

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД  
«УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»

СТУПНИЦЬКА ГАННА ЯРОСЛАВІВНА

УДК 616.24-007.272-036.1-092-097-07-08

ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА ОЖИРІННЯ:  
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ ТА КЛІНІЧНО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ  
ПОЄДНАНОГО ПЕРЕБІГУ, ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

14.01.02 - внутрішні хвороби

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня  
доктора медичних наук

Ужгород – 2016

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Вищому державному навчальному закладі України «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України

Наукові консультанти: доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, Заслужений діяч науки та техніки України **Горовенко Наталія Григорівна**, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, завідувач кафедри медичної та лабораторної генетики

доктор медичних наук, професор **Федів Олександр Іванович**, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України, завідувач кафедри внутрішньої медицини

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор **Товт-Коршинська Маріанна Іванівна**, ДВНЗ «Ужгородський національний університет» МОН України, завідувач кафедри пульмонології, фтизіатрії та фізіотерапії факультету післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки

доктор медичних наук, професор **Фадєєнко Галина Дмитрівна**, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», директор

доктор медичних наук, професор **Андрейчин Сергій Михайлович**, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського» МОЗ України, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фтизіатрії

Захист відбудеться «\_\_\_»\_\_\_\_\_2016 року о \_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 61.051.06 при ДВНЗ «Ужгородський національний університет» МОН України (88000, м. Ужгород, вул. Підгірна, 46)

З дисертацією можна ознайомитись у науковій бібліотеці ДВНЗ «Ужгородський національний університет» МОН України (88000, м. Ужгород, вул. Університетська, 14)

Автореферат розісланий «\_\_\_»\_\_\_\_\_2016 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради Д 61.051.06  
кандидат медичних наук, доцент

С.В. Фейса

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність проблеми.** Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – важлива медична, соціальна та економічна проблема для всієї світової спільноти, у тому числі для України (Ю.І. Фещенко, 2012), яка на сьогодні ускладнюється, насамперед, через несвоєчасне виявлення захворювання, а часто і внаслідок неадекватного лікування (Ю.І. Фещенко, 2014). ХОЗЛ є четвертою провідною причиною смерті у світі та становить серйозну загрозу здоров'ю населення (GOLD, 2015). За підрахунками Всесвітньої організації охорони здоров'я на ХОЗЛ страждає 210 мільйонів людей (WHO, 2014).

В останні роки досліджуються молекулярно-генетичні особливості патогенезу ХОЗЛ як полігенного захворювання, у розвитку якого істотну роль відіграють генотип та міжгенна взаємодія поліморфних варіантів генів (P.J. Barnes; 2014, C.P. Hersh, 2010; L.M. Niu, 2012; N. Hizawa, 2013; K.F. Rabe, 2014).

Найбільш вивчений чинник ризику виникнення ХОЗЛ – спадковий дефіцит  $\alpha_1$  – антитрипсину, який розглядається як модель генетичного впливу на розвиток цього захворювання (Т.О. Перцева, 2011, Ю.І.Фещенко, 2013; GOLD, 2015). Вивчалася роль генів  $\beta_2$  – адренорецептора (ADRB2), глюкокортикоїдного рецептора (NR3C1) у розвитку ХОЗЛ, ожиріння та іншої патології внутрішніх органів (D.S. Postma, 2007; K. Schwabe, 2009; A. Papatheodorou, 2010; M. Thomsen, 2012; Л.М. Огородова, 2013). Досліджувалося також значення поліморфізму гена множинної медикаментозної резистентності (MDR1) у хворих на ХОЗЛ. При цьому встановлено, що транспортний білок Р-глікопротеїн (Р-ГП), який кодується геном MDR1 і переносить препарати з клітин (В. Кукес, 2007; Н.Г. Горовенко, 2010; Q. Ma, 2011), бере участь у знешкодженні токсичних ефектів куріння та у видаленні метаболітів оксидативного стресу (A. Izzotti, 2004; E. Papp, 2008). Проте результати досліджень внеску вищезазначених генетичних маркерів у розвиток ХОЗЛ є поодинокими та суперечливими.

Запальний процес при ХОЗЛ розглядають не тільки в межах бронхіального дерева, але й як хронічне системне субклінічне запалення (P.J. Barnes, 2009). Це захворювання пов'язане з високим ризиком виникнення супутньої патології та системних проявів, зокрема артеріальної гіпертензії (АГ), цукрового діабету (ЦД), хвороб серця, остеопорозу, раку та інших (Н. Magnussen, 2009; E. Wouters, 2009; М.П.Кірсанова, 2011; A.R. Patel, 2011; А.І. Ячник, 2014; А.І. Францух-Яцола, 2015), які можуть суттєво погіршити прогноз (D.D. Sin, 2006; P.J. Barnes, 2009; М.В. Рішко, 2012; А.А. Лепявко, 2012; Ю.І. Фещенко, 2013; Ю.М. Мостовой, 2014). Супутня патологія при ХОЗЛ виникає при різних ступенях тяжкості захворювання (A. Agustí, 2010) і вимагає відповідного лікування (М.П. Кірсанова, 2010; GOLD, 2015).

Встановлена наявність явища «парадоксу ожиріння» (“obesity paradox”), що проявляється зниженням відносного ризику смертності при надмірній масі тіла та ожирінні у хворих на ХОЗЛ із вираженою обструкцією. На противагу цьому, зазначається про підвищення кардіоваскулярного ризику та загальної смертності на ранніх стадіях ХОЗЛ за тривалого впливу пов'язаних з ожирінням станів, зокрема інсулінорезистентності та системного запалення низького ступеня (F.M.E. Franssen, 2008; R. Tkacova, 2010).

Все більше уваги приділяється персоніфікованій терапії ХОЗЛ, яка базується як

на виділенні фенотипів захворювання, так і на застосуванні генетичних і фармакогенетичних маркерів (М.К. Han, 2010; А. Agusti, 2013; N. Hizawa, 2013; М.О.Кулінич-Міських, 2014; N. Shen, 2014; GOLD, 2015), проте питання індивідуалізації лікування на основі комплексного використання клінічних даних, результатів інструментального, лабораторного обстеження, а також генетичного тестування висвітлені в літературі недостатньо та потребують подальших досліджень.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є частиною комплексної науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» «Генетичні, метаболічні аспекти, запалення, дисфункція ендотелію та лікування при поєднаній патології внутрішніх органів» (номер держреєстрації 0112U003546). Автор – виконавець фрагмента НДР.

**Мета дослідження.** Оптимізація діагностики та підвищення ефективності лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане з ожирінням, на підставі нових наукових даних про молекулярно-генетичні та клінічно-патогенетичні особливості зазначеної коморбідної патології.

**Задачі дослідження:**

1. Дослідити показники функції зовнішнього дихання, біоімпедансометрії, толерантність до фізичного навантаження та індекс BODE при хронічному обструктивному захворюванні легень за нормальної, надмірної маси тіла, її дефіциту та ожиріння.

2. Проаналізувати частоту поліморфних варіантів генів ADRB2 (A46G і C79G), NR3C1 (C646G), MDR1 (C3435T) у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, у тому числі у поєднанні з ожирінням.

3. Встановити роль оксидативного стресу, протеїназо-інгібіторного дисбалансу та системного запалення (фактора некрозу пухлин  $\alpha$ , трансформуючого фактора росту  $\beta_1$ , С-реактивного білка, лептину, резистину, адипонектину, Zn $\alpha_2$ -глікопротеїну, сурфактантного білка D) у розвитку хронічного обструктивного захворювання легень за нормальної, надмірної маси тіла, її дефіциту та ожиріння.

4. З'ясувати зміни функціонального стану ендотелію, гемокоагуляції, фібринолізу та морфо-функціональних властивостей еритроцитів при хронічному обструктивному захворюванні легень за нормальної, надмірної маси тіла, її дефіциту та ожиріння.

5. Встановити асоціацію поліморфного варіанта гена ADRB2 (C79G) із перебігом хронічного обструктивного захворювання легень, поєданого з ожирінням.

6. Вивчити клінічну ефективність застосування модифікованої методики небулайзерної терапії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.

7. Обґрунтувати можливість використання поліморфних варіантів генів ADRB2 (A46G і C79G), NR3C1 (C646G), MDR1 (C3435T) для персоніфікованого призначення комбінованої терапії інгаляційними глюкокортикостероїдами та  $\beta_2$ -агоністами пролонгованої дії у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень.

8. Визначити вплив препарату цинку, телмісартану та комбінації амлодипіну з аторвастатином на клінічно-лабораторні та інструментальні показники при хронічному обструктивному захворюванні легень на тлі ожиріння, у тому числі за їх поєднання з артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом типу 2.

9. Оцінити ефективність легеневої реабілітації у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень за нормальної, надмірної маси тіла, її дефіциту та ожиріння.

*Об'єкт дослідження:* хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане з ожирінням.

*Предмет дослідження:* особливості клінічного перебігу, генотипи обраних генів, показники біоімпедансометрії, функції зовнішнього дихання (ФЗД), оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, протеїназо-інгібіторної системи крові, цитокінового профілю, функціонального стану ендотелію, гемокоагуляції та фібринолізу, морфо-функціональні властивості еритроцитів, сурфактантний білок D (СБД), вуглеводний обмін та ліпідний спектр крові, вміст цинку в сироватці крові.

*Методи дослідження:* загальноклінічні, антропометричні, молекулярно-генетичні, біохімічні, фільтраційні, спектрофотометричні, імуноферментні, інструментальні, статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Доповнено наукові дані про те, що у хворих на ХОЗЛ показники функції зовнішнього дихання залежать від нутритивного статусу пацієнта. За супутнього ожиріння спостерігається збільшення не тільки жирової, а й м'язової маси (як загальної, так і посементарної), у порівнянні з пацієнтами з нормальним індексом маси тіла (ІМТ) та дефіцитом маси тіла, що супроводжується вірогідно вищими показниками функції зовнішнього дихання, зокрема ПОШ<sub>вид</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ, СОШ<sub>25-75</sub>, МОШ<sub>25</sub>, МОШ<sub>50</sub>, МОШ<sub>75</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ОФВ<sub>6</sub>, ЖЄЛ, повільної ЖЄЛ, резервного об'єму вдиху та його ємності на тлі нижчих показників резервного об'єму видиху та толерантності до фізичних навантажень. Встановлено, що за модифікованим індексом BODE з урахуванням даних біоімпедансного аналізу хворі на ХОЗЛ із ожирінням мають гірший прогноз та тяжчий перебіг, ніж хворі із надмірною масою тіла, проте кращий прогноз і легший перебіг, ніж хворі із дефіцитом маси тіла.

Визначена частота поліморфних варіантів генів ADRB2 (A46G і C79G), NR3C1 (C646G), MDR1 (C3435T) у хворих на ХОЗЛ із супутнім ожирінням і показано достовірну різницю стосовно частоти генотипу GG за геном ADRB2 (C79G) у пацієнтів із ХОЗЛ у порівнянні з групою практично здорових осіб, а також асоціацію розвитку ожиріння при ХОЗЛ із наявністю гетерозиготного генотипу CG за поліморфним варіантом C79G гена ADRB2.

Уточнено наукові дані про системне запалення, яке притаманне всім хворим на ХОЗЛ незалежно від індексу маси тіла. При цьому доведено, що найбільш виражений запальний процес спостерігається у хворих на ХОЗЛ на тлі ожиріння або дефіциту маси тіла і супроводжується суттєвим підвищенням вмісту фактора некрозу пухлин  $\alpha$  (ФНПа), трансформуючого фактора росту  $\beta_1$  (ТФР $\beta_1$ ) та С-реактивного білка (СРБ) у сироватці крові, а також найістотнішими оксидативним стресом та протеїназо-інгібіторним дисбалансом. Встановлена наявність дефіциту цинку як при ХОЗЛ із супутнім ожирінням, так і без нього. Пріоритетними є дані про рівень сурфактантного білка D у сироватці крові при ХОЗЛ залежно від індексу маси тіла.

Одержано наукові дані про поглиблення дисбалансу адипокінів при ХОЗЛ за наявності супутнього ожиріння чи дефіциту маси тіла, свідченням чого є суттєве зростання рівня лептину та резистину із одночасним зниженням вмісту адипонектину

та цинк- $\alpha_2$ -глобуліну ( $Zn\alpha_2$ -ГП) у сироватці крові при ХОЗЛ, поєднаному з ожирінням, підвищенням вмісту лептину, адипонектину та  $Zn\alpha_2$ -ГП при близьких до нормальних показниках рівня резистину в сироватці крові у хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла.

Уточнено наукові дані про те, що перебіг ХОЗЛ у хворих із ожирінням характеризується найбільш вираженими (у порівнянні з пацієнтами з нормальною, надмірною масою тіла та її дефіцитом) ендотеліальною дисфункцією, гіперкоагуляцією крові та порушенням морфо-функціональних властивостей еритроцитів.

Доповнено наукові дані про особливості перебігу ХОЗЛ у поєднанні з ожирінням. Зокрема, встановлено, що наявність гетерозиготного генотипу CG за геном ADRB2 (C79G), на відміну від генотипів CC та GG, у хворих на ХОЗЛ із супутнім ожирінням асоціюється з наявністю більшої м'язової маси тіла, нижчим індексом BODE, вищими показниками  $ОФВ_1$ ,  $ОФВ_1/ФЖЄЛ$ ,  $ОФВ_1/ОФВ_6$ , вмісту СРБ у сироватці крові, істотнішими порушеннями вуглеводного обміну та ліпідного спектра крові, адипокінового профілю та функціонального стану ендотелію (за показниками вмісту ендотеліну-1 (ЕТ-1) та розчинної форми молекули адгезії ендотелію судин I-го типу (sVCAM-1)) у порівнянні з хворими на ХОЗЛ без ожиріння.

Встановлена ефективність запропонованої модифікованої методики небулайзерної терапії з індивідуальним режимом інгаляції залежно від даних спірометрії під час загострення ХОЗЛ.

Вперше оцінені результати базисного лікування (комбінації  $\beta_2$ -агоністів пролонгованої дії та інгаляційних глюкокортикостероїдів) з урахуванням поліморфних варіантів генів ADRB2 (A46G і C79G), NR3C1 (C646G), MDR1 (C3435T) у хворих на ХОЗЛ, у тому числі за його поєднання з ожирінням, за допомогою індексу BODE та САТ-тесту, що дало змогу виявити асоціацію негативної відповіді на лікування з GG-генотипом за геном ADRB2 (C79G).

Доповнено наукові дані про позитивний вплив цинку сульфату на перебіг ХОЗЛ, поєданого з ожирінням, що підтверджено зменшенням рівня СРБ у сироватці крові, підвищенням активності супероксиддисмутази в крові, поліпшенням ліпідного спектра крові. Показано, що додаткове призначення до базисної терапії телмісартану впродовж 6 місяців за коморбідності ХОЗЛ, ожиріння, АГ та ЦД типу 2 (порушення толерантності до глюкози (ПТГ)) сприяє зниженню ІМТ, відсотка жирової маси, зростанню м'язової маси, збільшенню толерантності до фізичного навантаження, поліпшенню вуглеводного обміну та ліпідного спектра крові, функціонального стану ендотелію, зниженню рівнів СРБ, ФНП- $\alpha$ , лептину. Доведено, що застосування комбінованого препарату амлодипіну з аторвастатином у хворих на ХОЗЛ, поєдане з ожирінням та АГ на тлі наявної дисліпідемії, супроводжується зниженням кількості циркулюючих злущених еритроцитів (КЦЗЕ), рівнів ЕТ-1, sVCAM-1, загального холестерину (ХС), ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), індексу атерогенності (ІА) на тлі зростання вмісту ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), а також помітною позитивною динамікою показників системного запалення та поліпшенням якості життя пацієнтів за САТ-тестом.

Уточнено наукові дані щодо ефективності легеневої реабілітації при ХОЗЛ за нормальної, надмірної маси тіла, її дефіциту та ожиріння з використанням для її

оцінки індексу BODE, його модифікації з урахуванням даних біоімпедансного аналізу та САТ-тесту.

**Практичне значення отриманих результатів.** Запропоновано спосіб оцінки ФЗД за допомогою сучасних спірографічних систем для встановлення емфізематозного типу бронхіальної обструкції шляхом використання показників ФЖЄЛ, ОФВ<sub>6</sub>, співвідношення ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ < ОФВ<sub>1</sub>/ОФВ<sub>6</sub>, ОФВ<sub>6</sub>/ФЖЄЛ < 100% водночас із визначенням загальновідомих величин ПОШ<sub>вид</sub>, МОШ<sub>25</sub>, МОШ<sub>50</sub> та МОШ<sub>75</sub> (Пат. 92405 Україна, МПК (2014.01), А61В 5/00 Спосіб діагностики типу бронхіальної обструкції у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / Ступницька Г.Я., Федів О.І.; Заявка № u2014 03262 від 31.03.2014; Опубл. 11.08.2014; Бюл. №15).

Запропоновано новий спосіб лікування хворих на ХОЗЛ за допомогою модифікованої методики небулайзерної терапії, яка полягає в тому, що для інгаляційної терапії за допомогою компресійного небулайзера використовується індивідуальний режим інгаляції (час вдиху, видиху та паузи) як елемент дихальної гімнастики, залежно від даних спірометрії та суб'єктивної оцінки зручності інгаляції хворим. При встановленні емфізематозного типу бронхіальної обструкції час видиху потрібно подовжити в 1,5 раза у порівнянні з довжиною видиху при бронхітичному типі бронхіальної обструкції. За приросту ОФВ<sub>1</sub> ≥ 12% слід використовувати сальбутамол (1 мл), за приросту ОФВ<sub>1</sub> < 12% – комбінацію іпратропіума броміду з фенотеролом (15-20 крапель), які поєднуються з флютиказоном (1 мл) та 0,9% фізіологічним розчином (2 мл) (Пат. 95452 Україна, МПК (2014.01), А61Р 11/00 Спосіб лікування хронічного обструктивного захворювання легень / Ступницька Г.Я., Шевчук В.В., Федів О.І.; Заявка № u2014 07332 від 01.07.2014; Опубл. 25.12.2014; Бюл. №24).

Запропоновано спосіб лікування ХОЗЛ із ожирінням шляхом додаткового призначення телмісартану у дозі 80 мг на добу (за наявності супутніх АГ, ЦД типу 2 або порушення толерантності до глюкози) або комбінації S(-) амлодипіну (2,5 мг) чи амлодипіну (5 мг) бесилату з аторвастатином (10 мг) 1 раз на добу (за наявності супутньої АГ та дисліпідемії) на тлі базисної терапії (Пат. 95830 Україна, МПК (2015.01), А61К 31/00 Спосіб лікування хронічного обструктивного захворювання легень, поєданого із метаболічним синдромом / Ступницька Г.Я., Федів О.І.; Заявка № u2014 07619 від 07.07.2014; Опубл. 12.01.2015; Бюл. №1).

Запропонована методика легеневої реабілітації хворих на хронічне обструктивне захворювання легень за нормальної, надмірної маси тіла, її дефіциту та ожиріння, яка полягає в комплексному застосуванні навчання хворих, програм фізичної реабілітації, дихальної гімнастики та лікувального харчування впродовж 6 місяців (Ступницька Г.Я. Легенева реабілітація хворих на хронічне обструктивне захворювання легень на тлі ожиріння або дефіциту маси тіла: Методичні рекомендації / Г.Я. Ступницька, О.І. Федів. – Київ, 2014. – 48 с.).

Розроблено та впроваджено в практику модифікований індекс BODE з урахуванням показників біоімпедансного аналізу для оцінки ефективності реабілітаційних програм (Пат. 93540 Україна, МПК (2014.01), А61В 5/00 Спосіб оцінки ефективності реабілітаційних програм у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень за модифікованим індексом BODE / Ступницька Г.Я., Федів О.І.;

Заявка № u2014 03266 від 31.03.2014; Опубл. 10.10.2014; Бюл. №19).

Наукові розробки впроваджено в практику лікувально-профілактичних закладів України (ОКУ «Чернівецька обласна клінічна лікарня», ОКУ «Чернівецький обласний госпіталь ветеранів війни», Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І.Пирогова, Івано-Франківської обласної клінічної лікарні, Київської міської клінічної лікарні №18, Комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова, Сумської обласної клінічної лікарні, КЗОЗ «Обласна клінічна лікарня – Центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» м. Харкова), що підтверджено відповідними актами впровадження. Результатами впровадження є підвищення якості своєчасної діагностики наявності ХОЗЛ у поєднанні з ожирінням, зниження частоти загострень ХОЗЛ і запобігання розвитку ускладнень.

Матеріали дисертації використовуються в лекційному курсі та на практичних заняттях терапевтичними кафедрами ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова, Івано-Франківського національного медичного університету, Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, Сумського державного університету, Харківського національного медичного університету.

