

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ
«БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»

На правах рукопису

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

ДИСЕРТАЦІЯ

на здобуття наукового ступеня

доктора медичних наук

Наукові консультанти:

член-кореспондент НАМН України

доктор медичних наук, професор

Горовенко Наталія Григорівна

доктор медичних наук, професор

Федів Олександр Іванович

Чернівці – 2016

З М І С Т

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	7
ВСТУП.....	10
РОЗДІЛ 1 ПАРАДИГМА КОМОРБІДНОСТІ: СИНТРОПІЯ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА ОЖИРІННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	22
1.1. Хронічне обструктивне захворювання легень та нутрітивний статус: сучасний стан проблеми, епідеміологія та клінічні особливості	22
1.2 Сучасні уявлення про роль генів ADRB2, NR3C1 та MDR1 у розвитку хронічного обструктивного захворювання легень, ожиріння та деякі аспекти фармакогенетики при зазначеній патології.....	43
1.3. Лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з ожирінням.....	61
1.4. Легенева реабілітація хворих на хронічне обструктивне захворювання легень	68
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	72
2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих	72
2.2. Методи дослідження	91
2.2.1. Методи об'єктивної оцінки стану здоров'я	91
2.2.2. Інструментальні методи дослідження (спірографія, біоімпе- дансометрія, пульсоксиметрія)	93
2.2.3. Дослідження поліморфних варіантів A46G (rs1042713) та C79G (rs 1072714) гена ADRB2, поліморфного варіанта C646G (rs41423247) гена NR3C1, поліморфного варіанта C3435T гена MDR1.....	94
2.2.4. Методи дослідження ліпідного спектра крові, вуглеводного	

	обміну та функціонального стану ендотелію.....	98
2.2.5.	Методи дослідження вмісту цитокінів, сурфактантного білка D, С-реактивного білка та рівня цинку в сироватці крові.....	100
2.2.6.	Методи дослідження гемокоагуляції, фібринолізу, протеолізу, прооксидантної та антиоксидантної систем крові.....	101
2.2.7.	Статистичні методи	103
2.2.8.	Забезпечення вимог біоетики	104
РОЗДІЛ 3	ПОКАЗНИКИ ФУНКЦІЇ ЗОВНІШНЬОГО ДИХАННЯ, БІОІМПЕДАНСОМЕТРІЇ, ТОЛЕРАНТНІСТЬ ДО ФІЗИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ ТА ІНДЕКС ВОДЕ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ОБСТРУКТИВНОМУ ЗАХВОРЮВАННІ ЛЕГЕНЬ У ПОЄДНАННІ З ОЖИРІННЯМ	106
РОЗДІЛ 4	МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ.....	131
4.1.	Частота поліморфних варіантів генів ADRB2 (A46G і C79G), NR3C1 (C646G), MDR1 (C3435T) у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та у практично здорових осіб.....	131
4.2.	Дослідження асоціацій поліморфних генетичних маркерів із ризиком виникнення хронічного обструктивного захворювання легень, поєданого з ожирінням.....	137
РОЗДІЛ 5	ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ, ПРОТЕЇНАЗО-ІНГІБІТОРНОГО ДИСБАЛАНСУ ТА СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ОБСТРУКТИВНОМУ ЗАХВОРЮВАННІ ЛЕГЕНЬ, ПОЄДНАНОМУ З ОЖИРІННЯМ.....	143
5.1.	Порушення оксидантно-протиоксидантного гомеостазу при	

	хронічному обструктивному захворюванні легень за нормальної, надмірної маси тіла, її дефіциту та ожиріння.....	143
5.2.	Зміни протеїназо-інгібіторної системи крові при хронічному обструктивному захворюванні легень за нормальної, надмірної маси тіла, її дефіциту та ожиріння.....	151
5.3.	Роль адипокінів у патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень за нормальної, надмірної маси тіла, її дефіциту та ожиріння.....	154
5.4.	Рівень фактора некрозу пухлин α , трансформуючого фактора росту β_1 , С-реактивного білка, сурфактантного білка D та вміст цинку в сироватці крові у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень за нормальної, надмірної маси тіла, її дефіциту та ожиріння.....	158
РОЗДІЛ 6 ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ, СТАН СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ ТА МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ ЕРИТРОЦИТІВ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ОБСТРУКТИВНОМУ ЗАХВОРЮВАННІ ЛЕГЕНЬ, ПОЄДНАНОМУ З ОЖИРІННЯМ.		
6.1.	Зміни вмісту стабільних метаболітів монооксиду нітрогену, ендотеліну-1, sVCAM-1 та кількості циркулюючих у крові ендотеліоцитів при хронічному обструктивному захворюванні легень за нормальної, надмірної маси тіла, її дефіциту та ожиріння.....	168
6.2.	Порушення стану системи гемостазу та деяких морфо-функціональних властивостей еритроцитів при хронічному обструктивному захворюванні легень за нормальної, надмірної маси тіла, її дефіциту та ожиріння.....	171
РОЗДІЛ 7 АСОЦІАЦІЯ ПОЛІМОРФНОГО ВАРІАНТА ГЕНА ADRB2 (C79G) З РОЗВИТКОМ ТА ПЕРЕБІГОМ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ, ПОЄДНАНОГО З ОЖИРІННЯМ.		
7.1.	Показники біоімпедансометрії, функції зовнішнього дихання,	

	толерантність до фізичного навантаження та інтегральні індекси при хронічному обструктивному захворюванні легень, поєднаному з ожирінням, залежно від алельних варіантів гена ADRB2 (C79G).....	181
7.2.	Показники вуглеводного обміну та ліпідного спектра крові при хронічному обструктивному захворюванні легень, поєднаному з ожирінням, залежно від алельних варіантів гена ADRB2 (C79G).....	189
7.3.	Показники адипокінового профілю, системного запалення, вмісту сурфактантного білка D та функціонального стану ендотелію при хронічному обструктивному захворюванні легень, поєднаному з ожирінням, залежно від алельних варіантів гена ADRB2 (C79G).....	193
РОЗДІЛ 8	ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ, ПОЄДНАНОГО З ОЖИРІННЯМ	204
8.1.	Застосування модифікованої методики небулайзерної терапії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень	204
8.2.	Можливість використання поліморфних варіантів генів ADRB2, NR3C1, MDR1 для персоніфікованого призначення комбінованої терапії інгаляційними глюкокортикостероїдами та β_2 -агоністами пролонгованої дії у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень.....	208
8.3.	Оцінка ефективності застосування препарату цинку у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім ожирінням.....	217
8.4.	Ефективність використання телмісартану та комбінації амлодипіну з аторвастатином у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім ожирінням у поєднанні з артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом типу 2.....	222

РОЗДІЛ 9 ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛЕГЕНЕВОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ЗАЛЕЖНО ВІД ІНДЕКСУ МАСИ ТІЛА ТА ЇЇ ОЦІНКА ЗА ДОПОМОГОЮ МОДИФІКОВАНОГО ІНДЕКСУ BODE.....	234
РОЗДІЛ 10 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.	246
ВИСНОВКИ.....	291
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	296
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	298
Додаток А. Методика легеневої реабілітації хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.....	354

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І
ТЕРМІНІВ

АГ	–	артеріальна гіпертензія
АКДНФГНХ	–	альдегід– і кетондинітрофенілгідрозони нейтрального характеру
АКДНФГОХ	–	альдегід– і кетондинітрофенілгідрозони основного характеру
АП	–	активатор плазміногену
АПТЧ	–	активований парціальний тромбопластиновий час
АрТ	–	артеріальний тиск
АТ III	–	антитромбін III
БА	–	bronхіальна астма
БРА	–	блокатори рецепторів до ангіотензину II
ВАТ	–	відсоток адгезивних тромбоцитів
ВВЕС	–	відносна в'язкість еритроцитарної суспензії
ВГ	–	відновлений глутатіон
ГП	–	глутатіонпероксидаза
ГР	–	глюкокортикостероїдні рецептори
ГТ	–	глутатіон–S-трансфераза
ДК	–	дієнові кон'югати
ЕД	–	ендотеліальна дисфункція
ЕТ-1	–	ендотелін-1
ЖЄЛ	–	життєва ємність легень
ЗАА	–	загальна антиоксидантна активність
ІАП	–	інгібітор активатора плазміногену
ІАПФ	–	інгібітор ангіотензин-перетворювального фермента
ІГКС	–	інгаляційні глюкокортикостероїди
ІДЕ	–	індекс деформабельності еритроцитів
ІІ	–	інтерлейкін
ІМТ	–	індекс маси тіла

ІПЗ	–	ізолювані подвійні зв'язки
ІР	–	інсулінорезистентність
ІРІ	–	імунореактивний інсулін
ІСАТ	–	індекс спонтанної агрегації тромбоцитів
КА	–	колагенолітична активність
КД	–	кетодієни
Кт	–	каталаза
КЦЗЕ	–	кількість циркулюючих злущених ендотеліоцитів
ЛПВЩ	–	ліпопротеїни високої щільності
ЛПДНЩ	–	ліпопротеїни дуже низької щільності
ЛПНЩ	–	ліпопротеїни низької щільності
МА	–	малоновий альдегід
МОШ	–	максимальна об'ємна швидкість
МС	–	метаболічний синдром
НФА	–	неферментативна фібринолітична активність
ОМБ	–	окиснювальна модифікація білків
ОФВ	–	об'єм форсованого видиху
ПАП	–	повільнодіючі антиплазміни
ПАПГ	–	потенційна активність плазміногену
ПГЕ	–	пероксидний гемоліз еритроцитів
ПОЛ	–	пероксидне окислення ліпідів
ПОШ _{вид}	–	пікова об'ємна швидкість видиху
ПТГ	–	порушення толерантності до глюкози
ПЧ	–	протромбіновий час
СБД	–	сурфактантний білок D
СОД	–	супероксиддисмутаза
СОШ	–	середня об'ємна швидкість форсованого видиху
СРБ	–	С-реактивний білок
СТР	–	спряжені триєни
СФА	–	сумарна фібринолітична активність

ТГ	–	тригліцероли
ТФР β_1	–	трансформуючий фактор росту β_1
ТЧ	–	тромбіновий час
Ф XIII	–	XIII фактор згортання крові
ФЖЕЛ	–	форсована життєва ємність легень
ФЗД	–	функція зовнішнього дихання
ФНПа	–	фактор некрозу пухлин- α
ФФА	–	ферментативна фібринолітична активність
ХЗФ	–	Хагеман–залежний фібриноліз
ХОЗЛ	–	хронічне обструктивне захворювання легень
ХС	–	холестерин
ЦД	–	цукровий діабет
ЦП	–	церулоплазмін
ЧРП	–	час рекальцифікації плазми
ШАП	–	швидкодійні антиплазміни
α_2 -МГ	–	α_2 -макроглобулін
ADRB2	–	ген β_2 -адренорецептора
β_2 -АР	–	β_2 -адренорецептор
САТ	–	тест оцінки хронічного обструктивного захворювання легень
СІ	–	довірчий інтервал
НbA1c	–	глікозильований гемоглобін
MDR1	–	ген множинної медикаментозної резистентності
mMRC	–	шкала задишки
NO	–	монооксид нітрогену
NR3C1	–	ген глюкокортикоїдного рецептора
OR	–	відношення шансів
SNP	–	одиничний нуклеотидний поліморфізм
sVCAM-1	–	розчинна форма молекули адгезії ендотелію судин I типу
Zn α_2 -ГП	–	цинк- α_2 -глікопротеїн

ВСТУП

Актуальність проблеми. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – важлива медична, соціальна та економічна проблема для всієї світової спільноти, у тому числі для України, яка на сьогодні ускладнюється, насамперед, через несвоєчасне виявлення захворювання, а часто і внаслідок неадекватного лікування [87, 89]. ХОЗЛ є четвертою провідною причиною смерті у світі та становить серйозну загрозу здоров'ю населення [11]. За підрахунками Всесвітньої організації охорони здоров'я на ХОЗЛ страждає 210 мільйонів людей [468].

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 [143, 209, 215, 263, 271].

Найбільш вивчений чинник ризику виникнення ХОЗЛ – спадковий дефіцит α_1 – антитрипсину, який розглядається як модель генетичного впливу на розвиток цього захворювання [60, 92]. Вивчалася роль генів β_2 – адренорецептора (ADRB2), глюкокортикоїдного рецептора (NR3C1) у розвитку ХОЗЛ, ожиріння та іншої патології внутрішніх органів [51, 152, 200, 249, 260]. 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 [303], бере участь у знешкодженні токсичних ефектів куріння та у видаленні метаболітів оксидативного стресу [117, 350]. 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 [146]. 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 [22, 95, 96, 304, 352, 470], які можуть суттєво погіршити прогноз [35, 67, 69, 90, 146, 328]. Супутня патологія при ХОЗЛ виникає при різних ступенях тяжкості захворювання [167] і вимагає відповідного лікування [21, 255].

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 [338, 444].

Все більше уваги приділяється персоніфікованій терапії ХОЗЛ, яка базується як на виділенні фенотипів захворювання, так і на застосуванні генетичних і фармакогенетичних маркерів [11, 79, 111, 172, 271, 396], 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 α , трансформуючого фактора росту β_1 , C-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, поєднаного 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 персоналізованого призначення комбінованої терапії інгаляційними глюкокортикостероїдами та β_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 по сегментарної), у порівнянні з пацієнтами з нормальним індексом маси тіла (ІМТ) та дефіцитом маси тіла, що супроводжується вірогідно вищими показниками функції зовнішнього дихання, зокрема ПОШ_{вид}, ОФВ₁/ФЖЄЛ, СОШ₂₅₋₇₅, МОШ₂₅, МОШ₅₀, МОШ₇₅, ОФВ₁/ОФВ₆, 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 α (ФНП α), трансформуючого фактора росту- β_1 (ТФР β_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- α_2 -глікопротеїну ($Zn\alpha_2$ -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 ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЄЛ, ОФВ₁/ОФВ₆, 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 І-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 β₂-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- α , лептину. Доведено, що застосування комбінованого препарату амлодипіну з аторвастатином у хворих на ХОЗЛ, поєднане з ожирінням та АГ на тлі наявної дисліпідемії, супроводжується зниженням кількості циркулюючих злуцених еритроцитів (КЦЗЕ), рівнів ET-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, ОФВ₆, співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ < ОФВ₁/ОФВ₆, ОФВ₆/ФЖЄЛ < 100% водночас із визначенням загальновідомих величин ПОШ_{вид}, МОШ₂₅, МОШ₅₀ та МОШ₇₅ (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 $ОФВ_1 \geq 12\%$ слід використовувати сальбутамол (1 мл), за приросту $ОФВ_1 < 12\%$ – 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» (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.

РОЗДІЛ 1

ПАРАДИГМА КОМОРБІДНОСТІ: СИНТРОПІЯ ХРОНІЧНОГО
ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА ОЖИРІННЯ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Хронічне обструктивне захворювання легень та нутрітивний статус: сучасний стан проблеми, епідеміологія та клінічні особливості

Останнім часом все більше уваги приділяють вивченню фенотипів ХОЗЛ. Відносно недавно групою експертів запропоновано визначення фенотипу ХОЗЛ як характерної риси або комбінації рис, що описують відмінності між пацієнтами із ХОЗЛ, які пов'язані з клінічно значимими наслідками (наприклад, симптоми, загострення, відповідь на лікування, швидкість прогресування хвороби або смерть) [1].

У 1960 році Filley et al. виділили два протилежні один до одного фенотипи ХОЗЛ: “pink puffer” (за переважання емфіземи і худорлявості хворих) і “blue bloaters” (за переважання бронхіту та відсутності ознак втрати маси тіла) [1, 146]. Фенотипи ХОЗЛ відображають певні особливості пацієнтів, які є важливими з погляду діагностики, лікування та прогнозу [1]. Окрім того, обтяжувати перебіг захворювання можуть наявні у хворих на ХОЗЛ коморбідні стани [146, 182, 352, 470], що розцінюються як наслідок хвороби і пов'язане із ним системне запалення [304] або як окремі захворювання, які притаманні тому чи іншому віку, характерному для розвитку хронічної патології [180]. Зокрема, кахексія та ожиріння, залежно від тяжкості захворювання, розглядаються як основні «супутники» ХОЗЛ [146, 338].

Fabbri і Rabe запропонували розглядати ХОЗЛ як «хронічний системний запальний синдром» [182]. Вважається, що субклінічне системне запалення може зумовлювати появу системних проявів при ХОЗЛ [146, 304]. Широко поширеними у хворих на ХОЗЛ є метаболічні порушення, зокрема кахексія та

ожиріння з/без МС, які зумовлюють тяжкі клінічні наслідки захворювання [444]. Численні дослідження показали взаємозв'язок між системним запаленням і порушенням обміну речовин у хворих на ХОЗЛ [146, 320, 321, 444, 460].

Встановлено, що темпи зростання поширеності ХОЗЛ та ожиріння у всьому світі є досить швидкими. За даними мета-аналізу та систематичного огляду в 28 країнах світу, поширеність ХОЗЛ серед дорослого населення приблизно складає 10% [253, 254, 255]. Водночас, Всесвітня Організація Охорони Здоров'я прогнозує, що у 2015 році близько 700 млн. дорослих будуть страждати на ожиріння [169]. Тому слід очікувати, що ці два стани будуть частіше поєднуватися [204].

Проведені епідеміологічні дослідження щодо поширеності ожиріння у хворих на ХОЗЛ є суперечливими. При обстеженні хворих на ХОЗЛ під час легеневої реабілітації поширеність ожиріння складала близько 18% за подвійного переважання саме абдомінального типу ожиріння [356]. За даними Канадської національної бази обстеження стану здоров'я, поширеність ожиріння була істотно вищою у пацієнтів із ХОЗЛ у порівнянні з пацієнтами без ХОЗЛ. Однак, за деякими даними, поширеність ожиріння у хворих на ХОЗЛ останнім часом зросла тільки на 5%. Водночас серед хворих на ХОЗЛ без ожиріння таке зростання становить 38% [459]. У Нідерландах поширеність ожиріння серед хворих на ХОЗЛ складала 18% і найвищі показники (16-24%) були у хворих з легким перебігом (GOLD 1 і 2), а найнижчі (6%) – у пацієнтів із тяжким перебігом ХОЗЛ (GOLD 4) [185]. Ще більш високою була поширеність ожиріння серед поліетнічної когорти хворих на ранніх стадіях ХОЗЛ у США (54%) у порівнянні з такою серед дорослого населення цього регіону у загальній популяції (20-24%) [157]. Ці дані свідчать про те, що ожиріння частіше трапляється у хворих на ХОЗЛ, ніж серед населення в цілому. Однак, не всі дослідження підтверджують цей висновок [280].

У дослідженні, в яке було залучене населення з п'яти міст Латинської Америки, за наявності ХОЗЛ виявлена вища частка хворих із дефіцитом маси

тіла та нормальною масою тіла і, відповідно, нижча питома вага ожиріння порівняно з такою за відсутності ХОЗЛ. Також не виявлено відмінностей щодо тяжкості ХОЗЛ залежно від ІМТ. Поширеність ожиріння у пацієнтів з ХОЗЛ складала 23%, а у осіб без ХОЗЛ - 32% [191].

Ретроспективний аналіз медичної документації з встановленим діагнозом ХОЗЛ у літніх людей показав, що найчастішими супровідними захворюваннями були АГ (64,7%), ЦД (28,5%), ішемічна хвороба серця (ІХС) (19,9%), аритмія (16,6%), застійна серцева недостатність (13,8%). Із дефіцитом маси тіла серед цих хворих було лише 8,0%, у той час як із ожирінням – 22,4% [367].

Епідеміологічні дослідження продемонстрували, що ожиріння частіше виникає на ранніх стадіях ХОЗЛ. Крім того, було висловлено припущення, що ожиріння пов'язане із системним запаленням при ХОЗЛ (звільнення прозапальних цитокінів із жирової тканини), яке вносить свій вклад у виникнення загострень і розвиток супутніх захворювань при даній патології.

Можливим механізмом підвищеного ризику розвитку ожиріння серед хворих на ХОЗЛ є зниження фізичної активності внаслідок задишки при фізичному навантаженні та тривале використання системних глюкокортикостероїдів для запобігання загостренню [314].

Поширеність МС серед хворих на ХОЗЛ складає від 21 до 53%, особливо на ранніх його стадіях [184, 436]. У 47% пацієнтів із тяжким ХОЗЛ, направлених на легеневу реабілітацію, виявлений МС. Цей відсоток був істотно вищим, ніж у загальній популяції (21%) [204].

Механізми, що лежать в основі збільшення кількості випадків МС серед хворих на ХОЗЛ, можливо, пов'язані із зростанням поширеності ожиріння, зменшенням фізичної активності, курінням, використанням кортикостероїдів, запаленням, оксидативним стресом та гіпоксією [322, 464].

Отже, можна допустити, що поширеність ожиріння серед хворих на ХОЗЛ залежить від популяції та інших факторів, не пов'язаних із ХОЗЛ, які потребують подальшого вивчення.

