

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**REFERENCES**

1. Dolhusheva Yu.A. [β -agonists of different duration of action in patients with combination of cardiovascular pathology and broncho-obstructive illnesses]. *Prakt. pulmonologiya*. 2015;2:41-47. Russian.
2. Kovalenko VM, Kornatskyi VM. [Problems of health and life expectancy in modern conditions]. *Posibnyk*. 2017;24-28. Ukrainian.
3. Mukharliamov NM, Satbekov ZhS, Suchkov VV. [Systemic arterial hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Kardiologiya*. 1974;12:55-58. Russian.
4. [Order of the Ministry of Health of Ukraine dated May 24, 2012 No. 384 "On Approval and Implementation of Medical-Technological Documents for the Standardization of Medical Assistance in Arterial Hypertension"]. Kyiv; 2012. Ukrainian.
5. [Order of the Ministry of Health of Ukraine dated June 27, 2013 № 555 "On Approval and Implementation of Medical-Technological Documents for the Standardization of Medical Assistance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease"]. Kyiv; 2013. Ukrainian.
6. Chandy Dipak, Aronow S Wilbert, Banach Maciej. Current perspectives on treatment of hypertensive patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Integrated Blood Pressure Control*. 2013;6:101-9.
7. ESH/ESC Guidelines For The Management Of Arterial Hypertension; 2013.
8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *Medical Communications Resources*; 2017.
9. Marie Fisk, Carmel M. McEniery, Nichola Gale. Surrogate Markers of Cardiovascular Risk and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Large Case-Controlled Study. *Hypertension*. 2018;71:499-506.



УДК 612.1:577.15:616.24.-002.17

[https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.2\(part1\).129516](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.2(part1).129516)

**В.В. Родіонова,
О.В. Карасьова**

**ВИКОРИСТАННЯ ПОКАЗНИКА
ТРИПСИНОПОДІБНОЇ АКТИВНОСТІ КРОВІ
ЯК МАРКЕРА ТЯЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ
ЛЕГЕНЕВОГО ФІБРОЗУ**

ЗД «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра професійних хвороб та клінічної імунології
(зав. – д. мед. н., доц. К.Ю. Гашинова)
вул. В. Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of Occupational Diseases and Clinical Immunology
V. Vernadsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine
e-mail: v.rodionova@i.ua

Ключові слова: легеневий фіброз, біомаркери, трипсиноподібна активність крові
Key words: *pulmonary fibrosis (PF), biomarkers, trypsin-like activity of blood*

Реферат. Использование показателя трипсиноподобной активности крови как маркера тяжести течения легочного фиброза. Родіонова В.В., Карасева О.В. Цель – определить изменения показателя трипсиноподобной активности крови и его взаимосвязь с острофазовыми показателями воспаления у больных с легочным фиброзом как маркера тяжести течения и прогноза заболевания. Материалы и методы: в исследование было включено 18 пациентов: 15 (83%) женщин и 3 (17%) мужчин, средний возраст – 53±2,5 года. В контрольную группу вошли 15 практически здоровых лиц. Все обследованные пациенты (n=18) были разделены на две группы: с легким или умеренно тяжелым течением легочного фиброза (ЛФ) – 8 (44,4%) пациентов (I группа),