**Особистий внесок здобувача.** Автором особисто здійснено розробку основних теоретичних і практичних положень роботи, проведено патентно-ліцензійний пошук, аналіз наукової літератури з даної проблеми. Усі клінічні обстеження хворих та практично здорових осіб, у тому числі опитування, огляд, розробка та заповнення формалізованих карт історій хвороби, науковий аналіз результатів загальноклінічних, біохімічних та інструментальних досліджень, обґрунтування методів лікування виконані самостійно. Особисто автором проведено статистичний аналіз результатів дослідження, написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки і практичні рекомендації. Самостійно здійснювалася підготовка матеріалів до друку, літературне оформлення друкованих робіт і дисертації, аналіз та узагальнення, впровадження у навчальний процес та клінічну практику. У наукових розробках, що висвітлені у статтях, опублікованих спільно із співавторами, участь здобувача є визначальною і полягає у проведенні літературного пошуку, клінічних, інструментальних, лабораторних досліджень, статистичній обробці, аналізі отриманих даних та формулюванні висновків. Запозичень ідей та розробок співавторів публікацій не було. Матеріали кандидатської дисертації у написанні докторської дисертації не використовувалися.

Молекулярно-генетичні дослідження проведені спільно з доцентом кафедри медичної та лабораторної генетики Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика С.В.Подольською за безпосередньої участі автора.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення, висновки та практичні рекомендації дисертаційного дослідження доповідалися та обговорювалися на наукових форумах різних рівнів:

- *міжнародного* (світового та європейського): на міжнародній конференції “Advances in Pneumology” (5-6 жовтня 2012 року, м. Вроцлав, Польща); ERS Annual Congress 2013 (7-11 вересня 2013 року, м. Барселона, Іспанія); X Anniversary Ukrainian - Polish – Belorussian Conference “Physiology and Pathology of Respiration: Advances in



Basic Research and Clinical Applications” (10-13 жовтня 2013 року, м. Київ); з’їзді Польського товариства захворювань органів дихання (10-13 травня 2014 року, м. Варшава, Польща); міжнародній конференції «European Pneumo Update» (20-21 червня 2014 року, м. Відень, Австрія); ERS International Congress 2014 (6-10 вересня 2014 року, м. Мюнхен, Німеччина); міжнародній конференції “Advances in Pneumology” (17-18 жовтня 2014 року, м. Велічко, Польща), ERS International Congress 2015 (26-30 вересня 2015 року, м. Амстердам, Нідерланди).

- *загальнодержавного (всеукраїнського)*: на VIII Національному астма-конгресі (17 жовтня 2014 року, м. Київ); XV конгресі СФУЛТ (15-17 жовтня 2014 року, м. Чернівці).

- *міжрегіонального та місцевого*: на науково-практичній Інтернет-конференції з міжнародною участю «Цукровий діабет – міждисциплінарна проблема сучасної медицини» (10-12 червня 2013 року, м. Чернівці); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Цукровий діабет як інтегральна проблема внутрішньої медицини» (12 вересня 2013, м. Харків), перших читаннях та міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання внутрішньої медицини», присвячених 100-річчю з дня народження професора А.П. Пелешука (26-27 вересня 2013 року, м. Київ); науково-практичній конференції «Коморбідність у клініці внутрішньої медицини: фактори ризику, механізми розвитку та взаємообтяження, особливості фармакотерапії» (10-11 жовтня 2013 року, м. Чернівці); науково-практичній конференції «Актуальні питання ендокринології, клінічної імунології та алергології» (24-25 жовтня 2013 року, м. Чернівці); науково-практичній конференції «Медична наука в практику охорони здоров’я» (28-29 листопада 2013 року, м. Полтава); науково-практичній конференції «Міждисциплінарні аспекти цукрового діабету (11 вересня 2014 року, м. Харків), на підсумкових наукових конференціях співробітників Буковинського державного медичного університету (2013, 2014, 2015 р.р.),

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 49 наукових праць: 28 статей (16 з яких - одноосібні), в тому числі 21 стаття в наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 5 статей – у наукових періодичних виданнях інших держав, 2 статті – в інших виданнях; 11 тез доповідей у матеріалах вітчизняних наукових конференцій, 5 тез доповідей у матеріалах закордонних наукових конференцій, 1 методичні рекомендації, отримано 4 державні патенти України на корисну модель.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 383 сторінках, ілюстрована 61 таблицею, 27 рисунками і складається із вступу, огляду літератури, описання матеріалу і методів дослідження, 7 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, додатку. Обсяг основного тексту дисертації – 264 сторінки. Список використаних літературних джерел, що містить 481 наукову працю (96 – кирилицею та 385 – латиницею), 20 таблиць та 12 рисунків на окремих сторінках, а також додаток займають 119 сторінок.

## **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали і методи дослідження.** Обстежено 270 хворих на ХОЗЛ, а також 30 практично здорових осіб (група 1) та 20 хворих на ожиріння (група 2), що склали

контрольну групу.

Критерії включення у дослідження: вік пацієнтів на момент скринінгу старше 40 років, встановлений діагноз ХОЗЛ згідно з наказами МОЗ України та рекомендаціями Європейського респіраторного товариства, тяжкість симптомів на етапі скринінгу, що відповідають показнику  $ОФВ_1$  після застосування бронходилататора менше 80% від очікуваного нормального значення, показник співвідношення  $ОФВ_1/ФЖЄЛ$  після застосування сальбутамолу менше 0,70, підписання пацієнтом форми письмової інформованої згоди перед початком участі у дослідженні.

Критерії виключення з дослідження: вагітність, бронхіальна астма, дефіцит  $\alpha_1$ -антитрипсину, активний туберкульоз, рак легень, значні бронхоектази, саркоїдоз, фіброз легень, інтерстиційні захворювання легень; наявність ознак клінічно значущих серцево-судинних, неврологічних, психічних, ниркових, печінкових, імунологічних, шлунково-кишкових, сечостатевих розладів, ураження м'язово-скелетної системи, шкіри, органів чуття, ендокринної системи (неконтрольований діабет чи захворювання щитовидної залози) або гематологічні захворювання, які є неконтрольованими, нестабільне захворювання печінки, нестабільне або життєво небезпечне захворювання серця, пацієнти зі злоякісним новоутворенням, які не перебували у повній ремісії впродовж щонайменше 5 років, медикаментозна (наркотична) залежність, алкогольна залежність.

Діагноз ХОЗЛ встановлювався згідно з наказом МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р., наказом МОЗ України № 555 від 27 червня 2013 року та рекомендаціями Американського респіраторного товариства, Європейського респіраторного товариства (GOLD, 2013).

Діагноз ожиріння встановлювали за індексом маси тіла, який розраховували за формулою: вага (кг)/ріст<sup>2</sup> (см<sup>2</sup>). Оцінка маси тіла і ступеня ожиріння проводилася за класифікацією ВООЗ (1997).

Протокол дослідження: етап скринінгу (відповідність критеріям включення та виключення); визначення клінічних, лабораторних, генетичних та інструментальних показників; розподіл хворих на групи; етап рандомізації (призначення базисної терапії, терапії супутніх захворювань та легеневої реабілітації), оцінка терапії загострення захворювання через 10 днів, базисної терапії - через 12 місяців лікування, терапії супутньої патології - через 2 і 6 місяців лікування, легеневої реабілітації - через 6 місяців лікування (з повторним аналізом клінічних, лабораторних та інструментальних даних).

У результаті скринінгу в дослідження були включені 210 хворих на ХОЗЛ віком від 40 до 79 років (у середньому  $62,46 \pm 2,21$ ).

Тривалість ХОЗЛ на момент включення у дослідження становила від 2 до 25 років. Серед хворих чоловіків було 169 (80,5%), жінок – 41 (19,5%).

За індексом маси тіла хворі були розподілені на такі групи: 14 хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла (група 3), 72 хворих на ХОЗЛ із нормальним ІМТ (група 4); 52 хворих на ХОЗЛ із надмірною масою тіла (група 5); 72 хворих на ХОЗЛ з ожирінням (група 6), у т.ч. I-го ступеня – 51 пацієнт (підгрупа 6А), II-го ступеня - 13 пацієнтів (підгрупа 6Б) та III-го ступеня – 8 пацієнтів (підгрупа 6В).

За даними спірографічного обстеження з проведенням бронходилатаційного

тесту з II-ю стадією ХОЗЛ було 111 хворих (52,9%), з III-ю стадією - 83 хворих (39,5%), з IV-ю стадією - 16 хворих (7,6%).

Внаслідок аналізу за ризиком розвитку несприятливих подій 29 хворих склало групу А (13,8%), 76 хворих – групу В (36,2%), 16 хворих – групу С (7,6%) та 89 хворих - групу D (42,4%).

Під час загострення ХОЗЛ у хворих основної групи (30 хворих) застосовували модифіковану небулайзерну терапію у порівнянні з контрольною групою хворих (30 хворих), у яких використовувалася стандартна небулайзерна терапія із застосуванням сальбутамолу та флутиказону у загальноприйнятому дозуванні. Оцінка ефективності терапії проводилася до лікування та через 10 днів лікування в умовах стаціонару.

Ефективність базисної інгаляційної терапії вивчали у 61 хворого на ХОЗЛ, яким було призначене комбіноване лікування із застосуванням пролонгованих  $\beta_2$ -агоністів та інгаляційних глюкокортикостероїдів, враховуючи при цьому наявність генетичних маркерів та використовуючи для контролю за результатами лікування САТ-тест та індекс BODE через 12 місяців лікування.

Серед хворих на ХОЗЛ із ожирінням була виділена група пацієнтів з дефіцитом цинку (30 осіб), яка, у свою чергу, була поділена на дві підгрупи, одній з яких призначалась базисна терапія (контрольна група – 16 хворих), а іншій – на тлі базисної терапії призначали цинку сульфат по 1 табл. (124 мг) 2 рази на добу (основна група – 14 хворих) впродовж 2 місяців.

Групі пацієнтів із ХОЗЛ, поєднаним із ожирінням, і наявністю супутніх артеріальної гіпертензії 1-го (м'яка) та 2-го (помірна) ступеня із низьким і помірним ризиком, цукрового діабету типу 2 або порушення толерантності до глюкози (36 хворих) додатково до базисної терапії призначали еналаприл по 20 мг на добу (контрольна група - 18 хворих) або телмісартан по 80 мг на добу (основна група - 18 хворих) впродовж 6 місяців.

За наявності супутньої артеріальної гіпертензії 1-го (м'яка) та 2-го (помірна) ступеня із низьким і помірним ризиком на тлі дисліпідемії у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ожирінням (33 хворих), додатково до базисної терапії призначали S(-) амлодипіну (2,5 мг) чи амлодипіну (5 мг) бесилат 1 раз на добу (контрольна група - 17 хворих) або комбінований препарат S(-) амлодипіну (2,5 мг) чи амлодипіну (5 мг) бесилату та аторвастатину (10 мг) 1 раз на добу (основна група – 16 хворих).

Шість хворих (5 пацієнтів з контрольних груп та 1 пацієнт з основної групи), які не відповіли на призначене лікування, були виключені з дослідження і переведені на комбіновану антигіпертензивну терапію.

Оцінку ефективності легеневої реабілітації проводили у хворих чотирьох груп залежно від нутритивного статусу пацієнта: ІМТ - 25-29,9 кг/м<sup>2</sup> (30 хворих), ІМТ більше 30 кг/м<sup>2</sup> (48 хворих), ІМТ - 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup> (23 хворих), ІМТ - <18,5 кг/м<sup>2</sup> (13 хворих) через 6 місяців лікування.

Для об'єктивної оцінки стану хворих використовували опитувальник тест з оцінки ХОЗЛ (COPD Assessment Test (CAT)). Ступінь вираженості задишки оцінювали за модифікованою шкалою Медичної Дослідницької Ради (шкала задишки mMRC). Для оцінки толерантності до фізичного навантаження використовували тест із 6-хвилинною ходьбою, який проводився згідно зі стандартним протоколом. Визначення тяжкості перебігу ХОЗЛ та оцінку ефективності базисної терапії

проводили за індексом BODE. Для оцінки ефективності легеневої реабілітації використовували як індекс BODE, так і запропоновану нами його модифікацію з урахуванням даних біоімпедансометрії.

Параметри ФЗД визначали за допомогою комп'ютерного спірографа "BTL 08 SpiroPro" (Великобританія). Хворим на ХОЗЛ проводили бронходилатаційний тест із  $\beta_2$ -агоністами короткої дії (сальбутамол у дозі 400 мкг). Для оцінки структури тіла використовували методику біоімпедансного аналізу (апарат BC-601, TANITA, Японія). Сатурацію кисню ( $\text{SaO}_2$ ) капілярної крові визначали за допомогою пульсоксиметра OXY-5.

З метою дослідження поліморфних варіантів A46G (rs1042713) та C79G (rs1072714) гена ADRB2, C646G (rs41423247) гена NR3C, C3435T гена MDR1 кров у 140 обстежених брали вранці, натще з ліктьової вени в об'ємі 2 мл у пробірки з антикоагулянтом EDTA (1мг/мл) після підписання інформованої згоди на генетичне дослідження. Виділення ДНК із лейкоцитів периферичної крові здійснювали за стандартним методом з використанням комерційної тест-системи «ДНК-сорб-В» (ЦНДІ епідеміології Міністерства охорони здоров'я РФ). Генотипування проводили методом полімеразної ланцюгової реакції в автоматичному термоциклері Applied Biosystems 2700 (Великобританія).

Ліпідний спектр крові досліджували за вмістом в крові загального ХС, тригліцеролів (ТГ), ХС ЛПНЩ, ХС ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) та ХС ЛПВЩ із використанням діагностичних стандартних наборів (PZ Cormay, Польща).

Рівень глікемії досліджували глюкозооксидазним методом із використанням стандартних наборів реактивів виробництва НПП "Філісит діагностика" (Україна). Глікозильований гемоглобін (HbA1c) визначали за допомогою фотоколориметричного методу з використанням набору реактивів фірми «Erba Lachema s.r.o.» (Чехія). Вміст імунореактивного інсуліну досліджували методом імуноферментного аналізу (ІФА) із використанням реактивів фірми DRG International Inc. (США) на аналізаторі Stat Fax 303 Plus (Awareness Technology Inc., США). Інсулінорезистентність визначали шляхом оцінки «мінімальної моделі» гомеостазу НОМА-IR, а також за допомогою індексів QUICKI та Caro.

Функціональний стан ендотелію досліджували за вмістом у крові ET-1, sVCAM-1, стабільних метаболітів монооксиду нітрогену (нітритів/нітратів) (L.C. Green et al., 1982), кількості циркулюючих злуцених ендотеліоцитів (КЦЗЕ), яку визначали за методом J. Hladovec (1978) у модифікації Н.Н. Петрищева та ін. (1999).

Рівень ET-1 («Biomedica Medizinprodukte Gmb Hand CoKG», Австрія), sVCAM-1 («Bender MedSystems», Австрія), лептину (Diagnostics Biochem Canada Inc, Канада), адипонектину (Assay, США), цинк- $\alpha_2$ -глікопротеїну (BioVendor, Чехія), резистину (Mediagnost, Німеччина), ФНП $\alpha$  та ТФР $\beta_1$  (Bender MedSystems GmbH, Австрія), СБД (Human Surfactant Protein D ELISA, BioVendor, Чехія) в сироватці крові визначали за допомогою ІФА. Рівень СРБ у сироватці крові визначали згідно з інструкцією (Humateх CRP «HUMAN», Німеччина). Визначення концентрації цинку в сироватці крові проводили за допомогою атомно-абсорбційного спектрофотометра в Центрі молекулярної діагностики ФБУН ЦНДІ епідеміології Росспоживнагляду.

Досліджували також інтенсивність окиснювальної модифікації білків у

сироватці крові за методом Є.Є. Дубініної та ін. (1995) у модифікації І.Ф. Мецишена (1998), вміст у крові молекулярних продуктів пероксидного окислення ліпідів - ізольованих подвійних зв'язків у сполуках; дієнових кон'югатів; кетодієнів та спряжених триєнів (І.А. Волчегорський та ін., 1989), рівень малонового альдегіду в плазмі крові та еритроцитах (Ю.А. Владимиров, А.І. Арчаков, 1972), загальну антиоксидантну активність плазми крові (І.Ф. Мецишен та ін., 2007).

Вміст відновленого глутатіону в крові визначали титраційним методом за О.В.Травіною (1955) у модифікації І.Ф. Мецишена, І.В. Петрової (1983). Рівень церулоплазміну у сироватці крові визначали за методом Ревіна. Активність глутатіонпероксидази (КФ 1.11.1.9) досліджували за І.Ф. Мецишеним (1982), активність глутатіон-S-трансферази (КФ 2.5.1.18) – за І.Ф. Мецишеним (1987), активність мідь/цинк - супероксиддисмутази (КФ 1.15.1.11) – за R. Fried (1975), активність каталази (КФ 1.11.1.6) – за М.А. Королюк та ін. (1988). Активність ферментів розраховували на 1 г гемоглобіну (Нв).

Досліджували вміст  $\alpha_2$ -макроглобуліну у сироватці крові та протеолітичну активність плазми крові, яку оцінювали за лізисом азоальбуміну (деградація низькомолекулярних білків), азоказеїну (деградація високомолекулярних білків) і азоколу (колагенолітична активність) (К.Н.Веремєєнко та ін., 1988).

Загальний коагуляційний потенціал крові (час рекальцифікації плазми, протромбіновий час, тромбіновий час, активований парціальний тромбoplastиновий час), фібринолітичну активність плазми крові (сумарну, ферментативну, неферментативну), Хагеман-залежний фібриноліз (час лізису еуглобулінового згустка), потенційну активність плазміногену, швидкодіючі та повільнодіючі антиплазміни, рівень фібриногену в плазмі крові, активність антитромбіну III, активність фактора XIII визначали за традиційними методиками (Н.Тиц, 1997).

Стан тромбоцитарно-судинного гемостазу оцінювали за відсотком адгезивних тромбоцитів (В.П.Міщенко та ін., 1980), а також за індексом спонтанної агрегації тромбоцитів (А. Taccola et al., 1980).

Вміст інгібітора активатора плазміногену-1 у плазмі крові визначали з використанням наборів реагентів "РАІ-1" (Technoclone, Австрія) на імуноферментному аналізаторі Stat Fax 303 Plus (Awareness Technology Inc., США).

Індекс деформабельності еритроцитів визначали за методом С. Tannert, V.Lux (1981) у модифікації З.Д. Федорової, М.О. Котовщикової (1989), відносно в'язкість еритроцитарної суспензії - за методом О.Ф. Пирогової, В.Д. Джорджикія (1963) в модифікації З.Д. Федорової, М.О. Котовщикової (1989), відсоток пероксидного гемолізу еритроцитів - за методом Н.О. Григорович, О.С. Мавричева (1989).

Математичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програм BioStat 2009 Professional, version 5.8.4.3 (AnalystSoft Inc.), SPSS (Statistical Package for Social Science Statistics) 16.0, Statistica 10.0 StatSoft Inc., Microsoft Excel 2010. Перед перевіркою статистичних гіпотез визначалися коефіцієнти асиметрії та ексцесу за допомогою критерію Хана-Шапіро-Уїлкі для аналізу нормальності розподілу величин у рандомізованих вибірках. t-критерій Стьюдента застосовували лише в разі нормального розподілу за рівності генеральних дисперсій вибірок, що порівнювалися, яку перевіряли за допомогою F-критерію Фішера. В інших випадках для порівняння отриманих результатів використовували непараметричний ранговий

критерій Манна-Уїтні. Для порівняння декількох груп використовували дисперсійний аналіз. Відмінності вважали достовірними при рівні значущості  $p < 0,05$ . Вірогідність змін варіацій у динаміці лікування при нормальному розподілі у вибірках визначали за парним критерієм Стьюдента, в інших випадках – за непараметричним парним Т-критерієм Вілкоксона. Кореляційний аналіз проводили шляхом визначення лінійного параметричного коефіцієнта кореляції Пірсона та непараметричного коефіцієнта кореляції рангів Спірмена.

Для оцінки відповідності розподілення генотипів очікуваним значенням, при рівновазі Харді-Вайнберга у вибірці та порівняння з частотами алелів і генотипів різних груп, використовували критерій  $\chi^2$  Пірсона, за умови, коли об'єм вибірки не перевищував 10 випадків, використовували критерій  $\chi^2$  з поправкою Йетса та точний двосторонній критерій Фішера ( $p$ ). Наявність асоціації алелів та/чи генотипів зі схильністю до захворювань визначали за величиною відношення шансів (OR) із 95% довірчими інтервалами (CI). Для всіх видів аналізу різницю вважали статистично достовірною при  $p < 0,05$ .

Ген-генну взаємодію оцінювали за допомогою програми мультифакторної просторової редукції (MDR, v.2.0 beta 7.0). Статистична значимість була визначена з використанням 1000-кратного тесту перестановки (MDR, v.1.0 beta 2 ).

**Результати дослідження.** Один із основних етапів дослідження полягав у оцінці показників спірометрії, біоімпедансометрії, толерантності до фізичного навантаження в обстежених нами осіб.