Зазначається про негативний вплив ожиріння, особливо абдомінального, на перебіг ХОЗЛ [314]. Приєднання МС теж призводить до обтяження клінічного перебігу ХОЗЛ, збільшення кількості серцево-судинних ускладнень у ранньому віці, погіршення прогнозу захворювання, що пов'язано з особливостями взаємодії і взаємовпливу окремих ланок патогенезу ХОЗЛ та МС [184]. В основі прогресування ХОЗЛ на тлі МС і формування серцево-судинних ускладнень лежать інсулінорезистентність (ІР) та дисліпідемія [352], що спричиняють розлади ендотеліальної регуляції судинного тонуусу [180], гемореологічні порушення, які, в свою чергу, потенціюють розвиток хронічної гіпоксії, легеневої гіпертензії, дихальної недостатності і швидке формування ІХС та хронічної ішемічної хвороби мозку (рис. 1.1) [442].

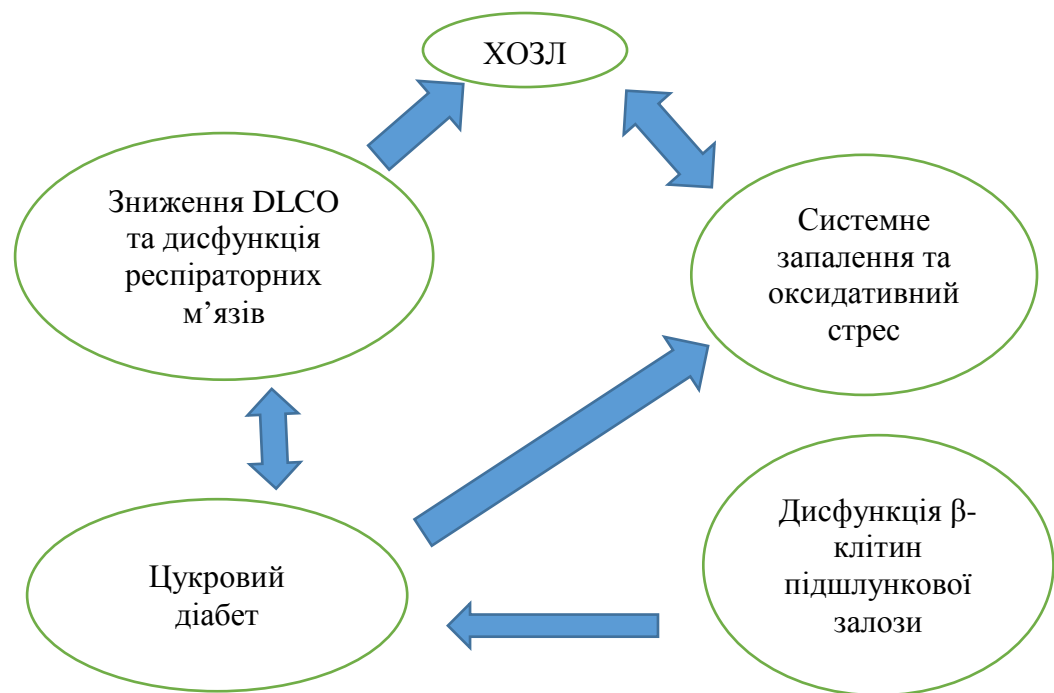


Рис. 1.1. Спрощений взаємозв'язок ХОЗЛ та ЦД [34].

Взаємозв'язок ХОЗЛ та метаболізму глюкози полягає в тому, що гіперглікемія може спричиняти дисфункцію діафрагми та інших дихальних м'язів і в такий спосіб призводить до зниження фізичної продуктивності навіть у пацієнтів без явної серцево-легеневої патології [324]. Ризик розвитку ЦД

типу 2 зростає у хворих на ХОЗЛ середнього [325] та тяжкого перебігу [180]. Можливими механізмами розвитку ІР є підвищення рівня прозапальних молекул, зокрема СРБ, ІЛ-6 та ФНП- α [180, 325, 463].

З виникненням системного запалення, що підтверджується зміною вмісту його маркерів у крові (збільшенням рівня СРБ, ФНП- α , ІЛ-6, фібриногену, кількості циркулюючих лейкоцитів за зниження вмісту сироваткового альбуміну), ймовірно, пов'язаний підвищений ризик розвитку ЦД типу 2, МС та серцево-судинних ускладнень у хворих на ХОЗЛ. Отже, супутній ЦД типу 2, незалежно пов'язаний із зниженням функції легенів, водночас із ожирінням може підсилити тяжкість ХОЗЛ [331].

Однак, описаний також так званий «парадокс ожиріння» (“obesity paradox”), що характеризується зниженням відносного ризику смертності при надмірній масі тіла у хворих із вираженою обструкцією GOLD III, IV за відомого підвищення кардіоваскулярного ризику та смертності у хворих із МС, ЦД типу 2, ожирінням [338, 444].

Так, у дослідженні М. Aiello et al. встановлено, що хворі на ХОЗЛ із ожирінням мають істотніший безжировий індекс, меншу гіперінфляцію спокою та демонструють вищу максимальну толерантність до фізичного навантаження [112].

Дослідження японських вчених підтвердило наявність «парадоксу ожиріння» у літніх пацієнтів із ХОЗЛ, що проявлявся нижчим рівнем смертності за надмірної маси тіла та ожиріння, ніж за дефіциту маси тіла та її норми [351]. Проте, показано, що патологічне ожиріння ($IMT > 40$ кг/м²) призводить до істотного збільшення смертності серед хворих на ХОЗЛ [286].

Ряд ретроспективних досліджень доводять, що зменшення смертності у стаціонарі пов'язане з наявністю ожиріння у госпіталізованих з приводу загострень ХОЗЛ [160, 306]. Повідомляється також про ширше надання медико-санітарної допомоги (в т.ч. із госпіталізацією хворих) хворим, які страждають на ожиріння та ХОЗЛ, порівняно із пацієнтами без ХОЗЛ [459].

Канадські вчені встановили, що хворим із надмірною масою

тіла/ожирінням, зазвичай, притаманні краща функціональна здатність легень, більша м'язова маса і вища толерантність до фізичного навантаження, погіршення яких є важливими предикторами смертності при ХОЗЛ. Отже, «парадокс ожиріння» при ХОЗЛ пов'язаний не з безпосереднім накопиченням жиру, а із зазначеними вище факторами [341].

Вплив ожиріння на прогноз ХОЗЛ, ймовірно, залежить від індивідуальних особливостей пацієнта та тяжкості даного захворювання: у хворих із тривалим перебігом ХОЗЛ, у яких втрата безжирової маси є особливо важливим короткостроковим фактором ризику смерті, воно може запобігати смертельному виходу. І, навпаки, на ранніх стадіях ХОЗЛ, шкідливі довгострокові наслідки, пов'язані із ожирінням (субклінічне системне запалення та МС), можуть призвести до збільшення серцево-судинної та загальної смертності (рис. 1.2) [338].

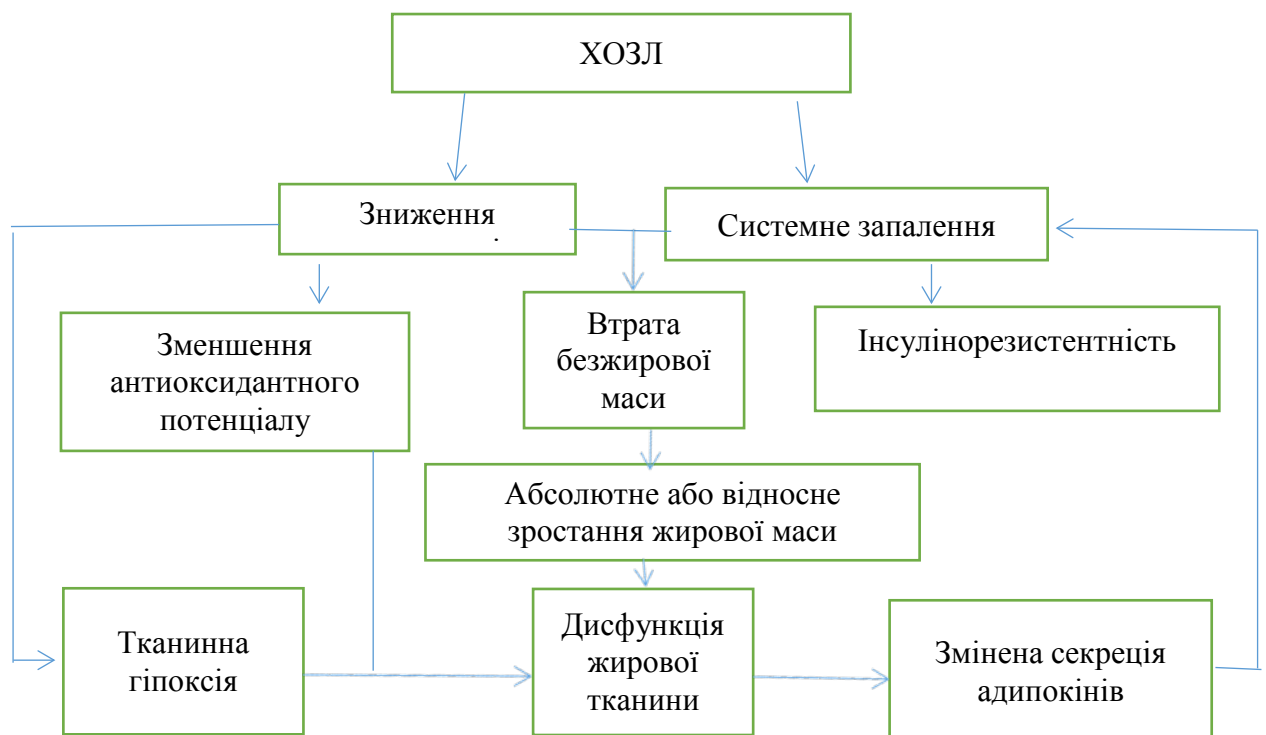


Рис. 1.2. Можливий механізм взаємозв'язку між хронічним обструктивним захворюванням легень, структурою тіла, дисфункцією жирової тканини, системним запаленням та інсулінорезистентністю [20]

ХОЗЛ із ожирінням та ФЗД. При ХОЗЛ підвищення ІМТ пов'язане із зниженням ризику смерті у пацієнтів із більш тяжким перебігом хвороби.

Незважаючи на парадоксальність зазначеного взаємозв'язку, механічний вплив ожиріння на функцію легенів, ймовірно, є важливим чинником розвитку наслідків ожиріння при респіраторних захворюваннях.

Відзначено негативний вплив ожиріння на показники ФЗД у хворих на ХОЗЛ, що зумовлено високим стоянням діафрагми, обмеженням дихальної екскурсії (торако-діафрагмальний механізм задишки) внаслідок абдомінального ожиріння з великою кількістю вісцерального жиру [130, 338].

Збільшення ІМТ при ожирінні супроводжується прогресивним лінійним зменшенням життєвої ємності легень та загальної ємності легень. Підвищення ІМТ також може супроводжуватися зниженням ОФВ₁ і ФЖЄЛ. Однак, частіше за все ОФВ₁ та ФЖЄЛ при ожирінні знаходяться в межах норми, а їх співвідношення (ОФВ₁/ФЖЄЛ) як маркер обструкції дихальних шляхів не змінюється або збільшується [113, 133, 307].

ХОЗЛ характеризується хронічним обмеженням повітряного потоку і легеневою гіперінфляцією в спокої, яка є результатом збільшення розтяжності легень та обмеження повітряного потоку [130].

Патофізіологічна взаємодія між ожирінням і ХОЗЛ залишається недостатньо вивченою. Однак, важливим є розуміння цієї взаємодії для правильної інтерпретації функціонування легенів у пацієнтів із ХОЗЛ у поєднанні із ожирінням. При обстеженні пацієнтів із помірним і тяжким ХОЗЛ виявлені відмінності ступеня обмеження повітряного потоку за відсутності змін дифузійної здатності легень або максимального тиску вдиху ротової оклюзії залежно від маси тіла [338, 339, 341].

Резервний об'єм видиху і функціональний резервний об'єм при ожирінні є істотно нижчими, ніж за нормальної маси тіла, за наявності гіперінфляції спокою в обох групах. Ожиріння супроводжується меншою гіперінфляцією у пацієнтів із ХОЗЛ через його вплив на статичні об'єми легень (зменшується загальний об'єм, суттєво збільшується коефіцієнт співвідношення ємності вдиху до загальної ємності легень) [130].

Важливо відзначити, що дихальний об'єм у спокої збільшується лінійно

у відповідь на збільшення ІМТ на всіх стадіях ХОЗЛ, відображаючи істотніше зниження співвідношення об'єму в кінці видиху в спокої до загальної ємності легень [466]. Збільшення ІМТ асоціюється зі збільшенням співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ, особливо у пацієнтів з тяжким та дуже тяжким перебігом ХОЗЛ [338].

У хворих на ХОЗЛ фізичне навантаження спричиняє зменшення часу видиху внаслідок збільшення частоти дихання, що супроводжується підсиленням гіперінфляції. Динамічна гіперінфляція пов'язана зі зменшенням дихального об'єму і збільшенням зусилля на вдиху, що призводить до поглиблення задишки і зменшення толерантності до фізичного навантаження внаслідок нейромеханічної дисоціації [130].

У дослідженні N. Barbarito et al. встановлено, що індекс BODE (body-mass index (B), the degree of airflow obstruction (O) and functional dyspnea (D), and exercise capacity (E) as assessed by the six-minute-walk test) є істотно нижчим у хворих на ХОЗЛ із ожирінням середнього ступеня тяжкості, ніж у випадку нормальної маси тіла, за якої збільшувалася задишка та знижувалася толерантність до фізичного навантаження за тестом із 6-хвилинною ходьбою [142]. Проте, в іншому дослідженні було показано, що хворі на ХОЗЛ із ожирінням проходили меншу відстань за тестом із 6-хвилинною ходьбою порівняно із хворими із нормальною масою тіла [356, 434].

Деякі дослідження продемонстрували, що обструкція дихальних шляхів пов'язана з МС [322, 442]. Встановлено, що пацієнти із бронхіальною обструкцією GOLD II-IV у порівнянні з особами з нормальною функцією легень мали істотно вищу поширеність МС [436]. Окрім того, виявлено, що за моделлю логістичної регресії з поправкою на вік, індекс маси тіла, куріння та алкоголь серед п'яти компонентів МС суттєво пов'язаними з наявністю бронхіальної обструкції GOLD II-IV були тільки окружність талії та рівень артеріального тиску [433]. Найістотнішим предиктором порушення функції легень є абдомінальне ожиріння, а не ІМТ [133]. Наявність МС у пацієнтів із ХОЗЛ прискорює формування пневмосклерозу, емфіземи і формування

м'язових «муфт» навколо судин, що обмежують їх можливості до дилатації, а також призводить до мікротромбоутворень у судинах внутрішніх органів, що пов'язане з формуванням поліорганної патології та утруднює лікування основного захворювання [6].

Водночас Lam et al. не виявили взаємного впливу між обструкцією дихальних шляхів та АГ за одночасного встановлення істотного зв'язку центрального ожиріння як одного з компонентів МС з бронхіальною обструкцією [113], який підтверджений також китайськими науковцями на підставі обстеження 7 тисяч дорослих осіб старше 50 років [386].

Інше перехресне дослідження у Франції показало, що абдомінальне ожиріння позитивно пов'язано як з обструктивними, так і з рестриктивними порушеннями функції легень [404]. МС асоціюється з рестриктивними змінами функції легень, незалежно від обводу талії та ІМТ [340]. У великому популяційному дослідженні доведено, що ризик виникнення МС був на 40% вищим у пацієнтів з рестриктивними порушеннями функції легень порівняно з особами із нормальною функцією легень [464].

За результатами деяких досліджень не знайдено взаємозв'язків між параметрами структури тіла та показниками ФЗД. Так, в одному з них не виявлено зв'язку між загальною ємністю легень і жиром тулуба. Оцінка вікових змін функції легень щодо ІМТ виявила, що серед здорових молодих людей ОФВ₁ і ФЖЄЛ зменшуються за високого вихідного ІМТ та за його збільшення. При зменшенні ІМТ спостерігається покращання параметрів функції легень. Ожиріння позитивно впливає на рівень гіперінфляції внаслідок зменшення статичного об'єму легень із збільшенням ІМТ [280].

Lam et al. допустили, що системне запалення при МС, яке супроводжується підвищенням рівня СРБ, тісно пов'язане із центральним ожирінням і впливає на порушення ФЗД. Проте, взаємозв'язок між рівнем СРБ і обструкцією дихальних шляхів не вивчався [113].

Механізми локального і системного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, пов'язане з ожирінням. Роль жирової

тканини в патогенезі хронічних респіраторних захворювань залишається недостатньо вивченою, однак вона може бути додатковим джерелом системного запалення.

Fabbri et al. запропонували новий підхід до діагностики, оцінки тяжкості й ведення ХОЗЛ та його частих супутніх захворювань, що полягає в пошуку ознак «хронічного системного запального синдрому» [182]. Доведено, що у пацієнтів із середньотяжким та тяжким ХОЗЛ як в період загострення хвороби, так і за стабільного її перебігу, є ознаки системного запалення, яке підтверджується збільшенням вмісту циркулюючих цитокінів (ФНП- α , ІЛ-6 та ІЛ-8), хемокінів та білків гострої фази [146, 242].

При ХОЗЛ існує два основних джерела надходження медіаторів запалення: легені та периферичні органи, у т.ч. жирова тканина [444].

Отже, розвиток системного субклінічного запалення є важливою ланкою, яка пов'язує ХОЗЛ і ожиріння [300, 336]. Надмірна за інтенсивністю або тривалістю запальна відповідь спричиняє інтенсифікацію діяльності ендокринної системи з підсиленням викиду в кров гормонів і нейромедіаторів, дисбалансом цитокінової регуляції [320]. Відомо, що адипоцити виробляють велику кількість біологічно активних речовин, які специфічно впливають на гіпоталамо-гіпофізарну систему, визначаючи необхідність прийому їжі та харчових субстратів (білків, жирів або вуглеводів), що споживаються [15, 389, 404].

Останнім часом широко обговорюється концепція системного запалення як механізму «spillover» - потрапляння медіаторів запалення з легень до системного кровообігу [453].

Другий механізм розвитку системного запалення – це прозапальний фенотип, при якому системне запалення виникає незалежно від запалення в легенях [27, 30, 40, 331].

При інших станах, не пов'язаних із ХОЗЛ, встановлено, що печінка і жирова тканина можуть бути джерелом широкого спектра прозапальних медіаторів, які потрапляють у кровотік та мають потенційні системні ефекти

[207, 340]. Доведено, що вісцеральний жир є важливим джерелом ІЛ-6, який у порталній вені пов'язаний з артеріальним рівнем СРБ [190,192].

Ожиріння – це хронічний системний запальний процес [105, 357], що спричиняється адипоцитокінами, які виділяються з адипоцитів, макрофагів та інших клітин жирової тканини [386, 444], і супроводжується дисбалансом між прозапальними лептином, резистином, вісфатином і ФНПа та протизапальними адипонектином, оментином, васпіном, цинк- α_2 -глікопротеїном та ІЛ-10 [42, 469].

Отримані суперечливі дані щодо ролі адипокінів у патогенезі ХОЗЛ та залежності їх рівня від ІМТ, ФЗД, толерантності до фізичного навантаження, тяжкості перебігу захворювання.

Одним із найбільш вивчених та широко описаних адипокінів є лептин, що виробляється жировою тканиною і регулює метаболічні процеси та запалення [357]. Основна біологічна роль лептину пов'язана з регуляцією енергетичного балансу організму, споживання їжі та обмеженням надмірного накопичення жирової маси [105]. Вміст лептину в плазмі крові прямо корелює з кількістю жирової тканини, а також різниться залежно від особливостей обмінних процесів, зміни концентрації деяких гормонів і цитокінів. Участь лептину в регуляції імунних реакцій визначається його безпосереднім впливом на клітини імунної системи, які експресують специфічні гормональні рецептори [54].

Останніми роками активно вивчається роль лептину при захворюваннях органів дихання та при їх поєднанні з ожирінням [33]. Так, в одному із досліджень показана підвищена експресія лептину на епітеліальних клітинах та альвеолярних макрофагах у курців у минулому порівняно з особами, які ніколи не курили. Продемонстровано, що рівень експресії лептину асоціюється з тяжкістю ХОЗЛ [293, 294].

В одному з досліджень встановлена відсутність залежності тяжкості ХОЗЛ від рівня лептину в сироватці крові, а також відмінностей між його рівнем у хворих на ХОЗЛ та у здорових осіб. Однак, встановлений

взаємозв'язок між рівнем лептину та ІМТ [357]. Проте, в іншому дослідженні такої асоціації не спостерігалось [128].

М. Çalikoglu показав, що при стабільному перебігу ХОЗЛ рівень лептину був нижчим порівняно з контролем, а при загостренні відбувалося його зростання [295]. В одному із досліджень продемонстровано лише тенденцію до зростання рівня лептину [207]. М. Breyer et al. взагалі не спостерігали змін лептину у хворих на ХОЗЛ порівняно із контролем [243].

За останні кілька років функція адипонектину в гомеостазі легень стала темою, яку активно вивчають, але багато питань залишаються відкритими і потребують подальшого дослідження. Доведено, що ожиріння є основним чинником ризику пошкодження легенів. Важливу роль у цьому процесі відіграють адипокіни жирової тканини [461].

