78 (38,6 %) пацієнтів; до групи D – 3 (1,5 %) хворих (у зв'язку з малою чисельністю були виключені із подальшого описового статистичного

аналізу). Розподіл хворих за ступенем обструкції проводили відповідно до класифікації, наведеної в глобальній стратегії з діагностики, ведення та запобігання ХОЗЛ GOLD 2014 р, згідно з якою I ступінь обструкції діагностовано в 37 (18,3 %) пацієнтів, II ступінь – у 85 (42,1 %) пацієнтів, III ступінь – у 79 (39,1 %) пацієнтів, та IV ступінь – в 1 (0,5 %) пацієнта (у зв'язку з малою чисельністю був виключен із подальшого описового статистичного аналізу).

Проаналізувавши дані клінічного аналізу крові нами було одержано чотири досліджувані групи: 1-ша група – 144 хворих на ХОЗЛ без анемії, 2-га група – 33 хворих на ХОЗЛ з АХЗ, 3-тя група – 12 хворих на ХОЗЛ з еритроцитозом, 4-та група – 13 хворих на ХОЗЛ із ЗДА. Таким чином, частота анемії у хворих на ХОЗЛ становила 22,7 %, серед яких 28,2 % мали ЗДА, а 71,8 % – АХЗ, у той час як еритроцитоз було вивлено у 6 % хворих.

Згідно з аналізом клінічних особливостей перебігу ХОЗЛ та АХЗ виявлено, що у таких пацієнтів частіше відмічалися кашель, задишка, дифузні хрипи порівняно з хворими інших груп (для усіх показників $p < 0,05$), а рівень $ОФВ_1$ був нижчим порівняно з хворими без анемії ($p < 0,001$). За наявності анемії (АХЗ або ЗДА) кількість балів за САТ була вищою ($14,4 \pm 1,70$ та $18,61 \pm 2,20$) порівняно з пацієнтами без анемії ($9,54 \pm 0,43$) та з еритроцитозом ($8,9 \pm 0,9$) (для усіх показників $p < 0,05$), проте відмінності щодо рівня диспное виявлені не були (1 група – $1,43 \pm 0,079$; 2 група – $1,75 \pm 0,22$; 3 група – $1,16 \pm 0,29$; 4 група – $1,92 \pm 0,17$; для усіх показників $p > 0,05$). Вищезазначені факти диктують необхідність пошуку ефективних схем лікування АХЗ у хворих на ХОЗЛ.

Було виявлено, що АХЗ спостерігається у хворих на ХОЗЛ з II–IV ступенями обструкції за GOLD та не спостерігається у хворих на ХОЗЛ з I ступенем обструкції за GOLD. АХЗ зустрічається у 9,5 % хворих з II ступенем обструкції за GOLD, у 30,0 % – з III ступенем обструкції за GOLD. Отже, частота АХЗ зростає відповідно до ступеня обструкції. Нами було встановлено, що частота АХЗ зростає відповідно до тяжкості основного захворювання (8,8 % серед пацієнтів групи В, 23,5 % – групи С). Таким чином, наявність АХЗ у

хворих на ХОЗЛ підвищує ризик виникнення несприятливих подій та загострень у майбутньому. Нами не встановлено статистично значущих відмінностей щодо частоти анемії залежно від ІМТ ($p = 0,304$; $\chi^2 = 7,191$).

Згідно з аналізом показників обміну заліза, хворі на ХОЗЛ із ЗДА мали достовірно нижчий вміст сироваткового заліза (СЗ) та феритину, а вміст загальної залізо зв'язувальної здатності сироватки крові (ЗЗЗЗ), ненасиченої залізо зв'язувальної здатності сироватки крові (НЗЗЗ) і трансферину в цій групі хворих виявився вищим порівняно з таким у хворих на ХОЗЛ без анемії, з АХЗ та еритроцитозом. У групі хворих на ХОЗЛ з АХЗ вміст СЗ був достовірно нижчим порівняно з хворими без анемії та еритроцитозом і достовірно вищим порівняно з хворими із ЗДА, але в той самий час ці пацієнти мали достовірно вищий вміст феритину, що виключає залізодефіцит як причину розвитку цієї анемії. Виявлений знижений вміст трансферину у хворих з АХЗ може бути зумовлений тим, що він вважається «негативним білком» гострої фази, а підвищений вміст феритину може бути пояснений тим, що феритин є «білком гострої фази».