Аналіз даних спірографії у хворих на ХОЗЛ показав, що зміни показників ФЗД залежали від ІМТ. За супутнього ожиріння спостерігалися вищі, ніж за ХОЗЛ із нормальним ІМТ та дефіцитом маси тіла, показники ПОШ<sub>вид</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ, СОШ<sub>25-75</sub>, МОШ<sub>25</sub>, МОШ<sub>50</sub>, МОШ<sub>75</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ОФВ<sub>6</sub>, ЖЄЛ, повільної ЖЄЛ, резервного об'єму вдиху та його ємності на тлі нижчих показників резервного об'єму видиху. За наявності у пацієнтів із ХОЗЛ дефіциту маси тіла порушення бронхіальної прохідності, зниження ЖЄЛ і резервних можливостей апарату вентиляції були найістотнішими.

У хворих на ХОЗЛ емфізематозний тип бронхіальної обструкції характеризувався зменшенням ОФВ<sub>6</sub> за одночасного зростання ФЖЄЛ, більшого за ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ співвідношення ОФВ<sub>1</sub>/ОФВ<sub>6</sub>, меншого за 100% співвідношення ОФВ<sub>6</sub>/ФЖЄЛ.

При аналізі показників біоімпедансометрії виявилось, що у хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла спостерігалася низька м'язова маса, яка на 19% була нижчою, ніж у хворих із нормальним ІМТ, на 22,8% нижчою, ніж у хворих із надмірною масою тіла та на 32% нижчою, ніж у хворих із ожирінням.

Слід відзначити, що у хворих на ХОЗЛ із ожирінням поряд із високим відсотком жирової маси (на 43,9% він був вищим, ніж у хворих із нормальним ІМТ, на 15,6% вищим, ніж у хворих із надмірною масою тіла), рівнем вісцерального жиру (на 33,3% він був вищим, ніж у хворих на ХОЗЛ із нормальним ІМТ та на 25,9% вищим, ніж у хворих на ХОЗЛ із надмірною масою тіла) та метаболічним віком (він на 11,9% перевищував вік хворих із нормальним ІМТ, на 11,3% - вік хворих із надмірною масою тіла та на 15,4% - вік хворих із дефіцитом маси тіла), спостерігалася висока м'язова маса (вона виявилася на 16% вищою, ніж у хворих із нормальним ІМТ та на

11,8% вищою, ніж у хворих із надмірною масою тіла).

При аналізі посегментарного вмісту м'язової маси та відсотка жирової маси встановлено, що м'язова маса та відсоток жирової маси тулуба були високими у хворих на ХОЗЛ із ожирінням на відміну від хворих із дефіцитом маси тіла. У хворих на ХОЗЛ із ожирінням відзначався високий відсоток жирової маси верхнього пояса (на 59,5% був вищим, ніж у хворих із нормальним ІМТ та на 16,2% вищим, ніж у хворих із надмірною масою тіла). У даного контингенту хворих також спостерігалася висока м'язова маса верхнього пояса, яка на 19,8% була вищою, ніж у хворих на ХОЗЛ із нормальним ІМТ та на 14,2% вищою, ніж у хворих із надмірною масою тіла. У хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла м'язова маса верхнього пояса була суттєво зниженою (на 36,2% нижче, ніж у хворих із нормальним ІМТ, на 46,3% нижче, ніж у пацієнтів із надмірною масою тіла та на 48,8% нижче, ніж у хворих із ожирінням).

При оцінці м'язової маси та відсотка жирової маси нижнього пояса встановлено, що у хворих із ожирінням вони були найвищими, а у хворих із дефіцитом маси тіла найнижчими. Так, відсоток жирової маси нижнього пояса на 49,5% був вищим у хворих на ХОЗЛ із ожирінням порівняно із хворими із нормальним ІМТ та на 49,3% – порівняно із хворими із дефіцитом маси тіла. М'язова маса нижнього пояса на 27,4% була нижчою у хворих із дефіцитом маси тіла порівняно із хворими з нормальним ІМТ, на 33,1% - порівняно із хворими із надмірною масою тіла та на 40,7% - порівняно з хворими із ожирінням.

Отже, встановлено, що для хворих на ХОЗЛ із ожирінням характерними були не тільки зростання відсотка жирової маси, рівня вісцерального жиру, метаболічного віку пацієнта, але й висока м'язова маса як у цілому, так і посегментарно. У хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла спостерігалася зниження відсотка жирової маси, вісцерального жиру, а, саме головне, порівняно із іншими групами хворих, відбувалося зниження м'язової маси як загальної, так і посегментарної, особливо тулуба та верхнього пояса.

При проведенні тесту із 6-хвилинною ходьбою найменшу дистанцію пройшли хворі на ХОЗЛ із ожирінням. Хворі на ХОЗЛ із надмірною масою тіла мали вищу толерантність до фізичного навантаження, ніж хворі інших груп.

Проведена оцінка тяжкості перебігу ХОЗЛ залежно від нутритивного статусу пацієнта за класичним індексом BODE показала, що у хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла індекс BODE виявився найвищим ( $7,00 \pm 0,49$ ;  $n=7$ ). Водночас при ХОЗЛ із ожирінням спостерігалася найменша кількість балів ( $4,02 \pm 0,28$ ;  $n=49$ ). У хворих на ХОЗЛ із нормальною та надмірною масою тіла індекс BODE складав ( $5,69 \pm 0,35$ ;  $n=29$ ) та ( $4,35 \pm 0,49$ ;  $n=17$ ) відповідно.

Отже, зважаючи на результати аналізу індексу BODE, можна зробити висновок, що хворі на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла мають найтяжчий перебіг і найгірший прогноз захворювання.

За результатами аналізу модифікованого індексу BODE (рис 1.) найбільша кількість балів виявлена у хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла ( $10,67 \pm 0,50$ ;  $n=7$ ), яка вірогідно ( $p < 0,05$ ) відрізнялася від такої в інших групах хворих. Порівняно з класичним індексом BODE, хворі на ХОЗЛ із ожирінням не набрали мінімальну кількість балів за модифікованим індексом BODE з урахуванням показників біоімпедансного аналізу ( $7,08 \pm 0,35$ ;  $n=49$ ). Мінімальна кількість балів була

характерною для хворих на ХОЗЛ із надмірною масою тіла ( $5,71 \pm 0,58$ ;  $n=17$ ) і вірогідно ( $p < 0,05$ ) відрізнялася від такої у хворих на ХОЗЛ із нормальним ІМТ ( $7,67 \pm 0,43$ ;  $n=29$ ).

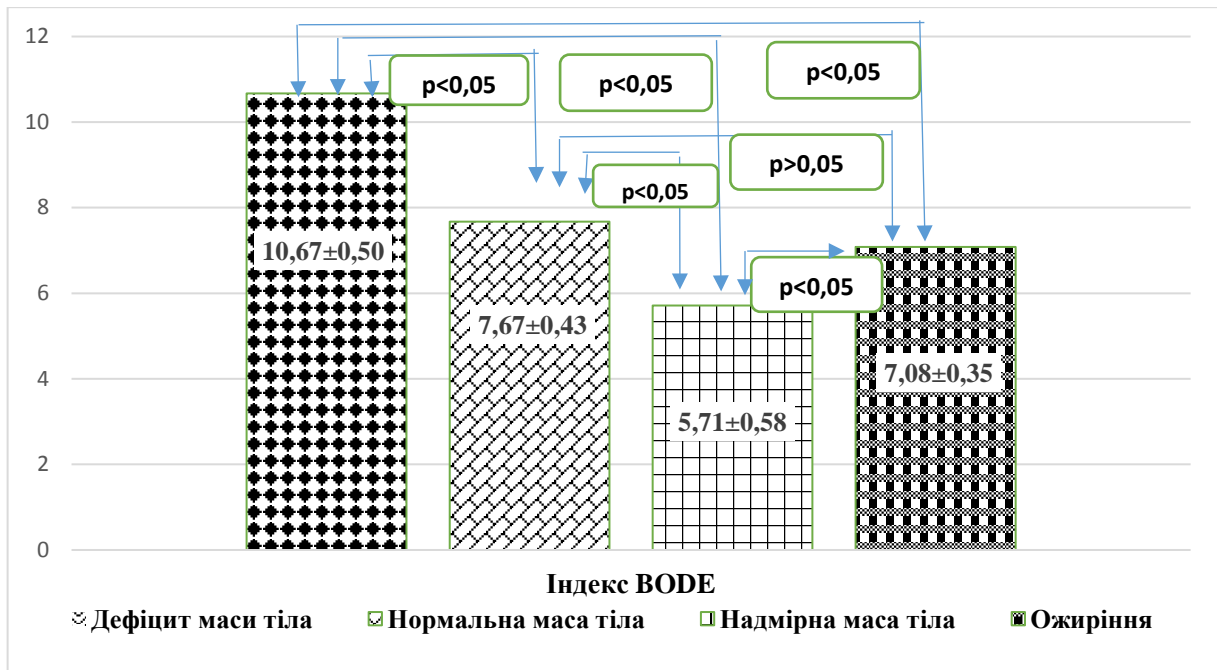


Рис. 1. Модифікований індекс BODE у хворих на ХОЗЛ за нормальної, надмірної маси тіла, її дефіциту та ожиріння

Отже, можна допустити, що хворі на ХОЗЛ із надмірною масою тіла, які набирають найменшу кількість балів за модифікованим індексом BODE, мають найкращий прогноз. За наявності дефіциту маси тіла у хворих на ХОЗЛ перебіг захворювання є найтяжчим, а прогноз - найгіршим. Хворі на ХОЗЛ із ожирінням мають гірший прогноз та тяжчий перебіг, ніж хворі із надмірною масою тіла, проте кращий прогноз і легший перебіг, ніж хворі із дефіцитом маси тіла.

Розроблений нами модифікований індекс BODE із урахуванням даних біоімпедансного аналізу може бути використаний для встановлення тяжкості перебігу ХОЗЛ, визначення прогнозу захворювання та ефективності реабілітаційних програм.

Наступним етапом роботи стало з'ясування частоти генотипів за поліморфними варіантами A46G (rs1042713) і C79G (rs1072714) гена ADRB2, поліморфним варіантом C646G (rs41423247) гена NR3C1, поліморфним варіантом C3435T гена MDR1 (rs1045642) у пацієнтів із ХОЗЛ та в осіб контрольної групи. Виявлена достовірна різниця частоти генотипу GG за геном ADRB2 (C79G) у пацієнтів із ХОЗЛ (14,00%) у порівнянні з групою контролю (32,50%) [ $\chi^2=6,38$ ,  $p=0,012$ , OR=0,34 (95% CI: 0,14-0,81)].

Встановлено вірогідні відмінності в частоті гетерозиготного генотипу CG за геном ADRB2 (C79G) у пацієнтів із ХОЗЛ із ожирінням у порівнянні з групою пацієнтів із ХОЗЛ без ожиріння [ $\chi^2=4,01$ ,  $p=0,045$ , OR=2,25 (95 % CI: 1,01-5,02)]. Частота генотипу CG склала 60,42% у пацієнтів із ХОЗЛ із ожирінням та 40,38% - у пацієнтів із ХОЗЛ без ожиріння (рис. 2).



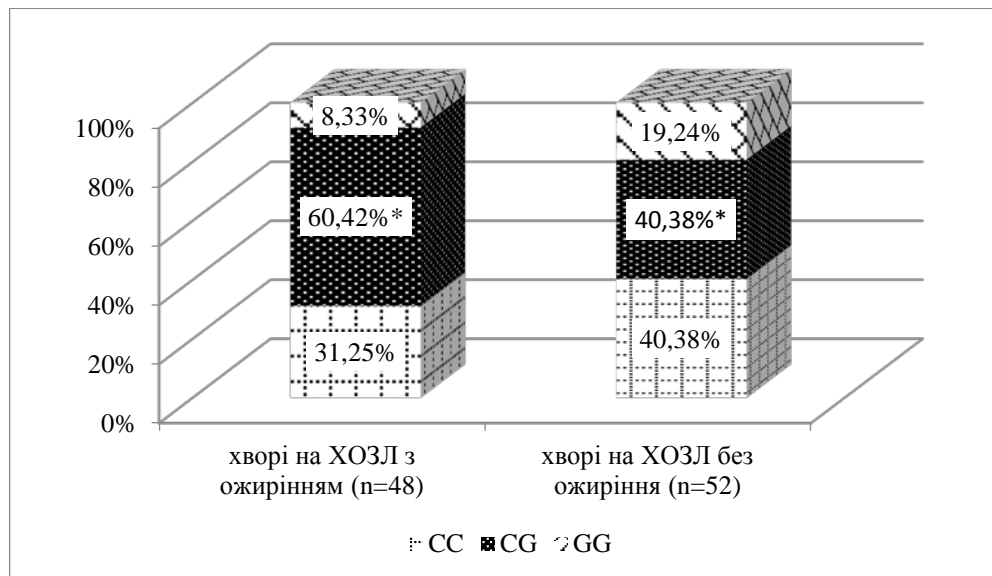


Рис. 2. Частота генотипів за поліморфним варіантом С79G гена ADRB2 (rs1042714) у пацієнтів із ХОЗЛ із ожирінням та без ожиріння

\* - різниця достовірна.

Спостерігалася також достовірна різниця в частоті гетерозиготного генотипу CG за геном ADRB2 (С79G) у пацієнтів із ХОЗЛ із ожирінням, що розвинулося після дебюту захворювання, у порівнянні з групою пацієнтів із ХОЗЛ без ожиріння [ $\chi^2=7,97$ ,  $p=0,0048$ ,  $OR=3,44$  (95% CI: 1,44 - 8,26)]. Частота генотипу CG склала 70,00% у пацієнтів з ХОЗЛ і ожирінням, що розвинулось після дебюту захворювання та 40,38% у пацієнтів з ХОЗЛ без ожиріння (рис. 3). Отже, розвиток ожиріння при ХОЗЛ був асоційований з наявністю гетерозиготного генотипу CG за поліморфним варіантом С79G гена ADRB2.

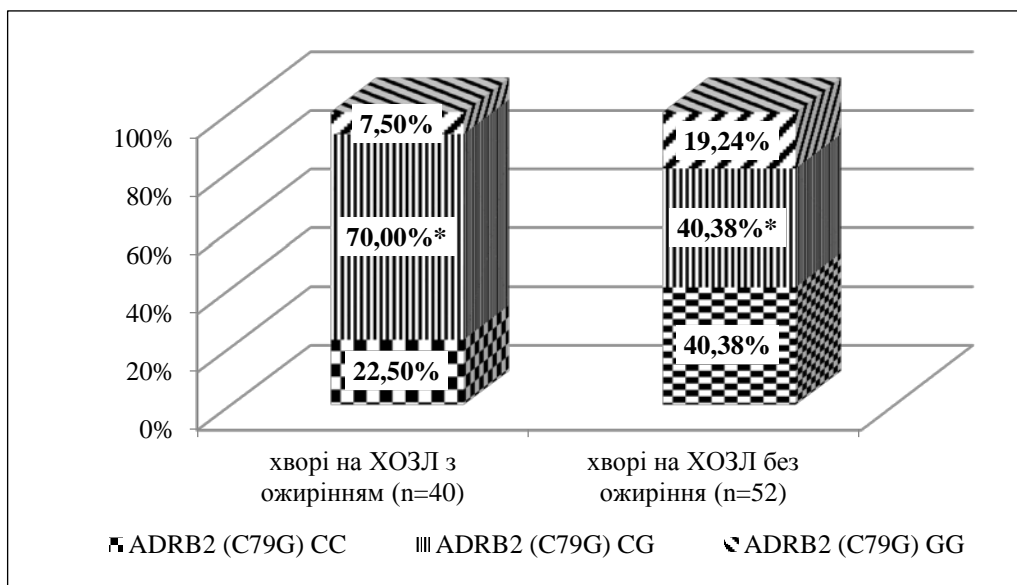


Рис. 3. Частота генотипів за поліморфним варіантом С79G гена ADRB2 (rs1042714) у пацієнтів із ХОЗЛ із ожирінням, що розвинулось після дебюту захворювання, та без ожиріння

\* - різниця достовірна.

Наступним етапом дослідження стало вивчення особливостей окиснювальної модифікації білків у взаємозв'язку з інтенсивністю пероксидного окиснення ліпідів та станом захисних протирадикальних систем при ХОЗЛ залежно від ІМТ.

Аналіз отриманих даних свідчить, що при ХОЗЛ, незалежно від ІМТ, виявлене підвищення (порівняно з показниками у практично здорових осіб) рівня альдегід- і кетондинітрофенілгідрозонів нейтрального і основного характеру: у 3,5 раза і в 2,93 раза ( $p < 0,001$ ) – за наявності дефіциту маси тіла; на 34,8% і 39,9% ( $p < 0,05$ ) – за нормального ІМТ; на 15,9% і 25,4% ( $p < 0,05$ ) – за надмірної маси тіла; на 79,3% і 61,5% ( $p < 0,01$ ) – за ожиріння I-го ст., у 2,36 раза і в 2,06 раза ( $p < 0,001$ ) – за ожиріння II-го ст., у 3,1 раза і в 2,7 раза ( $p < 0,001$ ) – за ожиріння III-го ст. Зазначені показники при ХОЗЛ із ожирінням та дефіцитом маси тіла перевищували аналогічні величини у пацієнтів з ожирінням та у хворих на ХОЗЛ із нормальним ІМТ та надмірною масою тіла ( $p < 0,05$ ).

До накопичення оксидативно модифікованих білків у крові при ХОЗЛ, ймовірно, призводило виявлене істотне підсилення пероксидного окислення ліпідів (підтверджувалось збільшенням вмісту ізольованих подвійних зв'язків, дієнових кон'югатів, кетодієнів та спряжених триєнів та малонового альдегіду в крові) на тлі зменшення загальної антиоксидантної активності крові (у хворих 3-ї групи – на 60,9%,  $p < 0,05$ ; 4-ї групи – на 17,6%,  $p < 0,05$ , 5-ї групи – на 11,8%,  $p < 0,05$ , підгрупи 6А – на 32,7%,  $p < 0,05$ ; підгрупи 6Б – на 37,2%,  $p < 0,05$ ; підгрупи 6В – на 52,9%,  $p < 0,01$ , у порівнянні з групою практично здорових осіб) та порушення функціонування захисних протирадикальних систем (проявлялося зменшенням у крові вмісту відновленого глутатіону (на 19,6-62%,  $p < 0,05$ ), активності супероксиддисмутази (на 20,3-55,2%,  $p < 0,05$ ) і каталази (на 21,2-61,3%,  $p < 0,05$ )), особливо за наявності супутнього ожиріння або дефіциту маси тіла.

Одним із механізмів компенсації порушення антиоксидантного захисту при ХОЗЛ на тлі нормального ІМТ, надмірної маси тіла та ожиріння є встановлене підвищення рівня церулоплазміну (в 1,2-2 рази,  $p < 0,05$ ) та збільшення активності глутатіонпероксидази (в 1,2-1,8 раза,  $p < 0,05$ ) та глутатіон-S-трансферази (в 1,2-2 рази,  $p < 0,05$ ) у крові, найбільш виражене за наявності ожиріння. При ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла вірогідно збільшувався тільки рівень церулоплазміну (в 1,8 раза,  $p < 0,05$ ).

З'ясовано, що при ХОЗЛ спостерігається істотне збільшення протеолізу низько- і високомолекулярних білків, колагенолітичної активності плазми крові, яке супроводжується вірогідним зниженням концентрації  $\alpha_2$ -макроглобуліну (на 15,9% – у 2-й групі, на 46,4% – у 3-й групі, на 21,0% – у 4-й групі, на 14,9% – у 5-й групі, на 32,6% – у підгрупі 6А, на 37,7% – у підгрупі 6Б, на 48,9% - у підгрупі 6В). Наявність у хворих на ХОЗЛ супутнього ожиріння або дефіциту маси тіла супроводжується підсиленням порушення рівноваги в системі «протеази-антипротеази» більшою мірою, ніж за нормальної або надмірної маси тіла ( $p < 0,05$ ).

Наступним етапом дослідження було вивчення ролі адипокінів у патогенезі ХОЗЛ залежно від нутритивного статусу шляхом дослідження вмісту лептину, адипонектину, цинк- $\alpha_2$ -глікопротеїну та резистину в сироватці крові.

При аналізі рівня лептину в сироватці крові встановлено, що у хворих на ХОЗЛ із ожирінням він був на 55,2% вищим від такого при ожирінні та в 9,3 раза вищим від відповідного рівня у практично здорових осіб ( $p < 0,001$ ). У пацієнтів із ХОЗЛ на тлі

дефіциту маси тіла його вміст у сироватці крові виявився в 1,85 раза нижчим, ніж у хворих на ХОЗЛ із нормальною масою тіла, в 4,1 раза меншим, ніж за надмірної маси тіла та в 5,2 рази нижчим, ніж за наявності супутнього ожиріння.