тяжельм течением – 10 (55,6%) пацієнтів (II група). Длительность заболевания - от 1 мес. до 4 лет. Больным проводились клиничко-лабораторные и антропометрические исследования, использовался опросник mMRS, измерялась сатурация крови, проводилась рентгенограмма легких в 2-х проекциях, ЭхоКТ, при необходимости – компьютерная томография легких высокого разрешения и др. Результаты и их обсуждение: больше половины больных имели избыточный вес (44,4%) или ожирение I-III ст. (27,8%). Выраженность одышки по шкале mMRS составила 3,0 (3,0-4,0) балла у больных II группы и 2,5 (2,0-3,0) балла у больных I группы. Отмечено уменьшение C-реактивного протеина (CRP) у пациентов I группы и тенденция к росту у пациентов II группы. При анализе показателя трипсиноподобной активности крови (ТПА) установлено, что медиана ТПА в начале наблюдения вдвое превышала показатель здоровых лиц, установлена прямая корреляция между уровнем ТПА и тяжестью течения заболевания. После лечения уровень ТПА уменьшился у пациентов I группы. При тяжелом течении ЛФ средний уровень ТПА оставался высоким. Прогредентное течение ЛФ характеризуется выраженной клинической симптоматикой, значительным повышением показателей ТПА, СР – протеина, уменьшением сатурации O₂, отсутствием ответа на лечение и неблагоприятным прогнозом. Показатель ТПА может использоваться в качестве биохимического маркера тяжести течения ЛФ наряду с показателем СР-протеина, сатурации O₂, степени выраженности одышки.

Abstract. The use of trypsin-like blood activity as a marker of pulmonary fibrosis severity. Rodionova V.V., Karaseva O.V. Purpose – to determine changes in the trypsin-like blood activity and its relationship with acute phase indices of inflammation in patients with pulmonary fibrosis (PF) as a marker of course severity and prognosis of the disease. Materials and Methods: The study included 18 patients: 15 (83%) women and 3 (17%) men, mean age 53±2.5 years. The control group included 15 practically healthy persons. All the examined patients (n=18) were divided into two groups: with mild or moderately severe PF – 8 (44.4%) patients (group I), severe PF – 10 (55.6%) of patients (group II). Duration of the disease - from 1 month. up to 4 years. Patients underwent clinic-laboratory and anthropometric studies, a mMRC questionnaire was used, blood saturation was measured, lung radiography in 2 projections, echocardiography, and if necessary a high-resolution computer tomography etc were performed. Results and discussion: More than half of the patients were overweight (44,4%) or had obesity of I-III st. (27.8%). The severity of dyspnea according to mMRC scale was 3.0 (3.0-4.0) points in patients of group II and 2.5 (2.0-3.0) points in patients of group I. There was a decrease in C-reactive protein (CRP) in group I and a tendency to increase in patients of group II. When analyzing the indicator of trypsin-like blood activity (TLA), it was found that the median TLA at the beginning of the observation was twice as high as in healthy individuals, direct correlation was established between the level of TLA and the severity of the disease course. After treatment the level of TLA decreased in group I patients. In the severe course of PF, the average TLA level remained high. The progredient course of LF is characterized by severe clinical symptoms, a significant increase in TLA, CRP, reduced O₂ saturation, a lack of response to treatment and an unfavorable prognosis. The TLA index can be used as a biochemical marker of the severity of PF along with the CRP index, O₂ saturation and the degree of dyspnoea.

Показники поширеності ідіопатичного легеневого фіброзу (ЛФ) серед населення різняться в окремих дослідників. Так, згідно з даними бази страхових виплат у США, захворюваність на ЛФ серед пацієнтів у віці 18-64 роки за період з 2005 по 2010 рік становила 6,1 випадка на 100 000 людино - років [10]. Більшість пацієнтів належала до групи осіб старше 66 років [13]. На підставі іншого систематичного огляду [8], загальна частота захворюваності на ЛФ становить 3-9 випадків на 100 000 на рік в Європі та Північній Америці та збільшується з часом. Подібну частоту захворювання, 9 випадків на 100 000 населення, було зареєстровано в Канаді [7]. Діагностика ідіопатичного фіброзу легень (ІФЛ) вимагає виключення інших відомих причин інтерстиціального захворювання легень, наявності картини інтерстиціальної пневмонії (ІП) при проведенні комп'ютерної томографії високої роздільної здатності (КТ - HRCT). КТ картина ІП містить субплевральні, переважно базальні, ретикулярні аномалії, стільниковий