Нами було з'ясувано, що у групі хворих з АХЗ є позитивні кореляційні зв'язки між вмістом гемоглобіну та трансферину ($r = 0,578$; $p < 0,001$), негативні кореляційні зв'язки між вмістом гемоглобіну та mMRC ($r = -0,355$; $p = 0,042$), гемоглобіну й САТ ($r = -0,384$; $p = 0,027$), які свідчать про наявність обтяжливого впливу АХЗ на клінічний перебіг ХОЗЛ.

Визначення вмісту маркерів запалення, таких як гепсидин, С-РП та феритин у хворих на ХОЗЛ з АХЗ продемонструвало їх достовірно вищий вміст порівняно з пацієнтами без анемії, еритроцитозом та ЗДА. Негативний кореляційний зв'язок між вмістом гепсидину та гемоглобіну ($r = -0,435$; $p = 0,001$) доводить необхідність визначення вмісту гепсидину для диференціальної діагностики АХЗ та ЗДА у хворих на ХОЗЛ, а позитивні кореляційні зв'язки між вмістом гепсидину та феритином ($r = 0,507$; $p < 0,001$), С-РП ($r = 0,893$; $p < 0,001$), підтверджують їх вплив на гіперпродукцію гепсидину та, як наслідок, розвиток АХЗ.

Згідно з аналізом умісту ЕПО у пацієнтів з АХЗ та ЗДА, хворі з АХЗ мали достовірно нижчий ($6,97 \pm 0,49$ мОд/мл; $p < 0,001$) вміст ЕПО порівняно з

пацієнтами із ЗДА ($35,04 \pm 0,92$ мОд/мл) та групи контролю ($13,65 \pm 1,47$ мОд/мл).

З метою дослідження ефективності лікування АХЗ у хворих на ХОЗЛ 52 пацієнтів було поділено на три лікувальні підгрупи: А (20 пацієнтів), В (20 пацієнтів) та С (12 хворих). У період лікування загострення призначали системні стероїди, бронхолітики короткої дії – за потреби, антибактеріальну терапію – за наявності ознак бактеріального загострення ХОЗЛ. Після закінчення лікування загострення (7 діб) всі пацієнти А–С груп продовжували одержувати базисне лікування. Хворі групи А на додаток отримували 80 мг двовалентного заліза (Тардиферон) двічі на добу упродовж 4 тижнів; В – 100 мг сахарозного комплексу гідроксиду заліза (ІІІ) внутрішньовенно (Суфер) тричі на тиждень упродовж 4 тижнів; С групи – 100 мг сахарозного комплексу гідроксиду заліза (ІІІ) внутрішньовенно (Суфер) та рекомбінантний ЕПО людини 3 000 МО (Емавейл) підшкірно тричі на тиждень упродовж 4 тижнів. Визначення вмісту гемоглобіну, СЗ, феритину, гепсидину та С-РП проводили до початку лікування (візит 1), після закінчення лікування загострення (візит 2, 8-ма доба від госпіталізації) та після закінчення антианемічного лікування (візит 3, 36-та доба від госпіталізації); вміст ЕПО визначали до початку лікування. Оцінювання клінічних симптомів ХОЗЛ та АХЗ, визначення балів за САТ і рівня диспное, а також ОФВ₁ проводили на 1-шу та 36-ту доби лікування.