Адипонектин є білковим гормоном, який складається з 244 амінокислот, становить 0,01% від загальної кількості білків сироватки крові, циркулює у високих концентраціях (5-30 мкг/мл) і виділяється жировою тканиною. Він наділений антидіабетичними, протизапальними [293, 294], антиатерогенними та кардіопротективними властивостями [346]. Встановлено, що рівень адипонектину в сироватці крові знижується у пацієнтів із ожирінням [334].

Адипонектин відіграє важливу роль в енергетичному гомеостазі, регулюючи метаболізм глюкози і ліпідів. Знижена активність адипонектину і його рецепторів пов'язана із ожирінням, МС, інсулінорезистентністю, гіперінсулінемією і ЦД типу 2, а також із серцево-судинною патологією [293, 294].

За результатами проведених досліджень щодо рівня адипонектину у хворих на ХОЗЛ існують розбіжності, проте вважається, що загальний рівень адипонектину у сироватці крові є важливим діагностичним і прогностичним маркером ХОЗЛ [106, 451]. Аналіз літературних даних показав, що у більшості досліджень при загостренні ХОЗЛ спостерігалось його зростання [404].

G. Krommidas et al. довели, що рівень адипонектину залежить від фази перебігу хвороби [357]. В. Van den Borst et al. виявили зростання рівня лептину

на фоні зниження рівня адипонектину порівняно із контролем [300]. Проте, М.К. Breyer et al. показали вірогідно вищі показники адипонектину у хворих на ХОЗЛ порівняно із контролем [207]. Е. Nigro et al. встановлено, що рівень загального адипонектину був низьким у курців без ХОЗЛ, а високим – у хворих на ХОЗЛ [334].

Такі контраверсійні дані щодо рівня адипонектину в крові вчені пояснюють тим, що при тривалій гіпоксії організм людини адаптується і рівень адипонектину може залежати від тривалості хвороби, тяжкості її перебігу [461].

У щурів із дефіцитом адипонектину спонтанно розвивався подібний на ХОЗЛ фенотип з позалегеновими ефектами (системне запалення, втрата маси тіла та остеопороз). Захисна роль адипонектину забезпечується шляхом пригнічення альвеолярно-макрофагальної функції та регуляції судинного гомеостазу [107].

Деякими дослідниками відзначається вплив ІМТ на рівень адипонектину при ХОЗЛ. Так, в одному із досліджень показано збільшення його рівня при дефіциті маси тіла [357]. А. Sood [404] засвідчує, що рівень адипонектину не залежить від наявності ожиріння.

За результатами дослідження S. Leivo-Korpela et al. встановлена асоціація між рівнем адипонектину та запальним процесом при ХОЗЛ із нормальною масою тіла, а також виявлений взаємозв'язок між підвищеним рівнем адипонектину та тяжкістю обструкції. Проте показана негативна кореляція між рівнем адипонектину та ІМТ [293, 294].

Актуальним є також вивчення ролі резистину при ХОЗЛ та ожирінні, оскільки встановлено, що резистин більшою мірою секретується макрофагами жирової тканини, а не адипоцитами, що свідчить про його участь у запаленні [461]. Встановлена роль резистину в патогенезі кардіальної патології (розвитку ендотеліальної дисфункції, ангіогенезі та проліферації клітин гладких м'язів) [293, 294]. Деякими дослідниками продемонстровано, що резистин є промотором синтезу прозапальних цитокінів, зокрема ФНП α та

ІЛ-6 [461].

Проте, S. Leivo-Korpela показав відсутність асоціації між рівнем резистину та запальним процесом при ХОЗЛ [293, 294]. Дослідження, в яких рівень резистину підвищувався, показали залежність між його рівнем та тяжкістю ХОЗЛ за наявності емфіземи легень. Таким взаємозв'язком автори засвідчили, що резистин може слугувати маркером запалення та пошкодження легень у хворих на ХОЗЛ із емфіземою [461]. Інші дослідження щодо рівня резистину в сироватці крові показали його зниження [373] або відсутність змін його вмісту [207] у хворих на ХОЗЛ.

Окрім зазначених вище адипокінів, роль яких вивчалася при різних нозологіях, зокрема при ожирінні та захворюваннях органів дихання, приділяється також увага новим менш відомим маркерам субклінічного системного запального процесу при ожирінні.

Цинк- α_2 -глікопротеїн – це розчинний глікопротеїн із молекулярною масою 41 кДа та кристалічною структурою, аналогічною І-му класу головного комплексу гітосумісності [297]. Інтерес до цього адипокіну виріс у зв'язку з його специфічною ліполітичною дією і потенційною роллю в регуляції маси тіла [177, 385, 481]. Встановлено, що $Zn\alpha_2$ -ГП починає надмірно продукуватися при деяких злоякісних пухлинах і характеризується як раковий ліпід-мобілізуєчий фактор, який відіграє певну роль у патогенезі ракової кахексії [477]. Окрім фактора індукції ракової кахексії, $Zn\alpha_2$ -ГП тісно пов'язаний із ожирінням. Адипоцити людини експресують та секретують $Zn\alpha_2$ -ГП, зокрема експресія $Zn\alpha_2$ -ГП регулюється ФНП- α та ядерним рецептором PPAR [476].

Рівень $Zn\alpha_2$ -ГП у сироватці крові зворотно пов'язаний із масою тіла та відсотком жиру в організмі. $Zn\alpha_2$ -ГП пригнічується в жировій тканині (як підшкірній, так і вісцеральній) і в печінці у пацієнтів із ожирінням. Крім того, запалення, асоційоване з макрофагами, відіграє суттєву роль у зниженні регуляції $Zn\alpha_2$ -ГП у жировій тканині при ожирінні. Отже, багато дослідників допускають, що $Zn\alpha_2$ -ГП відіграє певну роль у патогенезі ожиріння [241, 441].

T. Mracek et al. допустили, що $Zn\alpha_2$ -ГП є одним із основних адипокінів, який причетний до сприйнятливості до ожиріння [422]. T. Mingyuan et al. показали, що низький рівень циркулюючого $Zn\alpha_2$ -ГП пов'язаний з інсулінорезистентністю [221].

Дослідження японських вчених продемонстрували, що $Zn\alpha_2$ -ГП може бути біомаркером субклінічного атеросклерозу у жінок [395]. Іншими авторами описано, що зростання концентрації $Zn\alpha_2$ -ГП у крові призводить до підвищення тону судин та відповідно артеріального тиску (АТ) [392, 399]. Доведено також, що $Zn\alpha_2$ -ГП секретується не тільки в жировій тканині, але й у різних органах людини, зокрема в печінці, молочній залозі, легенях та простаті [480].

Поодинокими залишаються дослідження щодо участі $Zn\alpha_2$ -ГП у патогенезі ХОЗЛ. Так, в одному із досліджень показано, що у хворих на ХОЗЛ, які є курцями, зростає рівень $Zn\alpha_2$ -ГП в індукованій мокроті. Автори допускають, що він може розглядатися як один із потенційних маркерів ХОЗЛ [406]. Деякі автори висловлюють думку, що $Zn\alpha_2$ -ГП є протизапальним адипокіном і може мати протективні властивості щодо легень [461].

Отже, дані щодо вмісту прозапальних цитокінів, адипокінів у крові при ХОЗЛ залежно від нутритивного статусу є контраверсійними і потребують подальшого вивчення.

Доведено, що однією із основних патофізіологічних ланок розвитку ХОЗЛ, як за стабільного його перебігу, так і при загостренні, є оксидативний стрес [39, 146, 310]. Оксидативний стрес у легенях у хворих на ХОЗЛ виникає внаслідок дії екзогенних оксидантів сигаретного диму і забруднення повітря всередині приміщень, а також за рахунок ендогенної генерації активних форм кисню запальними клітинами та клітинами легень. При ХОЗЛ спостерігається мітохондріальний окиснювальний стрес, а також зниження антиоксидантного захисту з інактивацією ряду антиоксидантних ферментів і фактора транскрипції Nrf2, який регулює кілька антиоксидантних генів [145, 270].

Відомо, що важливим компонентом механізму антиоксидантної

активності організму є цинк [124]. До теперішнього часу виявлена його присутність у 200 ферментах, які впливають на ріст, розвиток і розмноження, на обмін білків і вуглеводів та інші процеси, які пов'язані з дією як цинквмісних ферментів, так і ферментів, які активуються цинком [59].

У дослідженні, в яке було залучено 44 хворих на ХОЗЛ у стабільній фазі, встановлено вірогідне зниження рівня цинку у сироватці крові на тлі зменшення активності антиоксидантних ферментів [270].

У літературі також описані захисні властивості цинку проти дії кадмію, іонів металу, а також його вплив на імунну систему, а саме на фагоцитоз, включаючи моноцити, макрофаги і дендритні клітини. Доведено в експерименті на щурах, що при дефіциті цинку порушується фагоцитоз, а при його додаванні функції клітин відновлюються [475].

Цинк сприяє збільшенню активності металопротеїназ, які відіграють важливу роль у змінах позаклітинного матриксу і ремоделюванні дихальних шляхів, а також підсилює активність β_2 -адренорецепторів, що призводить до розслаблення гладеньких м'язів бронхів [428].

Також цинк входить до складу інсуліну та клітин острівкового апарату підшлункової залози, які локалізуються в секреторних гранулах. Отже, дефіцит цинку може негативно впливати на перебіг ЦД [31]. Встановлено також взаємозв'язок зменшення рівня цинку в різних біосубстратах із розвитком ожиріння, ЦД типу 2, гіпертонічної хвороби, ІХС та атеросклерозу [70]. Нечисленні дослідження присвячені вивченню ефективності використання препаратів цинку у хворих на ХОЗЛ [10, 124, 348]. Проведені попередні дослідження продемонстрували зниження концентрації цинку в сироватці крові хворих на ХОЗЛ залежно від тяжкості його перебігу [10, 85].

Експериментально встановлені антиоксидантні властивості цинку [124], а також спричинення на тлі його дефіциту запального процесу в легенях за інгаляції діоксиду нітрогену [93, 201].

Відомо про участь оксидативного стресу у розвитку МС/ ЦД типу 2 при збільшенні кількості активних форм кисню, пероксидного окислення ліпідів

на тлі зниження антиоксидантного захисту [311]. Окиснювальний стрес, спричинений курінням/ХОЗЛ може призводити до розвитку МС/ ЦД типу 2. І, навпаки, окиснювальний стрес, який виникає при МС/ЦД типу 2 може погіршувати перебіг ХОЗЛ шляхом активації запалення, що призводить до зниження терапевтичної відповіді на глюкокортикостероїди [230]. Отже, дослідження оксидативного стресу при поєднанні ХОЗЛ із ожирінням залишається актуальним.

Неспецифічними маркерами загострення ХОЗЛ вважаються СРБ, амілоїд А сироватки крові, прокальцитонін, копептін [393], зростання рівня яких може зумовлюватися наявними коморбідними станами. Відомо також, що СРБ є предиктором кардіоваскулярних подій, проте його зв'язок із зниженням функції легень не встановлений [176,192].

Останнім часом одним із потенційних легенево-специфічних показників вважається сурфактантний білок D. Достовірно підвищення його рівня у плазмі крові хворих на ХОЗЛ незалежно від статусу куріння свідчить, що СБД може розглядатись як специфічний маркер ураження респіраторної системи при цьому захворюванні [61].

Джерело СБД залишається невідомим. Конститутивно він виробляється в легенях, але збільшення генної експресії його може індукувати розвиток захворювання з пошкодженням легень, у т.ч. мікроорганізмами. Рівень СБД у сироватці крові істотно підвищується при алергічних захворюваннях, може бути додатковим маркером тяжкості перебігу алергічного бронхолегеневого аспергільозу, позалікарняної пневмонії, інтерстиційних захворювань легень у хворих на поліміозит, гострого пошкодження легень, ідіопатичного фіброзу легень. Окрім того, деякі цитокіни, зокрема фактор росту кератиноцитів, і глюкокортикоїди впливають на експресію гена СБД [244].

Як у хворих на ХОЗЛ, так і у здорових курців, спостерігається підвищення рівня СБД у плазмі крові порівняно з тими, хто ніколи не палив. Останнє дає змогу допустити патогенетичний вплив складових тютюнового диму на механізми формування патологічних змін при ХОЗЛ. Різниця між

показниками СБД у курців та экс-курців не є достовірною. Концентрація СБД при ХОЗЛ та у здорових осіб не залежить ані від віку, ані від стану ФЗД, ані від стажу паління [61].

Окрім цього, СБД генетично та фенотипово пов'язаний із ожирінням. У рамках датського популяційного дослідження по МС були виміряні рівень СБД у сироватці крові, ІМТ, маса тіла та окружність талії. Виявлена значна кореляція між СБД сироватки крові та ІМТ. Рівень СБД у сироватці крові був обернено пропорційно пов'язаний із масою тіла та окружністю талії у чоловіків та ІМТ у чоловіків і жінок. Високий рівень СБД спостерігався у худих осіб (ІМТ<20). Цікавим є те, що генетично модифіковані миші, позбавлені СБД, набирали масу тіла в надзвичайно швидкому темпі. Автори допустили, що низькі рівні системного СБД або повна його відсутність є фактором, що сприяє розвитку ожиріння [358]. Також встановлено, що СБД позитивно пов'язаний із чутливістю до інсуліну, у зв'язку з чим можна допустити, що зниження СБД асоційоване з порушенням впливу інсуліну при ЦД типу 2 [414].

У хворих на ХОЗЛ спостерігається також раннє формування ендотеліальної дисфункції (ЕД) в малому і великому колах кровообігу на тлі змін колаген-еластичного обміну в стінках судин внаслідок гіпоксемії, дії поллютантів сигаретного диму, гемодинамічного та оксидативного стресу, системного запалення, дисбалансу в системі «протеїнази – інгібітори протеїназ» [5]. Ендотелій інтими судин виконує бар'єрну, секреторну, гемостатичну, вазотонічну функції, відіграє важливу роль у процесах запалення і ремоделювання судинної стінки. ЕД може бути визначена як дисбаланс між релаксуючим і констрикторними чинниками, анти- і прокоагулянтними медіаторами, факторами росту та їх інгібіторами [19].

ЕД є одним із перших проявів судинних ускладнень при ХОЗЛ, які виявляються вже на ранніх стадіях захворювання, поглиблюють наростаючу дихальну недостатність, гіпоксемію і гіпоксію тканин. Доведений зв'язок бронхіальної обструкції та бронхіального запалення, що супроводжується збільшенням кількості нейтрофілів і макрофагів в рідині бронхо-

альвеолярного лаважу, проявляється зменшенням $ОФВ_1$ і системної запальної реакції із пошкодженням ендотелію. В останні роки ЕД приділяється серйозна увага, оскільки ЕД асоціюється з високим серцево-судинним ризиком [41].

ХОЗЛ та дефіцит маси тіла. Дефіцитом маси тіла при ХОЗЛ вважають зниження ІМТ нижче 21 кг/м^2 [460]. З низьким ІМТ пов'язаний вищий ризик смерті як у хворих, госпіталізованих з приводу загострення ХОЗЛ, так і за стабільного перебігу захворювання [386, 447]. Завдяки простоті у використанні і дешевизні для прогнозування ризику смерті при ХОЗЛ, в тому числі від респіраторних причин, був запропонований багатовимірний індекс BODE, що враховує ІМТ, ступінь обструкції дихальних шляхів (за об'ємом форсованого видиху за першу секунду), вираженість задишки (за шкалою MRC) і толерантність до фізичного навантаження (за тестом із 6-хвилинною ходьбою) [18, 232, 299].

Враховуючи, що саме низька маса скелетних м'язів незалежно враховується при прогнозуванні тяжкості перебігу ХОЗЛ, перевагу надають оцінці як жирової, так і м'язової маси [460]. Неінвазивна оцінка маси скелетних м'язів може бути здійснена за допомогою подвійної рентгенівської абсорбціометрії або біоелектричного імпедансу. При цьому безжирова маса, поділена на квадрат зросту, є індексом знежиреної маси і використовується як маркер маси скелетних м'язів. Встановлено, що безжирова маса є незалежним критерієм оцінки толерантності до фізичного навантаження при ХОЗЛ [292, 299].

Поширеність низької маси скелетних м'язів коливається від 20% (при легкій або помірній стадії ХОЗЛ) до 40% (при тяжкому ХОЗЛ) і 50% (у пацієнтів з гострою легеневою недостатністю) [386, 460]. Низький індекс безжирової маси встановлений у 30% хворих на ХОЗЛ і тільки у 10% колишніх курців або тих, що продовжують курити, без наявного ХОЗЛ [320, 386]. В іншому дослідженні при ХОЗЛ виявлена нижча м'язова маса порівняно з колишніми курцями і з тими, які ніколи не курили [299].

Кахексія визначається як багатofакторний синдром, що

характеризується істотною втратою маси тіла, жиру і м'язової маси через основне захворювання. Зазвичай, це пов'язано з інтенсифікацією процесів катаболізму, що не може бути усуненим лише за допомогою нутрітивної підтримки. Біля 10-40% пацієнтів із хронічною патологією (ХОЗЛ, рак, ВІЛ-інфекція, серцева недостатність, ниркова недостатність, печінкова недостатність та ін.) страждають від кахексії, особливо люди літнього віку, у яких поширеними є саркопенія, недоїдання і нерухомість. Важливим є визнання кахексії незалежним предиктором смертності, ефективності лікування, а також якості життя за різних патологічних станів.

Допускають, що важливу роль у патогенезі кахексії, яка розвивається при ХОЗЛ, відіграє запалення. Прозапальні цитокіни (ІЛ-1, ІЛ-6 та фактор некрозу пухлин- α) індукують розпад міофібрил шляхом активації убіквітину за NF- κ B-залежним та NF- κ B-незалежним механізмами [331]. Зменшення м'язової маси, окрім системного запалення, відбувається також внаслідок пригнічення анаболічних процесів, опосередкованих інсуліноподібним фактором росту-1, андрогенами і проліферацією сателітних клітин на тлі підсилення процесів катаболізму, а саме апоптозу, автофагії, мітохондріальної дисфункції. Цитокін-опосередковане вивільнення кортизолу та адренергічних гормонів можуть також призвести до збільшення окислення жирів, інсулінорезистентності, гіперметаболізму, анемії, атрофії м'язів і втоми. Гіперкатаболічний стан підсилюється парадоксальним зниженням апетиту, пов'язаним із болями, шлунково-кишковою обструкцією, нудотою, втомою та депресією [331].

Літні люди є особливо вразливими до зниження маси тіла, навіть на ранніх стадіях ХОЗЛ, особливо на тлі супутніх захворювань, обмеженої рухливості, зменшеного харчування, низького рівня інсуліноподібного фактора росту-1 і тестостерону та низької м'язової маси. Крім того, вони частіше страждають від наслідків неналежного догляду, слабкої реакції на лікування у порівнянні з особами нелітнього віку [116, 331]. Вважається, що недостатнє споживання їжі не відіграє істотної ролі в розвитку кахексії [460].

Важливіше значення має підвищення основного обміну, причиною якого може бути збільшення споживання кисню дихальними м'язами внаслідок інтенсивнішого дихання [274]. Серед причин високого споживання кисню обговорюється роль системного запалення, гіпоксії, деяких лікарських препаратів (зокрема, β_2 -агоністів), які часто приймають хворі на ХОЗЛ [6, 386].

ХОЗЛ є захворюванням, яке переважно уражає людей літнього віку. Зменшення скелетної м'язової маси зазвичай відбувається також у пізньому віці. Нещодавно було показано, що ХОЗЛ є синдромом прискореного старіння легень, а пов'язаний із ним дефіцит маси тіла потребує подальшого дослідження [285].

За іншими даними, тяжке ХОЗЛ і старіння є незалежними чинниками, які, ймовірно, за одночасного впливу призводять до дефіциту маси тіла [110]. Крім того, хворі на ХОЗЛ є фізично менш активними, що спричиняє виникнення адаптивних змін у скелетних м'язах [263] зі зменшенням їх маси, у т.ч. внаслідок застосування глюкокортикостероїдів та гіпоксії [375]. Киснева підтримка у пацієнтів із тяжким ХОЗЛ призводить до збільшення толерантності до фізичного навантаження. Проте, жодного прямого зв'язку між гіпоксією і дефіцитом маси тіла при ХОЗЛ не виявлено [386].

За наявності ХОЗЛ навіть у клінічно стабільному стані часто спостерігається субклінічне системне запалення [300], що супроводжується істотним впливом прозапальних цитокінів на метаболізм скелетних м'язів, зокрема на їх регенерацію. Існують непрямі докази зв'язку між системним запаленням і атрофією м'язів [460]. Однак теорія щодо ролі системного запалення у розвитку прискореної втрати безжирової маси при ХОЗЛ не знайшла свого підтвердження [386, 460]. Зважаючи на те, що тільки у одного хворого на ХОЗЛ із чотирьох розвивається кахексія, слід розглядати ймовірність впливу інших факторів на розвиток кахексії, зокрема поліморфізму генів, які відповідають за запалення [460].

1.2 Сучасні уявлення про роль генів ADRB2, NR3C1 та MDR1 у розвитку хронічного обструктивного захворювання легень, ожиріння та деякі аспекти фармакогенетики при зазначеній патології

ХОЗЛ є складною гетерогенною хворобою, основу розвитку якої складають генетична схильність та екологічні чинники [11, 52, 146, 254]. Доведена клінічна і функціональна гетерогенність хворих на ХОЗЛ за вираженістю симптомів, частотою і типом загострень, функцією легень, структурними змінами, місцевим і системним запаленням, а також за відповіддю на терапію [51].