Водночас вміст резистину в сироватці крові зростав у порівнянні з групою практично здорових осіб в 1,6 раза ( $p < 0,01$ ) – у 2-й групі, в 1,7 раза ( $p < 0,01$ ) – у 4-й групі, в 1,9 раза – у 5-й групі та в 2,8 раза ( $p < 0,001$ ) – у 6-й групі. У хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла зазначений показник вірогідно не відрізнявся від відповідних показників у 1-й групі ( $p > 0,05$ ).

Найвищий рівень адипонектину встановлений у хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла. Він виявився більшим за такий у осіб з ожирінням – в 3,5 раза ( $p < 0,001$ ); у хворих на ХОЗЛ із нормальною масою тіла – в 1,45 раза ( $p < 0,01$ ); у хворих на ХОЗЛ з надмірною масою тіла – в 2,6 раза ( $p < 0,001$ ); у хворих на ХОЗЛ із ожирінням – в 2,9 раза ( $p < 0,001$ ).

Найменшим виявився вміст адипонектину в сироватці крові в осіб із ожирінням, у тому числі хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, у яких він був меншим від такого у практично здорових осіб в 1,4 раза і вірогідно відрізнявся від відповідних величини у хворих на ХОЗЛ із нормальною масою тіла ( $p < 0,001$ ).

При аналізі рівня  $Zn\alpha_2$ -ГП у сироватці крові у хворих на ХОЗЛ встановлено, що у пацієнтів із дефіцитом маси тіла цей показник виявився досить високим, особливо порівняно із хворими з надмірною масою тіла та ожирінням (більший в 1,9 раза та в 2,5 раза відповідно,  $p < 0,001$ ) і був вірогідно вищим від такого у практично здорових осіб в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ). У хворих на ХОЗЛ із ожирінням рівень  $Zn\alpha_2$ -ГП був найнижчим (в 1,7 раза менший, ніж у практично здорових осіб).

Отримані нами дані свідчать, що під час загострення ХОЗЛ спостерігається дисбаланс адипокінів, різнонаправленість змін яких залежить від нутритивного статусу. Зокрема, у хворих на ХОЗЛ із ожирінням виявлено найістотніше зростання рівня лептину та резистину із одночасним зниженням вмісту адипонектину та  $Zn\alpha_2$ -ГП. Водночас у хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла відбувалися протилежні зміни вмісту адипонектину та  $Zn\alpha_2$ -ГП за підвищеного вмісту лептину та близького до нормального вмісту резистину в сироватці крові. У хворих на ХОЗЛ із нормальною та надмірною масою тіла зміни рівня адипокінів є менш суттєвими.

Дослідження показників системного запалення показало, що у хворих на ХОЗЛ в період загострення захворювання, незалежно від нутритивного статусу, відбувалися істотне зростання рівня ФНПа, ТФР $\beta_1$  та СРБ у сироватці крові.

Так, вміст ФНПа у сироватці крові всіх обстежених хворих перевищував такий у практично здорових осіб у 8,9 раза ( $p < 0,001$ ) – у 2-й групі, в 14,1 раза ( $p < 0,001$ ) – у 3-й групі, в 6,3 раза ( $p < 0,001$ ) – у 4-й групі, в 6,9 раза ( $p < 0,001$ ) – у 5-й групі, в 15,9 раза ( $p < 0,001$ ) – у 6-й групі. Найвищий рівень ФНПа виявився у хворих на ХОЗЛ із ожирінням, у яких він був більшим від такого в осіб з ожирінням – в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ), у хворих на ХОЗЛ із нормальною масою тіла – в 2,5 раза ( $p < 0,001$ ), у хворих на ХОЗЛ із надмірною масою тіла – в 2,3 раза ( $p < 0,001$ ).

Слід також відзначити вірогідне зростання рівня ТФР $\beta_1$  в усіх групах обстежених хворих на ХОЗЛ. А в осіб з ожирінням він перевищував такий у практично здорових осіб на 52,3% ( $p < 0,05$ ), у 4-й групі – на 84,2% ( $p < 0,05$ ), у 5-й групі – в 2,1 раза ( $p < 0,05$ ), у 6-й групі – в 2,8 раза ( $p < 0,001$ ). При цьому у хворих на ХОЗЛ

із ожирінням вміст ТФРβ<sub>1</sub> був більшим від такого у 2-й групі в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ). Найвищий показник зазначеного цитокіну виявлений у хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла.

При оцінці рівня СРБ встановлено, що у хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла та ожирінням цей показник був найбільшим. При цьому в пацієнтів 6-ї групи він достовірно перевищував такий в осіб з ожирінням (у 2,45 раза,  $p < 0,001$ ), у хворих 4-ї групи (в 1,4 раза,  $p < 0,05$ ), та у пацієнтів 5-ї групи (в 1,5 раза,  $p < 0,05$ ).

Встановлено, що системне запалення, найбільш виражене за поєднання ХОЗЛ із ожирінням, пов'язане з рівнем вісцерального жиру (підтверджується наявністю позитивної кореляції між вмістом вісцерального жиру та ФНПа ( $r = 0,310$ ,  $p < 0,05$ )).

За результатами наших досліджень, перебіг ХОЗЛ у поєднанні з ожирінням характеризувався виникненням дефіциту цинку на тлі істотного збільшення рівня СРБ, які можуть бути проявами системного запального процесу. Так, рівень цинку у сироватці крові обстежених нами хворих на ХОЗЛ із супровідним ожирінням знижувався на 22,1% ( $p < 0,05$ ).

Аналіз результатів дослідження вмісту СБД у сироватці крові показав вірогідне зростання його рівня в порівнянні з групою практично здорових осіб, які не курять, в усіх групах хворих на ХОЗЛ, ступінь якого залежала від нутритивного статусу пацієнта: у 4 рази ( $p < 0,001$ ) - у хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла, у 3,2 раза ( $p < 0,001$ ) - у хворих на ХОЗЛ із нормальною масою тіла, у 2,75 раза ( $p < 0,001$ ) - у хворих на ХОЗЛ із надмірною масою тіла. При ХОЗЛ із супутнім ожирінням виявлено мінімальний рівень СБД, який був нижчим від такого у пацієнтів з нормальною масою тіла в 1,24 раза ( $p < 0,05$ ), у хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла - в 1,54 раза ( $p < 0,05$ ). Водночас його вміст у сироватці крові був вищим, ніж у практично здорових осіб у 2,6 раза ( $p < 0,001$ ). Серед практично здорових осіб рівень СБД був вищим в 2 рази у тих, які курять ( $52,14 \pm 2,79$  нг/мл і  $103,45 \pm 4,43$  нг/мл відповідно,  $p < 0,05$ ).

При проведенні кореляційного аналізу у хворих на ХОЗЛ встановлена прямопропорційна залежність середньої сили між концентрацією СБД у сироватці крові та кількістю пачко-років ( $r = 0,419$ ;  $n = 45$ ,  $p = 0,004$ ). Водночас рівень СБД негативно корелював з показниками біоімпедансного аналізу: з ІМТ ( $r = -0,537$ ;  $n = 45$ ,  $p = 0,0001$ ), з відсотком жиру ( $r = -0,452$ ;  $n = 45$ ,  $p = 0,002$ ), з м'язовою масою ( $r = -0,297$ ;  $n = 45$ ,  $p = 0,048$ ), з рівнем вісцерального жиру ( $r = -0,400$ ;  $n = 45$ ,  $p = 0,0065$ ). Встановлена також оберненопропорційна залежність між вмістом СБД у сироватці крові та показниками ФЗД (ОФВ<sub>1</sub> -  $r = -0,315$ ;  $n = 45$ ;  $p = 0,035$ ; ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ -  $r = -0,329$ ;  $n = 45$ ;  $p = 0,027$ ).

Слід також відзначити, що за наявності ХОЗЛ у хворих з ожирінням спостерігався позитивний кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем СБД та індексом BODE ( $r = 0,508$ ;  $n = 45$ ;  $p = 0,0314$ ).

Встановлено, що перебіг ХОЗЛ у хворих з різним нутритивним статусом характеризувався розвитком ендотеліальної дисфункції, найбільш вираженої у хворих на ХОЗЛ із ожирінням. Так, рівень ET-1 у сироватці крові вірогідно зростав у порівнянні із здоровими особами: у хворих на ХОЗЛ із нормальною масою тіла - в 3,2 рази ( $p < 0,05$ ), у пацієнтів з ХОЗЛ та надмірною масою тіла - в 4,1 раза ( $p < 0,01$ ), у пацієнтів з ХОЗЛ та ожирінням - в 7,6 раза ( $p < 0,001$ ), у хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла - в 3,7 раза ( $p < 0,01$ ). У нашому дослідженні встановлено підвищення вмісту

sVCAM-1 у 2,7 раза – в осіб з ожирінням та у хворих 4-ї групи ( $p<0,05$ ); у 2,5 раза – у 3-й групі ( $p<0,05$ ); у 3,4 раза – у 5-й групі ( $p<0,01$ ); у 5,7 раза – у 6-й групі ( $p<0,01$ ); порівняно із групою практично здорових осіб.

При аналізі показників функціонального стану ендотелію показано, що КЦЗЕ перевищувала норму в усіх групах хворих: в 1,9 раза – в осіб з ожирінням ( $p<0,05$ ); у 2,8 раза – у хворих на ХОЗЛ із нормальною масою тіла ( $p<0,01$ ); у 3 рази – у хворих на ХОЗЛ із надмірною масою тіла ( $p<0,01$ ); у 4,2 рази – у пацієнтів з ХОЗЛ та ожирінням ( $p<0,001$ ); у 2,6 раза – у хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла ( $p<0,01$ ).

Доведено, що одним із ендотеліальних біомаркерів є NO, рівень якого за наявності ендотеліальної дисфункції зменшується. Щодо вмісту метаболітів NO (нітритів/нітратів) у сироватці крові слід відзначити, що він вірогідно зменшувався в порівнянні з нормальними показниками: на 34,1% ( $p<0,05$ ) – в осіб із ожирінням, на 37,8% ( $p<0,05$ ) – у хворих 4-ї групи, на 23% – у хворих 5-ї групи, в 2,5 раза – у хворих 6-ї групи і на 41,6% ( $p<0,05$ ) – у хворих 3-ї групи. При цьому у хворих на ХОЗЛ із ожирінням зазначений показник був меншим за такий у пацієнтів з нормальною масою тіла на 34,6% ( $p<0,05$ ), у пацієнтів з надмірною масою тіла – на 47,2% ( $p<0,001$ ), у пацієнтів з дефіцитом маси тіла – на 30,4% ( $p<0,05$ ).

При поєднаному перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та ожиріння виявлені найсуттєвіші (у порівнянні з хворими на ХОЗЛ з нормальною, надмірною масою тіла та її дефіцитом) зміни показників гемокоагуляції та фібринолізу, які свідчать про наявність синдрому гіперкоагуляції крові, що підтверджувалося істотним вкороченням активованого парціального тромбoplastинового часу згортання крові (на 32,6%; 34,6%; 43,65% за I-го, II-го, III-го ступенів ожиріння відповідно,  $p<0,05$ ), зменшення активності антитромбіну III (на 20,6%; 23,6%; 30,6% відповідно,  $p<0,05$ ) та фактора XIII згортання крові (на 21,8%; 26%; 33,9% відповідно,  $p<0,05$ ) на тлі збільшення вмісту у плазмі крові фібриногену (на 53%; 58,6%; 74,3% відповідно,  $p<0,05$ ) та інгібітора активатора плазміногену-1 (в 1,9 раза; у 2,15 раза; у 2,75 раза відповідно,  $p<0,05$ ), відсотка адгезивних тромбоцитів (на 48,3%; 51,3%; 67,65% відповідно,  $p<0,05$ ), індексу спонтанної агрегації тромбоцитів (у 1,9 раза; у 2 рази; у 2,45 раза відповідно,  $p<0,05$ ). Водночас спостерігалось зменшення потенційної активності плазміногену (на 34,4%, 49,4%, 82,1% відповідно,  $p<0,05$ ), Хагеманзалежного фібринолізу (час лізису еуглобулінового згустка подовжувався на 58,3%, 63%, у 2,1 раза,  $p<0,01$ ), ферментативної фібринолітичної активності плазми крові (на 42,9%, 49,5% 61,9% відповідно,  $p<0,05$ ) на тлі активації неферментативного фібринолізу (на 60,5%; 62,8%; 69,8% відповідно,  $p<0,05$ ), підвищення активності швидкодійчих (на 27,1%; 32%; 41,6% відповідно,  $p<0,05$ ) та повільнодійчих (на 21,2%; 25,2%; 34,85% відповідно,  $p<0,05$ ) інгібіторів плазміну за відсутності змін сумарної фібринолітичної активності плазми крові. По мірі збільшення ступеня ожиріння пригнічення Хагеман-залежного та ферментативного фібринолізу зростало, а за збільшення індексу маси тіла більше 40 кг/м<sup>2</sup> вірогідно зменшувалася сумарна фібринолітична активність крові.

Отже, при поєднаному перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та ожиріння спостерігається найбільш виражене підсилення прокоагулянтної активності на тлі зменшення протизгортаючої здатності плазми крові. Одним із чинників, що призводять до поглиблення мікроциркуляторних порушень, є виявлені

нами зміни морфо-функціонального стану еритроцитів (зменшення індексу деформабельності еритроцитів за одночасного збільшення відносної в'язкості еритроцитарної суспензії та відсотка пероксидного гемолізу еритроцитів), вираженість яких теж була найбільшою при поєднанні ХОЗЛ та ожиріння (особливо за його III-го ступеня).

Наступним завданням нашого дослідження було вивчення показників біоімпедансометрії, функції зовнішнього дихання, індексу BODE, САТ-тесту, шкали задишки, тесту з 6-хвилинною ходьбою, вуглеводного обміну та ліпідного спектру крові, адипокінового профілю, системного запалення та функціонального стану ендотелію при ХОЗЛ, поєднаному з ожирінням (група А – 48 осіб) та без ожиріння (група Б - 52 хворих), залежно від алельних варіантів гена ADRB2 (C79G).

При аналізі показників біоімпедансометрії встановлено, що при гетерозиготному генотипі CG за геном ADRB2 (C79G), на відміну від CC та GG генотипів, наявність супутнього ожиріння у хворих на ХОЗЛ асоціювалася з вищою м'язовою масою тіла в порівнянні з відповідним показником у хворих на ХОЗЛ без ожиріння (на 27,8%,  $p < 0,05$ ). За генотипу GG переважання м'язової маси у хворих на ХОЗЛ із ожирінням над такою у хворих на ХОЗЛ без ожиріння було менш істотним (на 17,8%,  $p < 0,05$ ).

При дослідженні ФЗД встановлено, що ОФВ<sub>1</sub>, а також співвідношення ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ та ОФВ<sub>1</sub>/ОФВ<sub>6</sub> при ХОЗЛ із супутнім ожирінням та без нього вірогідно відрізнялися тільки за генотипів CC і CG (у групі А вони перевищували аналогічні величини в групі Б на 24,7% і 18,7%, на 24,2% і 19,8%, на 22,8% і 14,7% відповідно,  $p < 0,05$ ).

За генотипу CC істотно вищі показники ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ та ОФВ<sub>1</sub>/ОФВ<sub>6</sub> у хворих на ХОЗЛ із ожирінням в порівнянні з такими за відсутності ожиріння, не супроводжуються паралельним збільшенням м'язової маси.

Встановлені вірогідні відмінності САТ-тесту при наявності CC і CG ( $p < 0,01$ ), CC та GG генотипів ( $p < 0,05$ ) у хворих на ХОЗЛ з ожирінням, причому за наявності генотипу GG цей показник був найвищим і складав ( $24,25 \pm 4,25$ ), перевищуючи такий у випадку CC генотипу на 74,1% ( $p < 0,05$ ), а у випадку CG генотипу – на 23% ( $p < 0,05$ ). Щодо індексу BODE, слід відзначити вірогідно нижчі його величини у хворих на ХОЗЛ із ожирінням (на 30,6% - за генотипу CC, на 25% - за генотипу CG,  $p < 0,05$ ).

Водночас тільки за генотипу CG вміст СРБ у хворих на ХОЗЛ з ожирінням на 30,9% перевищував відповідні показники у пацієнтів із ХОЗЛ без ожиріння ( $p < 0,05$ ). Слід відзначити також, що у хворих групи Б спостерігалася достовірне збільшення рівня зазначеного показника за генотипу GG у порівнянні з іншими генотипами (в 1,9 раза – порівняно з генотипом CG, у 2 рази – порівняно з генотипом CC).

Отже, всередині порівнюваних груп хворих найістотніші вірогідні зміни встановлені тільки щодо САТ-тесту (за генотипу GG у хворих на ХОЗЛ із ожирінням) та щодо С-реактивного білка (за генотипу GG у хворих на ХОЗЛ без ожиріння). Якщо оцінювати міжгрупові відмінності, то вони були достовірними за генотипу CG, зокрема, у хворих на ХОЗЛ із ожирінням в даному випадку індекс BODE був нижчим, а СРБ – вищим.

За генотипу GG у хворих на ХОЗЛ без ожиріння слід відзначити наявність сильного позитивного кореляційного зв'язку між ІМТ та ОФВ<sub>1</sub> ( $r = 0,742$ ,  $p = 0,014$ ).

Встановлено також, що у хворих на ХОЗЛ із ожирінням порушення вуглеводного обміну та ліпідного спектру крові є найбільш характерними для генотипу CG гена ADRB2 (rs 1042714) і при цьому супроводжуються більшими, ніж за відсутності ожиріння, рівнями загального ХС, тригліцеролів, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, НbA1c, інсуліну натще, індексу НОМА-IR на тлі зниження індексу QUICKI.

Рівень глюкози натще та через 2 години після навантаження у хворих групи А перевищував відповідні величини у хворих групи Б на 40,7% ( $p < 0,01$ ) та на 79% ( $p < 0,001$ ). Аналогічні зміни спостерігалися щодо глікозильованого гемоглобіну, рівень якого у хворих на ХОЗЛ із ожирінням був більшим від такого у пацієнтів із ХОЗЛ без ожиріння на 31,5% ( $p < 0,01$ ). Наявність зазначеного генотипу у хворих на ХОЗЛ із ожирінням супроводжувався також вищими (порівняно з хворими на ХОЗЛ без ожиріння) рівнями інсуліну натще (в 6,2 раза) та індексу НОМА-IR (в 10,1 раза) за менших індексу QUICKI (на 16,7%) та індексу Caro (на 43,9%).

Слід відзначити, що негативні зміни показників ліпідного спектра крові у хворих на ХОЗЛ із ожирінням найістотніше переважали відповідні величини у пацієнтів із ХОЗЛ без ожиріння також за наявності у них генотипу CG гена ADRB2. При цьому за зазначеного генотипу вміст загального холестерину в групі А є вищим за такий у групі Б на 22,8% ( $p < 0,001$ ), рівень тригліцеролів – на 54,2% ( $p < 0,001$ ), ХС ЛПНЩ – на 29,5% ( $p < 0,01$ ), ХС ЛПДНЩ – на 35,2% ( $p < 0,001$ ), індекс атерогенності – в 2,2 раза ( $p < 0,001$ ). Водночас вміст ХС ЛПВЩ був істотно нижчим в групі А (на 61%,  $p < 0,001$ ).

З'ясовано, що максимальні вірогідні відмінності вмісту адипокінів (лептину, резистину та адипонектину) в сироватці крові між групами хворих на ХОЗЛ із супутнім ожирінням та пацієнтів із ХОЗЛ без ожиріння асоційовані з генотипом CG гена ADRB2 (C79G). Так, рівні лептину та резистину в сироватці крові пацієнтів групи А вірогідно перевищували аналогічні величини в групі Б: за генотипу CC – в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ) і в 1,36 раза ( $p < 0,05$ ), за генотипу CG – в 4,1 раза ( $p < 0,001$ ) і в 1,86 раза ( $p < 0,01$ ) відповідно. Вміст адипонектину був достовірно вищим (в 2,4 раза,  $p < 0,001$ ) у групі хворих на ХОЗЛ без ожиріння тільки за генотипу CG. Концентрація  $Zn\alpha_2$ -ГП була вірогідно меншою в групі хворих на ХОЗЛ із супутнім ожирінням при всіх алельних варіантах гена ADRB2 (C79G): в 2 рази (за генотипів CC та CG), в 2,25 раза (за генотипу GG).

Водночас, рівень ФНПа у хворих групи А перевищував відповідні величини у хворих групи Б на 73,1% ( $p < 0,05$ ) – за генотипу CC, на 32,1% ( $p > 0,05$ ) – за генотипу CG, на 69% – за генотипу GG ( $p > 0,05$ ). Аналогічні зміни спостерігалися щодо ТФР $\beta_1$ , рівень якого у хворих на ХОЗЛ з ожирінням був більшим від такого у пацієнтів з ХОЗЛ без ожиріння на 70,6% ( $p < 0,05$ ) – за генотипу CC, на 17,8% ( $p > 0,05$ ) – за генотипу CG, на 42,2% ( $p > 0,05$ ) – за генотипу GG. Рівень СБД в групі А вірогідно не відрізнявся від такого у групі Б при всіх зазначених генотипах.