Оцінювання вмісту ЕПО у хворих на ХОЗЛ з АХЗ продемонструвало нам відсутність достовірних відмінностей між групами А – С ($p = 0,979$). Зважаючи на те, що рекомбінантний ЕПО людини збільшує ризик тромбозів, було оцінено ризик виникнення ТГВ та ТЕЛА за шкалами Уельса хворим цієї групи на візиті 2 і наприкінці кожного тижня лікування ЕПО.

Нами було встановлено, що включення сахарозного комплексу гідроксиду заліза (ІІІ) та ЕПО до лікування хворих на ХОЗЛ сприяло зниженню вмісту гепсидину ($22,55 \pm 2,64$ нг/дл; ($p < 0,001$); С-РП ($1,89 \pm 0,12$ мг/дл; ($p < 0,001$) та феритину (у чоловіків – $351,17 \pm 9,25$ мкг/л; ($p < 0,001$), у жінок – $131,33 \pm 7,76$ мкг/л; ($p = 0,039$)) порівняно з пацієнтами, які отримували пероральні (гепсидин – $27,56 \pm 1,10$ нг/дл; ($p < 0,001$), С-РП – $2,94 \pm 0,06$;

($p < 0,001$), феритин (у чоловіків $-409,38 \pm 4,8$; $p < 0,001$; у жінок $-185,57 \pm 12,76$; ($p = 0,002$)) або внутрішньовенні препарати заліза (гепсидин $-27,45 \pm 2,81$ нг/дл; ($p < 0,001$), С-РП $-2,86 \pm 0,13$; ($p < 0,001$), феритин (у чоловіків $-399,42 \pm 29,0$; ($p < 0,001$), у жінок $-184,38 \pm 5,70$; ($p = 0,001$)), що може бути зумовлено плейотропним протизапальним ефектом ЕПО. Крім зниження вмісту гепсидину, С-РП та феритину, комбіноване лікування препаратами заліза й ЕПО сприяло збільшенню вмісту гемоглобіну в чоловіків до $123,85 \pm 6,7$ г/л; ($p = 0,001$), в жінок $-$ до $125,66 \pm 1,52$ г/л; ($p = 0,05$), СЗ $-$ до $18,27 \pm 0,56$ мкмоль/л; ($p < 0,001$), порівняно з пероральними (збільшення вмісту гемоглобіну в чоловіків до $108,84 \pm 2,11$ г/л; ($p < 0,001$), в жінок $-$ до $109,42 \pm 2,43$ г/л; ($p = 0,006$), СЗ $-$ до $10,83 \pm 2,04$ мкмоль/л; ($p < 0,001$)) та внутрішньовенними (збільшення вмісту гемоглобіну в чоловіків до $109,33 \pm 4,86$ г/л; ($p < 0,001$), в жінок $-$ до $107,62 \pm 2,19$ г/л; ($p = 0,002$), СЗ $-$ до $11,44 \pm 2,73$ мкмоль/л; ($p < 0,001$)) препаратами заліза.

Вища протизапальна й антианемічна ефективність комбінованого лікування АХЗ асоційована з більш вираженим покращенням клінічного перебігу ХОЗЛ та АХЗ: зменшення частоти слабкості, головного болю, запаморочення, тахікардії, задишки (для усіх показників $p < 0,05$), порівняно з монотерапією пероральними і парентеральними препаратами заліза. Це супроводжувалося більш вагомим зниженням рівня диспное за mMRC $-$ $1,0 \pm 0,24$; $p = 0,008$, підвищенням показника ОФВ₁ $-$ $55,75 \pm 8,59$ %; $p = 0,001$, покращенням балу за САТ $-$ $9,33 \pm 1,57$; $p = 0,003$, порівняно з хворими, які отримували монотерапію пероральними препаратами заліза ($1,20 \pm 0,172$; ($p = 0,317$); $44,35 \pm 5,71$ %; ($p < 0,001$); $10,40 \pm 0,990$; ($p = 0,380$)) та парентеральними препаратами заліза ($1,35 \pm 0,209$; ($p = 0,096$); $46,30 \pm 7,44$; ($p = 0,002$); $13,25 \pm 1,955$; ($p = 0,057$)) відповідно.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, анемія хронічного запалення, гепсидин, еритропоетин.