ХОЗЛ розвивається тільки у 20% курців, що зумовлено, насамперед, генетичною схильністю до захворювання. На сьогоднішній день активно вивчається роль генів-кандидатів у розвитку ХОЗЛ. Зокрема, у двох мета-аналізах встановлена роль генів, що кодують синтез ФНП α , ТФР β_1 , глутатіон-S-трансферази P $_1$ і M $_1$, і супероксиддисмутази 3 [319]. M.S.M. Issac et al. досліджували участь при зазначеній патології поліморфізму генів сурфактантного білка D rs2243639, IL-1 β rs16944 та IL-1RN rs2234663 [284]. Чітко встановлена роль дефіциту α_1 -антитрипсину у розвитку емфіземи легень і ХОЗЛ [60, 92].

Роль поліморфізму генів β_2 -адренорецепторів у розвитку ХОЗЛ та супутнього ожиріння. В останні роки приділяється увага вивченню ролі симпатичної нервової системи та поліморфізму генів β_2 - і β_3 -адренорецепторів у розвитку АГ, МС, ЦД, ожиріння, бронхіальної астми (БА) та ХОЗЛ, однак результати досліджень протирічать одне одному.

Фізіологічна відповідь β_2 -адренорецепторів (β_2 -АР) на різні ендогенні та екзогенні ліганди мають істотні індивідуальні та міжнаціональні відмінності, які, ймовірно, зумовлені генетичною мінливістю цих рецепторів у людини [246].

При збудженні β_2 -АР, який кодується геном ADRB2, забезпечується «гальмівний» ефект, що виражається в розширенні судин (коронарних,

скелетних м'язів), розслабленні гладких м'язів дихальних шляхів [431]. У печінці відбувається глікогеноліз і вихід глюкози в кров, у скелетних м'язах розпад глікогену також підсилюється, що супроводжується активацією катаболізму. Важливим інгібітором катехоламінів, які, як відомо, стимулюють ліполіз, є інсулін, що зменшує β_2 -ефекти адреналіну та активізує α_2 -АР в адипоцитах [431].

β_2 -АР представлені на мембранах багатьох клітин гладких м'язів, зокрема, цей тип рецепторів переважає на гладких м'язах бронхіол і артеріях скелетних м'язів [151, 431]. β_2 -АР експресуються прозапальними клітинами (лімфоцитами, опасистими клітинами, макрофагами, еозинофілами, нейтрофілами). Їх стимуляція супроводжується реалізацією протизапальних ефектів [51].

β_2 -АР людини кодується геном *intronless*, який був клонований Kobilka et al. у 1987 році. Зазначений ген розташований у хромосомі 5q31-32 і складається з одного екзона, 2015 нуклеотидів, кодує 413 амінокислот. Встановлено 9 різних генетичних поліморфізмів β_2 -АР. Однак, тільки чотири з них змінювали залишки амінокислот (Arg16Gly, Gln27Glu, Val34Met і Thr164Phe) [246, 456].

ADRB2 ген був виділений в декількох популяціях. При цьому ідентифіковано більше 80 поліморфізмів, з яких 45 одиничних нуклеотидних поліморфізмів (SNP) і два поліморфізми вставка/видалення [456].

З нуклеотидних поліморфізмів гена ADRB2 найважливішими є гаплотипи з функціонально значущими замінами в 16 і 27 кодонах: Gly16Arg (rs1042713) і Glu27Gln (rs1042714) відповідно [151], які були добре вивчені у фармакогенетиці БА [209, 456].

Роль поліморфізмів β_2 -АР у розвитку таких захворювань як БА та ХОЗЛ активно вивчалася, проте результати проведених досліджень суперечливі.

У трьох мета-аналізах двох загальних несинонімічних SNPs в ADRB2 прийшли до висновку, що ці поліморфізми не пов'язані з діагнозом БА, проте аллель Gly16 був пов'язаний із нічною та тяжкою БА [456].

Метааналіз даних, отриманих у 28-ми різних дослідженнях щодо зв'язку поліморфізмів гена β_2 -АР і БА теж продемонстрував, що поліморфізм Gly16Arg не пов'язаний зі схильністю до БА та бронхіальної гіперчутливості в цілому. Однак, була показана жорстка асоціація варіанта 16Gly з ризиком розвитку нічної форми БА (OR = 2,20; 95% CI, 1,56-3,11 для гетерозигот; OR = 5,15; 95% CI, 2,44-10,84 для гомозигот Gly16Gly) і тяжкої форми БА (OR = 1,42; 95% CI, 1,04-1,94 для гетерозигот; OR = 2,84; 95% CI, 1,62-4,96 для гомозигот Gly16Gly) [151].

A.C. Z. de Paiva et al. встановили, що поліморфізм Arg16Gly і Gln27Glu в ADRB2 гена був пов'язаний з наявністю астми та її тяжкістю [137].

Варто звернути увагу на те, що зазначені варіанти гена не впливають на активність рецепторів, їх конформацію, рівень експресії, але мають істотний вплив на механізм природної функціональної десенситизації рецептора. Так, генотип Arg16Gln27 зумовлює велику чутливість до індукованої десенситизації рецептора як ендогенними (катехоламіни), так і екзогенними агоністами. Встановлено, що ізоформи Gly16 посилюють агоніст-стимульовану регуляцію β_2 -АР, в той час як варіант Glu27 не регулює експресію цього рецептора [151].

Обидва Arg16Gly і Gln27Glu поліморфізми розташовані в позаклітинному N-кінці β_2 -АР гена. Попередні дослідження показали, що Glu27 поліморфізм стійкий до дії агоністів [246].

У дослідженні випадок-контроль (190 пацієнтів з ХОЗЛ і 172 здорових осіб) виявили, що аллель Gly16 більш поширений серед хворих, ніж серед здорових осіб [362]. Асоціація Gly16 з ХОЗЛ відзначена також в інших дослідженнях [200,360]. Встановлений зв'язок між варіантами ADRB2 і зниженням функції легень при ХОЗЛ [390].

Negab et al. повідомляють, що у популяції єгиптян +79 C/G поліморфізм β_2 -АР та його гаплотипи можуть бути залучені в патогенез ХОЗЛ [249].

Проте, за даними Л.М. Огородової та ін., не виявлено суттєвих відмінностей в експресії гена β_2 -АР серед хворих на ХОЗЛ як за наявності, так

і за відсутності гіперреактивності бронхів [51].

Результати американських вчених продемонстрували, що поліморфізм β_2 -адренергічних рецепторів не корелював із тяжкістю захворювання та функцією легень. Не було статистично значущих відмінностей між об'єктивними клінічними даними та ADRB2 поліморфізмом [335].

Дослідження M. Thomsen et al. не змогло відтворити будь-яких із попередньо знайдених позитивних асоціацій Gly16Arg і Gln27Glu при ХОЗЛ. Однак, відповідно до попередніх повідомлень про взаємозв'язок між ADRB2 та ХОЗЛ, виявили асоціацію між зниженням функції легень, ризиком розвитку ХОЗЛ та рідкісним Thr164Ile генотипом [152].

Відомо, що пролонговані β_2 -агоністи широко використовуються як бронхолітики для лікування ХОЗЛ та БА [11, 52, 254, 255], є досить ефективними, оскільки більшість людей дають відповідь на ці препарати. Однак, є невелика підгрупа пацієнтів, які зазнають змін у відповіді на ці препарати, що може бути частково опосередковано фармакогенетичними ефектами (через генетичну мінливість) при астмі та ХОЗЛ [269, 449].

Фармакогенетичні дослідження показали, що поліморфізм β_2 -АР модифікує бронхолітичну відповідь на регулярне використання β_2 -агоністів короткої та тривалої дії. Особи, гомозиготні по гліцину (Gly) в кодоні 16 ADRB2 гена, виявляли кращу бронходилатацію при регулярному лікуванні альбутеролом і сальметеролом [456].

Дослідження, проведені серед корейського населення, показали, що у хворих на БА з гомозиготним Arg/Arg генотипом відзначається істотніша відповідь на коротко діючі β_2 -агоністи [212].

Ряд досліджень показали, що гомозиготи за Arg16 швидше відповідають (більш швидко реагують і збільшується ОФВ₁) на альбутерол порівняно з гомозиготою Gly16 і гетерозиготою [456], що може підвищувати щільність рецептора на поверхні клітин і змінювати відповідь на проведену терапію [51].

Великомасштабні дослідження щодо застосування пролонгованих β_2 -агоністів при астмі не підтвердили їх ефективність за наявності Arg16Arg або

Arg16Gly генотипу, хоча виявлено, що може втрачатися бронхопротекторна відповідь на метахолін при Arg16 гомозиготі у хворих, які отримували пролонговані β_2 -агоністи [153, 150, 208, 213, 419, 452].

У деяких дослідженнях не встановлено відмінності бронхолітичної відповіді на швидкодіючі β_2 -агоністи і пролонговані β_2 -агоністи залежно від генетичного поліморфізму ADRB2. Водночас були продемонстровані етнічні відмінності в осіб і різними генотипами ADRB2 [212, 361].

Встановлено, що генотип ADRB2 Arg16Gly істотно змінює рівень контролю астми (швидше усуваються симптоми, поліпшуються функція легень та якість життя у пацієнтів, які регулярно лікувалися комбінацією інгаляційних глюкокортикостероїдів (ІГКС) (будесонід) і пролонгованих β_2 -агоністів (формотерол)). Результати даного дослідження показали, що пацієнти з генотипом Arg/Arg отримували більший ефект від регулярного використання комбінованого лікування ІГКС та пролонгованими β_2 -агоністами, ніж пацієнти з Arg/Gly або Gly/Gly генотипами [212].

Роль ADRB2 поліморфізмів у відповіді на лікування пролонгованими β_2 -агоністами при ХОЗЛ ще менше вивчені. У дослідженні E.R. Bleesker et al. [109] не визначено ефект Arg16Gly генотипу щодо реакції на лікування даними препаратами. Невеликі короткострокові, ретроспективні дослідження показали суперечливі наслідки ADRB2 поліморфізмів при гострій бронхолітичній відповіді на інгаляційні бронходилататори [136, 148, 149, 245, 302, 361].

Однак, існує підгрупа пацієнтів із ХОЗЛ, у яких застосування пролонгованих β_2 -агоністів окремо або в комбінації з ІГКС є більш ефективним [213].

У двох великих незалежних фармакогенетичних дослідженнях у пацієнтів із помірним та дуже тяжким ХОЗЛ терапевтична відповідь і переносимість тривалого лікування тільки формотеролом або в комбінації з будесонідом не змінювалася залежно від ADRB2 Gly16Arg генотипу [109].

Однорічне випробування профілактики загострень тіотропіумом (РОЕТ-

COPD) порівнювали із сальмотеролом у 7376 пацієнтів із помірним та дуже тяжким ХОЗЛ, що дало можливість оцінити в досить великій вибірці, чи існує диференційована відповідь на лікування сальметеролом порівняно з тіотропіумом у Arg16 гомозиготних пацієнтів [443]. Дослідники очікували, що модуляція відповіді на лікування буде в групі сальметеролу. Встановлено, що у пацієнтів із гомозиготним Arg16Arg генотипом, які отримували сальметерол, результати лікування загострень були значно кращими, ніж у пацієнтів з Arg16Gly або Gly16Gly генотипом. Не встановлено зв'язку між генотипом ADRB2 та ефективністю тіотропіуму. Відповідно, тіотропіум та салметерол були однаково ефективними у запобіганні загострень у пацієнтів із гомозиготним Arg16Arg генотипом. ADRB2 поліморфізм 27 не впливав на клінічну відповідь, а також на безпеку та смертність пацієнтів.

Іншими дослідниками показано істотний вплив Arg16Arg генотипу на зниження частоти загострень при лікуванні сальметеролом, незалежно чи в поєднанні з ІГКС [209]. Встановлено, що Arg16Arg генотип пов'язаний із зменшенням відповіді на лікування пролонгованими β_2 -агоністами у хворих на БА [150].

Недостатньо даних, що висвітлюють ADRB2 поліморфізм і диференційовану відповідь на пролонговані β_2 -агоністи при ХОЗЛ. Водночас існує мало доказів асоціації між Arg16Gly генотипом та відповіддю на лікування пролонгованими β_2 -агоністами [100,109,302]. Однак у дослідженні E.R. Bleeker et al. [109], яке ґрунтується на ретроспективних даних двох окремих випробувань у пацієнтів із ХОЗЛ щодо клінічної відповіді на пролонговані β_2 -агоністи (формотерол), або самостійно, або в поєднанні з ІГКС, в якому брала участь велика група пацієнтів (2866 осіб), не виявлено залежності від Arg16Gly генотипу. Можливим поясненням відмінностей у дослідженнях E.R. Bleeker et al. [109], S.I. Rennard et al. [226], D.P. Tashkin et al. [225] були відмінності у розмірі вибірки та дизайну досліджень. Можна допустити, що ефект генотипу Arg16Arg менш виражений у підгрупі ХОЗЛ із тяжким перебігом та високим ризиком несприятливих результатів, а також

пов'язаний із супутнім призначенням препаратів, зокрема ІКС. Точний механізм, за допомогою якого за наявності генотипу Arg16Arg поліпшуються результати лікування сальметеролом загострень у хворих на ХОЗЛ, залишається нез'ясованим. Експериментальні дослідження на гладком'язових клітинах дихальних шляхів людини дозволили допустити вищу стійкість рецепторів щодо тривалого впливу агоністів за наявності ADRB2 Arg16 аллеля, ніж за наявності ADRB2 Gly16 аллеля [278].

S.B. Liggett et al. продемонстрували, що, як у клітинах тварин *ex vivo*, так і у клітинах гладких м'язів людини з Gly в 16 позиції ADRB2 спостерігалось істотніше зменшення поверхневих рецепторів клітин після впливу ізопротеренолу, ніж у клітинах з Arg поліморфізмом [296].

Дослідження K.F. Rabe et al. [209] було повністю зосереджене тільки на загостренні ХОЗЛ. При цьому функція зовнішнього дихання не оцінювалась, оскільки тривалий прийом бронходилататорів, на думку авторів, запобігає загостренню і не обов'язково виявляє вплив на функцію легень. Зазначене дослідження показало наявність генспецифічних відмінностей реакції на терапію. Так, пацієнти з Arg16Arg генотипом мали кращі результати лікування загострень ХОЗЛ сальметеролом, ніж пацієнти з Arg16Gly або Gly16Gly генотипом. А виявлена потенційна роль ІКС у модуляції відповіді на лікування пролонгованими β_2 -агоністами потребує подальших проспективних клінічних випробувань.

Ожиріння має багатофакторний фенотип, який визначається генетичними та негенетичними факторами, включаючи навколишнє середовище і спосіб життя [431].

Відомо, що катехоламіни відіграють важливу роль у енергообміні та ліполізі. Зв'язуючись з β_2 -АР, вони стимулюють ліполіз, що призводить до втрати маси тіла. Можливо, що заміна Arg16 (основної амінокислоти) на Gly (нейтральну амінокислоту) впливає на зв'язування катехоламінів із β_2 -АР, запобігаючи розщепленню жирів. Катехоламіни стимулюють ліполіз підшкірних адипоцитів, що може запобігати ожирінню, обмеженню

мобілізації ліпідів і накопиченню жиру [125].

Дослідники стали все більше цікавитися зв'язком між геном β_2 -АР і ожирінням [246]. Gln27Glu поліморфізм у гені β_2 -АР вважається важливим фактором, що сприяє ожирінню. Загальною мутацією є заміщення амінокислоти в позаклітинному домені рецептора Gln27Glu. Це змінює позаклітинну частину β_2 -АР з можливою функціональною модифікацією [431].

Gln27Glu кодується загальним несинонімічним поліморфізмом (rs1042714) у гені β_2 -АР. Розрахункова частота ізоформи Glu складає 24,6% - серед білих, 18,7% - серед чорношкірих, і 9% - серед китайців. У попередніх дослідженнях доведено, що ізоформи Glu27 регулюють експресію β_2 -АР [456].

При дослідженні асоціації Gln27Glu варіанта β_2 -АР гена із ЦД типу 2, ожирінням та АГ одержані нейтральні, позитивні та суперечливі результати в різних популяціях. Так, у дослідженні випадок-контроль (7808 осіб середнього віку білої раси) не виявлено жодної асоціації з ожирінням, артеріальною гіпертензією та ЦД типу 2 [456].

Дослідження за участі різних етнічних груп показали його взаємозв'язок із ожирінням, інсулінорезистентністю і дисліпідемією [217, 411]. Водночас, результати дослідження інших популяцій суперечили попереднім даним. У деяких дослідженнях описані гендерні відмінності [252, 312].

М.Н. Daghestani et al. продемонстрували, що 27Glu аллель у Glu27Gln поліморфізмі β_2 -АР значною мірою пов'язана з підвищенням рівня тригліцеролів у крові. Було встановлено, що частота аллельного Gln27Glu генотипу несуттєво підвищувалась у осіб обох статей із надмірною масою тіла та ожирінням. Проте, гомозиготи Glu27 мали суттєво більший ІМТ, обвід талії та стегон, істотно вищу концентрацію тригліцеролів, лептину та інсуліну порівняно з гомозиготним Gln27 генотипом [431].

У осіб з довгостроковим переїданням, які мали Gln27Gln поліморфізм, встановили швидший набір маси тіла і підшкірне відкладання жиру, а також істотніше збільшення інсулінорезистентності, ніж у осіб із Glu27Glu/Gln27Glu

генотипом [383].

В іншому дослідженні було продемонстровано, що у населення Тонга rs34623097-алель SNP β_2 -АР тісно пов'язана із підвищенням рівня тригліцеролів у сироватці крові незалежно від ІМТ [135].

В одному з популяційних досліджень виявили, що Gly163Arg16 і Glu273Gln27 поліморфізми асоційовані з МС у чоловіків [432].

В експериментах, проведених *in vitro* та *in vivo*, встановлено, що резистентність катехоламінів, обмежена β_2 -блокаторами, може бути пов'язана зі зменшенням числа і/або функції β_2 -АР. Це означає, що заміна у структурі β_2 -АР однієї амінокислоти сприятиме стійкості катехоламінів і, отже, вестиме до розвитку надмірної маси тіла та ожиріння [125].

З іншого боку, було продемонстровано, що носії Gly 16 є чутливішими до β_2 -агоністів без будь-яких змін в експресії β_2 -АР в адипоцитах, що призвело до поліпшення функції β_2 -АР [246].

У дослідженні, в якому брали участь особи із Саудівської Аравії, показано, що при наявності Gln/Glu поліморфізму в положенні 27 в β_2 -АР відбуваються зміни показників ліпідного профілю, рівнів інсуліну та лептину при надлишковій масі тіла/ожирінні. Однак, не виявлено ніяких відмінностей у генотипі або частоті алелів Gln і Glu при нормальній масі тіла, надмірній масі тіла та ожирінні [125]. У дослідженні населення островів Тихого океану, віднесеного до метааналізу, 27Glu був пов'язаний із ожирінням, але асоціація не була статистично значущою [97].

Асоціація поліморфізму β_2 -АР з ожирінням зареєстрована в багатьох епідеміологічних дослідженнях, але результати також є дисонансними [308].

У великій расовооднорідній популяції чоловіків африканського походження з високим поширенням ожиріння і гіпертонії не показано значимого або послідовного взаємозв'язку між Arg16Gly та Gln27Glu варіаціями та фенотипами, пов'язаними із ожирінням та АГ [108].

В іншому дослідженні було показано асоціацію ADRB2 Arg16Gly-Gln27Glu гаплотипів зі структурою тіла та незалежну асоціацію з обміном

глюкози. Дослідники допустили, що ADRB2 гаплотипи можуть опосередковано впливати на толерантність до глюкози, чутливість до інсуліну, і, можливо, на ризик розвитку ЦД типу 2 при ожирінні у жінок у постменопаузі [370].

Однак, в іншому дослідженні «випадок-контроль» (400 осіб без ожиріння ($IMT < 27 \text{ кг/м}^2$) та 108 осіб із ожирінням ($IMT \geq 27 \text{ кг/м}^2$)), частота варіанта Glu27 була вищою при ЦД типу 2, ніж за його відсутності [456].

В одному з досліджень було продемонстровано можливість зниження рівня глюкози при зниженні ІМТ, обводу талії, і співвідношення ОТ/ОС в осіб із Arg/Arg генотипом, що не відбувалося за наявності Arg/Gly і Gly/Gly генотипу. Отже, у цієї категорії людей можливий розвиток гіперглікемії і ЦД, незалежно від того, чи вони мають нормальну масу тіла, надмірну масу тіла або ожиріння [125].

Роль MDR-1 гена у розвитку ХОЗЛ та супутнього ожиріння. Відомо, що транспортери ліків модулюють всмоктування, розподіл і виведення препаратів, контролюючи потрапляння і відтік ліків у клітинах. Збільшується кількість досліджень генетичного поліморфізму транспортерів, що може впливати на диспозицію медикаментів, ефективність препаратів та їх безпеку. Ген ABCB1 (Multidrug resistance-1 (MDR-1)) кодує Р-глікопротеїн (Р-ГП), який транспортує багато важливих препаратів із клітин. ABCB1 поліморфний і деякі його аллельні варіанти виявляють етнозалежність. Розподіл SNP С3435Т ABCB1 у багатьох популяціях спостерігається з високою частотою (20-60%) [103,251]. Функціональний вплив поліморфізму С3435Т на фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості Р-глікопротеїну не встановлений [303]. Ген MDR-1 локалізований на хромосомі 7 (7q21.1) [17]. Р-ГП експресується переважно в тих органах і тканинах, на які впливають токсичні або потенційно токсичні для організму речовини та їх продукти: наднирниках, кишечнику, печінці, нирках, мозку, клітинах крові [16], та бере участь в активному транспорті лікарських засобів – дигоксину, лопераміду, аторвастатину, блокаторів повільних кальцієвих каналів, нортриптиліну, циклоспорину,

інгібіторів протонної помпи, антиконвульсантів, цитостатиків та ін.