зв'язок та відсутність ознак, несумісних з описом типової інтерстиціальної пневмонії при виконанні КТ. Але КТ-ознаки типової інтерстиціальної пневмонії спостерігаються при достатньо великій низці захворювань легень, а саме: при ураженні легень при ревматологічних захворюваннях, тромбоемболії легеневої артерії тощо. Тому для уточнення діагнозу ІФЛ рекомендована взаємодія представників трьох дисциплін: пульмонолога або фахівця з внутрішньої медицини, патоморфолога та спеціаліста з рентгенології. Якщо КТ-картина не є типовою і виникають сумніви в діагнозі ЛФ, рекомендована хірургічна біопсія з подальшим патоморфологічним дослідженням. Проте оскільки переважна кількість хворих на ЛФ старше 60 років, у них швидко наростає дихальна недостатність, вони мають багато супутніх захворювань, то ризик проведення хірургічної біопсії в таких хворих може бути більшим, ніж переваги встановлення точного діагнозу [3, 12, 14]. Саме тому встановлення маркерів фіброзу для більш точної діагностики

захворювання стає надзвичайно важливим завданням, особливо зважаючи на появу останнім часом антифібротичних препаратів для лікування хворих на ЛФ, з доведеним ефектом уповільнення розвитку захворювання [6].

Мета дослідження – дослідити зміни показника трипсиноподібної активності крові та його взаємозв'язок з гострофазовими показниками запалення у хворих на легеневий фіброз в якості маркера тяжкості і прогнозу перебігу захворювання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Обстежено 18 пацієнтів, хворих на ЛФ, віком від 40 до 77 років (медіана віку – 53 (48-59) роки), які перебували на лікуванні у стаціонарному пульмонологічному відділенні в 2011-2016 рр. Серед них було 15 (83%) пацієнтів жіночої і 3 (17%) – чоловічої статі. Тривалість захворювання на ЛФ коливалась від 1 міс. до 4 років і в середньому становила 5 (3-12) місяців. Контрольну групу склали 15 практично здорових осіб, зіставних за віком та статтю.

Діагноз ЛФ встановлювали відповідно до клініко-рентгенологічних критеріїв згідно з рекомендаціями асоціації фізіатрів і пульмонологів України (Проект національної угоди, 2013) [1], критеріями ATS/ERS/JRS/ALAT 2011 року (An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management (2011)) [3].

Критерії включення в дослідження: верифікований діагноз ІФЛ, вік хворих 40-80 років, одержання добровільної інформованої згоди на участь у дослідженні. Критерії виключення: вік менше ніж 40 років, встановлений та верифікований діагноз ХОЗЛ, бронхіальної астми, активного туберкульозу легень, саркоїдозу, раку легень (первинного чи метастатичного), пневмоконіозу, СНІДу, гепатиту В, С.

Усім пацієнтам визначали індекс маси тіла (ІМТ), проводили загальноклінічні дослідження (загальний аналіз крові й сечі, біохімічний аналіз крові, С-реактивний протеїн), гемостазіологічні дослідження (протромбіновий індекс – ПТІ, активований час рекальцифікації – АЧР, фібриноген), пульсоксиметрію з визначенням рівня сатурації крові киснем (SaO_2), а також оцінку вираженості задишки за шкалою mMRS (Modified Medical Research Council Scale).

Для встановлення характеру перебігу ЛФ проводили дослідження трипсиноподібних ензимів (ТПЕ) з використанням модифікованого методу К.Н. Веремеєнко, суть якого полягає у розщепленні цими ферментами синтетичного безбарвного субстрату N-бензоїл – DL – аргінін –4 – па-

ранітроаніліногідрохлорид (БАНІ) з утворенням п-нітроаніліну жовтого кольору, ступінь забарвлення реєстрували за допомогою фотометра Human (Human, Німеччина) при довжині хвилі 410 нм. Кількісну оцінку ТПЕ проводили за допомогою калібрувального графіка, де в якості стандартних розчинів використовували різні розведення аніліну, який є кінцевим продуктом розщеплення БАНІ під дією трипсиноподібних ензимів. Питому активність ТПЕ у плазмі або розчинній фракції білків визначали в міжнародних одиницях в 1 мл дослідного зразка на мг білка (МО/мл мг).