ANNOTATION

Kovchun A. V. Optimization of differential diagnosis and treatment of anemia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation on competition of a scientific degree of the doctor of philosophy on a specialty 222 – "Medicine". – Sumy State University, Sumy, 2021.

The dissertation is devoted to improving the differential diagnosis of anemia in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) based on the determination of the hepcidin content and optimization of the treatment of anemia of chronic disease (ACD).

To achieve this goal, patients were included in the study under the following conditions: signing an informed consent, age 40 or more, the presence of a diagnosis of COPD in the stage of exacerbation. Patients were not included in the study in the presence of severe concomitant severe comorbid conditions (pulmonary tuberculosis, oncopathology, alcohol and/or drug abuse, AIDS, stage II or III heart failure, as well as decompensated hepatic or renal failure), known source of bleeding (complications of peptic ulcer, chronic ulcerative colitis, chronic hemorrhoids, etc.), previously diagnosed true anemias (megaloblastic, aplastic, hemolytic), use of ACE inhibitors, pregnancy or lactation, severe anemia (hemoglobin <80 g/l), glomerular filtration rate <60 ml/1.73 m², the use of an ACE inhibitor, the period of pregnancy or lactation. The diagnosis and treatment of COPD was carried out according to the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 555 "Chronic obstructive pulmonary disease" dated 27.06.2013 and the global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD (GOLD, 2014), anemia – by unified clinical protocol of primary and secondary (specialized) medical help "Iron deficiency anemia" No. 709 dated 02.11.2015 and WHO recommendations (2015). ACD was diagnosed at the level of hemoglobin lower than the reference values (120 g/l for women and 130 g/l for men), soluble transferrin receptors (sTfR) within the reference values (8.7–28.1 nmol/L), iron deficiency anemia (IDA) was diagnosed at sTfR > 28.1 nmol/L.

The study was carried out in two stages: stage 1 was devoted to the study of laboratory and clinical features of the course of COPD in the presence of ACD; 2 –

determination of effective treatment regimens for ACD in patients with COPD. The first stage of the study included 202 patients with COPD in the stage of exacerbation who met the above inclusion criteria. 33 patients were with ACD. To conduct the 2nd stage of study, in order to obtain reliable results and adequately assess the clinical and laboratory effectiveness of the treatment of ACD in patients with COPD, 120 patients with COPD in the stage of exacerbation were examined, of which 21 patients were found to have ACD, but only 19 patients with ACD agreed to take part in the study. Thus, 52 patients took part in the study devoted to the study of the effectiveness of ACD treatment in patients with COPD. The control group consisted of 62 apparently healthy individuals who were examined at the communal non-profit enterprise of the Sumy city council "Sumy City Clinical Polyclinic No. 3".

All patients underwent general clinical, laboratory and instrumental studies. The complex of laboratory studies included studies of indicators of iron metabolism, including sTfR, determination of the content of hepcidin and C-reactive protein (CRP). Determination of the content of erythropoietin (EPO) was carried out in all patients with COPD and ACD, 10 patients with IDA and 62 individuals from the control group. All patients underwent bronchodilation test, COPD assessment test and dyspnea level (CAT and mMRC questionnaires). Statistical data were processed using SPSS-21 program.

Among 202 patients with COPD, there were 129 (63.9 %) men and 73 (36.1 %) women. According to GOLD 2014, it is envisaged to define groups of patients A, B, C, D, group A included 30 (14.9 %) patients; group B – 91 (45.0 %) patients; group C – 78 (36.6 %) patients; group D – 3 (1.5 %) patients (due to the small number, they were excluded from further descriptive statistical analysis). The distribution of patients according to the degree of obstruction was carried out in accordance with the classification given in the global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD GOLD 2014, according to which the I degree of obstruction was diagnosed in 37 (18.3%) patients, II degree – In 85 (42, 1 %) of patients, grade III – in 79 (39.1 %) patients, and grade IV – in 1 (0.5 %) patient (due to the small number, he was excluded from further descriptive statistical analysis).