Ген MDR-1 складається з 28 екзонів у діапазоні розмірів від 49 до 209 пар основ кодування мРНК. Поліморфізм MDR-1 гена був вперше описаний S.Hoffmeyer et al. [240], які встановили кореляцію між експресією Р-ГП у нижніх відділах кишечника і поліморфізмом в екзоні 26.

Встановлено, що лише поліморфізм С3435Т асоційований із рівнем експресії Р-ГП і ця залежність має градієнтний характер: для С/С-гомозигот характерним є високий, для Т/Т-гомозигот – низький, а для гетерозигот С/Т – проміжний рівень експресії Р-ГП [74].

На даний час в екзоні АВСВ1 виявлено до 50 одонуклеотидних замін та поліморфізмів вставки/видалення, більшість з яких є «мовчазними» (синонімними) мутаціями або розміщені в інтронних ділянках і не продукують змін в амінокислотній послідовності [134].

При гомозиготності за Т-аллелем істотно знижувався рівень експресії Р-ГП у порівнянні з гомозиготами за С-аллелем [316].

Для різних популяцій було показано, що концентрація лікарських препаратів у клітині залежить від рівня експресії Р-ГП: чим вище експресія активного транспортера, тим швидше виводяться субстрат або його метаболіти з клітини і тим швидше знижується їх концентрація, а поліморфізм 3435С/Т гена MDR-1, впливаючи на експресію Р-ГП, призводить до прояву токсичної дії при застосуванні терапевтичних доз препаратів у носіїв генотипу ТТ.

Для слов'янської популяції представлені результати дослідження асоціації генетичного поліморфізму С3435Т гена MDR-1 із концентрацією в крові та ефективними дозами карбамазепіну у хворих на епілепсію: у гомозиготних за аллелем Т поліморфізму С3435Т пацієнтів виявлено вищу пікову концентрацію карбамазепіну в крові, ніж у гомозиготних за аллелем С. Носії гетерозиготного генотипу мали проміжне середнє значення пікової концентрації препарату в крові [74]. Г.В.Раменская и др. [77] провели дослідження поліморфного маркера С3435Т гена MDR-1 і фармакокінетичне

дослідження маркерного препарату домперидону у здорових добровольців московської популяції з етнічної групи росіян. Було показано, що активність Р-ГП найнижча в осіб з ТТ-генотипом, трохи вища в осіб із СТ-генотипом і найвища в осіб з генотипом СС (ТТ<СТ<СС).

В Україні під керівництвом Н.Г. Горovenko були проведені дослідження щодо виявлення розподілу частот генотипів серед населення. Однонуклеотидну заміну С3435Т гена MDR-1 у населення України виявлено з такою частотою: С/С – 22,37%, С/Т – 50,88% та Т/Т – 26,75% [34].

Вивчалися також роль Р-ГП та поліморфізму MDR-1 гена у хворих із захворюваннями легень, зокрема з ХОЗЛ. Встановлено, що Р-ГП відіграє важливу роль у боротьбі з токсичними ефектами куріння та у видаленні метаболітів оксидативного стресу [117, 330, 350].

Так, у дослідженні турецьких вчених встановлено, що С/Т поліморфізм гена MDR-1 може бути основним генетичним чинником ризику розвитку БА через дисбаланс оксидантно-протиоксидантної системи, що призводить до збільшення оксидативного стресу [229].

M. Piquette-Miller et al. [193] та G. Gümüş-Akay et al. [250] спостерігали зниження експресії та активності Р-ГП при запаленні. Також було показано, що ген MDR-1 відіграє роль у клітинній регенерації [101].

У дослідженні, проведеному M. Van der Deen et al. [203], окрім захисного ефекту Р-ГП проти оксидативного стресу, було встановлено зниження рівня білків Р-ГП в епітелії бронхів у хворих на ХОЗЛ. Також було встановлено зменшення вмісту прозапальних цитокінів, які транспортуються із клітини Р-глікопротеїном [283].

Тканини з бар'єрною функцією (паренхіма легень і трахеобронхіальний епітелій) мають високу транскрипційну активність для багатьох транспортерів. У легенях людини Р-ГП експресується на апікальному боці вільчастого епітелію або миготливого епітелію збірних трубок, на апікальній та бічних поверхнях серозних клітин бронхіальних залоз. При вивченні ролі Р-ГП у транспорті сполук у дихальних шляхах було показано, що епітеліальні

клітини трахеї та великих бронхів переважно містять Р-ГП, проте на рівні дрібних бронхів він був або зовсім відсутнім або розміщувався осередками. Р-ГП був також виявлений в бічних мембранах слизової оболонки носових ходів. На епітелії I типу Р-ГП знаходився на боці просвіту, а в ізоляті свіжих клітин II типу бракувало Р-ГП. Пневмоцити не містили Р-ГП, проте деяка його кількість візуалізувалася в ендотеліальних клітинах кровоносних судин. Альвеолярні макрофаги і макрофаги моноцитів крові містили змінену кількість Р-ГП. Передбачається, що апікальна експресія епітелію Р-ГП має важливе значення для транспортування сполук з інтерстицію в просвіт [316].

Результати досліджень деяких авторів свідчать, що при ХОЗЛ найчастіше виявлялися СТ і ТТ генотипи MDR-1 гена. При генотипуванні MDR-1 3435C/T поліморфізму у 41 хворого на ХОЗЛ та контрольної групи О.Т. Dogan et al. [237] також встановили, що пацієнти з ХОЗЛ найчастіше були гомозиготними і гетерозиготними за MDR1 C3435T поліморфізмом. Частота Т-аллеля була істотно вищою у пацієнтів із ХОЗЛ порівняно зі здоровими особами (52% і 19% відповідно). Передбачається, що MDR-1 може відігравати роль у розвитку ХОЗЛ через механізми детоксикації та запалення.

В іншому дослідженні виявили статистично значущу різницю частоти генотипів гена MDR-1 між групами обстежених. Зокрема, встановлено, що ТТ генотип гена MDR-1 виявлявся набагато частіше у пацієнтів із ХОЗЛ. Це пояснюється тим, що збільшення частоти Т-аллеля гена MDR-1 у цих хворих може призвести до більшого впливу оксидативного стресу, який, у свою чергу, спричинятиме розвиток ХОЗЛ. Отже, С/Т поліморфізм MDR-1 гена може зумовлювати генетичну схильність до розвитку ХОЗЛ [315].

При генотипуванні поліморфізму MDR1 C1236T в екзоні 12 зразків 100 здорових осіб турецької популяції виявили такий розподіл генотипу цього одиничного поліморфізму: СС - 20,0%, СТ - 51,0%, ТТ - 29,0%. Дослідження розподілу MDR-1 C1236T генотипу серед турецького населення виявила істотну відмінність у частоті в порівнянні з іншими групами населення, в тому числі французької, німецької, китайської популяцій та індіанців [250].

Аналіз даних експериментальних та клінічних досліджень, який провели сербські вчені, дозволив допустити, що MDR-1 може відігравати роль у розвитку ХОЗЛ через деякі запальні і детоксикаційні механізми [316].

Роль поліморфізму гена глюкокортикостероїдних рецепторів у розвитку ХОЗЛ та супутнього ожиріння. Відомо, що глюкокортикоїди – це стероїдні гормони, які регулюються циркадними та стрес-зв'язаними чинниками для підтримання різних метаболічних та гомеостатичних функцій, які необхідні для життя. Синтетичні глюкокортикостероїди широко застосовуються при багатьох захворюваннях, зокрема у хворих на БА та ХОЗЛ. Дослідження, проведені в останні кілька років, дозволили більш детально встановити складні процеси сигналізації глюкокортикостероїдів, що сприяло поліпшенню терапевтичної стратегії. Глюкокортикостероїди впливають на глюкокортикостероїдні рецептори (ГР), які присутні майже в кожній тканині людського організму у складі суперсімейства ядерних рецепторів [288].

Відомо, що глюкокортикостероїди є найбільш потужними протизапальними препаратами. Клінічні дослідження показали, що від 5% до 10% пацієнтів із БА, і до 35% хворих із тяжким перебігом захворювання, демонструють недостатню відповідь на лікування. Багато випадків глюкокортикостероїдної резистентності можуть бути пов'язані з мутаціями або поліморфізмом гена глюкокортикостероїдного рецептора (NR3C1). Чотири з цих мутацій є міссенс-мутаціями (D641V, G679S, V729I і I747M), які призводять до зниження спорідненості до глюкокортикостероїдів і порушення здатності активувати транскрипцію генів [170].

Ген глюкокортикостероїдного рецептора NR3C1 (nuclear receptor subfamily 3, group C, class 1) представлений у геномі людини єдиною копією, яка розташована у локусі 5q31ю3 (довге плече 5-ої хромосоми, 3-тя ділянка, 1-ша смуга, 3-тя субсмуга). Довжина гена складає 157581 пар основ, містить дев'ять екзонів, які кодують послідовність із 777 амінокислотних залишків [161].

Експресія гена NR3C1 знаходиться під контролем декількох альтернативних перших екзонів (за різними даними від семи до дев'яти), які передують CpG послідовності (ділянка промотора) [445, 446].

В інтронах між цими альтернативними екзонами локалізовані сім тканиноспецифічних промоторів, які дозволяють використовувати різні механізми генетичного контролю експресії гена в органах і тканинах [446]. Метилування альтернативних екзонів і промоторів є епігенетичним механізмом регуляції активності гена [445].

Відомо, що генетичний поліморфізм регуляторних ділянок пов'язаний із розвитком депресивних розладів [166].

Встановлено, що у крові ГКС взаємодіють з кортикостероїд-зв'язуючим білком, а їх рівень піддається пульсовим коливанням впродовж доби. Водночас проникнення ГКС через гематоенцефалічний бар'єр регулюється Р-глікопротеїном [354].

Рецептор ГКС може функціонувати як чинник транскрипції, який зв'язується з глюкокортикостероїд-чутливими ділянками ДНК, а також як регулятор активності інших транскрипційних чинників. У 2009 році встановлено, що різні нуклеотидні послідовності ДНК, які пов'язані з ГР, слугують кофактором в активності рецептора, специфічно та диференційовано змінюючи його конформацію і тим самим впливаючи на експресію тих або інших генів [205].

Поліморфізми генів, які беруть участь у реалізації стресорної відповіді, відіграють роль ключового фактора, який визначає відмінності у стрес-реактивності та резистентності всередині людської популяції [162].

За даними Інституту здоров'я США, відомо про 2571 поліморфізм гена NR3C1 людини за типом «заміни одиничного нуклеотиду», з яких 161 має частоту мінорного алеля вище 10% та ще 127 – вище 1%. Серед всіх SNP виявлені 42 міссенс-мутації, які призводять до заміни тієї або іншої амінокислоти в структурі різних лізоформ рецепторів ГКС [234].

Поліморфізм rs41423247 також відомий як Vc1I, пов'язаний із заміною С

на G в позиції 41503, що відповідає інтронній зоні гена [454].

Це дозволяє допустити зв'язок мутації з механізмами альтернативного сплайсингу мРНК та зміненою продукцією ізоформ рецептора. Частота мінорного аллеля складає 26,4%, що робить даний поліморфізм одним із найпоширеніших варіантів гена NR3C1 у людській популяції. SNP викликає підвищену чутливість до ГКС [454].

Всі поліморфізм гена ГР описаний вперше J.C. Murray et al. в 1987 році [381].

Аллель С є найбільш розповсюдженим і може вважатись аллелем дикого типу. Проведено аналіз зразків ДНК людей із декількох різних популяцій, включаючи жителів Африки, Південної Америки, Азії, Близького Сходу та Європи. Висока частота аллеля С спостерігалася у жителів Азії ($32,8 \pm 8,7\%$), а низька - у жителів Південної Америки ($15,2 \pm 6,2\%$) [168].

Українськими вченими виявлено, що частота G/G генотипу по ВсII поліморфізму гена ГР у хворих на БА з ожирінням і з відсутністю контролю захворювання достовірно вище, що підтверджує ймовірну роль даного генотипу як у виникненні ожиріння, так і в неконтрольованому перебігу захворювання [289].

Неконтрольований перебіг БА удвічі частіше траплявся за наявності G/G генотипу порівняно із C/G генотипом та утричі порівняно із C/C генотипом [56].

М. Panek et al. встановили, що N363S SNP AA генотип гена NR3C1 статистично значимо впливав на збільшення рівня експресії мРНК TGF- β_1 . Отже, SNPs гена NR3C1 відіграють важливу регуляторну функцію в бронхах хворих, які страждають на БА [437]. Ці автори виявили також, що ген NR3C1 істотно змінював рівень особистісної тривожності серед людей, які страждають на БА [129].

Всі поліморфізм асоційований не лише з чутливістю до ГКС, а також із змінами ІМТ, дисліпідемією, інсулінорезистентністю, артеріальною

гіпертензією, ендотеліальною дисфункцією, зниженою мінеральною щільністю кісткової тканини та активністю запалення [73, 131, 228, 413].

Зв'язок між мутаціями гена глюкокортикостероїдного рецептора і проявами МС був уперше описаний у 1992 році Weaver et al., які показали, що гомозиготні носії VcII варіанта ГР мали підвищений рівень інсуліну натще та збільшений індекс НОМА. Пізніше було встановлене істотніше збільшення маси тіла, ІМТ, абдомінального ожиріння, вмісту глюкози натще в плазмі, інсуліну та НОМА серед гомозиготних носіїв варіанту VcII. У проспективному дослідженні саме у жінок із поліморфізмом ГР VcII спостерігалось істотне збільшення маси тіла, підшкірного жиру і загального жиру тіла [440].

C. C. Geelen et al. встановили, що гомозиготні носії VcII поліморфізму гена ГР мають значну масу тіла за рахунок жирової маси, сприяючи підвищенню НОМА-IR, в порівнянні з гетерозиготними носіями і не носіями [147].

Більшість асоціацій між одиничним поліморфізмом ГР та фенотипом були виявлені щодо структури тіла, обміну речовин, серцево-судинної системи, імунної системи і психічних захворювань [290].

В огляді Л.Н. Приступи та ін. проаналізовано багато публікацій щодо зв'язку між поліморфізмом VcII, вісцеральним ожирінням, інсулінорезистентністю, метаболічними змінами, структурою тіла, зокрема із ІМТ, ГХ [65].

Встановлено, що у пацієнтів, які мають поліморфізм ГКС, пов'язаний із зменшенням чутливості рецепторів до кортизолу, спостерігаються підвищена чутливість до інсуліну, зниження ІМТ, окружності талії та вмісту холестерину ліпопротеїнів низької щільності. Незважаючи на те, що ці поліморфізми асоційовані зі сприятливим метаболічним профілем, збільшується кількість випадків автоімунних розладів [440].

У дослідженні Z. Kaaya et al. VcII GG генотип значною мірою пов'язаний з підвищеним ризиком МС. Окрім того, тільки у жінок, що несуть аллель G, встановлено високий рівень С-пептиду [275].

Поодинокими залишаються дослідження щодо участі поліморфного варіанту NR3C1 гена у розвитку ХОЗЛ та фармакогенетичних аспектів призначення препаратів. Дослідження К. Schwabe виключили зв'язок між поліморфними варіантами NR3C1 гена та розвитком захворювання і тяжкістю перебігу ХОЗЛ, визначеному за частотою загострень [260].

1.3 Лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з ожирінням

Сучасна стратегія лікування ХОЗЛ спрямована на зменшення частоти та тяжкості загострень хвороби, покращання толерантності до фізичних навантажень та якості життя пацієнтів [11, 12, 52, 79, 87, 92, 254, 255, 256].

На сьогодні немає доказів щодо зменшення темпів прогресування порушень функції зовнішнього дихання внаслідок застосування існуючих для лікування ХОЗЛ медикаментозних засобів, проте доведено, що регулярне та тривале використання β_2 -агоністів, інгаляційних глюкокортикостероїдів та їх комбінації можуть уповільнювати швидкість погіршення функції легень [52, 87, 255].

Існуючі рекомендації фармакотерапії ХОЗЛ базуються на індивідуальній оцінці стану хворого та функціональних можливостей дихального апарату [52, 92, 255, 256].

Згідно з розподілом хворих за ризиком розвитку несприятливих подій лікування пацієнтів починають з короткодійних бронхолітиків (група А) аж до застосування комбінованої терапії з використанням трьох класів препаратів: інгаляційних глюкокортикостероїдів, β_2 -агоністів тривалої дії, холінолітиків тривалої дії (група D) [52, 92, 255].

Доведено, що поєднання інгаляційних глюкокортикостероїдів та β_2 -агоністів тривалої дії є більш ефективним щодо зменшення загострень, покращання функції легень та якості життя у хворих на ХОЗЛ із помірним та тяжким перебігом, ніж кожний компонент окремо [52, 87, 92, 255, 256].

Однак отримані при проведенні клінічних досліджень результати не продемонстрували позитивного впливу комбінованої терапії на зменшення смертності внаслідок хронічного обструктивного захворювання легень. Водночас проведений мета-аналіз показав деяке її зниження при застосуванні зазначеної комбінації лікарських засобів [52, 87, 92, 255].

Відомо, що бронходилататори використовуються також для зменшення задишки при загостренні ХОЗЛ, лікування якого в більшості випадків вимагає переходу від дозованих інгаляторів до небулайзерної терапії [52]. На сьогодні небулайзерна терапія широко використовується з даною метою, оскільки при її застосуванні збільшується ефективність доставки ліків до дрібних бронхів у звичайних та великих дозах [52, 64]. Найбільшого поширення набули струменеві (компресійні) небулайзери, які, в свою чергу, поділяються на прямоточні (утворення аерозолу відбувається як на вдиху, так і на видиху), керовані диханням (небулайзери Вентурі), синхронізовані з диханням, дозиметричні (підлаштовані до ритму дихання пацієнта) [64].

Відомо, що хворі на ХОЗЛ є гетерогенною групою, до якої також входять пацієнти з емфізематозним типом порушення функції зовнішнього дихання [1, 88]. Це вимагає індивідуального підходу до застосування приладів доставки препарату, які б забезпечували подовження видиху пацієнта. Останнім часом проводяться дослідження з метою створення апаратів для індивідуального підбору режиму вдиху та видиху.

Отже, впровадження індивідуалізованого підходу до лікування як під час загострення ХОЗЛ, так і в стабільний період дасть можливість збільшити ефективність терапії даного захворювання.

Лікування ХОЗЛ має бути направлене не тільки на зменшення обструкції дихальних шляхів та запалення у бронхіальному дереві, але й на лікування супутньої патології рівнозначно як щодо дефіциту маси тіла, так і щодо ожиріння, МС та ЦД. Терапія має бути комплексною з включенням модифікації фізичної активності, нутритивної підтримки та фармакотерапії.

Фармакологічні методи полягають у підвищенні чутливості до інсуліну для запобігання МС та ЦД або контролю над ними і задля зниження серцево-судинного ризику шляхом корекції індивідуальних факторів ризику, особливо дисліпідемії та артеріальної гіпертензії [68, 386, 447].

Призначають ліки, які збільшують чутливість до інсуліну, покращують контроль глікемії при ЦД типу 2, а також можуть запобігати розвитку ЦД та

інших компонентів МС, особливо у пацієнтів із груп високого ризику [8]. На даний час немає доказів щодо ефективності застосування цих препаратів у хворих на ХОЗЛ без ЦД. У цьому напрямку дослідження продовжуються, але варто зазначити, що застосування препаратів для зменшення інсулінорезистентності дозволить з високою ймовірністю відтермінувати появу глікемічного стану [386]. Інгібітори ангіотензин-перетворювального фермента (ІАПФ) та блокатори рецепторів до ангіотензину II (БРА II) збільшують чутливість до інсуліну шляхом опосередкованого збільшення вмісту брадикініну і зниження активності ангіотензину II [15]. У ретроспективних дослідженнях, ІАПФ та БРА II на 20%-34% зменшували кількість нових випадків ЦД у групах високого ризику [386]. У проспективних дослідженнях раміприл збільшував регресію порушеної толерантності до глюкози до нормоглікемії, але неістотно знижував захворюваність на вперше виявлений діабет [291]. Валсартан скоротив частоту розвитку ЦД на 14% [377].

Додатковим позитивним ефектом щодо МС є корекція дисліпідемії під впливом ІАПФ або БРА II. Зростання загального холестерину і ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) є основними факторами ризику розвитку серцево-судинної патології, а низький рівень ЛПВЩ та високий рівень тригліцеролів є додатковими незалежними факторами ризику [386].

Епідеміологічні дослідження показали, що БРА та/або статини зменшують смертність від ХОЗЛ [313].