Оцінка функціонального стану ендотелію в обстежених хворих залежно від C79G поліморфізму гена ADRB2 (rs 1042714) показала вірогідні відмінності всіх досліджуваних показників також лише за генотипу CG. Зокрема, КЦЗЕ в групі А за даного алельного варіанту гена, що досліджувався, на 71,4% ( $p < 0,001$ ), концентрація ET-1 – на 60,2% ( $p < 0,05$ ), вміст sVCAM-1 – на 83,5% ( $p < 0,01$ ) перевищували відповідні величини в групі Б. Рівень нітритів/нітратів при цьому був нижчим на

27,5% у групі хворих на ХОЗЛ із супутнім ожирінням. При генотипі СС вірогідні відмінності між групами А і Б відзначались тільки щодо рівня КЦЗЕ (62,5%,  $p < 0,001$ ) та рівня нітритів/нітратів (27,5%,  $p < 0,05$ ).

Аналіз кореляційних взаємозв'язків показників цитокінового профілю та ЕД у хворих на ХОЗЛ залежно від С79G поліморфізму гена ADRB2 (rs 1042714) виявив, що за наявності супутнього ожиріння спостерігається позитивна кореляція середньої сили в парі  $Z\alpha_2$ -ГП – sVCAM-1 ( $r=0,487$ ,  $p=0,022$ ) та два обернено пропорційних зв'язки середньої сили в парах ФНПа-рівень нітритів/нітратів ( $r=-0,440$ ,  $p=0,040$ ), СРБ-рівень нітритів/нітратів ( $r=-0,386$ ,  $p=0,039$ ).

У хворих на ХОЗЛ з ожирінням були встановлені позитивні кореляції СРБ зі шкалою задишки mMRC та індексом BODE – за наявності генотипів СС ( $r=0,658$ ,  $p=0,008$ ;  $r=0,568$ ,  $p=0,027$  відповідно) і СG ( $r=0,751$ ,  $p < 0,001$ ;  $r=0,730$ ,  $p=0,007$  відповідно). Водночас при останньому генотипі спостерігалися також сильний прямий кореляційний зв'язок в парі СРБ-САТ-тест ( $r=0,825$ ,  $p < 0,001$ ) і негативний кореляційний зв'язок середньої сили ( $r=-0,488$ ,  $p=0,007$ ) в парі СРБ - тест з 6-хвилинною ходьбою.

Аналіз клінічної ефективності застосування модифікованого способу небулайзерної терапії у хворих на ХОЗЛ показав, що вже на другу добу спостерігалось зменшення кашлю, об'єму виділеного харкотиння, покращання її відходження, позитивна динаміка аускультативної картини в легенях. Крім того, наприкінці курсу лікування відзначалося суттєве зниження задишки (на 42,4% – за шкалою задишки mMRC), зростання толерантності до фізичних навантажень (на 13,5% – за тестом із 6-хвилинною ходьбою), покращання бронхіальної прохідності (ОФВ<sub>1</sub> зростав на 15,3%) та якості життя пацієнтів (на 37,4% зменшилася кількість балів за САТ-тестом). При оцінці індексу BODE встановлено, що у хворих основної групи він істотно знижувався (на 46%) і був на 31% меншим, ніж у хворих контрольної групи. Варто зазначити, що у хворих на ХОЗЛ, у яких застосовували модифікований спосіб небулайзерної терапії істотно зменшувався рівень СРБ (на 39,5%,  $p < 0,001$ ).

Отже, модифікована методика небулайзерної терапії, яка полягає у поєднанні елементів дихальної гімнастики (диференціація часового режиму вдиху, видиху та паузи) з продукцією аерозолі під час вдиху, а також з попереднім визначенням типу бронхіальної обструкції та відповіді на короткодійні бронхолітичні препарати, дає можливість покращити ефективність терапії загострення ХОЗЛ.

Наступним етапом роботи була оцінка ефективності базисної інгаляційної терапії пролонгованими  $\beta_2$ -агоністами з інгаляційними глюкокортикостероїдами у 61 хворого на ХОЗЛ за САТ-тестом та індексом BODE з урахуванням генетичних маркерів через 12 місяців лікування.

При аналізі динаміки САТ-тесту встановлено найбільшу вірогідну відмінність між результатами лікування у носіїв різних генотипів за геном ADRB2 (С79G). Це підтверджується високою частотою генотипу GG (80%) у групі пацієнтів, які відзначали погіршення стану, що вірогідно [ $\chi^2=16,07$ ;  $p=0,00001$ ] відрізнялася від такої у групі пацієнтів із позитивною динамікою САТ-тесту, у яких генотип GG взагалі не траплявся. Серед пацієнтів, які не відзначали покращання після лікування за САТ-тестом, частота генотипу СС складала 21,9%, генотипу СG – 50%, генотипу



GG – 28,1%. А 40% хворих з генотипом CC та 60% хворих із генотипом CG відзначали покращання стану після проведеної базисної терапії (рис. 4).

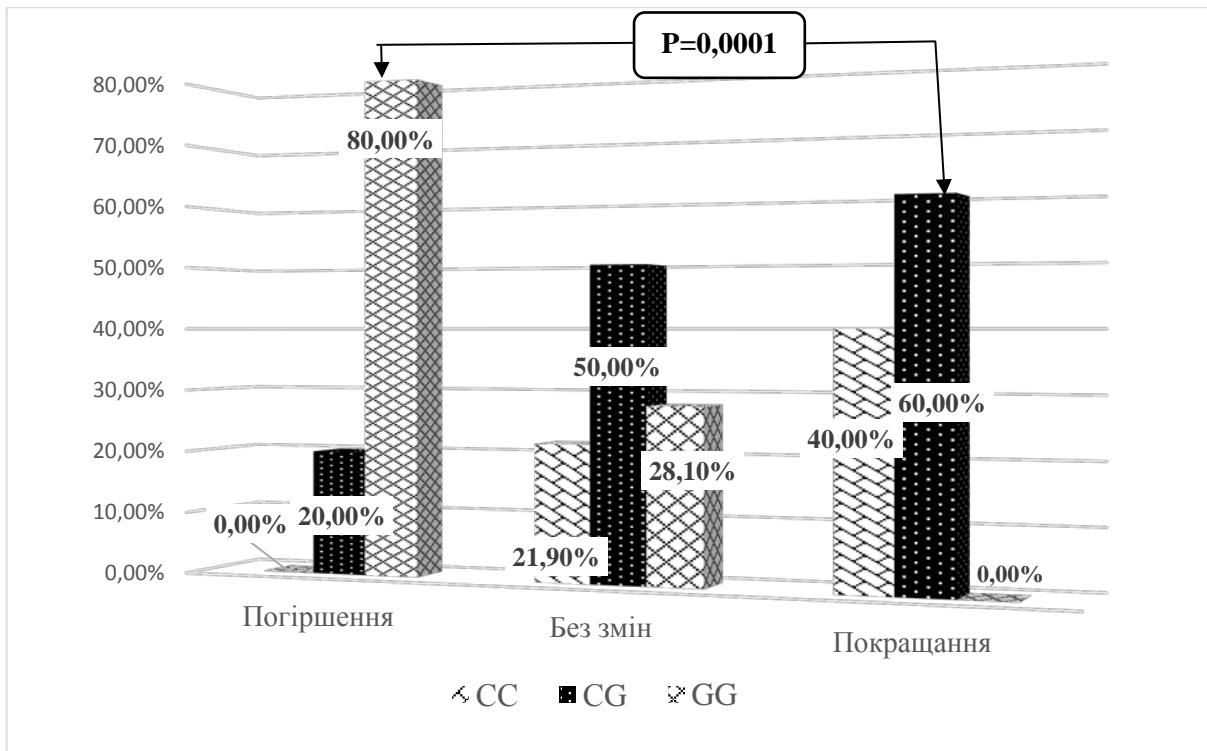


Рис. 4. Динаміка САТ-тесту при лікуванні пацієнтів із ХОЗЛ залежно від поліморфного варіанта С79G гена ADRB2.

Частота аллеля G у хворих із відсутністю покращання за шкалою САТ-тесту склала 0,54; аллеля С – 0,46; у хворих із покращанням за шкалою САТ-тесту – 0,30 та 0,70 відповідно, різниця вірогідна [ $\chi^2=5,22$ ,  $p=0,0233$ ,  $OR=2,640$  (95% CI: 1,21-5,60)], аллель G за геном ADRB2 (С79G) асоційований з відсутністю покращення за шкалою САТ-тесту, тобто підвищує ризик недосягнення очікуваного ефекту в 2,6 рази, тоді як наявність аллеля С асоційована з ефективністю зазначеної терапії [ $OR=0,38$  (95% CI: 0,18-0,83)].

Об'єктивна оцінка результатів лікування за індексом BODE підтвердила асоціацію із зазначеним генотипом (рис. 5). У хворих із негативною та нульовою динамікою індексу BODE генотип GG був виявлений в 72,73% випадків на противагу 6,00% випадків у хворих з позитивною динамікою індексу BODE, різниця вірогідна [ $\chi^2=22,35$ ,  $p=0,00001$ ,  $OR=40,89$  (95 % CI: 6,98-239,49)]. У 36,00% хворих з генотипом CC та у 58,00% хворих з генотипом CG відзначалося покращання стану після проведеної базисної терапії.

Частота аллеля G у хворих з негативною та нульовою динамікою індексу BODE склала 0,86; аллеля С – 0,14; у хворих з позитивною динамікою індексу BODE – 0,36 та 0,64 відповідно, різниця вірогідна [ $\chi^2=16,63$ ,  $p=0,00001$ ,  $OR=11,40$  (95 % CI: 3,15-41,24)].

Наявність генотипу GG за геном ADRB2 (С79G) підвищує ризик недосягнення очікуваного ефекту при застосуванні комбінованої терапії інгаляційними глюкокортикостероїдами та  $\beta_2$ -агоністами тривалої дії в 41 раз, тоді як генотип CC та

аллель С за цим же геном асоційовані з ефективністю зазначеної терапії [OR=0,09 (95% CI: 0,02-0,032)].

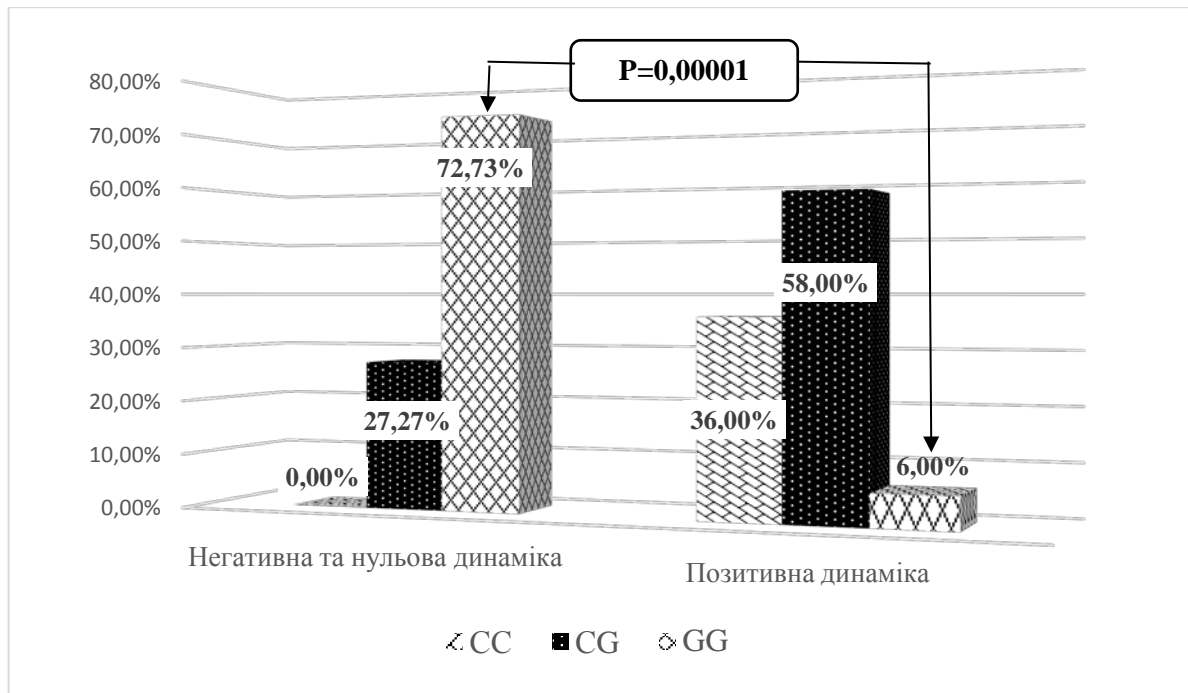


Рис. 5. Динаміка індексу BODE при лікуванні пацієнтів з ХОЗЛ залежно від поліморфного варіанта C79G гена *ADRB2*.

Отже, аналіз особливостей виникнення та перебігу захворювання є невід'ємною складовою визначення ризику неефективного застосування схеми фармакотерапії. Так, серед обстежених нами пацієнтів з ХОЗЛ всього було виявлено 11 осіб із генотипом GG за геном *ADRB2* (C79G), з них у 8 (72,73%) відзначалася негативна динаміка стану хворих при застосуванні комбінованої терапії інгаляційними глюкокортикостероїдами та  $\beta_2$ -агоністами тривалої дії. У 3-х осіб з таким же генотипом відзначали відсутність динаміки за САТ-тестом при позитивній динаміці індексу BODE. При аналізі клінічних та анамнестичних даних було з'ясовано, що хворі з генотипом GG, які дали позитивну відповідь на лікування, мали до початку лікування коротший термін захворювання, більш легкий (1-й та 2-й) ступінь порушення функції дихання за класифікацією GOLD, набрали меншу кількість балів за індексом BODE і САТ-тестом.

Для визначення можливого внеску кожного окремого з досліджених генетичних маркерів у зміни стану хворих із ХОЗЛ за показниками САТ-тесту та індексу BODE при лікуванні інгаляційними глюкокортикостероїдами та пролонгованими  $\beta_2$ -агоністами були створені моделі ген-генної взаємодії, які вірогідно ( $p < 0,001$ ) продемонстрували найбільшу значимість поліморфного варіанта C79G гена *ADRB2*.

При аналізі ген-генної взаємодії (рис. 6) при порівнянні генотипів пацієнтів з позитивною та негативною динамікою за САТ-тестом найбільш значущим і високо вірогідним виявився поліморфний маркер *ADRB2* (C79G) – 47,01%, точність моделі 90%. Внесок інших маркерів – *ADRB2* (A46G), *NR3C1* (C646G), *MDR1* (C3435T) становив 17,21%, 11,72%, 1,43% відповідно.

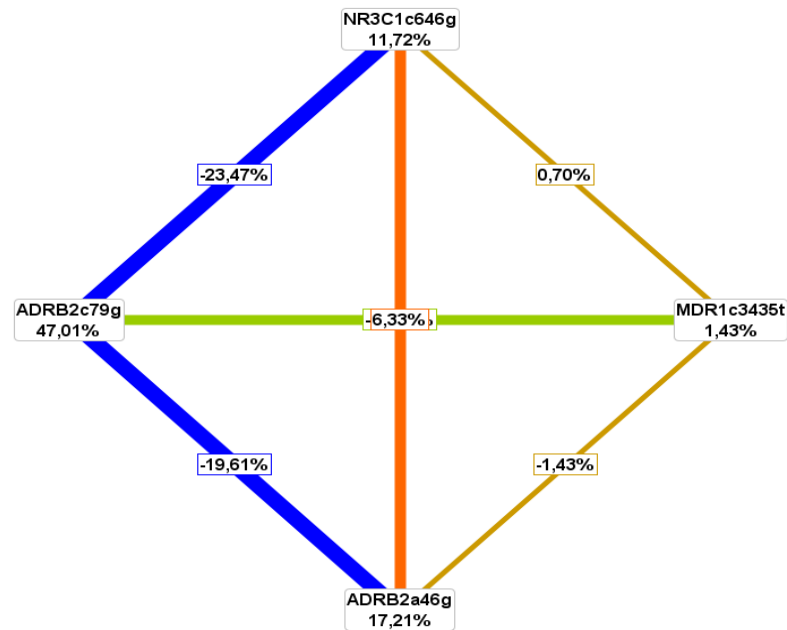


Рис. 6. Дендрограма міжгенної взаємодії за динаміки САТ у пацієнтів, які лікувалися інгаляційних глюкокортикостероїдів з  $\beta_2$ -агоністами тривалої дії

За індексом BODE (рис. 7) найбільш значущим і високо вірогідним також виявився поліморфний маркер ADRB2 (C79G) – 30,07% (точність моделі 97%) та асоціація поліморфних маркерів MDR1 (C3435T) і ADRB2 (C79G) (точність моделі 97%). Внесок інших генетичних маркерів становив: ADRB2 (A46G) – 12,36%, MDR1 (C3435T) – 9,48%, NR3C1 (C646G) – 2,68% відповідно.

При аналізі поєднань генотипів було виявлено, що негативна динаміка індексу BODE високо достовірно асоційована з генотипом GG за геном ADRB2 (C79G) та генотипом TT за геном MDR1 (C3435T) [ $\chi^2=21,16$ ;  $p=0,00001$ ].

Нами була також проаналізована залежність ефективності лікування хворих із різними генотипами від індексу маси тіла. За динамікою САТ-тесту вірогідної різниці між частотами генотипів у групах хворих на ХОЗЛ із нормальною масою тіла (16 пацієнтів), із надмірною масою тіла (16 пацієнтів) та ожирінням (29 пацієнтів) не виявлено.

При аналізі змін індексу BODE у хворих на ХОЗЛ із нормальною масою тіла при застосуванні комбінації інгаляційних глюкокортикостероїдів та пролонгованих  $\beta_2$ -агоністів негативну динаміку індексу BODE було виявлено у 3 із 16 пацієнтів, і всі вони мали генотип GG за геном ADRB2 (C79G), в той час як у пацієнтів з цієї ж групи з позитивною динамікою індексу BODE генотип GG за геном ADRB2 (C79G) не був виявлений взагалі [ $\chi^2=10,11$ ;  $p=0,0015$ ].

У хворих на ХОЗЛ із надмірною масою тіла виявлено вірогідну асоціацію генотипу GG за іншим поліморфним варіантом гена - ADRB2 (A46G) з негативною динамікою індексу BODE при порівнянні з пацієнтами цієї ж групи з позитивною динамікою індексу BODE [ $\chi^2=7,81$ ;  $p=0,0052$ ].

У хворих на ХОЗЛ із ожирінням ( $IMT \geq 30,00$ ) для жодного з досліджених поліморфних генетичних маркерів вірогідної різниці в показниках індексу BODE до і після лікування виявлено не було.

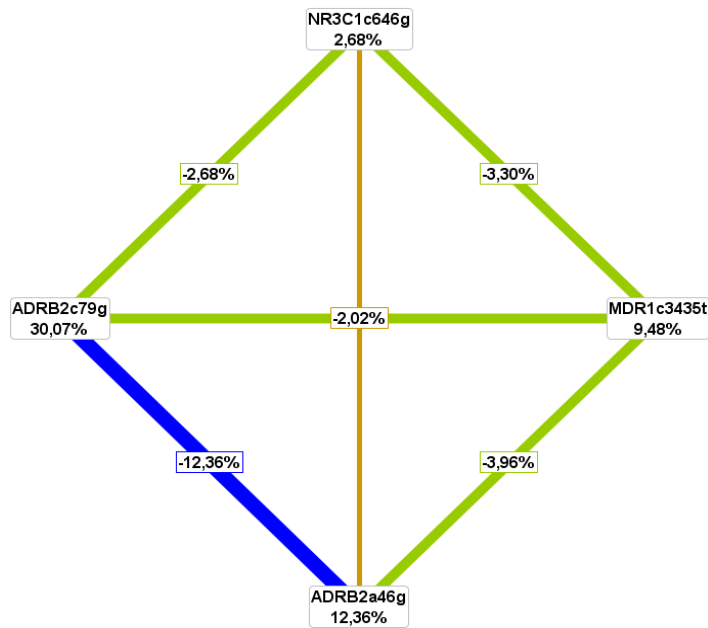


Рис. 7. Дендрограма міжгенної взаємодії за динаміки індексу BODE у пацієнтів, які лікувалися інгаляційними глюкокортикостероїдами та  $\beta_2$ -агоністами тривалої дії

Слід зазначити, що при співставленні об'єктивної (динаміка індексу BODE) і суб'єктивної (динаміка САТ-тесту) оцінки стану у одного і того ж пацієнта результати часто не співпадали. Тільки 50% пацієнтів із позитивною динамікою індексу BODE відзначали покращання стану за шкалою САТ-тесту (25 із 50), ще 24 не відзначили різниці, 1 відзначив погіршення стану. Натомість 2 особи з групи з негативною динамікою за індексом BODE не відзначили погіршення стану за шкалою САТ-тесту, що свідчить про суб'єктивність індивідуального сприйняття тяжкості свого стану у різних хворих.