After analyzing the data of the clinical blood test, we obtained four study groups: group 1 – 144 patients with COPD without anemia, group 2 – 33 patients with COPD and ACD, group 3 – 12 patients with COPD with erythrocytosis, group 4 – 13 patients with COPD and IDA. Thus, the incidence of anemia in patients with COPD was 22.7 %, among which 28.2 % had IDA, and 71.8% had ACD, while erythrocytosis was detected in 6 % of patients.

According to the analysis of the clinical features of the course of COPD and ACD, it was found that such patients were more likely to have cough, shortness of breath, diffuse wheezing compared to patients in other groups (for all indicators $p < 0.05$), and the level of FEV_1 was lower than in patients without anemia ($p < 0.001$). In the presence of anemia (ACD or IDA), the number of points by the CAT was higher (14.4 ± 1.70 and 18.61 ± 2.20) compared with patients without anemia (9.54 ± 0.43) and with erythrocytosis (8.9 ± 0.9) (for all indicators $p < 0.05$), however, no differences in the level of dyspnea were found (group 1 – 1.43 ± 0.079 , group 2 – 1.75 ± 0.22 , group 3 – 1.16 ± 0.29 , group 4 – 1.92 ± 0.17 , for all indicators $p > 0.05$). The above facts dictate the need to search for effective treatment regimens for ACD in patients with COPD.

It was found that ACD is observed in patients with COPD with II–IV degrees of obstruction behind GOLD and isn't observed in patients with COPD with I degree of obstruction after GOLD. ACD occurs in 9.5 % of patients with II degree of obstruction by GOLD, in 30.0 % – with III degree of obstruction by GOLD. So, the frequency of ACD increases according to the degree of obstruction. We found that the frequency of ACD increases in accordance with the severity of the underlying disease (8.8 % among patients in group B, 23.5 % in group C). Thus, the presence of ACD in patients with COPD increases the risk of adverse events and exacerbations in the future. We haven't found statistically significant differences in the incidence of anemia depending on BMI ($p = 0.304$; $\chi^2 = 7.191$).

According to the analysis of iron metabolism indices, patients with COPD and IDA had significantly lower levels of serum iron (SI) and ferritin, but the content of total iron-binding capacity (TIBC), unsaturated iron-binding capacity and transferrin in this group of patients was higher than that in patients with COPD without anemia,

with ACD and erythrocytosis. In the group of COPD patients with ACD, the content of SI was significantly lower than in patients without anemia and erythrocytosis and significantly higher than in patients with IDA, but at the same time, these patients had a significantly higher ferritin content, which excludes iron deficiency as the cause of the development of this anemia. The reduced content of transferrin in patients with ACD may be due to the fact that it is considered a "negative protein" of the acute phase, and the increased content of ferritin can be explained by the fact that ferritin is an "acute phase protein".

We found that in the group of patients with ACD there were positive correlations between the content of hemoglobin and transferrin ($r = 0.578$; $p < 0.001$), negative correlations between the content of hemoglobin and mMRC ($r = -0.355$, $p = 0.042$), hemoglobin and C-RP ($r = -0.384$; $p = 0.027$), which indicate the presence of an aggravating effect of ACD on the clinical course of COPD.

Determination of the content of inflammatory markers such as hepcidin, C-RP and ferritin in patients with COPD and ACD demonstrated their significantly higher content compared with patients without anemia, erythrocytosis and IDA. The negative correlation between the content of hepcidin and hemoglobin ($r = -0.435$; $p = 0.001$) proves the need to determine the content of hepcidin for the differential diagnosis of ACD and IDA in patients with COPD, and positive correlations between the content of hepcidin and ferritin ($r = 0.507$; $p < 0.001$), C-RP ($r = 0.893$; $p < 0.001$), confirming their effect on the hyperproduction of hepcidin and, as a consequence, the development of ACD.