На час дослідження хворим призначалася симптоматична терапія, у тому числі преднізолон 8-16 мг протягом 30 днів.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою ліцензійного пакета програм STATISTICA v.6.1[®]. Враховуючи невеликий обсяг вибірок дослідження, використовували непараметричні характеристики й методи порівняння: медіану (Me), нижній і верхній квартилі (Q25-Q75), U-критерій Манна-Уїтні, T-критерій Вілкоксона. Порівняння відносних показників проводили за критеріями Хі-квадрат Пірсона (χ^2) і двостороннім точним критерієм Фішера (ТКФ). Залежність між змінними оцінювалась за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (r_s). Результати вважалися статистично значущими при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Обстежені хворі були розподілені на 2 групи: легкий або помірний перебіг ЛФ відзначено у 8 (44,4%) хворих (I клінічна група), тяжкий перебіг – у 10 (55,6%) хворих (II клінічна група). Більше половини хворих на ЛФ (13 – 72,2%) мали надлишкову масу тіла (44,4%) або ожиріння I-III ст. (27,8%), у тому числі 5 (62,5%) пацієнтів I групи і 8 (80%) у II групі ($p > 0,05$). Слід відзначити відсутність достовірної кореляції між тяжкістю перебігу ЛФ та віком, статтю пацієнтів, тривалістю захворювання, ІМТ ($p > 0,05$) (табл. 1).

Найчастішою скаргою хворих була задишка, особливо при тяжкому перебігу захворювання – 100% проти 62,5% ($p = 0,069$ за критерієм ТКФ). Вираженість задишки за шкалою mMRS у середньому становила 3,0 (3,0-4,0) бали у хворих II групи і 2,5 (2,0-3,0) бала при помірному перебігу захворювання ($p < 0,01$). Про низьку переносимість фізичних навантажень в обстежених хворих свідчив і знижений рівень сатурації крові киснем до початку лікування, особливо у хворих з тяжким перебігом ЛФ – 88,0 (86,0-92,0)% проти 93,5 (93,0-95,5)% у хворих I групи ($p < 0,01$).

Загальна характеристика хворих на ЛФ залежно від перебігу захворювання

Показник	I група – помірний перебіг (n=8)	II група – тяжкий перебіг (n=10)
Вік, роки	52 (48 - 63)	53 (48 - 57)
Тривалість захворювання, міс.	9,5 (3,0 - 18,5)	4,0 (2,0 - 8,0)
ІМТ, кг/м ²	26,7 (23,2 - 31,4)	28,5 (26,8 - 29,8)
Кількість пацієнтів з надлишковою масою тіла та ожирінням	5 (62,5%)	8 (80,0%)

Примітка. $p > 0,05$ між групами.

У динаміці спостереження відзначено достовірне ($p < 0,05$) покращення показників сатурації в обох групах і зниження ступеня вираженості задишки у хворих з легким або помірним перебігом захворювання (табл. 2). Водночас у хворих

II клінічної групи ступінь дихальної недостатності залишився високим – середній бал за шкалою mMRS зменшився з 3,0 (3,0-4,0) до 2,5 (2,0-4,0) при $p > 0,05$.

Динаміка показників дихальної недостатності та запалення у хворих на ЛФ залежно від перебігу захворювання, Me (Q25-Q75)

Показник	I група – помірний перебіг (n=8)		II група – тяжкий перебіг (n=10)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Сатурація, %	93,5 (93,0 - 95,5)	96,0 (96,0 - 97,0)*	88,0 (86,0 - 92,0) ##	93,0 (90,0 - 96,0) *##
Шкала mMRS, бал	2,5 (2,0 - 3,0)	2,0 (2,0 - 2,0)*	3,0 (3,0 - 4,0) ##	2,5 (2,0 - 4,0) #
C-реактивний протеїн, мг/л	4,0 (2,1 - 9,5)	4,0 (2,9 - 4,0)	4,0 (4,0 - 5,0)	4,6 (4,0 - 6,0) ##

Примітки: $p < 0,05$ порівняно з вихідним рівнем (до лікування); # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$ порівняно з відповідним показником у I групі.