Останнім часом вивчається ефективність застосування БРА, зокрема телмісартану, у хворих на ХОЗЛ. Показано, що БРА можуть покращувати функцію легень (ОФВ₁, ПОШ_{вид}), можливо, позитивно впливаючи на функцію скелетних та респіраторних м'язів [380], пригнічуючи оксидативний стрес та запалення [123]. Телмісартан відрізняється більш високим рівнем тканинної активності, ліпофільністю, найвищим із групи сартанів об'ємом розподілу в тканинах, повільною дисоціацією з АТ₁-рецепторами і тривалим періодом напівжиття в плазмі, що призводить до тривалої та надійної блокади АТ₁-рецепторів і забезпечує виражений клінічний ефект [38]. Телмісартан,

проникаючи в тканини, блокує не тільки системну, але й локальну (тканинну) ренін-ангіотензинову систему. Стимуляція AT_1 -рецепторів активує клітинну гіпертрофію та фіброз. Тому блокада AT_1 -рецепторів сприяє зменшенню ураження органів-мішеней.

У дослідженнях на щурах було продемонстровано, що телмісартан наділений протизапальними та атипроліферативними властивостями [224]. На моделі щурів, які піддавалися дії диму тютюну встановлено, що $TFR\beta_1$ відіграє безпосередню роль в руйнуванні архітектури легень, а при застосуванні лозартану забезпечується їх захист [121]. Аналогічно, на моделі емфіземи щурів, індукованої закапуванням в трахею еластази, супутнє лікування ірбесартаном продемонструвало кращий комплайенс та більшу відстань пробігу [298]. Також на моделях фіброзу легень у гризунів показано, що антагоністи ангіотензину II володіють протективними властивостями щодо легень [122].

Локальна ренін-ангіотензинова система існує в багатьох тканинах людини, в тому числі в легенях. Зокрема, в легеневої тканині локалізуються рецептори до ангіотензину II 1-го типу. В експериментальних дослідженнях доведено, що через зазначені рецептори проявляються ефекти ангіотензину II, у тому числі бронхоспазм. При цьому стимулюється вивільнення прозапальних цитокінів, активується ядерний фактор каппа В (NF- κ B), збільшується окиснювальний стрес, пригнічується синтез оксиду азоту [224].

У дослідженні китайських вчених при лікуванні ХОЗЛ із АГ застосовували телмісартан (основна група) порівняно із амлодипіном (контрольна група) і встановили позитивний вплив на рівень артеріального тиску та функцію легень [405].

Н.В. Лоскутова та ін. при 6-місячному лікуванні телмісартаном виявили покращання показників ФЗД, зокрема збільшення ФЖЄЛ, $ОФВ_1$, співвідношення $ОФВ_1/ФЖЄЛ$ та парціального тиску кисню за одночасного зменшення парціального тиску вуглекислого газу. Отримані результати пояснюються опосередкованим впливом телмісартану на механіку дихання, а

також вазодилатацією та зниженням тиску у легеневій артерії при його застосуванні [38].

В.М. Погорелов та ін. у своєму дослідженні підтвердили, що застосування телмісартану в комплексному лікуванні ХОЗЛ із легеневою гіпертензією призводить до покращання функції зовнішнього дихання і водночас позитивно впливає на цитокіновий профіль крові [62].

Цікавими є дослідження ефективності застосування статинів при ХОЗЛ, особливо за наявності супутнього ожиріння, артеріальної гіпертензії, цукрового діабету типу 2 або метаболічного синдрому. Статини, як відомо, є першою лінією лікування дисліпідемії і призводять до зниження вмісту ЛПНЩ та загального холестерину, менше впливаючи на рівень інших ліпідів [15, 409].

Дослідження, проведене Eric M. Mortensen et al., у якому взяло участь 11212 хворих на ХОЗЛ, показало, що амбулаторне використання статинів та інгібіторів АПФ або БРА II призводить до зниження смертності хворих, які були госпіталізовані із загостренням ХОЗЛ [329, 377]. Інші дослідники теж відзначають позитивний ефект застосування статинів при ХОЗЛ [37, 409], пов'язуючи його не тільки із зниженням смертності від усіх причин, у т.ч. від загострень ХОЗЛ, а й із підвищенням толерантності до фізичного навантаження [276].

Статини можуть впливати на активність системного запалення і на перебіг серцево-судинних захворювань у пацієнтів із ХОЗЛ [206]. Враховуючи плейотропні (насамперед, протизапальні та імуномодулюючі) ефекти статинів [402], можна допустити їх пряме використання як препаратів, які зменшують тяжкість порушень функції легень, попереджують виникнення гострих респіраторних захворювань та зменшують смертність від ХОЗЛ [352, 472].

Проте питання про те, яким статинам надавати перевагу, про їх дозування, тривалість лікування, враховуючи плейотропні ефекти, залишаються не до кінця вивченими. Хоча і зростає кількість ретроспективних та проспективних когортних доказів того, що застосування статинів при ХОЗЛ

пов'язане з поліпшенням перебігу захворювання у багатьох аспектах, в тому числі із зниженням смертності [410], госпіталізацій з приводу ХОЗЛ [408], тяжкості загострень, медіаторів запалення, а також якості життя. Аналогічні висновки досі не підтверджені в проспективних рандомізованих дослідженнях [164, 386]. Відсутність підтверджуючих даних рандомізованих проспективних клінічних випробувань може бути пов'язано з використанням недостатніх доз статинів для створення плейотропних ефектів, необхідних для покращання перебігу ХОЗЛ.

J. Bonnet et al. порівняли аторвастатин в дозі від 80 мг до 10 мг та показали дозозалежний ефект аторвастатину щодо зниження СРБ [181]. Спираючись на ці дані, автори допускають, що для лікування ХОЗЛ слід використовувати високі дози статинів, а саме 80 мг аторвастатину і 40 мг розувастатину [164]. В іншому пілотному, рандомізованому, плацебо-контрольованому клінічному дослідженні, до якого були залучені 24 хворих на ХОЗЛ із стабільним перебігом, використання симвастатину у дозі 40 мг не призводило до суттєвих вірогідних змін функції зовнішнього дихання, активності запалення та функціонального стану ендотелію, проте впливало на рівні сечової кислоти та еритропоєтину в плазмі крові [220].

У рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні із застосуванням 40 мг симвастатину (STATCOPE) не виявлено впливу статинів на кількість загострень або виникнення першого загострення у хворих на ХОЗЛ [400].

У першому рандомізованому дослідженні, в якому брали участь 53 хворих на ХОЗЛ із легеневою гіпертензією продемонстровано, що використання 40 мг правастатину призводило до покращання толерантності хворих до фізичного навантаження за тестом із 6-хвилинною ходьбою, а також призводило до зменшення кількості балів за опитувальником шкали задишки Борга та зниження на 5 мм рт.ст тиску у легеневій артерії за даними ехокардіографії [195].

Результати, які отримані в експериментальних і клінічних дослідженнях,

дозволяють допустити, що терапія статинами може покращити перебіг ХОЗЛ навіть при незначному прирості $ОФВ_1$ [473].

С. Cao et al. провели систематичний огляд і мета-аналіз всіх наявних досліджень, що описують зв'язок між використанням статинів, смертністю від ХОЗЛ, загостреннями ХОЗЛ і серцево-судинними подіями, з оцінкою відношення ризиків (HR) з 95% довірчим інтервалом (ДІ), використовуючи базу даних Medline, Embase, of Science та Cochrane Central Register of Controlled Trials. В цілому проаналізовано 15 досліджень, у яких взяло участь 238 459 пацієнтів. В 9 опублікованих статтях наведені дані про смертність від усіх причин (124543 учасників) (HR 0,62, 95% ДІ 0,52-0,73). Три дослідження присвячені аналізу смертності від раку (90077 учасників) (HR 0,83, 95% ДІ 0,65-1,08); 4 дослідження – аналізу смертності від ХОЗЛ (88767 учасників) (HR 0,48, 95% ДІ 0,23-0,99); і 3 дослідження – аналізу серцево-судинної смертності (90041 учасників) (HR 0,93 95% ДІ 0,50-1,72). В 6 статтях наведені дані про загострення ХОЗЛ з /або без госпіталізацій (129796 учасників) (HR 0,64, 95% ДІ 0,55-0,75). Водночас використання статинів було пов'язано з істотним зниженням ризику інфаркту міокарда. Даний систематичний огляд показав очевидні переваги статинів у пацієнтів із ХОЗЛ [427].

Препаратами вибору при лікуванні АГ у хворих на ХОЗЛ є блокатори кальцієвих каналів, які здатні розширяти не тільки артерії великого кола кровообігу, а й судини малого кола кровообігу, призводячи до зниження легеневої гіпертензії. Антагоністи кальцію (фенілалкіламіни, дигідропіридини короткої та тривалої дії, в меншій мірі – похідні бензодіазепіну) виявляють також бронходилатуючу дію, яка супроводжується покращанням вентиляції легень, особливо при загостренні ХОЗЛ, коли ступінь гіпоксемії найбільш виражений [4].

Перспективним, на нашу думку, є дослідження ефективності одночасного застосування антагоністів кальцію із статинами при ХОЗЛ, поєднаному з ожирінням, за наявності супутньої АГ та дисліпідемії.

1.4 Легенева реабілітація хворих на хронічне обструктивне захворювання легень

Зважаючи на складність патогенезу та перебігу ХОЗЛ, наявність супутньої патології, легенева реабілітація розглядається як один із основних етапів лікування хворих на ХОЗЛ [15, 29, 37].

За рекомендаціями Американського торакального товариства (ATS) і Європейського респіраторного товариства (ERS) 2013 року, пульмональна реабілітація є всеохоплюючим втручанням, яке ґрунтується на ретельній оцінці пацієнта, здійсненні навчання, освіти і змін поведінки, спрямованих на поліпшення фізичного і психологічного стану хворих із хронічними респіраторними захворюваннями та сприяє довгостроковій прихильності до оздоровчої поведінки [15].

В останніх документах наголошується на важливості низького ІМТ у прогнозі захворювання, на ролі ожиріння (збільшення жирової маси, особливо вісцерального жиру) і пов'язаного із ним системного запалення [110] та зниження чутливості до інсуліну [144], що потенційно спричиняє збільшення серцево-судинного ризику при ХОЗЛ і може стати важливим кроком для проведення легеневої реабілітації, зокрема, на початкових стадіях захворювання [15, 37, 133].

Особлива актуальність широкого впровадження програм медичної реабілітації в пульмонологічну клініку визначається сучасними уявленнями про системні (позалежені) зміни, що мають місце при ХОЗЛ. Навіть при оптимальній медикаментозній терапії у хворих на ХОЗЛ спостерігається значний дефіцит функціональних можливостей: загальна слабкість, зміни з боку серця, низька працездатність, депресія, дисфункція скелетної і дихальної мускулатури, змушений малорухливий спосіб життя, зниження маси тіла, втрата соціального статусу [75].

На теперешній час не розроблена оптимальна стратегія фізичних навантажень з метою зменшення ІМТ у хворих на ХОЗЛ, які страждають на

ожиріння. Окрім того, невідомим є вплив втрати маси тіла на симптоми хвороби та показники функції зовнішнього дихання [118].

Сучасні міжнародні рекомендації щодо легеневої реабілітації хворих на ХОЗЛ включають аеробні фізичні вправи для покращання толерантності до фізичного навантаження та якості життя пацієнтів [210, 386]. Деякі дослідження ефективності короткострокових та довгострокових реабілітаційних програм продемонстрували вірогідне збільшення якості життя пацієнтів, усунення задишки, покращання фізичної толерантності, сили м'язів та структури тіла [397]. Для МС та ЦД будь-яка рухливість є кращою, ніж її відсутність.

На сьогодні широко досліджена ефективність харчових добавок у лікуванні пацієнтів із дефіцитом маси тіла [210, 218, 274]. Але збільшення енергетичного та білкового раціону не гарантує зростання саме м'язової маси, а не жирової [274, 386]. Нещодавно було підтверджено, що поєднання харчового раціону із фізичними вправами є найбільш ефективним щодо збільшення м'язової маси, м'язової сили та якості життя пацієнтів [210, 218] навіть у тяжких хворих із загостренням ХОЗЛ [210]. Незважаючи на те, що коефіцієнт зростання безжирової маси при реабілітації є відносно невеликим, подальший інтенсивний догляд за хворим є необхідним для того, щоб підтримувати коефіцієнт зростання маси скелетних м'язів і фізичного функціонування [218, 386].

Перспективою подальших досліджень є розробка та оцінка ефективності реабілітаційних програм, які можуть включати не тільки нутритивну підтримку, але й фізичну реабілітацію для зростання м'язової маси та сили. Але основним залишається встановлення причини зниження маси тіла у хворих на ХОЗЛ для призначення адекватного лікування [386].

У пацієнтів із порушеннями метаболізму міокарда безперервні аеробні вправи помірної інтенсивності (60-75% максимальної частоти серцевих скорочень) та інтервальні аеробні тренування високої інтенсивності (85% - 95% максимальної частоти серцевих скорочень), розділені активним

відновленням помірної або низької інтенсивності впродовж приблизно 30 хвилин три рази на тиждень сприяють зменшенню маси тіла, окружності талії та артеріального тиску [430]. Аеробні інтервальні тренування призводять також до істотнішого зниження вмісту глюкози в плазмі крові натще [114,430]. Комбінація аеробних та силових тренувань має найбільшу користь щодо покращання ліпідного профілю плазми [386].

Основними дієтичними рекомендаціями для запобігання розвитку МС/ЦД типу 2 або задля досягнення контролю над ними є такі: спостереження за споживанням калорій для підтримки (або втрати) маси тіла, баланс вуглеводів, жирів і білка (приблизно 40%, 30% і 30% відповідно), збільшення споживання складних вуглеводів із низьким глікемічним індексом і розчинною клітковиною, а також уникнення насичених жирів [365].

Розроблена І. Vogiatzis стратегія реабілітації передбачає індивідуалізацію та адаптацію фізичних навантажень для кожного пацієнта, враховуючи обмежуючі фактори. Наприклад, у пацієнтів з інтенсивними симптомами задишки інтервальні вправи є більш сприятливими, ніж безперервні. Опірні вправи повинні доповнювати інтервальні вправи в такий спосіб, щоб поліпшити міцність м'язів верхніх і нижніх кінцівок. У пацієнтів із вираженою м'язовою слабкістю, інтервальні і опірні вправи повинні складати навчальний пріоритет [457]. Рекомендується починати легеневу реабілітацію якомога раніше. Доведено, що при загостренні ХОЗЛ спостерігається дисфункція м'язів і фізична неактивність, які, в свою чергу, є незалежними чинниками ризику для повторних госпіталізацій. У пацієнтів із частими загостреннями спостерігається швидше зниження функції легень та погіршення якості життя. Стратегія фізичних тренувань є ефективною як під час загострення ХОЗЛ, так, за можливості, і відразу після його завершення [378].

Методики легеневої реабілітації при поєднанні ХОЗЛ і ожиріння активно розробляються та вивчаються [202, 219, 342]

Одна із стратегій легеневої реабілітації у хворих на ХОЗЛ із ожирінням

полягає в застосуванні водних тренувань, які продемонстрували кращу ефективність щодо зниження маси тіла та збільшення толерантності хворих до фізичних навантажень, якості життя пацієнтів, ніж аналогічні фізичні вправи [342].

Отже, проведені на даний час дослідження продемонстрували ефективність довго- та короткострокових реабілітаційних програм при лікуванні хворих на ХОЗЛ, проте оцінка ефективності їх застосування залежно від наявності ожиріння, дефіциту маси тіла або надмірної маси тіла не проводилася, хоча в останніх офіційних документах наголошується на необхідності виділення таких хворих і запровадження індивідуальних програм.

Матеріали, наведені в даному розділі, опубліковані в таких наукових працях:

1. Хронічне обструктивне захворювання легень: дві сторони однієї медалі / Г.Я. Ступницька, О.І.Федів, О.В.Припуляк, В.В.Юхимчук // Укр. терап. ж. – 2013. - № 4. – С. 85-92.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих

Дослідження проводилося на базі пульмонологічного відділення ОКУ «Чернівецька обласна клінічна лікарня» та терапевтичного відділення ОКУ «Чернівецький обласний госпіталь ветеранів війни» упродовж 2013-2015 р.р. При виконанні роботи керувалися загальноприйнятими світовими та вітчизняними нормативно-правовими директивними документами: основними стандартами GCP (Good Clinical Practice, Належна клінічна практика, 1996) [345]; Конвенцією Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997) [387]; Гельсінською декларацією світової медичної асоціації щодо етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2004 рр.) [102, 363, 382]; Міжнародним керівництвом щодо етики для біомедичних досліджень за участі людей в якості досліджуваних Ради міжнародних організацій медичних наук (Council for International Organizations of Medical Sciences — CIOMS) [282]; Наказами МОЗ України №281 від 01.11.2000 р., № 66 від 13.02.2006 р. та №690 від 23.09.2009 р. [80, 372].

Карта досліджень та формуляр інформованої згоди пацієнта схвалені комісією з питань біомедичної етики ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України (м.Чернівці).

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 в 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 α_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, сечостатевого 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 злюкисним 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 березня 2007 р., наказом МОЗ України № 555 від 27 червня 2013 року та рекомендаціями Американського респіраторного товариства, Європейського респіраторного товариства (GOLD, 2013). Ступінь обструкції дихальних шляхів встановлювали за класифікацією GOLD, 2008: стадія 1 (легка) – $\text{ОФВ}_1 \geq 80\%$, стадія 2 (середня) – $\text{ОФВ}_1 50-79\%$, стадія 3 (важка) – $\text{ОФВ}_1 30-49\%$, стадія 4 (дуже важка) – $\text{ОФВ}_1 < 30\%$.

Діагноз ожиріння встановлювали за індексом маси тіла, який розраховували за формулою: вага (кг)/ріст² (см²). Оцінка маси тіла і ступеня ожиріння проводилася за класифікацією ВООЗ (1997): нормальна маса тіла – $\text{ІМТ} 19-24,9 \text{ кг/м}^2$, надмірна маса тіла – $\text{ІМТ} 25-29,9 \text{ кг/м}^2$, ожиріння I-го ступеня – $\text{ІМТ} 30-34,9 \text{ кг/м}^2$, II-го ступеня – $\text{ІМТ} 35-39,9 \text{ кг/м}^2$, III-го ступеня – $\text{ІМТ} \geq 40 \text{ кг/м}^2$. Тип ожиріння визначали за співвідношенням окружності талії (ОТ) до окружності стегон (ОС) та рівнем вісцерального жиру (біоімпендансометрія). За наявності абдомінального ожиріння (АО) ОТ/ОС перевищував 1,0 (у чоловіків) та 0,8 (у жінок), а рівень вісцерального жиру був

більшим за 12.

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%).

Оцінка впливу ХОЗЛ на хворого, що проявляється у визначенні ризику розвитку несприятливих подій у перебігу захворювання (розвитку загострень в майбутньому, госпіталізації, смерті внаслідок ХОЗЛ) виконували із урахуванням симптомів, спірометричної класифікації та/або з урахуванням кількості загострень впродовж року. Внаслідок аналізу за ризиком розвитку несприятливих подій 29 хворих склали групу А (13,8%), 76 хворих – групу В (36,2%), 16 хворих – групу С (7,6%) та 89 хворих - групу D (42,4%).

Клінічна характеристика обстежених хворих, яка враховує розподіл

пацієнтів за ІМТ, наведена у табл. 2.1.

Розподіл чоловіків та жінок у групах був майже однаковий, в основному переважали хворі чоловічої статі. У групі хворих на ХОЗЛ із нормальним ІМТ жінки склали лише 4 з 72 (5,6%) та у групі хворих на ХОЗЛ із ожирінням III-го ступеня була одна жінка (12,5%), проте у групі хворих на ХОЗЛ із ожирінням II-го ступеня жінки склали 38,5%. Тривалість ХОЗЛ у обстежених хворих була переважно однаковою, тільки за нормального ІМТ вона перевищила таку в інших групах пацієнтів. Переважна більшість хворих у всіх групах курила або були в минулому курцями. За підрахунком пачко-років у хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла та нормальним ІМТ показники були найвищими і мали відмінність із хворими на ХОЗЛ із надмірною масою тіла або з ожирінням II-го ступеня, де вони, навпаки, були найменшими.

Останніми роками велику увагу приділяють частоті загострень впродовж року, оскільки доведено, що вона впливає на прогноз захворювання. Так, частота загострень ≥ 2 виявлена у 71,4% хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла, у 56,9% - з нормальним ІМТ, у 42,3% - з надмірною масою тіла, у 39,2% - з ожирінням I-го ступеня, у 15,4% - з ожирінням II-го ступеня, у 50% - з ожирінням III-го ступеня. Стосовно наявності захворювань органів дихання в сім'ї виявлено, що серед хворих на ХОЗЛ 35,7% (із дефіцитом маси тіла), 9,72% (з нормальним ІМТ), 21,2% (з надмірною масою тіла), 13,7% (з ожирінням I-го ступеня) та 30,8% (з ожирінням II-го ступеня) пацієнтів мали в анамнезі ХОЗЛ або БА. Дія шкідливих професійних та побутових чинників мала майже однаковий розподіл серед обстежених хворих на ХОЗЛ.