According to the analysis of EPO content in patients with ACD and IDA, patients with ACD had significantly lower (6.97 ± 0.49 mU/ml, $p < 0.001$) EPO content compared with patients with IDA (35.04 ± 0.92 mU/ml) and control group (13.65 ± 1.47 mU/ml).

In order to study the effectiveness of ACD treatment in patients with COPD, 52 patients were divided into three treatment subgroups: A (20 patients), B (20 patients) and C (12 patients). During the treatment of exacerbation, systemic steroids were prescribed, short-acting bronchodilators – if necessary, antibiotic therapy – in the presence of signs of a bacterial exacerbation of COPD. After the end of the treatment

of the exacerbation (7 days), all patients in groups A–C continued to receive basic treatment. Patients of group A in addition received 80 mg of ferrous iron (Tardiferon) twice a day for 4 weeks, B – 100 mg of sucrose complex of iron (III) hydroxide (Sufer) three times a week for 4 weeks, C – 100 mg sucrose complex of iron (III) hydroxide (Sufer) and recombinant human EPO 3000 IU (Emavail) subcutaneously three times a week for 4 weeks. Determination of the content of hemoglobin, SI, ferritin, hepcidin and C-RP was carried out before the start of treatment (visit 1), after the end of exacerbation treatment (visit 2, 8th day from hospitalization) and after the end of antianemic treatment (visit 3, 36th day from hospitalization), the EPO content was determined before the start of treatment. The assessment of the clinical symptoms of COPD and ACD, the determination the number of points by the CAT and the level of dyspnea and FEV₁ were carried out on the 1st and 36th days of treatment.

Evaluation of the EPO content in patients with COPD with ACD showed us the absence of significant differences between groups A – C ($p = 0.979$). Despite the fact that recombinant human EPO increases the risk of thrombosis, the risk of DVT and PE was assessed on the Wells criteria for patients in this group at visit 2 and at the end of each week of EPO treatment.

We found that the inclusion of a sucrose complex of iron (III) hydroxide and EPO in the treatment of patients with COPD contributed to a decrease in the hepcidin content (22.55 ± 2.64 ng/dL; ($p < 0.001$), C-RP (1.89 ± 0.12 mg/dl; ($p < 0.001$) and ferritin (in men – 351.17 ± 9.25 μ g/l ($p < 0.001$), in women – 131.33 ± 7.76 μ g/l ($p = 0.039$)) compared with patients who received oral (hepcidin – 27.56 ± 1.10 ng/dl; ($p < 0.001$), C-RP – 2.94 ± 0.06 , ($p < 0.001$), ferritin (in men – 409.38 ± 4.8 ; $p < 0.001$, in women – 185.57 ± 12.76 , ($p = 0.002$)) or intravenous drugs of iron (hepcidin – 27.45 ± 2.81 ng/dL; ($p < 0.001$), C-RP – 2.86 ± 0.13 , ($p < 0.001$), ferritin (in men – 399.42 ± 29.0 , ($p < 0.001$), in women – 184.38 ± 5.70 ; ($p = 0.001$)), which may be due to the pleiotropic anti-inflammatory effect of EPO. In addition to reducing the content of hepcidin, C-RP and ferritin, combined treatment with iron and EPO increased the hemoglobin content in men to 123.85 ± 6.7 g/l ($p = 0.001$), in women – up to 125.66 ± 1.52 g/l; ($p = 0.05$), SI – up to 18.27 ± 0.56 μ mol/l; ($p < 0.001$)

compared with oral (increase in hemoglobin content in men up to 108.84 ± 2.11 g/l ($p < 0.001$), in women – up to 109.42 ± 2.43 g/l ($p = 0.006$), SI – up to 10.83 ± 2.04 $\mu\text{mol/L}$ ($p < 0.001$)) and intravenous (increase in hemoglobin content in men to 109.33 ± 4.86 g/L ($p < 0.001$), in women – up to 107.62 ± 2.19 g/l ($p = 0.002$), SI – up to 11.44 ± 2.73 $\mu\text{mol/l}$ ($p < 0.001$)) drugs of iron.