Щодо змін одного з основних маркерів запалення – C-реактивного протеїну (СРП), то в динаміці спостереження відзначено зменшення варіабельності показника при легкому й помірному перебігу захворювання і тенденція до його зростання при тяжкому перебігу ЛФ. Як наслідок, достовірні відмінності між рівнями SpO_2 , СРП, а також оцінкою ступеня вираженості задишки за шкалою mMRS у хворих обох клінічних груп збереглися (табл. 2).

Динаміка показників коагулограми у хворих на ЛФ була несуттєвою і не залежала від тяжкості перебігу захворювання та ефективності проведеної терапії (табл. 3). Привертає увагу тенденція до зменшення показника АЧР (N - 50-70 сек.), скорочення якого може свідчити про

схильність до тромбоутворення. Мікротромбоутворення в системі малого кола кровообігу сприяє подальшому розвитку порушень мікроциркуляції та прогресії фіброзоутворення.

Аналіз показників трипсиноподібної активності у хворих на ЛФ дозволив встановити такі особливості. Медіана ТПА у хворих на ЛФ до початку терапії вдвічі перевищувала показник у здорових осіб – 0,42 (0,13-0,51) МО/мл мг проти 0,21 (0,10-0,31) МО/мл мг ($p < 0,05$). Встановлено пряму кореляцію помірної сили між рівнем ТПА у хворих на ЛФ та тяжкістю перебігу захворювання – коефіцієнт кореляції Спірмена $r_s = +0,65$ ($p < 0,01$), що свідчить про зростання рівня ТПА у хворих з тяжким перебігом захворювання порівняно з легким або помірним перебігом ЛФ.

Так, середній рівень ТПА у хворих II групи становив 0,50 (0,40-1,0) МО/мл мг проти 0,13 (0,07-0,37) МО/мл мг у хворих I групи ($p < 0,001$). При

цьому не виявлено статистично значущих відмінностей між рівнем ТПА у хворих з нетяжким перебігом ЛФ і здоровими особами ($p > 0,05$).

Таблиця 3

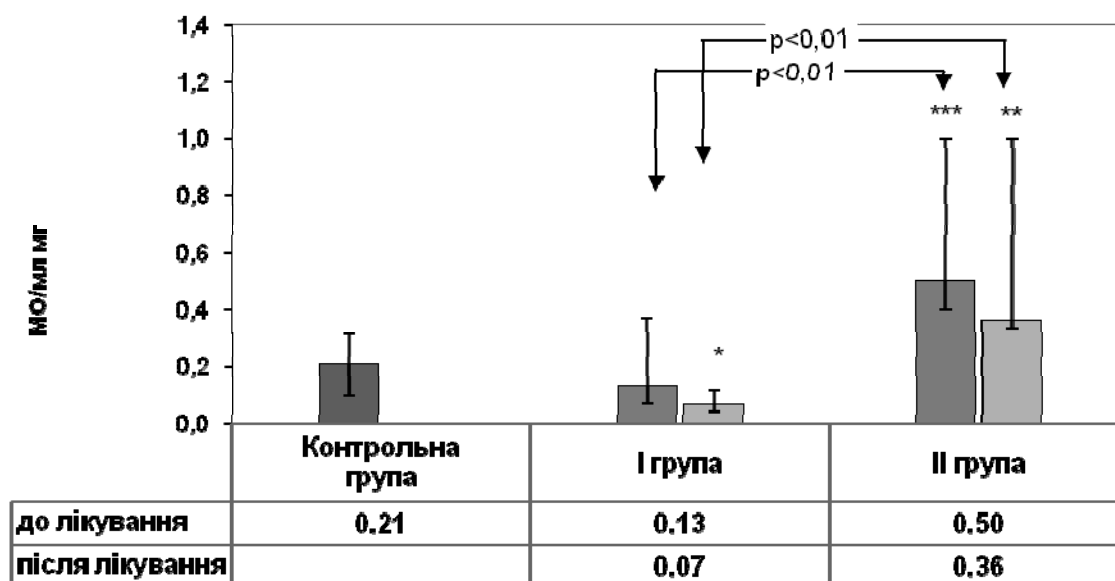
Динаміка показників гемостазиограми у хворих на ЛФ залежно від перебігу захворювання, Ме (Q25-Q75)