Артеріальна гіпертензія траплялася частіше серед хворих на ХОЗЛ із ожирінням. Так, у хворих із III-м ступенем ожиріння АГ була у 100% випадків, за I-го та II-го ступенів ожиріння - у 96,1% та у 92,3% випадків відповідно. У хворих із дефіцитом маси тіла АГ була тільки у 7,1%. ЦД типу 2 та ПТГ також траплялися частіше серед хворих на ХОЗЛ із ожирінням. Так, ЦД типу 2 та ПТГ у пацієнтів із ожирінням III-го ступеня були у 50% та 25% випадків.

Таблиця 2.1

Порівняльна клінічна характеристика обстежених груп хворих

Клінічні показники	Хворі на ожиріння (2-а група) n=20	Хворі на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла (3-я група) n=14	Хворі на ХОЗЛ із нормальним ІМТ (4-а група) n=72	Хворі на ХОЗЛ із надмірною масою тіла (5-а група) n=52	Хворі на ХОЗЛ із супутнім ожирінням (6-а група)		
					I ступеня (підгрупа 6А) n=51	II ступеня (підгрупа 6Б) n=13	III ступеня (підгрупа 6В) n=8
Стать, n (%)	Ж 5 (25) Ч 15 (75)	4 (28,6) 10 (71,4)	4 (5,6) 68 (94,4)	16 (30,8) 36 (69,2)	11 (21,6) 40 (78,4)	5 (38,5) 8 (61,5)	1 (12,5) 7 (87,5)
Вік, роки	60,75±2,73	66,14±2,39	64,94±1,03	63,67±1,54	62,04±1,06	59,46±3,61	58,50±3,64
Тривалість ХОЗЛ, роки	-	11,07±1,39	13,57±0,76	10,44±0,80 p ₂ <0,05	9,39±0,67 p ₂ <0,05	8,54±1,61 p ₂ <0,05	7,50±1,34 p ₂ <0,05
Пачко-роки	20,42±4,69	31,86±7,35	28,92±2,74	21,94±3,11	18,29±2,87 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	18,46±5,17	12,31±3,55 p ₂ <0,05
Курці, n (%)	8 (40)	8 (57,1)	46 (63,9)	26 (50)	21 (41,2)	7 (53,8)	4 (50)
Минулі курці, n (%)	8 (40)	2 (14,3)	12 (16,7)	8 (15,4)	13 (25,5)	1 (7,7)	2 (25)
Які ніколи не курили, n (%)	4 (20)	4 (28,6)	14 (19,4)	18 (34,6)	17 (33,3)	5 (38,5)	2 (25)
Частота загострень за рік, n (%)	0-1 ≥2	4 (28,6) 10 (71,4)	4 (28,6) 41 (56,9)	31 (43,1) 7 (9,72)	30 (37,7) 22 (42,3)	11 (84,6) 2 (15,4)	4 (50) 4 (50)
Наявність захворювань органів дихання в сім'ї, n (%)	-	5 (35,7)	7 (9,72)	11 (21,2)	7 (13,7)	4 (30,8)	0

Продовження таблиці 2.1

Клінічні показники	Хворі на ожиріння (2-а група) n=20	Хворі на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла (3-я група) n=14	Хворі на ХОЗЛ із нормальним ІМТ (4-а група) n=72	Хворі на ХОЗЛ із надмірною масою тіла (5-а група) n=52	Хворі на ХОЗЛ із супутнім ожирінням (6-а група)		
					I ступеня (підгрупа 6А) n=51	II ступеня (підгрупа 6Б) n=13	III ступеня (підгрупа 6В) n=8
Дія шкідливих професійних та побутових чинників, n (%)	-	1 (7,1)	8 (11,1)	11 (21,2)	6 (11,8)	2 (15,4)	1 (12,5)
Артеріальна гіпертензія, n (%)	8 (40)	1 (7,1)	18 (25)	35 (67,3)	49 (96,1)	12 (92,3)	8 (100)
ЦД, типу 2, n (%)	0	0	1 (1,4)	4 (7,69)	16 (31,4)	5 (38,5)	4 (50)
Порушення толерантності до глюкози, n (%)	0	0	0	2 (3,8)	10 (19,6)	2 (15,4)	2 (25)
Дисліпідемія, n (%)	16 (80)	(n=10) 4 (40)	(n=29) 12 (41,4)	(n=17) 15 (88,2)	(n=38) 36 (94,7)	(n=8) 8 (100)	(n=5) 5 (100)

Примітка. p₁ – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла; p₂ – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою хворих на ХОЗЛ із нормальною масою тіла.

Дисліпідемія мала місце серед усіх обстежених пацієнтів. Проте частішою була у хворих на ХОЗЛ із ожирінням II-го та III-го ступенів (у 100% випадків). У хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла та нормальним ІМТ дисліпідемія також була досить поширеною і складала 40 та 41,4% випадків відповідно.

Особливості вуглеводного обміну та ліпідного спектра крові в обстежених групах хворих наведені в табл. 2.2.

Глікемія натще у групах хворих на ХОЗЛ із ожирінням вірогідно перевищувала даний показник в інших групах пацієнтів. Найвищий показник виявився у групі хворих на ХОЗЛ із ожирінням III-го ступеня і порівняно з особами з ожирінням був на 31,5% вищим, із хворими на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла - на 34,9%, із хворими на ХОЗЛ із нормальною масою тіла - на 29,0% та із хворими на ХОЗЛ із надмірною масою тіла - на 21,1%. Міжгрупової різниці рівня глюкози натще у хворих на ХОЗЛ із ожирінням не спостерігалось. Теж саме спостерігалось щодо рівня глюкози через 2 години (найвищий показник був у хворих на ХОЗЛ із ожирінням).

Для встановлення ІР визначали рівень ІРІ та розраховували індекс НОМА-ІР. Найвищі показники ІРІ та НОМА-ІР виявилися у хворих на ХОЗЛ із ожирінням III-го ступеня. НbA1c був вищим у хворих на ХОЗЛ із ожирінням I-го та III-го ступеня порівняно з іншими групами пацієнтів. Так, у хворих на ХОЗЛ із ожирінням I-го ступеня даний показник був більшим на 23,1% порівняно із 2-ю групою, на 18,5% - із 3-ю групою, на 14,3% - із 4-ю групою пацієнтів та на 11,4% - із 5-ю групою. У хворих на ХОЗЛ із ожирінням III-го ступеня НbA1c був вищим, ніж у осіб із ожирінням (на 26,9%), у хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла (на 22,5%) та у хворих на ХОЗЛ із нормальним ІМТ (на 18,4%). У хворих на ХОЗЛ із ожирінням II-го ступеня, НbA1c вірогідно відрізнявся лише порівняно із особами з ожирінням (на 20,8%).

При вивченні показників ліпідного спектра крові встановлено, що у хворих на ХОЗЛ із надмірною масою тіла та із ожирінням I-го, II-го та III-го

Таблиця 2.2

Особливості вуглеводного та ліпідного спектрів крові у обстежених груп хворих

Клінічні показники	Хворі на ожиріння (2-а група) n=20	Хворі на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла (3-я група) n=14	Хворі на ХОЗЛ із нормальним ІМТ (4-а група) n=72	Хворі на ХОЗЛ із надмірною масою тіла (5-а група) n=52	Хворі на ХОЗЛ із супутнім ожирінням (6-а група)		
					I ступеня (підгрупа 6А) n=51	II ступеня (підгрупа 6Б) n=13	III ступеня (підгрупа 6В) n=8
Глюкоза натще, ммоль/л	4,65±0,12	4,42±0,16	4,82±0,15	5,36±0,17 p ₁ <0,05	5,80±0,26 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	6,44±0,46 p<0,001 p ₁ <0,01 p ₂ <0,001 p ₃ <0,05	6,79±0,79 p=0,001 p ₁ <0,01 p ₂ <0,001 p ₃ <0,05
Глюкоза через 2 години, ммоль/л	5,77±0,17	5,21±0,15	5,51±0,16	6,24±0,30	7,76±0,58 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,001 p ₃ <0,05	7,95±1,06 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	9,05±1,06 p<0,05 p ₁ =0,001 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05
НьА1с, %	4,52±0,17	4,79±0,19	5,04±0,11	5,21±0,17	5,88±0,23 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,001 p ₃ <0,05	5,71±0,47 p<0,05	6,18±0,63 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05
ІРІ, мкОд\мл	14,40±2,38	5,23±0,93 p<0,05	10,87±0,85	11,86±0,93	13,38±1,91 p ₁ <0,05	16,47±2,99 p ₁ <0,05	22,86±7,34 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05 p ₄ <0,05

Продовження таблиці 2.2

Клінічні показники	Хворі на ожиріння (2-а група) n=20	Хворі на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла (3-я група) n=14	Хворі на ХОЗЛ із нормальним ІМТ (4-а група) n=72	Хворі на ХОЗЛ із надмірною масою тіла (5-а група) n=52	Хворі на ХОЗЛ із супутнім ожирінням (6-а група)		
					I ступеня (підгрупа 6А) n=51	II ступеня (підгрупа 6Б) n=13	III ступеня (підгрупа 6В) n=8
НОМА-ІR	2,94±0,49	1,07±0,23	2,51±0,32	2,97±0,48	4,05±0,68 p ₁ <0,05	5,20±1,29 p ₁ <0,05	8,11±3,76 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05 p ₄ <0,05
Загальний холестерин, ммоль/л	5,56±0,18	4,84±0,12	5,63±0,11 p ₁ <0,05	6,21±0,16 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	6,65±0,17 p<0,05 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	7,00±0,23 p<0,05 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,05	6,87±0,62 p<0,05 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05
Тригліцероли, ммоль/л	2,15±0,15	1,56±0,05 p<0,05	1,68±0,06 p<0,05	2,05±0,09 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	2,41±0,10 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05	2,65±0,15 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05	2,53±0,38 p ₁ =0,001 p ₂ <0,05
Холестерин ліпопротеїнів низької щільності, мг/дл	59,30±1,88	53,71±1,80	58,79±1,13	67,02±1,86 p<0,05 p ₁ =0,001 p ₂ =0,001	69,56±2,44 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	74,77±3,65 p=0,001 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	72,88±5,94 p<0,05 p ₁ <0,05

Продовження таблиці 2.2

Клінічні показники	Хворі на ожиріння (2-а група) n=20	Хворі на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла (3-я група) n=14	Хворі на ХОЗЛ із нормальним ІМТ (4-а група) n=72	Хворі на ХОЗЛ із надмірною масою тіла (5-а група) n=52	Хворі на ХОЗЛ із супутнім ожирінням (6-а група)		
					I ступеня (підгрупа 6А) n=51	II ступеня (підгрупа 6Б) n=13	III ступеня (підгрупа 6В) n=8
Холестерин ліпопротеїнів високої щільності, ммоль/л	1,18±0,15	1,16±0,08	1,39±0,06	1,19±0,09	1,01±0,05 p ₂ <0,05	0,92±0,09 p ₂ <0,05	0,88±0,07 p ₂ <0,05
Холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності, ммоль/л	0,92±0,08	0,66±0,02 p<0,05	0,69±0,02 p<0,05	0,87±0,04 p ₁ <0,05 p ₂ =0,001	1,07±0,05 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05	1,13±0,08 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,05	1,26±0,15 p<0,05 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,05
Індекс атерогенності	4,49±0,42	3,40±0,30	3,42±0,20	5,62±0,46 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	6,30±0,39 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	7,75±1,08 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05	7,48±1,33 p<0,05 p ₁ =0,001 p ₂ <0,05

Примітка. p – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою осіб із ожирінням; p₁ – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла; p₂ – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою хворих на ХОЗЛ із нормальною масою тіла; p₃ – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою хворих на ХОЗЛ із надмірною масою тіла; p₄ – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою хворих на ХОЗЛ із ожирінням I-го ступеня.

ступенів рівень загального холестерину був вірогідно вищим, ніж у хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла, нормальним ІМТ та в осіб із ожирінням.

Рівень тригліцеролів у крові був найвищим у хворих на ХОЗЛ із ожирінням II-го та III-го ступенів. Так, у хворих підгрупи 6В даний показник на 62,2% перевищував такий у хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла, на 50,6% - у хворих на ХОЗЛ із нормальним ІМТ та на 23,4% - у хворих на ХОЗЛ із надмірною масою тіла. У хворих на ХОЗЛ із надмірною масою тіла рівень тригліцеролів був на 31,4% та на 22,0% вищим, ніж у 3-й та 4-й групах пацієнтів. ХС ЛПНЩ теж виявився найвищим серед хворих на ХОЗЛ із ожирінням II-го та III-го ступенів. Проте у хворих на ХОЗЛ із надмірною масою тіла даний показник був на 13,0%, 24,8% та 14,0% вищим, ніж у хворих 2-ї, 3-ї та 4-ї груп.

Показник ХС ЛПВЩ найнижчим був у хворих на ХОЗЛ із ожирінням III-го ступеня і вірогідно відрізнявся порівняно із хворими на ХОЗЛ із нормальним ІМТ (на 36,7%). Найвищий показник ХС ЛПДНЩ виявився у хворих на ХОЗЛ із ожирінням III-го ступеня (на 37% він був вищим, ніж у хворих 2-ї групи, на 90,9% вищим, ніж у хворих 3-ї групи, на 82,6% вищим, ніж у хворих 4-ї групи та на 44,8% вищим, ніж у пацієнтів із ХОЗЛ із надмірною масою тіла). У хворих на ХОЗЛ із надмірною масою тіла даний показник теж був вірогідно вищим порівняно із хворими на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла (на 31,8%) та нормальним ІМТ (на 26,1%).

Індекс атерогенності зростав у хворих на ХОЗЛ 5-ї групи та підгруп 6А, 6Б, 6В. У хворих на ХОЗЛ із ожирінням II-го та III-го ступенів даний показник був найвищим.

При порівняльній характеристиці скарг залежно від нутритивного статусу (табл. 2.3) в обстежених хворих на ХОЗЛ виявилось, що за наявності супутнього ожиріння сухий кашель траплявся частіше, ніж в інших групах пацієнтів.

Таблиця 2.3

Порівняльна характеристика основних скарг та об'єктивних даних у хворих на ХОЗЛ із нормальною, надмірною масою тіла, її дефіцитом та ожирінням

Клінічні показники	Хворі на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла (n=14)	Хворі на ХОЗЛ із нормальною масою тіла (n=72)	Хворі на ХОЗЛ із надмірною масою тіла (n=52)	Хворі на ХОЗЛ із ожирінням (n=72)
Хронічний кашель:				
- сухий	1 (7,1%)	9 (12,5%)	13 (25%)	19 (26,4%)
- з виділенням харкотиння	13 (92,6%)	63 (87,5%)	39 (75%)	53 (73,6%)
Задишка:				
- у спокої	2 (14,3%)	7 (9,7%)	5 (9,6%)	14 (19,4%)
- при незначному фізичному навантаженні	9 (64,3%)	48 (66,7%)	39 (75%)	51 (70,8%)
- при звичайному фізичному навантаженні	3 (21,4%)	17 (23,6%)	8 (15,4%)	7 (9,7%)
Загальна слабкість, втомлюваність	11 (78,6%)	56 (77,8%)	39 (75%)	58 (80,6%)
Підвищення температури тіла	8 (57,1%)	44 (61,1%)	35 (67,3%)	41 (56,9%)
Безсоння в ночі	2 (14,3%)	12 (16,7%)	7 (13,5%)	26 (36,1%)
Хрипи:				
- сухі	11 (78,6%)	63 (87,5%)	43 (82,7%)	58 (80,6%)
- вологі	3 (21,4%)	9 (12,5%)	9 (17,3%)	14 (19,4%)
Емфізематозна грудна клітка	4 (28,6%)	29 (40,3%)	13 (25%)	36 (50%)
Ціаноз	12 (85,7%)	37 (51,4%)	11 (15,3%)	27 (37,5%)
Акцент II-го тону над легеневою артерією	9 (64,3%)	28 (38,9%)	12 (23,1%)	30 (41,7%)
Видих крізь зімкнені губи	3 (21,4%)	8 (8,3%)	5 (9,6%)	12 (16,7%)
Периферичні набряки	1 (7,1%)	7 (9,7%)	4 (7,6%)	11 (15,3%)
Використання допоміжної мускулатури в акті дихання	8 (57,1%)	22 (30,6%)	14 (26,9%)	11 (15,3%)
Парадоксальний рух нижніх ребер	2 (14,3%)	6 (8,3%)	4 (7,6%)	5 (6,9%)
Зменшення меж серцевої тупості	5 (35,7%)	30 (41,7%)	15 (28,8%)	35 (48,6%)
Вибухання яремних вен	1 (7,1%)	6 (8,3%)	3 (5,8%)	9 (12,5%)

У пацієнтів усіх груп переважала персистуюча задишка переважно при фізичному навантаженні різної інтенсивності. Задишка у спокої траплялася частіше серед хворих на ХОЗЛ із ожирінням та дефіцитом маси тіла (19,4% та 14,3%). Загальна слабкість та втомлюваність була присутньою в усіх групах пацієнтів, але у хворих на ХОЗЛ із ожирінням траплялася у 80,6% випадків.

Підвищення температури тіла до субфебрильних цифр відзначалося під час загострення хвороби у половини хворих на ХОЗЛ незалежно від нутритивного статусу. У пацієнтів із супутнім ожирінням у 36,1% випадків відзначалося безсоння вночі. В інших групах даний симптом траплявся рідше.

При об'єктивному обстеженні (табл. 2.3) у більшості хворих на ХОЗЛ вислуховувалися сухі хрипи. Різниці в аускультативній картині серед обстежених хворих не виявлено.

Емфізематозна грудна клітка у хворих на ХОЗЛ із ожирінням та із нормальним ІМТ траплялась у 40,3% та у 50% випадків, у пацієнтів із надмірною масою тіла та дефіцитом маси тіла – у 25% та 28,6% випадків відповідно. Ціаноз був притаманний більше для хворих на ХОЗЛ із нормальним ІМТ та дефіцитом маси тіла (51,4% та 85,7% відповідно).

Акцент II-го тону над легеневою артерією спостерігався в усіх групах хворих, проте у хворих із дефіцитом маси тіла він складав 64,3%. Видих через зімкнені губи характерним був для хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла (21,4%), меншою мірою траплявся і в інших групах пацієнтів. Периферичні набряки були наявні в усіх групах пацієнтів у незначному відсотку випадків, проте серед хворих на ХОЗЛ із ожирінням траплялися у 15,3% випадків.

Симптом використання допоміжної мускулатури в акті дихання у хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла спостерігався частіше і складав 57,1% випадків. Парадоксальний рух нижніх ребер траплявся рідше в усіх групах пацієнтів, особливо при супутньому ожирінні (6,9%). Зменшення меж серцевої тупості майже однаково було присутнім у всіх групах хворих на ХОЗЛ. Набухання яремних вен відзначалося у незначного відсотка хворих, проте серед пацієнтів із супутнім ожирінням було у 12,5% випадків.

Порівняльна характеристика хворих на ХОЗЛ залежно від груп ризику несприятливих подій наведена у табл. 2.4.

Таблиця 2.4

Порівняльна характеристика хворих залежно від ризику розвитку несприятливих подій

Клінічні показники		Група А (n=29)	Група В (n=76)	Група С (n=16)	Група D (n=89)
Стать	Ж	7 (24,1)	24 (31,6)	1 (6,3)	9 (10,1)
	Ч	22 (75,9)	52 (68,4)	15 (93,7)	80 (89,9)
Вік, роки		57,7±1,8	66,99±1,35 p<0,001	61,13±3,04	68,71±1,16 p<0,001 p ₂ <0,05
Тривалість хвороби, роки		7,66±0,88	9,84±0,63	12,88±1,93 p<0,05	12,91±0,60 p<0,001 p ₁ =0,001
Пачко-роки		20,73±4,67	20,56±2,79	30,87±7,73	28,80±2,47 p ₁ <0,05
Кількість осіб, які являються курцями, n (%)		11 (37,9)	31 (40,8)	10 (62,5)	63 (70,8)
Кількість осіб, які в минулому були курцями, n (%)		4 (11,8)	5 (6,6)	3 (18,8)	10 (11,2)
Кількість осіб, які ніколи не були курцями, n (%)		7 (24,1)	16 (21,1)	2 (12,5)	16 (18,0)
Частота загострень за рік, n (%)	0-1	29 (100)	76 (100)	3 (18,8)	3 (3,4)
	≥2	-	-	13 (81,3)	86 (96,6)
Кількість балів за шкалою задишки		0,52±0,09	2,29±0,05 p<0,001	0,81±0,10 p ₁ <0,001	2,83±0,08 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
Кількість балів за САТ-тестом		9,21±0,52	16,07±0,51 p<0,001	9,63±0,41 p ₁ <0,001	25,29±0,72 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
Наявність захворювань органів дихання в сім'ї, n (%)		5 (17,2)	15 (19,7)	4 (25)	10 (11,2)

Продовження таблиці 2.4

Клінічні показники	Група А (n=29)	Група В (n=76)	Група С (n=16)	Група D (n=89)
Дія шкідливих професійних та побутових чинників, n (%)	4 (13,8)	10 (13,2)	6 (37,5)	9 (10,1)
ОФВ ₁ , % від належного значення, післябронходилатаційний	67,41±1,61	62,69±1,15 p<0,05	42,32±3,11 p<0,001 p ₁ <0,001	39,49±1,19 p<0,001 p ₁ <0,001
Артеріальна гіпертензія, n (%)	20 (69)	46 (60,5)	9 (56,3)	48 (53,9)
Нормальна маса тіла, n (%)	4 (13,8)	22 (28,9)	9 (56,3)	37 (41,6)
Дефіцит маси тіла, n (%)	3 (10,3)	1 (1,3)	0	10 (11,2)
Надлишкова маса тіла, n (%)	6 (20,7)	24 (31,6)	3 (18,8)	19 (21,3)
Ожиріння I-го ступеня, n (%)	13 (44,8)	17 (22,4)	3 (18,8)	18 (19,1)
Ожиріння II-го ступеня, n (%)	2 (6,9)	9 (11,8)	0	2 (2,2)
Ожиріння III-го ступеня, n (%)	1 (3,4)	3 (3,9)	1 (6,3)	3 (3,4)
Абдомінальне ожиріння, n (%)	13 (44,8)	21 (27,6)	4 (25)	15 (16,9)
ЦД типу 2, n (%)	2 (6,9)	15 (19,7)	1 (6,3)	12 (13,5)
Порушення толерантності до глюкози, n (%)	2 (6,9)	4 (5,3)	4 (25)	6 (6,7)

Примітка. p – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою А; p₁ – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою В; p₂ – вірогідність відмінностей у порівнянні із групою С.