Higher anti-inflammatory and antianemic efficacy of the combined treatment of ACD is associated with a more pronounced improvement in the clinical course of COPD and ACD: a decrease in the frequency of weakness, headache, dizziness, tachycardia, shortness of breath (for all indicators $p < 0.05$) compared with oral and parenteral drugs of iron. This was accompanied by a more significant decrease in the level of dyspnea by mMRC – 1.0 ± 0.24 ; $p = 0.008$, an increase in the FEV₁ – $55.75 \pm 8.59\%$; $p = 0.001$, improvement the number of points by the CAT – 9.33 ± 1.57 ; $p = 0.003$ compared with patients who receiving monotherapy with oral (1.20 ± 0.172 ; ($p = 0.317$), 44.35 ± 5.71 %; ($p < 0.001$), 10.40 ± 0.990 ; ($p = 0.380$)) and parenteral drugs of iron (1.35 ± 0.209 , ($p = 0.096$); 46.30 ± 7.44 , ($p = 0.002$); 13.25 ± 1.955 , ($p = 0.057$)), respectively.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, anemia of chronic disease, hepcidin, erythropoietin.

Список публікацій здобувача за темою дисертації

1. Ковчун А. В., Кмита В. В., Приступа Л. Н. Клінічно-функціональна характеристика хворих на хронічне обструктивне захворювання легень залежно від показників червоного паростка крові та вмісту розчинних трансферинових рецепторів. *Львівський клінічний вісник*. 2018. № 4 (24). С.33–38. DOI:10.25040/lkv2018.04.033 (Здобувач: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка одержаних даних, підготовка матеріалу до друку. Журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України, Google Scholar, Index Copernicus).

2. Ковчун А. В., Кмита В. В., Медведєва І. М., Приступа Л. Н. Показники обміну заліза у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. *Буковинський медичний вісник*. 2018. Т. 22, № 4(88). С. 54–61. DOI: 10.24061/24130737XXII.4.88.2018. (Здобувач: участь в обстеженні хворих,

статистична обробка одержаних даних, підготовка матеріалу до друку). Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України, UlrichswebTM Global Serials Directory, наукометричних і спеціалізованих баз даних Google Scholar, Index Copernicus International (Польща).

3. Ковчун А. В., Кмита В. В., Бондаркова А. М., Приступа Л. Н. Механізми розвитку та клінічне значення анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. *Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень*. 2018. Т. 6. № 4. С. 359–370. DOI: 10.21272/jsemr.2018.6(4):359–370 (Здобувачем проведено аналіз літературних джерел та формулювання висновків). Журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України.

4. Ковчун А. В., Кмита В. В., Приступа Л. Н. Особливості діагностики анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2018. № 4(22). С. 621–625. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(4)-07 (Здобувач: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка одержаних даних, підготовка матеріалу до друку). Журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України, Google Scholar.

5. Приступа Л. Н., Ковчун А. В., Кмита В. В., Бондаркова А. М., Кучма Н. Г., Дудченко І. О., Рудика О. М. Спосіб диференціальної діагностики анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень: пат. 127627 Україна № 03131, заявл. 26.03.2018; опубл. 10.08.2018. Бюл. № 15.

6. Ковчун А. В., Приступа Л. Н. Лікування анемії хронічного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. *Астма та алергія*. 2020. № 1. С.28–36 DOI: 10.31655/2307-3373-2020-1-28-36 (Здобувач: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка одержаних даних, підготовка матеріалу до друку). Журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України, Google Scholar, Index Copernicus, WorldCat.

7. Kovchun A., Smiiianov V., Kuchma N., Kachkovska V., Prystupa L. The impact of systemic inflammation on anemia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Wiadomości Lekarskie*. 2020. № 73(2). P. 325–328. DOI:

10.36740/WLek202002123 (Здобувач: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка одержаних даних, підготовка матеріалу до друку). Журнал внесено до PUBMED/MEDLINE, Scopus, Index Copernicus, EBSCO, Polish Medical Bibliography, Ministry of Science and Higher Education.