Показник	I група – помірний перебіг (n=8)		II група – тяжкий перебіг (n=10)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
АЧР, сек.	55,0 (49,0 – 60,0)	57,0 (57,0 -58,0)	58,0 (52,0 - 67,0)	57,0 (55,0 - 59,0)
ПТІ, %	94,5 (93,0 – 99,5)	94,0 (94,0 - 95,0)	91,0 (83,0 - 97,0)	93,5 (91,0 - 95,0)
Фібриноген, г/л	3,2 (2,65 – 3,85)	3,8 (3,4 - 4,0)	3,25 (2,8 - 3,6)	3,3 (2,8 - 3,8)

Примітка. $p > 0,05$ порівняно з вихідним рівнем (до лікування).

На тлі проведеної терапії відзначено тенденцію ($p > 0,05$) до зменшення рівнів ТПА в обох клінічних групах. При цьому в пацієнтів I клінічної групи середній рівень ТПА зменшився

до 0,07 (0,04-0,12) МО/мл мг і навіть став меншим за показник контрольної групи ($p < 0,05$). При тяжкому перебігу ЛФ середній рівень ТПА залишився високим – 0,36 (0,33-1,0) МО/мл мг (рис.).



Середні рівні ТПА у хворих на ЛФ залежно від тяжкості перебігу захворювання: наведено Ме (Q25 – Q75); * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ порівняно з контрольною групою

Описані вище тенденції щодо залежності показників дихальної недостатності, запалення і ТПА від тяжкості перебігу ЛФ на тлі проведеної терапії підтверджують і дані кореляційного аналізу. Так, тяжкий перебіг ЛФ асоціювався зі знизеним рівнем сатурації крові киснем ($r_s = -0,69$; $p < 0,01$), зі ступенем вираженості задишки, оці-

неною за шкалою mMRS, – $r_s = +0,56$; $p < 0,05$, з підвищенням СРП у сироватці крові – $r_s = +0,69$; $p < 0,01$, а також з високим рівнем ТПА – $r_s = +0,75$; $p < 0,001$. Летальність становила 16,7% (3 хворих з 18). Всі померлі були в тяжкому стані, з вираженою дихальною недостатністю

(4 бали за шкалою mMRS) та концентрацією ТПА в сироватці крові понад 1 МО/мл мг.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на ІФЛ із перебігом легкої та помірної тяжкості мають місце досить невеликі зміни клінічних і параклінічних показників, у тому числі СР-протеїну, ТПА, сатурації O_2 , є відповідь на застосування симптоматичної терапії і відносно доброякісний перебіг захворювання.

2. Прогредієнтний перебіг ЛФ характеризується вираженою клінічною симптоматикою, значним підвищенням показників ТПА, СР-протеїну, зменшенням сатурації O_2 , відсутністю відповіді на лікування та несприятливим прогнозом.

3. Тенденція до скорочення показника АЧР може свідчити про схильність до тромботворення у хворих на ЛФ, що, у свою чергу, сприяє подальшому розвитку порушень мікроциркуляції в системі малого кола кровообігу та прогресії фіброзоутворення.