Отже, аналіз динаміки змін стану хворих на ХОЗЛ згідно з САТ-тестом та індексу BODE при застосуванні інгаляційних глюкокортикостероїдів в комбінації з  $\beta_2$ -агоністами тривалої дії при визначенні частоти кожного окремого поліморфного маркера у групах із позитивною та негативною динамікою дозволив виявити найбільш значущий маркер - ADRB2 (C79G). Позитивна динаміка змін стану хворих при застосуванні зазначеної комбінованої терапії в осіб із генотипами CC та CG за геном ADRB2 (C79G) та підвищена частота негативною динамікою при лікуванні у хворих із генотипом GG за геном ADRB2 (C79G) свідчать про те, що поліморфний генетичний маркер C79G за геном ADRB2 можна використовувати як прогностичний при комплексній оцінці клінічних даних, результатів інструментального, лабораторного обстеження та генетичного тестування для прогнозу ефективності терапії хворих на ХОЗЛ за схемою інгаляційні глюкокортикостероїди +  $\beta_2$ -агоністи тривалої дії перед її початком.

Виявлено, що призначення цинку сульфату на тлі базисної терапії хворим на ХОЗЛ, поєднаному з ожирінням, впродовж 2-х місяців (за наявності його дефіциту) сприяє швидшому усуненню клінічних проявів захворювання (на 4-5 днів) та оксидантно-протиоксидантного дисбалансу, що супроводжується зростанням активності супероксиддисмутази (на 60,1%,  $p < 0,001$ ) і каталази (на 35,9%,  $p < 0,01$ ) та зниженням рівня малонового альдегіду (на 36,3%,  $p < 0,001$ ), активності

глутатіонпероксидази (на 22,3%,  $p < 0,001$ ) і глутатіон-S-трансферази (на 29,4%,  $p < 0,001$ ) у крові.

Встановлено, що рівень цинку в крові після проведеного курсу лікування вірогідно збільшився тільки у хворих основної групи (на 37,5%,  $p < 0,05$ ), досягаючи рівня практично здорових осіб і вірогідно ( $p < 0,001$ ) відрізнявся від такого після лікування у хворих контрольної групи.

Нормалізація рівня цинку крові призводить до зменшення проявів запального процесу, про що свідчить істотніше, ніж за призначення тільки базисної терапії, зниження рівня С-реактивного білка у крові (на 42,9%,  $p < 0,001$  та 27,3%,  $p < 0,05$  відповідно).

Встановлено позитивний вплив цинку сульфату на ліпідний спектр крові у хворих на ХОЗЛ із супутнім ожирінням, що підтверджено зниженням рівня загального холестерину (на 19,3%,  $p < 0,05$ ), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (на 16,8%,  $p < 0,05$ ), холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (на 16,8%,  $p < 0,05$ ), індексу атерогенності (на 51,5%,  $p < 0,05$ ) та зростанням холестерину ліпопротеїнів високої щільності (на 34,1%,  $p < 0,05$ ).

Проведена також оцінка ефективності застосування телмісартану (80 мг на добу) у порівнянні з еналаприлом (20 мг на добу) у хворих на ХОЗЛ із супутнім ожирінням, АГ та ЦД типу 2 (або з порушеною толерантністю до глюкози). У групі пацієнтів, які отримували терапію із використанням телмісартану, спостерігалася вірогідне ( $p < 0,05$ ) зниження маси тіла (на 7,85%), відсотка жирової маси (на 10,6%), ІМТ (на 11,5%), систолічного артеріального тиску (на 13,8%), діастолічного артеріального тиску (на 10,6%) при зростанні м'язової маси (на 5,1%), ОФВ<sub>1</sub> (на 18,9%), ФЖЄЛ (на 18,8%) і толерантності хворих до фізичного навантаження – за тестом з 6-хвилинною ходьбою (на 12,1%).

Також спостерігалася вірогідна позитивна динаміка САТ-тесту в двох групах хворих (на 28,9% – у хворих, які отримували телмісартан та на 23% – у хворих, які отримували еналаприл) та шкали задишки mMRC – у пацієнтів основної групи (на 29%).

Встановлено, що у хворих на ХОЗЛ, які отримували у комплексній терапії телмісартан, вірогідно покращились показники функціонального стану ендотелію. Зокрема, рівень ET-1 вірогідно ( $p < 0,05$ ) знижувався після лікування на 57,1%, sVCAM-1 – на 49,4%, КЦЗЕ – на 60,4%. Рівень нітритів/нітратів після шестимісячного лікування телмісартаном зростав на 43,1%.

При аналізі показників вуглеводного обміну встановлено позитивний вплив телмісартану, зокрема рівні глюкози крові та HbA<sub>1c</sub> знижувалися на 33,1% та на 29,6% і після лікування вірогідно були нижчими, ніж у хворих контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

Водночас зменшувалися рівень інсуліну натще та індекс інсулінорезистентності НОМА-IR (на 41,7% та 48,8% – у хворих основної групи, на 24,9% та 28,2% – у хворих контрольної групи ( $p < 0,05$ )).

Нами також виявлена позитивна динаміка показників ліпідного спектра крові при використанні телмісартану в комплексній терапії. Так, вміст загального холестерину знижувався на 22,8%, ХС ЛПНЩ – на 24,1%, ХС ЛПДНЩ на 32,1%, тригліцероли – на 79%, ІА – на 57,6% при зростанні ХС ЛПВЩ на 32,5% ( $p < 0,05$ ).

Аналіз показників системного запалення показав, що при використанні у комплексній терапії телмісартану спостерігалось зниження рівня СРБ на 47,2% та ФНПа на 26,5% ( $p < 0,05$ ). Рівень лептину сироватки крові знижувався на 37,2%. У хворих контрольної групи виявлено зниження лептину сироватки крові на 12,5% ( $p < 0,05$ ).

За наявності супутньої артеріальної гіпертензії 1-го (м'яка) та 2-го (помірна) ступеня із низьким і помірним ризиком на тлі дисліпідемії хворим на ХОЗЛ, поєднане з ожирінням, додатково до базисної терапії призначали амлодипін або комбінований препарат амлодипіну та аторвастатину 1 раз на добу. При цьому аналіз клінічних параметрів показав вірогідне ( $p < 0,05$ ) покращання показників спірографії, зокрема ОФВ<sub>1</sub> (зростав на 11,2% та 9,9% відповідно у хворих основної та контрольної групи) та ФЖЄЛ (зростала на 14,3% та 10,9% відповідно).

Систолічний та діастолічний артеріальний тиск знижувалися у хворих основної групи на 15,3% та на 12,9% відповідно ( $p < 0,05$ ). У хворих контрольної групи систолічний та діастолічний артеріальний тиск знижувалися на 6,4% та 6,6%.

Толерантність до фізичного навантаження у процесі лікування поліпшилася в обох групах (відстань пройдена хворим за 6 хвилин зросла на 8,3% у хворих контрольної групи та на 7,5% - у хворих основної групи).

У хворих основної групи спостерігалось покращання якості життя за САТ-тестом – наприкінці лікування спостерігалось зниження кількості балів на 13,3% ( $p < 0,05$ ). За призначення базисної терапії кількість балів знизилася на 12%.

При оцінці показників функціонального стану ендотелію встановлено, що у хворих на ХОЗЛ із ожирінням у поєднанні із супутньою АГ та дисліпідемією, які отримували у комплексній терапії комбінований препарат амлодипін з аторвастатином спостерігалось зниження рівня ET-1 на 56,9% ( $p < 0,05$ ), sVCAM-1 – на 51,8% ( $p < 0,05$ ). За призначення амлодипіну вміст ET-1 та sVCAM-1 зменшувалися на 8,9% та 8,2%. КЦЗЕ у хворих основної групи знижувалася наприкінці лікування на 61,1% ( $p < 0,05$ ), а за призначення амлодипіну – на 33,2% ( $p < 0,05$ ). Рівень нітритів/нітратів у двох групах хворих після лікування зростав на 34,05% (контрольна група) та на 41,7% (основна група).

Аналіз показників ліпідного спектра крові виявив виражену позитивну динаміку наприкінці лікування при використанні комбінованого препарату амлодипіну з аторвастатином. Так, спостерігалось зниження рівня загального холестерину на 30,2% ( $p < 0,05$ ), який після лікування був на 19,9% нижчим, ніж у хворих контрольної групи ( $p < 0,05$ ). ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ у хворих основної групи знижувався на 36,6% та 37% відповідно ( $p < 0,05$ ) і після лікування на 24,1% та на 26,7% був нижчим, ніж у хворих контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Вміст ХС ЛПВЩ у сироватці крові наприкінці шестимісячного лікування амлодипіном з аторвастатином зростав на 64,8% і після лікування був на 53,1% вищим, ніж у хворих контрольної групи.

Вміст ТГ у сироватці крові після курсу лікування амлодипіном із аторвастатином знижувався на 39,7% і виявився на 26,7% нижчим, ніж у хворих, які отримували лише амлодипін ( $p < 0,05$ ). Індекс атерогенності також вірогідно зменшувався у хворих основної групи наприкінці лікування (в 2,8 раза,  $p < 0,001$ ). За призначення амлодипіну вірогідних змін даного показника не спостерігалось.

За поєднаного призначення блокатора повільних кальцієвих каналів і статину нами також встановлене вірогідне зниження активності системного запалення, що підтверджувалося зниженням рівнів СРБ (на 45,1%,  $p < 0,05$ ), ФНП- $\alpha$  (на 23%,  $p < 0,05$ ) та вмісту лептину у сироватці крові (на 30,2%,  $p < 0,05$ ). Після проведеного курсу лікування ФНП- $\alpha$  у хворих основної групи був у 1,7 раза нижчим, ніж у хворих контрольної групи. У групі хворих, які лікувалися амлодипіном без аторвастатину, спостерігалось лише зниження рівня СРБ на 24,9% ( $p < 0,05$ ).

Отже, застосування зазначених препаратів у комплексній терапії хворих на ХОЗЛ із супутнім ожирінням у поєднанні з АГ, ЦД типу 2 (або з порушеною толерантністю до глюкози) та дисліпидемією має бути обов'язковим, оскільки вони усувають не тільки розлади, які розвиваються при супутній патології, але й виявляють позитивний вплив на перебіг основного захворювання.

Одним із етапів дослідження була оцінка ефективності легеневої реабілітації у хворих на ХОЗЛ залежно від ІМТ. Легенева реабілітація виявилась найефективнішою у хворих на ХОЗЛ із надмірною масою тіла. У даного контингенту хворих вірогідно знизилась задишка (на 30,2%) та кількість балів за САТ-тестом (на 31,3%), покращилися показники ФЗД (ОФВ<sub>1</sub> зріс на 6%) за збільшення толерантності до фізичного навантаження (на 11,8%,  $p < 0,05$ ). Аналіз індексу BODE виявив суттєве зниження кількості балів після лікування (на 44,7%,  $p < 0,001$ ). При використанні легеневої реабілітації в комплексній терапії хворих на ХОЗЛ із ожирінням через шість місяців лікування спостерігалось зменшення ІМТ (на 10,4%,  $p < 0,05$ ), відсотку жирової маси (на 12,3%,  $p < 0,05$ ), рівня вісцерального жиру (на 13,4%,  $p < 0,05$ ) за незначного зростання м'язової маси. Слід відзначити суттєве зменшення задишки (на 23,3%,  $p < 0,01$ ), кількості балів за САТ-тестом (на 24,4%,  $p < 0,01$ ), а також за індексом BODE (на 28,2%,  $p < 0,01$ ) на тлі покращання толерантності до фізичних навантажень (на 23,3%,  $p < 0,01$ ). У хворих на ХОЗЛ із нормальним ІМТ вірогідно зменшилася задишка (на 21,6%,  $p < 0,01$ ), зріс ОФВ<sub>1</sub> (на 4,5%), істотно зменшилася кількість балів за САТ-тестом (на 32,4%,  $p < 0,01$ ). Індекс BODE в даній групі пацієнтів суттєво покращився: кількість балів після лікування зменшилась на 22,4%. Застосування легеневої реабілітації у хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла хоча і мало менш виражений позитивний ефект, однак призводило до вірогідного збільшення ІМТ (на 8,4%), зменшення задишки (на 23,7%), підвищення толерантності до фізичних навантажень (на 11%) і відповідно зниження кількості балів за САТ-тестом (на 28,7%) та індексом BODE (на 30,7%).

Згідно з отриманими результатами власних досліджень встановлено, що використання легеневої реабілітації у комплексній терапії ХОЗЛ за нормальної, надмірної маси тіла, її дефіциту та ожиріння є ефективним методом лікувального впливу. Це підтверджується позитивною динамікою модифікованого індексу BODE, який обраховується за показниками індексу маси тіла, відсотку жирової маси, м'язової маси, рівня вісцерального жиру, шкали задишки mMRC, ОФВ<sub>1</sub>, тесту із 6-хвилинною ходьбою, та покращанням якості життя за САТ-тестом.

Встановлено, що зазначений індекс зменшувався через 6 місяців після початку лікування (рис. 8) на 30,5% (у хворих на ХОЗЛ з нормальним індексом маси тіла), на 44% (у хворих на ХОЗЛ із супутнім ожирінням), на 53% (у хворих на ХОЗЛ з надмірною масою тіла), на 36,9% (у хворих на ХОЗЛ з дефіцитом маси тіла).

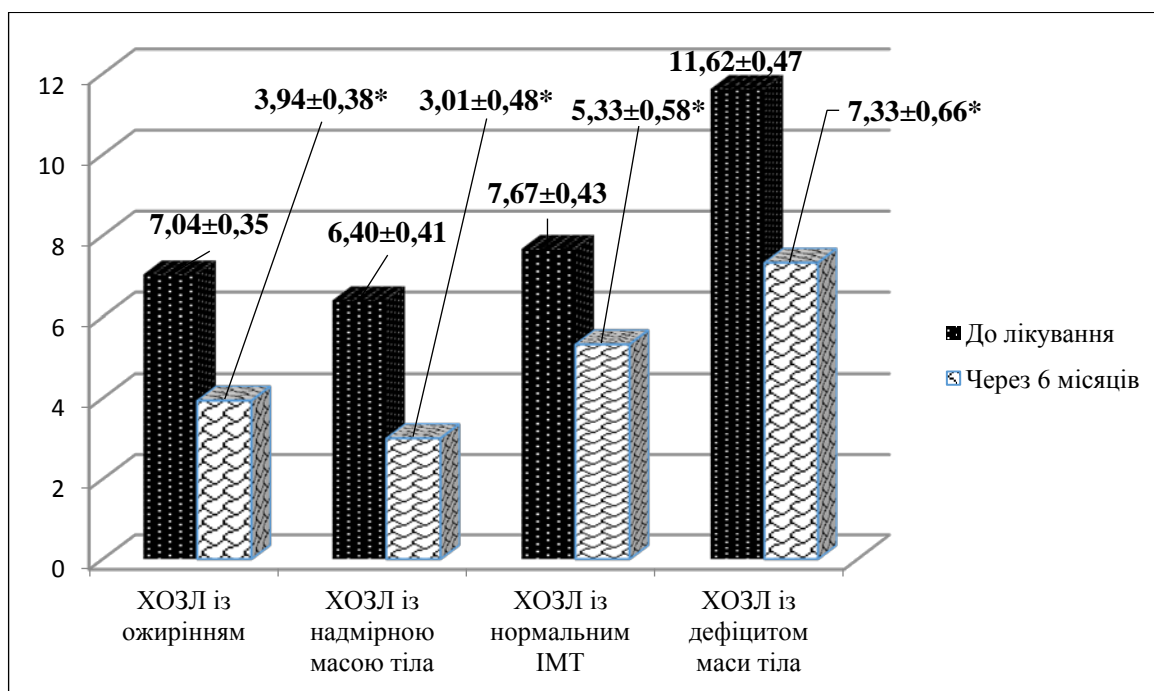


Рис. 8. Модифікований індекс BODE через 6 міс лікування у хворих на ХОЗЛ із ожирінням, нормальним ІМТ, надмірною масою тіла та її дефіцитом  
Примітка. \*- відмінності достовірні між показниками до і після лікування

## ВИСНОВКИ

1. У дисертаційній роботі представлено нове вирішення сучасної проблеми внутрішніх хвороб, а саме розроблені заходи, спрямовані на оптимізацію діагностики та підвищення ефективності лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане з ожирінням, шляхом застосування модифікованої небулайзерної терапії, базисної терапії із урахуванням молекулярно-генетичних маркерів, додаткового призначення препарату цинку, телмісартану, комбінованого препарату амлодипіну з аторвастатином та легеневої реабілітації на підставі нових наукових даних про молекулярно-генетичні та клінічно-патогенетичні особливості зазначеної поєднаної патології.

2. Хворим на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім ожирінням притаманне збільшення не тільки жирової, а й м'язової маси (як загальної, так і посегментарної) у порівнянні з пацієнтами з нормальним індексом маси тіла та дефіцитом маси тіла, що супроводжується вірогідно вищими показниками функції зовнішнього дихання (ПОШ<sub>вид</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ, СОШ<sub>25-75</sub>, МОШ<sub>25</sub>, МОШ<sub>50</sub>, МОШ<sub>75</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ОФВ<sub>6</sub>, повільної ЖЄЛ, резервного об'єму вдишу та його ємності) на тлі нижчих резервного об'єму видиху та толерантності до фізичних навантажень. За модифікованим індексом BODE з урахуванням даних біоімпедансного аналізу хворі на хронічне обструктивне захворювання легень із ожирінням мають гірший прогноз та тяжчий перебіг, ніж хворі із надмірною масою тіла, проте кращий прогноз і легший перебіг, ніж хворі із дефіцитом маси тіла.

3. Частоти генотипів за поліморфними варіантами A46G (rs1042713) і C79G (rs1072714) гена ADRB2, поліморфним варіантом C646G (rs41423247) гена NR3C1, поліморфним варіантом C3435T гена MDR1 (rs1045642) у хворих на хронічне



обструктивне захворювання легень вірогідно не відрізняються від таких у практично здорових осіб за виключенням генотипу GG за геном ADRB2 (C79G), частота якого складає 14% і 32,5% відповідно. Частота гетерозиготного генотипу CG за поліморфним варіантом C79G гена ADRB2 у хворих на ХОЗЛ, поєднане з ожирінням, є вищою, ніж в групі пацієнтів із ХОЗЛ без ожиріння (60,42% і 40,38% відповідно). Достовірною є також різниця в частоті гетерозиготного генотипу CG за геном ADRB2 (C79G) у пацієнтів із ХОЗЛ з ожирінням, що розвинулося після дебюту захворювання, у порівнянні з групою пацієнтів із ХОЗЛ без ожиріння (70% і 40,38% відповідно).

4. Хронічне обструктивне захворювання легень супроводжується оксидативним стресом, системним запаленням (підвищенням вмісту фактора некрозу пухлин- $\alpha$ , трансформуючого фактора росту- $\beta_1$  та С-реактивного білка у сироватці крові), порушенням рівноваги в системі «протеази-антипротеази» (підсиленням протеолізу низько- і високомолекулярних білків, колагенолітичної активності плазми крові на тлі зменшення концентрації  $\alpha_2$ -макроглобуліну в плазмі крові), ступінь прояву яких є найбільш вираженим за наявності супутнього ожиріння або дефіциту маси тіла. Водночас спостерігаються дисбаланс адипокінів (зростання в сироватці крові рівня лептину (в 9,3 раза) та резистину (в 2,8 раза) із одночасним зниженням вмісту адипонектину (в 1,4 раза) та цинк- $\alpha_2$ -глікопротеїну (в 1,7 раза) - у хворих на ХОЗЛ із ожирінням; підвищення вмісту лептину (в 1,8 раза), адипонектину (в 2 рази) та цинк- $\alpha_2$ -глікопротеїну (в 1,4 раза) - у хворих із дефіцитом маси тіла) та зниження вмісту цинку в сироватці крові (на 25,7% - у хворих на ХОЗЛ без ожиріння, на 22,1% - у хворих на ХОЗЛ із ожирінням). Рівень сурфактантного білка D у сироватці крові при ХОЗЛ залежить від індексу маси тіла (у хворих із дефіцитом маси тіла збільшується в 4 рази, за нормальної маси тіла – в 3,2 раза, за надмірної маси тіла – в 2,75 раза, за супутнього ожиріння – в 2,6 раза), тяжкості перебігу захворювання у хворих на ХОЗЛ із супутнім ожирінням (позитивний кореляційний зв'язок середньої сили з індексом BODE) і негативно корелює з відсотком жиру, м'язовою масою, рівнем вісцерального жиру, ОФВ<sub>1</sub> та ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ.