8. Ковчун А. В., Качковська В.В., Швачко Д. В., Дада С., Приступа Л. Н. Спосіб лікування анемії хронічного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень: пат. 143848 Україна. № 202002068; заявл. 27.03.2020; опубл. 10.08.2020. Бюл. № 15.

9. Ковчун А. В., Приступа Л. Н. Показники червоної крові у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень // Збірник тез доповідей III Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та практичної медицини». – Суми, 23-24 квітня 2015р. – Суми: Сумський державний університет, 2015. – С. 59.

10. Ковчун А. В., Приступа Л. Н. Показники гемограми у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. *Актуальні питання теоретичної та практичної медицини*: зб. тез доп. IV Міжнар. наук.-практ. конф. студ. та мол. вчен., м. Суми, 21–22 квітня 2016 р., Т. 2. Суми, 2016. С. 57-58.

11. Приступа Л. Н., Ковчун А. В. Кількісні показники стану еритроцитів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень за наявності анемії. *Перспективи розвитку медичної науки і освіти*: зб. тез доп. Всеукр. наук.-метод. конф., що присв. 25-річчю мед. інст. Сумськ. держ. універ., м. Суми, 16-17 лист. 2017 р., Суми, 2017. С. 101–102.

12. Приступа Л. Н., Ковчун А. В. Клініко-функціональні особливості перебігу хронічного обструктивного захворювання легень за наявності анемії. *Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини*: зб. тез доп. V Міжнар. наук.-пр.конф. студ. та мол. вч., м. Суми, 20-21 квітня 2017 р., Суми, 2017. С. 259–260.

13. Kovchun A.V., Prystupa L.N. Contents of C-reactive protein in patients with chronic obstructive pulmonary disease and anemia. *Topical issues of theoretical medicine*: abstr. book of Intern. scient. and pract. conf. of stud., postgrad. and young scient., Sumy, Oct. 17-19, 2018. Sumy. 2018. 51 p. (форма участі – доповідь).

14. Ковчун А. В., Приступа Л. Н. Вміст гепсидину у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з анемією. *Медична наука – 2018: Матеріали всеукр. наук.-практ. конф. мол. вчен. м. Полтава, 16 лист. 2018 р. Полтава, 2018. С. 20.*

15. Ковчун А. В., Приступа Л.Н. Особливості диференціальної діагностики анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. *Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів: зб. матеріалів всеукр. наук-практ. конф, м. Тернопіль, 11–12 жовт. 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 25–26.*

16. Kovchun A., Kmyta V., Prystupa L. Systemic inflammation in patients with COPD and anemia of chronic disease. *European Respiratory Journal*. № 54(63), (Madrid, Sep 2019) PA2584; DOI: 0.1183/13993003.congress-2019.PA2584 (форма участі – стендова доповідь). *Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Web of Science.*

17. Ковчун А. В., Шевцова К. О, Приступа Л. Н. Аналіз клінічної ефективності лікування анемії хронічного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. *Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення. Міжнародна пульмонологічна школа: матеріали VIII наук. симпоз., м. Тернопіль, 1–3 жовтня, 2020, Тернопіль, 2020. С. 31–32.*

18. Kovchun A., Pustova A., Shevtsova K., Prystupa L. Laboratory efficacy of treatment of anemia of chronic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Biomedical perspectives II: Abst. book of the Intern. Scient. Conf. of Stud., Postgrad. and Young Scient., Sumy, Oct. 20–22, 2020. Sumy. 99 p.* (форма участі – стендова доповідь).

19. Kovchun A., Prystupa L. Correction of the anemia of chronic disease among COPD patients. *2020 ERS International Congress: European Respiratory Journal* № 56(64), 2020. PA2986. DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.2986 (форма участі – стендова доповідь). *Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Web of Science.*