4. Показник ТПА може використовуватися в якості біохімічного маркера тяжкості перебігу ЛФ поряд з показником СР-протеїну, сатурації O_2 , ступенем вираженості задишки.

5. Застосування стероїдних протизапальних засобів у хворих на ЛФ із тяжким перебігом захворювання призводить до негативної динаміки і не може бути засобом вибору лікування хворих на ІФЛ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ідіопатичний легеневий фіброз: клініка, діагностика, лікування (проект національної угоди) / Ю.І. Фещенко, В.К. Гаврисюк, Є.О. Меренкова [та ін.] // Укр. пульмонолог. журнал. – 2013. – № 3. – С. 26-30.

2. Карасева О.В. Гострофазові показники крові у хворих на ідіопатичний легеневий фіброз протягом лікування / О.В. Карасева, В.В. Родіонова // Тези за матеріалами: Всеукр. наук.-практ. конф. «Креативні напрямки в діагностиці, патогенезі, лікуванні та профілактиці внутрішніх хвороб». – Запоріжжя, 2016. – С. 26-27.

3. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management / G. Raghu, H.R. Collard, J.J. Egan [et al.] // *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* – 2011. – N 6. – С. 788-824.

4. Complications of video-assisted thoracoscopic lung biopsy in patients with interstitial lung disease / M.E. Kreider, J. Hansen-Flaschen, N.N. Ahmad [et al.] // *Ann. Thoracic Surgery.* – 2007. – N 3. – P. 1140-1144.

5. Danoff S.K. Toward understanding patient experience in idiopathic pulmonary fibrosis [Internet] / S.K. Danoff // *Eur. Resp. J.* – 2017. – Available from: <http://erj.ersjournals.com/content/49/1/1602202>

6. Effect of Nintedanib in Subgroups of Idiopathic Pulmonary Fibrosis by Diagnostic Criteria [Internet] / G. Raghu, A.U. Wells, G. Andrew [et al.] // *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* – 2017. – Available from: <https://doi.org/10.1164/rccm.201602-0402OC>.

7. Epidemiology and survival of idiopathic pulmonary fibrosis from national data in Canada / R.B. Hopkins,

N. Burke, C. Fell [et al.] // *Eur. Resp. J.* – 2016. – Vol. 48. – P. 187-195.

8. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review / J. Hutchinson, A. Fogarty, R. Hubbard [et al.] // *Eur. Resp. J.* – 2015. – Vol. 46. – P. 795-806.

9. Human airway trypsin-like protease, a serine protease involved in respiratory diseases / A. Menou, J. Duitman, P. Flajolet [et al.] // *Am. J. Physiology-Lung Cellular Molecular Physiology.* – 2017. – N 5. – P. L657-L668.

10. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis in US adults 18–64 years old / G. Raghu, S.Y. Chen, Q. Houtain // *Eur. Resp. J.* – 2016. – Vol 48. – P. 179-186.

11. Kryczka J. Leukocytes: The Double-Edged Sword in Fibrosis [Internet] / J. Kryczka, J. Boncela // *Mediators Inflammation.* – 2015. – Available from: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2015/652035/>.

12. Kryczka J. Proteases Revisited: Roles and Therapeutic Implications in Fibrosis / J. Kryczka, J. Boncela // *Mediators Inflammation.* – 2017. – T. 2017.

13. Ley B. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis / B. Ley, H.R. Collard, T.E. King // *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* – 2011. – Vol 183. – P. 431-440.

14. Linder S. The matrix corroded: podosomes and invadopodia in extracellular matrix degradation / S. Linder // *Trends in Cell Biology.* – 2007. – N 3. – P. 107-117.

15. Prevalence and prognosis of unclassifiable interstitial lung disease / C.J. Ryerson, T.H. Urbania, L. Richeldi [et al.] // *Eur. Resp. J.* – 2013. – Vol. 3. – P. 750-757.