5. Перебіг хронічного обструктивного захворювання легень у хворих із ожирінням характеризується найбільш вираженими (у порівнянні з пацієнтами з нормальною, надмірною масою тіла та її дефіцитом) ендотеліальною дисфункцією (супроводжується зростанням у сироватці крові рівня ET-1 - у 7,6 раза, вмісту sVCAM - у 2,7 раза, кількості циркулюючих злуцених ендотеліоцитів - у 1,9 раза та зниженням рівня нітритів/нітратів у 2,5 раза), гіперкоагуляцією крові (підтверджується вкороченням активованого парціального тромбопластинового часу згортання крові, зменшенням активності антитромбіну III та фактора XIII згортання крові, а також збільшенням відсотка адгезивних тромбоцитів, індексу спонтанної агрегації тромбоцитів, вмісту фібриногену та інгібітора активатора плазміногену-1 у плазмі крові на тлі виснаження внутрішнього механізму активації плазміногену, зниження ферментативної фібринолітичної активності плазми крові за одночасного підсилення неферментативного фібринолізу) та порушенням морфо-функціональних властивостей еритроцитів (проявляється зменшенням індексу деформабельності еритроцитів, збільшенням відносної в'язкості еритроцитарної суспензії та відсотка пероксидного гемолізу еритроцитів).

6. Наявність гетерозиготного генотипу CG за геном ADRB2 (C79G), на відміну

від генотипів CC та GG, у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім ожирінням асоціюється з більшою м'язовою масою тіла, нижчим індексом BODE, вищими показниками ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ, ОФВ<sub>1</sub>/ОФВ<sub>6</sub> водночас із суттєвішими порушеннями вуглеводного обміну, ліпідного спектра крові, адипокінового профілю, функціонального стану ендотелію (за показниками вмісту ендотеліну-1 та sVCAM-1) та істотнішим збільшенням вмісту С-реактивного білка в сироватці крові у порівнянні з хворими на ХОЗЛ без ожиріння.

7. Запропонований модифікований спосіб небулайзерної терапії, що полягає в підборі індивідуального режиму інгаляції залежно від даних спірометрії, застосування якого під час загострення хронічного обструктивного захворювання легень сприяє зменшенню задишки (на 42% - за шкалою mMRC), ступеня обструкції дихальних шляхів (ОФВ<sub>1</sub> зростав на 13%), рівня С-реактивного білка у сироватці крові (на 39,5%), індексу BODE (на 46%) на тлі зростання толерантності до фізичного навантаження (на 13,5% - за тестом з 6-хвилинною ходьбою) та покращання якості життя (на 37% - за САТ-тестом).

8. У хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із генотипами CC та CG за геном ADRB2 (C79G) при застосуванні комбінованої терапії інгаляційними глюкокортикостероїдами та  $\beta_2$ -агоністами тривалої дії відзначається позитивна динаміка за САТ-тестом (у 40% та 60% випадків відповідно) та індексом BODE (у 36% та 58% випадків відповідно). За наявності GG-генотипу за геном ADRB2 (C79G) спостерігається підвищена частота негативної відповіді на лікування (80% - за САТ-тестом, 72,7% - за індексом BODE).

9. Застосування цинку сульфату на тлі базисної терапії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане з ожирінням, за наявності його дефіциту призводить до зниження рівня С-реактивного білка в сироватці крові (на 43%), підвищення активності супероксиддисмутази в крові (на 60%), позитивно впливає на ліпідний спектр крові, сприяючи зменшенню вмісту загального холестерину (на 19,3%), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (на 16,8%), тригліцеролів (на 17,3%), індексу атерогенності (на 51,5%) та зростанню рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності (на 34,1%).

10. У хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане з ожирінням, додаткове застосування телмісартану (за наявності супутніх артеріальної гіпертензії та цукрового діабету типу 2 або порушення толерантності до глюкози) сприяє зниженню індекса маси тіла та відсотка жирової маси, збільшенню м'язової маси, підвищенню толерантності хворих до фізичного навантаження, покращанню функціонального стану ендотелію (підтверджується зниженням рівня ендотеліну-1, sVCAM-1, кількості циркулюючих злущених ендотеліоцитів, зростанням рівня нітритів/нітратів), вуглеводного обміну та ліпідного спектра крові, а також зниженню активності системного запалення (підтверджується зменшенням вмісту С-реактивного білка, фактора некрозу пухлин- $\alpha$ , лептину в сироватці крові). При призначенні комбінації амлодипіну з аторвастатином на тлі базисної терапії (за наявності супутніх артеріальної гіпертензії та дисліпідемії) зменшуються прояви ендотеліальної дисфункції, дисліпідемії та системного запалення за одночасного покращання якості життя пацієнтів за САТ-тестом.

11. Запропонована методика легеневої реабілітації при хронічному

обструктивному захворюванні легень за нормальної, надмірної маси тіла, її дефіциту та ожиріння, яка є ефективним методом лікувального впливу, що підтверджується позитивною динамікою модифікованого індексу BODE (обчислюється за показниками індексу маси тіла, відсотка жирової маси, м'язової маси, рівня вісцерального жиру, шкали задишки mMRC,  $ОФВ_1$ , тесту із 6-хвилинною ходьбою) та покращанням якості життя за САТ-тестом.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При оцінці функції зовнішнього дихання за допомогою сучасних спірографічних систем для встановлення емфізематозного типу бронхіальної обструкції поряд із визначенням загальновідомих величин  $ПОШ_{\text{вид}}$ ,  $МОШ_{25}$ ,  $МОШ_{50}$  та  $МОШ_{75}$  слід ширше використовувати показники ФЖЄЛ,  $ОФВ_6$  та співвідношення  $ОФВ_1/ФЖЄЛ < ОФВ_1/ОФВ_6$ ,  $ОФВ_6/ФЖЄЛ < 100\%$ .

2. Дослідження C79G поліморфізму гена ADRB2 є доцільним для встановлення ризику виникнення ожиріння у хворих на ХОЗЛ, що асоціюється з наявністю гетерозиготного генотипу CG.

3. Для комплексної оцінки вираженості системного запалення під час загострення хронічного обструктивного захворювання легень на тлі ожиріння чи дефіциту маси тіла необхідним є дослідження рівня фактора некрозу пухлин- $\alpha$ , трансформуючого фактора росту- $\beta_1$ , С-реактивного білка, цинку, сурфактантного білка D та адипоцитокінів (лептину, адипонектину, резистину та  $Zn\alpha_2$ -глікопротеїну) в сироватці крові. Збільшений рівень сурфактантного білка D у сироватці крові (вище  $103,45 \pm 2,79$  нг/мл) у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень слід розглядати як потенційний специфічний системний маркер загострення хвороби.

4. Для інгаляційної терапії за допомогою компресійного небулайзера під час загострення ХОЗЛ, незалежно від індексу маси тіла, слід використовувати індивідуальний режим інгаляції (час вдиху, видиху та паузи) як елемент дихальної гімнастики, залежно від даних спірометрії та суб'єктивної оцінки зручності інгаляції хворим. При встановленні емфізематозного типу бронхіальної обструкції час видиху потрібно подовжити в 1,5 раза у порівнянні з довжиною видиху при бронхітичному типі бронхіальної обструкції. За приросту  $ОФВ_1$  більше або рівному 12% необхідно використовувати сальбутамол (1 мл), при прирості  $ОФВ_1$  менше 12% – комбінацію іпратропіуму броміду з фенотеролом (15-20 крапель), які поєднуються з флютиказоном (1 мл) та 0,9% фізіологічним розчином (2 мл). Хворому слід пояснювати, що виділення ліків відбувається під час звукового сигналу роботи небулайзера, і в цей проміжок часу хворий повинен робити вдих. Час інгаляції має складати 5-10 хв. Інгаляційну терапію необхідно здійснювати два рази на день впродовж 10 днів.

5. Для персоніфікованого призначення базисної терапії хворим на хронічне обструктивне захворювання легень рекомендовано досліджувати C79G поліморфізм гена ADRB2, оскільки за наявності GG генотипу можна прогнозувати відсутність відповіді на поєднане застосування інгаляційних глюкокортикостероїдів та  $\beta_2$ -агоністів пролонгованої дії.

6. З метою більш швидкого усунення клінічних проявів захворювання,

зменшення активності запального процесу, нормалізації оксидантно-протиоксидантного гомеостазу та ліпідного спектра крові хворим на ХОЗЛ у поєднанні з ожирінням показано призначення на тлі базисної терапії цинку сульфату по 1 табл. (124 мг) 2 рази на добу впродовж 2-х місяців.

7. З метою корекції ендотеліальної дисфункції, порушень вуглеводного обміну та ліпідного спектра крові, зменшення інтенсивності системного запалення та покращання якості життя у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане з ожирінням (за наявності супутніх АГ та ЦД типу 2 або порушення толерантності до глюкози) показане додаткове призначення телмісартану в дозі 80 мг на добу або комбінації S(-) амлодипіну (2,5 мг) чи амлодипіну (5 мг) бесилату з аторвастатином (10 мг) 1 раз на добу (за наявності супутньої АГ та дисліпідемії) впродовж шести місяців.

8. Після усунення загострення хронічного обструктивного захворювання легень рекомендоване проведення легеневої реабілітації, яка полягає в комплексному застосуванні навчання хворих, програм фізичної реабілітації, дихальної гімнастики та лікувального харчування впродовж 6 місяців з урахуванням індексу маси тіла. Для оцінки ефективності реабілітаційних програм слід використовувати розроблений модифікований індекс BODE з обчисленням показників біоімпедансного аналізу, спірометрії, шкали задишки mMRC та тесту із 6-хвилинною ходьбою.

## СПИСОК НАУКОВИХ РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Ступницька Г.Я. Стан ліпідного обміну та рівень цинку в крові у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане із абдомінальним ожирінням / Г.Я. Ступницька, О.І. Федів, Т.В. Ігнатюк, Т.М. Стратійчук // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2013. – Т. 13, вип. 3(43). – С.277-281. *(Дисертанту належить ідея дослідження, збір матеріалу, статистична обробка даних, узагальнення результатів, підготовка матеріалу до друку).*
2. Ступницька Г.Я. Хронічне обструктивне захворювання легень, ожиріння та оксидативний стрес / Г.Я. Ступницька, О.І. Федів // Буковинський медичний вісник. – 2013. – Т. 17, № 3(67). – С.180-183. *(Дисертанту належить ідея дослідження, збір матеріалу, статистична обробка даних, узагальнення результатів, підготовка матеріалу до друку). Журнал внесено до Ulrichswеb™ Global Serials Directory, бази даних Всеросійського інституту наукової і технічної інформації Російської академії наук та зареєстровано у міжнародних наукометричних системах Google Scholar, Index Copernicus International, Scientific Indexing Services.*
3. Stupnitska G.Y. The activity of antioxidant enzymes in chronic obstructive pulmonary disease in combination with comorbid obesity / G.Y. Stupnitska, O.I.Fediv // Клінічна та експериментальна патологія. – 2013. – Т. XII, №3(45). – С.174-176. *(Дисертанту належить ідея дослідження, збір матеріалу, статистична обробка даних, узагальнення результатів, підготовка матеріалу до друку). Журнал внесено до Ulrichswеb™ Global Serials Directory та зареєстровано у міжнародних наукометричних системах Google Scholar, Index*

- Copernicus International, Scientific Indexing Services, Ukrainian Research&Academy Network (URAN), Academic Resource Index Research Bib.*
4. Ступницька Г.Я. Показники біоімпедансометрії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім ожирінням та толерантність до фізичного навантаження / Г.Я. Ступницька // Буковинський медичний вісник. – 2013. – Т. 17, №4(68). – С.148-153. *Журнал внесено до UlrichswebTM Global Serials Directory, бази даних Всеросійського інституту наукової і технічної інформації Російської академії наук та зареєстровано у міжнародних наукометричних системах Google Scholar, Index Copernicus International, Scientific Indexing Services.*
  5. Ступницька Г.Я. Ефективність легеневої реабілітації у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень залежно від індексу маси тіла / Г.Я.Ступницька // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – 2014. - №1(20). – С.119-123. *Журнал внесено до UlrichswebTM Global Serials Directory та зареєстровано у міжнародних наукометричних системах Google Scholar, CrossRef, Index Copernicus International.*
  6. Ступницкая А. Я. Эффективность использования аторвастатина в комбинации с амлодипином у больных хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующим метаболическим синдромом / А.Я Ступницкая // Пульмонология. – 2014. - №1. – С. 43-47.
  7. Ступницкая А.Я. Состояние протеиназно-ингибиторной системы крови у больных хронической обструктивной болезнью легких, сочетающейся с абдоминальным ожирением / А.Я. Ступницкая // Universum: Медицина и фармакология: электрон. научн. журн. – 2014. - №1 (2). URL: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/874>
  8. Ступницька Г.Я. Стан системи гемостазу при хронічному обструктивному захворюванні легень, поєднаному із ожирінням / Г.Я. Ступницька // Кровообіг та гемостаз. – 2014. – № 1-2 (43-44). – С. 119-122.
  9. Ступницька Г.Я., Федів О.І. Фібринолітична активність плазми крові у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень, поєднаним з ожирінням / Г.Я. Ступницька, О.І. Федів // Вісник наукових досліджень. – 2014. - №2. - С.11-13. *(Дисертанту належить ідея дослідження, збір матеріалу, статистична обробка даних, узагальнення результатів, підготовка матеріалу до друку).* *Журнал внесено до UlrichswebTM Global Serials Directory та зареєстровано у міжнародних наукометричних системах Google Scholar, CrossRef, Index Copernicus International.*
  - 10.Ступницька Г.Я. Оцінка тяжкості перебігу хронічного обструктивного захворювання легень із використанням інтегральних індексів / Г.Я.Ступницька // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – 2014. - №2(21). – С. 173-176. *Журнал внесено до UlrichswebTM Global Serials Directory та зареєстровано у міжнародних наукометричних системах Google Scholar, CrossRef, Index Copernicus International.*
  - 11.Ступницька Г.Я. Показники функції зовнішнього дихання та толерантність до фізичного навантаження у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, залежно від індексу маси тіла / Г.Я. Ступницька // Клінічна та

- експериментальна патологія. – 2014. – Т.ХІІІ, №2(48). – С. 134-138. *Журнал внесено до Ulrichsweb™ Global Serials Directory та зареєстровано у міжнародних наукометричних системах Google Scholar, Index Copernicus International, Scientific Indexing Services, Ukrainian Research&Academy Network (URAN), Academic Resource Index Research Bib.*
12. Ступницька Г.Я. Ефективність використання телмісартану у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім метаболічним синдромом / Г.Я. Ступницька // Український терапевтичний журнал. – 2014. - №2. – С.89-94. *Журнал внесено до загальнодержавної бази даних «Україніка наукова», зареєстровано у міжнародних наукометричних системах Science Index, Google Scholar.*
  13. Stupnytska G.Y. Serum surfactant protein D in patients with chronic obstructive pulmonary disease, depending on the nutritional status / G.Y. Stupnytska // *Alergol. Info.* – 2014. - №3. – P. 89-95.
  14. Ступницька Г.Я. Ефективність використання препаратів цинку у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім ожирінням / Г.Я.Ступницька // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина». – 2014. - №3. – С.108-112
  15. Gorovenko N.G. Polymorphic variants of ADRB2, NR3C1, MDR1 genes as possible predictors of efficacy of combined therapy LABA+ICS in patients with chronic obstructive pulmonary disease / N.G. Gorovenko, G.Y. Stupnytska, S.V. Podolska // *The Pharma Innovation Journal.* – 2014. - №3(8). – P.10-14. *(Дисертант виконав літературний пошук, забір матеріалу, статистичну обробку отриманих даних, їх аналіз та узагальнення)*
  16. Ступницька Г.Я. Ендотеліальна дисфункція у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень залежно від нутритивного статусу / Г.Я.Ступницька // *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української стоматологічної академії.* – 2014. - №4. – С. 103-108.
  17. Ступницька Г.Я. Ефективність використання модифікованої методики небулайзерної терапії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / Г.Я. Ступницька, О.І.Федів, В.В. Шевчук // *Астма та алергія.* – 2014. - №4. – С.37-41. *(Дисертанту належить ідея дослідження, збір матеріалу, статистична обробка даних, узагальнення результатів, підготовка матеріалу до друку).* *Журнал зареєстровано у міжнародних наукометричних системах Index Copernicus International, Google Scholar.*
  18. Ступницька Г.Я. Оцінка ефективності реабілітаційних програм у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень за модифікованим індексом BODE на підставі власних клінічних спостережень / Г.Я.Ступницька // *Буковинський медичний вісник* – 2014. – Т.18, №4(72). – С.253-256. *Журнал внесено до Ulrichsweb™ Global Serials Directory, бази даних Всеросійського інституту наукової і технічної інформації Російської академії наук та зареєстровано у міжнародних наукометричних системах Google Scholar, Index Copernicus International, Scientific Indexing Services.*
  19. Ступницька Г.Я. Роль фактора некрозу пухлин  $\alpha$ , трансформуючого фактору росту  $\beta 1$  та С-реактивного білка у патогенезі хронічного обструктивного

- захворювання легень залежно від нутритивного статусу / Г.Я. Ступницька // Галицький лікарський вісник. – 2014. - №4. – С. 62-66. *Журнал внесено до міжнародної наукометричної системи Index Copernicus International, індексується в BASE (Bielefeld Academic Search Engine), WorldCat, Google Scholar, ResearchBib, OpenAIRE.*
20. Ступницька Г.Я. Нові можливості сучасних спірографічних показників у діагностиці бронхіальної обструкції у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / Г.Я.Ступницька, Я.Д. Думан // Клінічна та експериментальна патологія. – 2014. – Т. XIII, №4(50). – С. 126-130. *(Дисертанту належить ідея дослідження, збір матеріалу, статистична обробка даних, узагальнення результатів, підготовка матеріалу до друку). Журнал внесено до Ulrichsweb™ Global Serials Directory та зареєстровано в міжнародних наукометричних системах Google Scholar, Index Copernicus International, Scientific Indexing Services, Ukrainian Research&Academy Network (URAN), Academic Resource Index Research Bib.*
21. Ступницька Г.Я. Роль адипокінів у патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень залежно від нутритивного статусу / Г.Я. Ступницька // Світ медицини та біології. – 2014. - №4(47). – С. 63-66. *Журнал зареєстровано в міжнародних наукометричних системах Google Scholar, Index Copernicus International, Russian Science Citation Index.*
22. Горovenko Н.Г. Можливість використання поліморфних варіантів генів ADRB2, NR3C1, MDR1 для персоніфікованого призначення комбінованої терапії інгаляційними кортикостероїдами та  $\beta_2$ -агоністами пролонгованої дії у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень / Н.Г.Горovenko, Г.Я.Ступницька, С.В. Подольська // Український пульмонологічний журнал. – 2014. - №4. – С. 5-8. *(Дисертантом проведено обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовлено статтю до друку). Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus International.*
23. Stupnytska G. Mechanisms of local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease with comorbid hypertension and obesity / G.Stupnytska, O. Fediv // International Journal of Scientific and Technology research. – 2014. – Vol. 3, №5. – P.218-222. *(Дисертанту належить ідея дослідження, збір матеріалу, статистична обробка даних, узагальнення результатів, підготовка матеріалу до друку).*
24. Ступницька Г.Я. Морфо-функціональні властивості еритроцитів при хронічному обструктивному захворюванні легень, поєднаному із ожирінням / Г.Я. Ступницька // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2014. - №7(63). – С. 40-42. *Журнал внесено до наукометричних та спеціалізованих баз даних РІНЦ (Science Index), Index Copernicus International, Google Scholar, Ulrichsweb Global Serials Directory, «Джерело», Academic Resource Index (Research Bible), «Кіберленінка».*
25. Ступницька Г.Я. Ефективність використання телмісартану та комбінації амлодипіну з аторвастатином у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із ожирінням / Г.Я. Ступницька // Український терапевтичний журнал. –

2015. - №1. – С. 51-56. *Журнал внесено до загальнодержавної бази даних «Україніка наукова», зареєстровано у міжнародних наукометричних системах Science Index, Google Scholar.*
26. Горовенко Н.Г. Асоціація поліморфного варіанта гена ADRB2 (C79G) з розвитком та перебігом хронічного обструктивного захворювання легень / Н.Г.Горовенко, Г.Я. Ступницька, С.В. Подольська // Український пульмонологічний журнал. – 2015. - №3. – С. 25-30. *(Дисертанту належить збір матеріалу, статистична обробка даних, узагальнення результатів, підготовка матеріалу до друку).* Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus International.
27. Пат. 92405 Україна, МПК (2014.01), А61В 5/00 Спосіб діагностики типу бронхіальної обструкції у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / Ступницька Г.Я., Федів О.І.; Заявка № u2014 03262 від 31.03.2014; Опубл. 11.08.2014; Бюл. №15. *(Дисертанту належить ідея дослідження, збір матеріалу, статистична обробка даних, узагальнення результатів, підготовка матеріалу до друку).*
28. Пат. 93540 Україна, МПК (2014.01), А61В 5/00 Спосіб оцінки ефективності реабілітаційних програм у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень за модифікованим індексом BODE / Ступницька Г.Я., Федів О.І.; Заявка № u2014 03266 від 31.03.2014; Опубл. 10.10.2014; Бюл. №19. *(Дисертанту належить ідея дослідження, збір матеріалу, статистична обробка даних, узагальнення результатів, підготовка матеріалу до друку).*
29. Пат. 95452 Україна, МПК (2014.01), А61Р 11/00 Спосіб лікування хронічного обструктивного захворювання легень / Ступницька Г.Я., Шевчук В.В., Федів О.І.; Заявка № u2014 07332 від 01.07.2014; Опубл. 25.12.2014; Бюл. №24. *(Дисертанту належить ідея дослідження, збір матеріалу, статистична обробка даних, узагальнення результатів, підготовка матеріалу до друку).*
30. Пат. 95830 Україна, МПК (2015.01), А61К 31/00 Спосіб лікування хронічного обструктивного захворювання легень, поєданого із метаболічним синдромом / Ступницька Г.Я., Федів О.І.; Заявка № u2014 07619 від 07.07.2014; Опубл. 12.01.2015; Бюл. №1. *(Дисертанту належить ідея дослідження, збір матеріалу, статистична обробка даних, узагальнення результатів, підготовка матеріалу до друку).*
31. Ступницька Г.Я. Легенева реабілітація хворих на хронічне обструктивне захворювання легень на тлі ожиріння або дефіциту маси тіла: Методичні рекомендації / Г.Я. Ступницька, О.І. Федів. – Київ, 2014. – 48 с. *(Дисертанту належить ідея дослідження, збір матеріалу, статистична обробка даних, узагальнення результатів, підготовка матеріалу до друку).*
32. Хронічне обструктивне захворювання легень: дві сторони однієї медалі / Г.Я. Ступницька, О.І.Федів, О.В.Притуляк, В.В. Юхимчук // Український терапевтичний журнал. – 2013. - № 4. – С. 85-92. *(Дисертант виконав літературний пошук, аналіз та узагальнення).*
33. Ступницкая А.Я. Оксидантно-антиоксидантный статус у больных хронической обструктивной болезнью легких, сочетающейся с метаболическим синдромом / А.Я. Ступницкая // Современная медицина: актуальные вопросы. – 2013. –



- №23.– С. 37-45.
34. Stupnitska G.Y. C-reactive protein in COPD patients with arterial hypertension and obesity / G.Y. Stupnitska, O.I. Fediv // International Conference Advances in Pneumology (Wroclaw, October 5-6, 2012). – URL: [http://pneumology.uni.opole.pl/wroclaw/media/pdf/ab363\\_1.pdf](http://pneumology.uni.opole.pl/wroclaw/media/pdf/ab363_1.pdf). *(Дисертантом проведено обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовлено тези до друку)*.
  35. Ступницька Г.Я. Оцінка структури тіла хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім ожирінням та цукровим діабетом 2 типу за допомогою біоімпендансометрії / Г.Я. Ступницька, О.І. Федів // Актуальні питання внутрішньої медицини: Матеріали міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої 100-річчю від дня народження А.П. Пелешука (м. Київ, 26-27 вересня 2013 року). – Київ, 2013. – С.49. *(Дисертантом проведено обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовлено тези до друку)*.
  36. Ефективність застосування препаратів цинку у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане із абдомінальним ожирінням та цукровим діабетом II типу / Г.Я. Ступницька, О.І. Федів, О.В. Притуляк, В.В. Юхимчук // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2013. - №6 (54). – С.130. *(Дисертантом проведено обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовлено тези до друку)*.
  37. Ступницька Г.Я. Вплив телмісартану на ендотеліальну дисфункцію у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім цукровим діабетом / Г.Я. Ступницька, О.І. Федів // Цукровий діабет як інтегральна проблема внутрішньої медицини (м. Харків, 12 вересня 2013 року). – м. Харків, 2013. – С.107-108. *(Дисертантом проведено обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовлено тези до друку)*.
  38. Ступницька Г.Я. Показники функції зовнішнього дихання у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане із ожирінням / Г.Я.Ступницька, О.І. Федів, О.В. Притуляк, В.В. Юхимчук // Коморбідність у клініці внутрішньої медицини: фактори ризику, механізми розвитку та взаємообтяження, особливості фармакотерапії: матеріали науково-практичної конференції (м. Чернівці, 10-11 жовтня 2013 року). – Чернівці, 2013. – С.61. *(Дисертантом проведено обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовлено тези до друку)*.
  39. Ступницька Г.Я. Роль системного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім цукровим діабетом та абдомінальним ожирінням / Г.Я. Ступницька // Цукровий діабет – міждисциплінарна проблема: матеріали інтернет-конференції з міжнародною участю (м. Чернівці, 10-12 червня 2013 року). – Чернівці, 2013. – С. 98.
  40. Ступницька Г.Я. Деякі патогенетичні особливості хронічного обструктивного захворювання легень із супутнім ожирінням / Г.Я.Ступницька, О.І.Федів // Медицина та практика: актуальні питання. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції (м. Вінниця, 6-7 грудня 2013 року). – Херсон:

- Видавничий дім «Гельветика», 2013. – С. 48-51. *(Дисертантом проведено обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовлено тези до друку).*
41. Stupnitska G. Ya. Determination of endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease with and without diabetes mellitus type II by the content of endothelial cells in blood / G. Ya. Stupnitska, O. I. Fediv // Фізіологічний журнал. – 2013. - №4 (додаток). – С.34. *(Дисертантом проведено обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовлено тези до друку).*
  42. Stupnitska G. Y. Use FEV6 and FEV1/FEV6 as alternative indicators in the diagnosis of bronchial obstruction in primary care / G. Y. Stupnitska // European Respiratory Journal. – 2013. – Vol. 42, Suppl. 57, P1259.
  43. Ступницька Г.Я. Ефективність використання дієтичної підтримки та фізичних вправ у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане із абдомінальним ожирінням / Г.Я. Ступницька // Матеріали 95-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (присвячена 70-річчю БДМУ) (17,19,24 лютого 2014 р.). – Чернівці, 2014. – С. 95-96.
  44. Ступницька Г.Я. Вплив комбінації статинів із блокаторами кальцієвих каналів на оксидантно-протиоксидантний гомеостаз у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із метаболічним синдромом / Г.Я. Ступницька, О.І. Федів, М.В. Патратій // Ліки та життя (м. Київ, 1-3 квітня 2014 року). – м. Київ, 2014. – С.107-108. *(Дисертантом проведено обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовлено тези до друку).*
  45. Ступницька Г.Я. Корекція ендотеліальної дисфункції у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєданого із абдомінальним ожирінням та цукровим діабетом II типу / Г.Я.Ступницька, О.І. Федів // Міждисциплінарні аспекти цукрового діабету (м.Харків, 11 вересня 2014 року). – м.Харків, 2014. – С.129. *(Дисертантом проведено обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовлено тези до друку)*
  46. Ступницька Г.Я. Ефективність одночасного застосування пролонгованих холінолітиків, телмісартану та статинів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні із метаболічним синдромом / Г.Я.Ступницька, О.І. Федів, Я.Д. Думан [інш] // Матеріали XV Конгресу СФУЛТ (м. Чернівці, 16-18 жовтня). – Українські медичні вісті. – 2014. - Т. 11. – Число 1-4 (80-83). *(Дисертантом проведено обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовлено тези до друку).*
  47. Stupnytska G. Effect of statins on endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease and metabolic syndrome / G. Stupnytska. A. Stupnytska // European Respiratory Journal. - 2014. – Vol. 44, Suppl. 58, 3942. *(Дисертантом проведено обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовлено тези до друку).*
  48. Gorovenko N. Polymorphic variants of genes ADRB2, NR3C1, MDR1 in patients

- with chronic obstructive pulmonary disease and obesity/ N. Gorovenko, G.Stupnytska, S.Podolskaya // European Respiratory Journal. – 2015. - Vol. 46, Suppl. 59, PA1232. *(Дисертантом проведено обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовлено тези до друку).*
- 49.Stupnytska G. The serum level of surfactant protein D in patients with chronic obstructive pulmonary disease, depending on the nutritional status / G. Stupnytska, A.Stupnytska, O. Pritulyak, O. Nesterovska // European Respiratory Journal. – 2015. - Vol. 46, Suppl. 59, PA3004. *(Дисертантом проведено обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовлено тези до друку).*

## АНОТАЦІЯ

**Ступницька Г.Я. Хронічне обструктивне захворювання легень та ожиріння: молекулярно-генетичні та клінічно-патогенетичні особливості поєданого перебігу, оптимізація діагностики та лікування. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. – Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці, 2016.

У роботі представлений новий підхід до діагностики та лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєдане з ожирінням, на підставі нових наукових даних про молекулярно-генетичні та клінічно-патогенетичні особливості зазначеної коморбідної патології.

Оцінені показники функції зовнішнього дихання, біоімпедансометрії, інтегральних індексів та толерантність до фізичного навантаження при хронічному обструктивному захворюванні легень залежно від індексу маси тіла.

Проаналізована частота генотипів за поліморфними варіантами A46G (rs1042713) і C79G (rs1072714) гена ADRB2, поліморфним варіантом C646G (rs41423247) гена NR3C1, поліморфним варіантом C3435T гена MDR1 (rs1045642) у пацієнтів з ХОЗЛ. Встановлена роль оксидативного стресу, протеїназо-інгібіторного дисбалансу та системного запалення у розвитку ХОЗЛ залежно від індексу маси тіла. З'ясовані зміни функціонального стану ендотелію, гемокоагуляції, фібринолізу та морфо-функціональних властивостей еритроцитів при ХОЗЛ залежно від індексу маси тіла. Встановлений взаємозв'язок поліморфного варіанта C79G гена ADRB2 з клінічними проявами ХОЗЛ у поєднанні із ожирінням, показниками функції зовнішнього дихання, біоімпедансометрії, адипокінового профілю, системного запалення та ендотеліальної дисфункції. Оцінена ефективність модифікованої методики небулайзерної терапії у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ожирінням.

Обґрунтована можливість використання поліморфних варіантів генів ADRB2, NR3C1, MDR1 для персоніфікованого призначення комбінованої терапії інгаляційними глюкокортикостероїдами та  $\beta_2$ -агоністами пролонгованої дії у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень.

Оцінена ефективність застосування препарату цинку, телмісартану, комбінації

амлодипіну з аторвастатином при ХОЗЛ, поєднаному з ожирінням, а також ефективність легеневої реабілітації у хворих на ХОЗЛ із нормальною, надмірною масою тіла, її дефіцитом та ожирінням.

**Ключові слова:** хронічне обструктивне захворювання легень, ожиріння, поліморфізм генів, функція зовнішнього дихання, біоімпедансометрія, системне запалення, ендотеліальна дисфункція, небулайзерна терапія, антагоніст рецепторів ангіотензину II, блокатор кальцієвих каналів, статини, цинк, легенева реабілітація.

## АННОТАЦІЯ

**Ступницкая А.Я. Хроническое обструктивное заболевание легких и ожирение: молекулярно-генетические и клинико-патогенетические особенности сочетанного течения, оптимизация диагностики и лечения.**

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.02 – внутренние болезни. – ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы, 2016

В работе представлен новый подход к диагностике и лечению больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), сочетанной с ожирением, на основании новых научных данных о молекулярно-генетических и клинико-патогенетических особенностях указанной коморбидной патологии.

Оценены показатели функции внешнего дыхания (ФВД), биоимпедансометрии, интегральных индексов и толерантности к физической нагрузке при ХОБЛ в зависимости от индекса массы тела (ИМТ). Установлено, что при сопутствующем ожирении наблюдается увеличение не только жировой, но и мышечной массы (как общей, так и посегментарно), по сравнению с пациентами с нормальным ИМТ и дефицитом массы тела. Изменения форсированных показателей функции внешнего дыхания у больных ХОБЛ зависят от ИМТ и наиболее существенными они оказались у больных ХОБЛ с дефицитом массы тела, а наименее выраженными – у больных ХОБЛ с ожирением. Установлено, что наименьшую дистанцию по тесту с 6-минутной ходьбой прошли больные ХОБЛ с ожирением. Больные ХОБЛ с избыточной массой тела имели более высокую толерантность к физической нагрузке, чем больные других групп.

Проанализирована частота генотипов по полиморфным вариантам A46G (rs1042713) и C79G (rs1072714) гена ADRB2, полиморфному варианту C646G (rs41423247) гена NR3C1, полиморфному варианту C3435T гена MDR1 (rs1045642) у пациентов с ХОБЛ. Установлено, что только частота генотипа GG по гену ADRB2 (C79G) у пациентов с ХОБЛ достоверно отличается от таковой у практически здоровых лиц, а развитие ожирения при ХОБЛ ассоциировано с присутствием гетерозиготного генотипа CG по полиморфному варианту C79G гена ADRB2.

Установлена роль оксидативного стресса, протеиназо-ингибиторного дисбаланса, выраженность которых у больных ХОБЛ зависит от степени имеющегося сопутствующего ожирения, наличия дефицита массы тела, а также системного воспаления, которое присуще всем больным ХОБЛ во время обострения независимо от нутритивного статуса. При этом доказано, что наиболее выраженный

воспалительный процесс наблюдается у больных ХОБЛ на фоне ожирения или дефицита массы тела, что подтверждается существенным повышением содержания фактора некроза опухолей- $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), трансформирующего фактора роста  $\beta_1$  и С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови на фоне выраженного дефицита цинка. Приоритетными являются данные об уровне сурфактантного белка D в сыворотке крови при ХОБЛ в зависимости от нутритивного статуса.

Установлено существенное повышение уровня лептина и резистина с одновременным снижением содержания адипонектина и цинк- $\alpha_2$ -гликопротеина в сыворотке крови при ХОБЛ на фоне ожирения. Установлено, что обострение ХОБЛ у больных с дефицитом массы тела сопровождается повышением содержания лептина, адипонектина и цинк- $\alpha_2$ -гликопротеина при близких к нормальным показателям уровня резистина в сыворотке крови.

Доказано, что ХОБЛ сопровождается возникновением эндотелиальной дисфункции, нарушением морфо-функциональных свойств эритроцитов и наличием гиперкоагуляционного синдрома при одновременном истощении внутреннего механизма активации плазминогена, ферментативной фибринолитической активности плазмы крови и активации неферментативного фибринолиза, наиболее выраженных у пациентов с сопутствующим ожирением.

Установлена взаимосвязь полиморфного варианта С79G гена ADRB2 с клиническими проявлениями ХОБЛ в сочетании с ожирением, показателями биоимпедансометрии, функции внешнего дыхания, адипокинового профиля, системного воспаления и эндотелиальной дисфункции.

Оценена эффективность модифицированной методики небулайзерной терапии у больных ХОБЛ в сочетании с ожирением, которая дает возможность повысить эффективность терапии обострения ХОБЛ.

Обоснована возможность использования полиморфных вариантов генов ADRB2, NR3C1, MDR1 для персонализированного назначения комбинированной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами и  $\beta_2$ -агонистами пролонгированного действия у пациентов с ХОБЛ. Установлено, что полиморфный генетический маркер С79G по гену ADRB2 может быть использован в качестве прогностического при комплексной оценке клинических данных, результатов инструментального, лабораторного обследования и генетического тестирования для прогнозирования эффективности терапии больных ХОБЛ ингаляционными глюкокортикостероидами и  $\beta_2$ -агонистами пролонгированного действия перед ее началом.

Оценена эффективность применения препарата цинка, телмисартана и комбинации амлодипина с аторвастатином при ХОБЛ, сочетанном с ожирением. Доказано, что использование в комплексной терапии ХОБЛ цинка сульфата способствует быстрому устранению клинических проявлений заболевания, а также достоверному уменьшению уровня СРБ, нормализации уровня цинка крови, позитивной динамике показателей про- и антиоксидантной системы крови и липидограммы после лечения.

Установлено, что применение телмисартана в комплексном лечении больных ХОБЛ с сопутствующим ожирением в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) и сахарным диабетом 2 типа (нарушенной толерантностью к глюкозе) способствует

снижению массы тела, процента жировой массы тела, индекса массы тела с ростом мышечной массы, улучшению качества жизни пациентов, показателей ФВД с увеличением толерантности к физическим нагрузкам, функционального состояния эндотелия, углеводного обмена и липидного спектра крови на фоне снижения систолического и диастолического артериального давления и уменьшения активности воспалительного процесса.

Доказано, что при использовании амлодипина в комбинации с аторвастатином в комплексном лечении ХОБЛ, сочетанной с ожирением, АГ, дислипидемией, отмечается коррекция артериального давления, значительное снижение уровня СРБ, ФНО- $\alpha$ , лептина, улучшение ФВД, показателей липидного обмена, толерантности к физическим нагрузкам и качества жизни пациентов.

Оценена эффективность легочной реабилитации у больных ХОБЛ с нормальной, избыточной массой тела, ее дефицитом и ожирением. Доказано, что легочная реабилитация как мультидисциплинарная программа ведения пациентов с ХОБЛ на фоне ожирения или дефицита массы тела, которая разрабатывается индивидуально для каждого пациента, является важным звеном улучшения функционального статуса больных с указанной патологией.

**Ключевые слова:** хроническое обструктивное заболевание легких, ожирение, генетический полиморфизм, функция внешнего дыхания, биомпедансометрия, системное воспаление, эндотелиальная дисфункция, небулайзерная терапия, антагонист рецепторов ангиотензина II, блокатор кальциевых каналов, статины, цинк, легочная реабилитация.

## ANNOTATION

**Stupnytska G.Y. Chronic obstructive pulmonary disease and obesity: molecular genetic and clinical-pathogenetic features of combined course, optimize diagnosis and treatment. – The manuscript.**

The dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences, specialty 14.01.02 - internal diseases. - Higher state education institution Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, 2016.

The thesis work presents a new approach to the diagnosis and treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease, combined with obesity, based on new scientific data on molecular genetic and clinical-pathogenetic features of the comorbid disorders.

The respiratory function tests, bioelectrical impedance analysis, and exercise tolerance in chronic obstructive pulmonary disease based on body mass index there have been estimated.

The frequency of genotypes for polymorphic variants A46G (rs1042713) and C79G (rs1072714) gene ADRB2, polymorphic variant C646G (rs41423247) gene NR3C1, polymorphic variant S3435T gene MDR1 (rs1045642) in patients with COPD has been analysed. The role of oxidative stress, proteinase inhibitory imbalances and systemic inflammation in COPD development based on body mass index has been determined. The changes of the functional state of the endothelium, hemocoagulation, fibrinolysis and morphological and functional properties of erythrocytes in COPD based on body mass index

have been estimated. The relationship polymorphism C79G of gene ADRB2 with clinical manifestations of COPD combined with obesity, indicators of bioelectrical impedance analysis, respiratory function tests, adipokins profile, systemic inflammation and endothelial dysfunction has been determined. The efficiency of modify method of nebulizer therapy in patients with COPD combined with obesity has been estimated.

The possibility of using of polymorphic variants of genes ADRB2, NR3C1, MDR1 for a personalized combination therapy with inhaled glucocorticosteroids and  $\beta_2$ -agonists in patients with chronic obstructive pulmonary disease has been determined. The effectiveness of the drug use (zinc, telmisartan and amlodipine combination of atorvastatin) in COPD combined with obesity and the effectiveness of pulmonary rehabilitation in COPD patients with normal weight, overweight, underweight and obesity has been evaluated.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, obesity, genetic polymorphism, respiratory function, bioelectrical impedance analysis, systemic inflammation, endothelial dysfunction, nebulizer therapy, angiotensin II receptor antagonist, calcium channel blockers, statins, zinc, pulmonary rehabilitation.

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АГ	–	артеріальна гіпертензія
ЕТ-1	–	ендотелін-1
ЖЄЛ	–	життєва ємність легень
ІА	–	індекс атерогенності
ІМТ	–	індекс маси тіла
КЦЗЕ	–	кількість циркулюючих злущених ендотеліоцитів
ЛПВЩ	–	ліпопротеїни високої щільності
ЛПДНЩ	–	ліпопротеїни дуже низької щільності
ЛПНЩ	–	ліпопротеїни низької щільності
МОШ	–	максимальна об'ємна швидкість
ОФВ	–	об'єм форсованого видиху
ПОШ	–	пікова об'ємна швидкість
ПТГ	–	порушення толерантності до глюкози
СБД	–	сурфактантний білок D
СРБ	–	C-реактивний білок
СОШ	–	середня об'ємна швидкість
ТФР $\beta_1$	–	трансформуючий фактор росту – $\beta_1$
ФЖЄЛ	–	форсована життєва ємність легень
ФЗД	–	функція зовнішнього дихання
ФНПа	–	фактор некрозу пухлин- $\alpha$
ХОЗЛ	–	хронічне обструктивне захворювання легень
ХС	–	холестерин
ЦД	–	цукровий діабет
ADRB2	–	ген $\beta_2$ -адренорецептора
$\alpha_1$ -ІІ	–	$\alpha_1$ -інгібітор протеїназ
САТ	–	тест оцінки хронічного обструктивного захворювання легень
СІ	–	довірчий інтервал

MDR1	–	ген множинної медикаментозної резистентності
NO	–	монооксид нітрогену
NR3C1	–	ген глюкокортикоїдного рецептора
OR	–	відношення шансів
sVCAM-1	–	розчинна форма молекули адгезії ендотелію судин-1