REFERENCES

1. Feshchenko YI, Gavrysyuk VK, Merenkova EO, et al. [Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical picture, diagnosis, treatment (draft of the national agreement)]. *Ukrainskyi pulmonologichnyi zhurnal.* 2013;3:26-30.

2. Karaseva OV, Rodionova VV. [Gastrophase parameters of blood in patients with idiopathic pulmonary

fibrosis during treatment]. Conference. Zaporizhzhia, September 22-23, 2016;26-27.

3. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, Colby TV, Cordier JF, Flaherty KR, Lasky JA, Lynch DA, Ryu JH, Swigris JJ, Wells AU, Ancochea J, Bouros D, Carvalho C, Costabel U, Ebina M, Hansell DM,

Johkoh T, Kim DS, King TE Jr, Kondoh Y, Myers J, Müller NL, Nicholson AG, Richeldi L, Selman M, Dudden RF, Griss BS, Protzko SL, Schünemann HJ. ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *J Respir Crit Care Med*. 2011;183:788-824.

4. Kreider ME, Hansen-Flaschen J, Ahmad NN, Rossman MD, Kaiser LR, Kucharczuk JC, Shrager JB. Complications of video-assisted thoracoscopic lung biopsy in patients with interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg*. 2007;83:1140-4.

5. Danoff SK. Toward understanding patient experience in idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal*. [Internet]. 2017;49:1602202. Available from: <http://erj.ersjournals.com/content/49/1/1602202>

6. Raghu G, et al. Effect of Nintedanib in Subgroups of Idiopathic Pulmonary Fibrosis by Diagnostic Criteria // *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2017;195(1):78-85.

7. Hopkins RB, Burke N, Fell C, et al. Epidemiology and survival of idiopathic pulmonary fibrosis from national data in Canada. *Eur. Respir. J*. 2016;48:187-95.

8. Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, et al. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur Respir J*. 2015;46:795-806.

9. Menou A, et al. Human airway trypsin-like protease, a serine protease involved in respiratory diseases. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2017;312(5):L657-68.

10. Raghu G, Chen SY, Hou Q, et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis in US adults 18-64 years old. *Eur. Respir. J*. 2016;48:179-86.

11. Kryczka J, Boncela J. Leukocytes: the double-edged sword in fibrosis, *Mediators of Inflammation*, vol. 2015, Article ID 652035. *Mediators of Inflammation*. 2015;4:1-10.

12. Kryczka J, Boncela J. Proteases Revisited: Roles and Therapeutic Implications in Fibrosis. *Mediators of Inflammation*. 2017;2017.

13. Ley B, Collard HR, King TE. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2011;183:431-40.

14. Linder S. "The matrix corroded: podosomes and invadopodia in extracellular matrix degradation," *Trends in Cell Biology*" *Trends in Cell Biology*. 2007;3:107-17.

15. Ryerson CJ, Urbania TH, Richeldi L, Mooney JJ, Lee JS, Jones KD, Elicker BM, Koth LL, King TE Jr, Wolters PJ, Collard HR. Prevalence and prognosis of unclassifiable interstitial lung disease. *Eur Respir. J*. 2013;42:750-7.



УДК 616.15-072.7-036.3-037:616.12-008.318

[https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.2\(part1\).129517](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.2(part1).129517)

*О.О. Ханюков,
Л.В. Сапожниченко*

МІСЦЕ БІОМАРКЕРІВ У ДІАГНОСТИЦІ, СТРАТИФІКАЦІЇ РИЗИКУ ТА ПРОГНОЗУВАННІ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра внутрішньої медицини 3
(зав. – д. мед. н., доц. О.О. Ханюков)
вул. В. Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of Internal Medicine 3
V. Vernadsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine
e-mail: s.lyuda@i.ua*

Ключові слова: *хронічна серцева недостатність, біомаркери, діагностика, прогноз*
Key words: *heart failure, biomarkers, diagnostics, prognosis*