Як видно з наведених даних, кількість хворих у групах була досить різною. Найбільше хворих було в групі D (89 хворих), найменшу кількість пацієнтів склала група С (16 хворих). Питома вага жінок у групах хворих була різною. Так, у хворих групи В вона склала 31,6% випадків, у групі С – 6,3% випадків. Найбільший відсоток хворих чоловічої статі був у групі С (93,7%). Тривалість хвороби була більшою серед хворих на ХОЗЛ груп С та D. Стаж

куріння за підрахунком пачко-років також виявився в цих же групах найвищим. Найбільша кількість хворих, яка продовжувала курити, була також у хворих на ХОЗЛ груп С (62,5%) та D (70,8%).

Частота загострень ХОЗЛ відповідала розподілу хворих на групи. Серед хворих групи А та В у 100% випадків спостерігалися рідкі загострення (0-1 раз на рік). Проте у хворих груп С та D у 81,3 та 96,6% випадків траплялися два та більше загострень на рік.

Для оцінки симптомів використовувався опитувальник – тест з оцінки ХОЗЛ (COPD Assessment Test (CAT)), який дозволяє визначити погіршення статусу здоров'я при ХОЗЛ. Загальна сума балів становила від 0 до 40. Найбільша кількість балів за САТ-тестом спостерігалась у групі D, а найменша – у групі А.

Ступінь вираженості задишки оцінювали за модифікованою шкалою Медичної дослідницької ради (mMRC). У хворих груп В та D кількість балів була найбільшою.

Наявність захворювань органів дихання майже рівномірно траплялася серед всіх груп хворих. Найбільший їх відсоток спостерігався у хворих групи С (25%). У цій групі хворих частіше спостерігалася дія професійних та побутових чинників – 37,5%.

Післябронходилатаційний ОФВ₁ найменшим виявився у хворих груп С та D відповідно.

Артеріальна гіпертензія майже однаково розподілилася серед груп хворих: група А та В – 69% та 60,5% відповідно, а у групах С та D – 56,3% та 53,9% відповідно.

Нормальна маса тіла встановлена у 56,3% випадків серед хворих групи С, у 41,6% - у групі D та менший відсоток був у хворих групи А і В (13,8% та 28,9%). Надлишкова маса тіла траплялася у більшому відсотку серед хворих групи В (31,6%), в інших групах мав місце майже рівномірний розподіл (20,7% - група А, 18,8% - група С та 21,3% - група D). Дефіцит маси тіла припав на хворих груп А та D, де він склав 10,3% та 11,2% відповідно. Серед хворих

групи С не було пацієнтів із дефіцитом маси тіла, а в групі В – 1,3%. Ожиріння І-го ступеня спостерігалось у 44,8% хворих групи А. В інших групах пацієнтів мав місце менший відсоток випадків (22,4% – група В, 18,8% – група С та 19,1% - група D). Відсоток хворих із ожирінням II-го ступеня в групі В складав 11,8%. У групі С не траплялися хворі із ожирінням II-го ступеня. У групі D відсоток хворих із ожирінням II-го ступеня складав 2,2%. Ожиріння III-го ступеня у групі С складало 6,3% випадків, а в інших групах траплялося в меншому відсотку випадків (3,4% – група А, 3,9% – група В та 3,4% - група D). Абдомінальний тип ожиріння серед хворих групи А траплявся у 44,8% випадків. У групі В, С та D він склав 27,6%, 25% та 16,9% випадків відповідно.

ЦД типу 2 у найбільшому відсотку випадків траплявся серед хворих на ХОЗЛ груп В та D (19,7% та 13,5%). У хворих груп А та С він склав 6,9% та 6,3% відповідно. Порушення толерантності до глюкози у хворих групи С було у 25% випадків. У хворих інших груп порушення толерантності до глюкози траплялося рідше (6,9% - група А, 5,3% - група В та 6,7% - група D).

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 флютиказону в загальноприйнятому дозуванні. Оцінка ефективності терапії проводилася до лікування та через 10 днів лікування в умовах стаціонару.

Модифікована методика небулайзерної терапії полягала в тому, що хворим на ХОЗЛ проводили спірографію із бронходилатативним тестом, визначали тип бронхіальної обструкції (бронхітичний чи емфізематозний), величину приросту ОФВ₁ після бронходилатативної терапії. Для інгаляційної терапії використовували компресійний небулайзер “Ulizer Home” (Юрія-Фарм, Україна). Підбирали 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 подовжували у 1,5

рази у порівнянні з довжиною видиху при бронхітичному типі бронхіальної обструкції. При прирості ОФВ₁ більше або рівному 12% в інгалятор заливали сальбутамол (1 мл), при прирості ОФВ₁ менше 12% – комбінацію іпратропіума броміда з фенотеролом (15-20 крапель), які поєднували із флютиказоном (1 мл) та 0,9% фізіологічним розчином (2 мл). Хворому пояснювали, що виділення ліків відбувається під час звукового сигналу роботи небулайзера, і в цей проміжок часу хворий робив вдих. Час інгаляції складав 5-10 хв. Інгаляційну терапію здійснювали два рази на день впродовж 10 днів.

Ефективність базисної інгаляційної терапії вивчали у 61 хворого на ХОЗЛ, яким було призначене комбіноване лікування із застосуванням пролонгованих β_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 із 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 дисліпидемії 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 основних груп), 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/м² (30 хворих), ІМТ більше 30 кг/м² (48 хворих), ІМТ - 18,5-24,9 кг/м² (23 хворих), ІМТ - <18,5 кг/м² (13 хворих) через 6 місяців лікування.

2.2. Методи дослідження

У роботі використані такі методи дослідження: загальноклінічні, інструментальні (спірографія, біоімпедансометрія, пульсоксиметрія), лабораторні (загальний аналіз крові та сечі, глюкоза крові, біохімічні аналізи), генетичні (полімеразна ланцюгова реакція), спектрофотометричні (ліпідний спектр крові), колориметричні (NO/нітрити/нітрати), імуноферментні (сурфактантний білок D, цитокіни, адипокіни, ET-1, імунореактивний інсулін, sVCAM-1), атомно-абсорбційна спектрофотометрія (цинк).

Дослідження проводилися на базах лабораторій кафедри внутрішньої медицини ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», Інституту генетичної та регенеративної медицини НАМН України, Чернівецької обласної дитячої клінічної лікарні, ОКУ «Чернівецька обласна клінічна лікарня».

2.2.1. Методи об'єктивної оцінки стану здоров'я

Для об'єктивної оцінки стану хворих використовували САТ-тест з 8 пунктів, які визначають погіршення статусу здоров'я при ХОЗЛ [52, 254]. Загальна сума балів становила від 0 до 40.

Ступінь вираженості задишки оцінювали за модифікованою шкалою Медичної Дослідницької Ради (шкала задишки mMRC) (табл. 2.5).

Для оцінки толерантності до фізичного навантаження використовували тест із 6-хвилинною ходьбою, який проводився згідно зі стандартним протоколом [139]. Пацієнти були проінформовані щодо мети тесту. Їм пропонували ходити по виміряному коридору у своєму власному темпі, намагаючись пройти максимальну відстань упродовж 6 хв. При цьому під час тесту дозволялося зупинятись і відпочивати і, за змоги, відновлювати ходьбу. Перед початком і наприкінці тесту оцінювали задишку за шкалою Борга, частоту серцевих скорочень, частоту дихання, сатурацію кисню (SaO₂).

Пацієнти припиняли тест при виникненні істотної задишки, запаморочення, болю у грудній клітці та (або) ногах, а також при зниженні SaO₂ до 80-86%.

Таблиця 2.5

Модифікована шкала Медичної Дослідницької Ради

Оцінка задишки в балах	Опис
0	Задишка виникає лише при дуже інтенсивному навантаженні
1	Задишка при швидкому підйомі на поверх або при ходьбі вгору
2	Задишка примушує мене ходити повільніше, ніж люди мого віку, або з'являється необхідність зупинки при ходьбі в своєму темпі по рівній місцевості
3	Задишка примушує робити зупинки при ходьбі на відстань близько 100 м або через декілька хвилин ходьби по рівній місцевості
4	Задишка робить неможливим вихід за межі свого будинку або з'являється при одяганні і роздяганні

Для оцінки тяжкості перебігу ХОЗЛ та ефективності базисної терапії використовували інтегральний показник індекс BODE за шкалою Celli та співавт. (табл. 2.6) [425].

Таблиця 2.6

Шкала оцінки тяжкості стану хворих на ХОЗЛ BODE

	Показники	Кількість балів			
		0	1	2	3
body-mass index	ІМТ	>21	<21		
obstruction	ОФВ ₁ , % від належного значення	>65	50-64	34-49	<35
dyspnea	Диспное, шкала MMRC, бали	0-1	2	3	4
exercise capacity	Відстань пройдена хворим за 6 хвилин, м	>350	250-349	150-249	<149

Для оцінки ефективності легеневої реабілітації використовували як

індекс BODE, так і запропоновану нами його модифікацію з урахуванням даних біоімпедансометрії (табл. 2.7).

Таблиця 2.7

Модифікована шкала BODE

Показники	Кількість балів			
	0	1	2	3
ІМТ	21-28	29-34	>35	<21
% жирової маси	нормальний відповідно віку та статі	збільшена на 20%	збільшена на 50%	збільшена у 2 рази
М'язова маса	нормальна	зменшена на 10%	зменшена на 30%	зменшена на 50%
Рівень вісцерального жиру	<12	>12		
ОФВ ₁ , % від належного значення	>65	50-64	34-49	<35
Диспное, шкала MMRC, бали	0-1	2	3	4
Відстань пройдена хворим за 6 хвилин, м	>350	250-349	150-249	<149

2.2.2. Інструментальні методи дослідження (спірографія, біоімпедансометрія, пульсоксиметрія)

Параметри функції зовнішнього дихання визначали за допомогою комп'ютерного спірографа "BTL 08 Spiro Pro" (Великобританія). Хворим на ХОЗЛ проводили бронходилатаційний тест із β_2 -агоністами короткої дії (сальбутамол у дозі 400 мкг). У дослідження включали пацієнтів із ХОЗЛ із співвідношенням ОФВ₁/ФЖЄЛ менше 0,7 та із II-м, III-м і IV-м ступенями бронхіальної обструкції згідно із спірометричною класифікацією GOLD 2010. Проводилась оцінка форми кривої «потік-об'єм», форсованих показників до та після бронходилатаційного тесту (пікова об'ємна швидкість видиху (ПОШ_{вид}), максимальна об'ємна швидкість видиху на рівні 25% ФЖЄЛ (МОШ₂₅),

максимальна об'ємна швидкість видиху на рівні 50% ФЖЄЛ (МОШ₅₀), максимальна об'ємна швидкість видиху на рівні 75% ФЖЄЛ (МОШ₇₅), середня об'ємна швидкість видиху (СОШ₂₅₋₇₅), форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ), об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁), об'єм форсованого видиху за шосту секунду (ОФВ₆), співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ, ОФВ₁/ОФВ₆, ОФВ₆/ФЖЄЛ), а також оцінювалися статичні об'єми (життєва ємність легень (ЖЄЛ), повільна ЖЄЛ, резервний об'єм видиху (РО_{вид}), дихальний об'єм (ДО), ємність вдиху, максимальна вентиляція легень (МВЛ).

Для оцінки складу тіла використовували методику біоімпедансного аналізу, заснованого на вимірі опору різних тканин організму до електричного струму. Показники питомого електричного опору м'язової, кісткової, жирової та інших тканин організму при дії струму слабких частот істотно відрізняються один від одного. Так, наприклад, рідини (кров, вода) добре проводять струм, м'язова тканина слабкіше, а жирова тканина має найменшу опірність струму. Отже, вимірявши показники опірності, можна з високою точністю розрахувати вміст в організмі води, жиру і т.п. Виміри проводили на портативному апараті ВС-601 (ТАНІТА, Японія). Визначали масу тіла, ІМТ, м'язову масу, відсоток жирової маси, рівень вісцерального жиру, метаболічний обмін в ккал, % води в організмі, метаболічний вік, % жиру тулуба, м'язову масу тулуба, % жиру верхнього поясу, м'язову масу верхнього поясу, % жиру нижнього поясу, м'язову масу нижнього поясу.

Сатурацію кисню (SaO₂) капілярної крові визначали за допомогою пульсоксиметра ОХУ-5.

2.2.3. Дослідження поліморфних варіантів А46G (rs1042713) та С79G (rs 1072714) гена ADRB2, поліморфного варіанта С646G (rs41423247) гена NR3C1, поліморфного варіанта С3435Т гена MDR1.

З метою дослідження поліморфного варіанта А46G (rs1042713) та С79G (rs 1072714) гена ADRB2, поліморфного варіанта С646G (rs41423247) гена NR3C1, поліморфного варіанта С3435Т гена MDR1 кров у 140 обстежених

брали вранці, натще з ліктьової вени в об'ємі 2 мл у пробірки з антикоагулянтном EDTA (1 мг/мл) після підписання інформованої згоди на генетичне дослідження.

Виділення ДНК із лейкоцитів периферичної крові здійснювали за стандартним методом із використанням комерційної тест-системи «ДНК-сорб-В» (ЦНДІ епідеміології Міністерства охорони здоров'я РФ). У всі одноразові стерильні мікропробірки, відповідно до рекомендацій виробника, перед початком роботи додавали по 10 мкл внутрішнього контрольного зразка (ВКЗ) та 300 мкл лізуючого розчину. В окрему мікропробірку додавали необхідний для дотримання протоколу негативний контроль (НК) у кількості 100 мкл. Після перенесення зразків у мікропробірки працювали за наведеним нижче протоколом.

1. Мікропробірки зі зразками ретельно перемішували та прогрівали 10 хвилин при температурі 65°C.
2. Після прогрівання у мікропробірки додавали окремими для кожного зразка наконечниками з антиаерозольними фільтрами по 25 мкл ретельно ресуспендованого сорбенту, перемішували. Протягом двох хвилин витримували мікропробірки у штативі. Потім знову перемішували та залишали у штативі на 5 хвилин.
3. Центрифугували мікропробірки 30 секунд при швидкості 5 тисяч обертів за хвилину.
4. Видаляли супернатант із мікропробірок. Для кожного зразка використовували окремі наконечники без фільтрів.
5. Додавали у кожен мікропробірку дозатором із окремими для кожного зразка наконечниками з антиаерозольним фільтром по 300 мкл розчину для відмивання №1, перемішували.
6. Центрифугували мікропробірки 30 секунд при швидкості 5 тисяч обертів за хвилину. Потім видаляли супернатант із використанням окремих наконечників для кожного зразка.

7. Додавали у кожен мікропробірку дозатором із окремими для кожного зразка наконечниками з антиаерозольними фільтрами по 500 мкл розчину для відмивання №2, перемішували.

8. Центрифугували мікропробірки 30 секунд при швидкості 10 тисяч обертів за хвилину. Потім видаляли супернатант із використанням окремих наконечників для кожного зразка.

9. Додавали знову у кожен мікропробірку дозатором із окремими для кожного зразка наконечниками з антиаерозольним фільтром по 500 мкл розчину для відмивання № 2, перемішували.

10. Центрифугували мікропробірки 30 секунд при швидкості 10 тисяч обертів за хвилину. Потім ретельно видаляли супернатант із використанням окремих наконечників для кожного зразка.

11. Мікропробірки без кришечок розміщали при температурі 65°C на 5-10 хвилин для висушування сорбенту.

12. Додавали у кожен мікропробірку дозатором із окремими для кожного зразка наконечниками з антиаерозольним фільтром по 50 мкл TE-буферу для екстракції ДНК. Ретельно перемішували.

13. Розміщували мікропробірки для прогрівання при температурі 65°C на 5 хвилин. Протягом 5 хвилин періодично перемішували.

14. Центрифугували мікропробірки 1 хвилину при швидкості 12 тисяч обертів за хвилину.

Отриманий супернатант містив очищену ДНК. Виділені препарати ДНК використовувалися для проведення полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Полімеразна ланцюгова реакція. Для дослідження поліморфних варіантів A46G та C79G гена ADRB2, C646G гена NR3C1 та C3435T гена MDR1, у кожній мікропробірці розводили суміш для ПЛР та додавали специфічні для цих поліморфних варіантів олігонуклеотидні праймери, після чого в мікропробірки вносили 3 мкл виділеної ДНК.

Реакцію ампліфікації проводили в термоциклері Applied Biosystems 2700 (Великобританія) із додержанням відповідних до протоколів дослідження

температурних режимів реакції.

Генотипування за поліморфними варіантами A46G і C79G гена ADRB2 проводили за методом аллель-специфічного 5'-нуклеазного аналізу з використанням протоколу з олігонуклеотидними праймерами, запропонованими у роботі F.D. Martinez et al. [132].

Для визначення поліморфного варіанта C646G гена NR3C1 використовували протокол I. Fleury et al. [168] із застосуванням методу ПЛР із наступним аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (ПДРФ). Аналогічний метод було застосовано для дослідження генотипів за поліморфним варіантом C3435T гена MDR1 (оптимізований протокол з олігонуклеотидними праймерами за S. Turgut et al. [450]).

Поліморфізм довжини рестрикційних фрагментів. Після проведення ампліфікації дослідження поліморфних варіантів генів ADRB2, NR3C1 та MDR1 проводили за допомогою методу ПДРФ. Продукти ампліфікації фрагментів ДНК генів NR3C1 та MDR1 підлягали гідролітичному розщепленню за допомогою ендонуклеаз рестрикції BclI та MboI («Fermentas», Литва) відповідно. Для цього готували суміш для проведення рестрикційного аналізу. Рестрикційну суміш інкубували за температури 37 С в мікротермостаті впродовж 16 годин. Реакцію рестрикції зупиняли підвищенням температури до 65 С протягом 20 хвилин.

Електрофоретична детекція. Детекцію продуктів аллель-специфічної ампліфікації та ПДРФ проводили за методом горизонтального електрофорезу в 2% агарозному гелі («Fermentas», Литва), що містив 18 мкл етидію броміду (Sigma-Aldrich, St.Louis, MO). Візуалізацію результатів здійснювали в ультрафіолетовому світлі за допомогою автоматичної системи відеозчитування Vi-Tran в трансільюмінаторі «Біоком» (РФ). Довжини отриманих при ампліфікації та рестрикційному аналізі фрагментів аналізували шляхом порівняння з маркерною ДНК («Fermentas», Литва).

Аллель-специфічну ПЛР було проведено за методом ARMS-PCR (amplification refractory mutation system PCR). Постановка реакції

здійснювалася у двох пробірках, що містили специфічні олігонуклеотидні праймери для кожного аллеля окремо (46A та 46G) та один аллельспецифічний праймер (common). У результаті реакції ампліфікації для гена ADRB2 було отримано ПЛР-продукти довжиною 235 п.н. Для поліморфного варіанта A46G наявність ПЛР-продукту в обох лунках свідчила про гетерозиготний генотип (46AG), наявність ампліфікації тільки в лунці з праймером до алелю 46A вказувала на генотип 46AA, а в лунці з праймером до 46G – генотип 46GG.

Отже, було інтерпретовано результати ампліфікації за поліморфним варіантом C79G гена ADRB2. Наявність ампліфікації в обох лунках свідчила про гетерозиготний генотип (79CG), наявність продукту тільки в лунці з праймером до алелю 79C вказувала на генотип 79CC, а в лунці з праймером до 79G – генотип 79GG.

Залежно від наявності або відсутності відповідних сайтів рестрикції в ампліфікованій ділянці ДНК генів NR3C1 та MDR1 продукти рестрикції мали різну молекулярну масу. Дії ферменту рестрикції MboI піддавався фрагмент, що містив варіант 3435C гена MDR1, в той час, як фрагмент, що відповідав аллелю 3435T, залишався не розщепленим. За дії ферменту утворювалися фрагменти довжиною 172 та 60 п.н. відповідно. Фермент BclI рестрикції розщеплював аллель 646G гена NR3C1, в той час, як фрагмент, що відповідав аллелю 646C, залишався не розщепленим. За дії ферменту утворювалися фрагменти довжиною 116 та 90 п.н. відповідно.

2.2.4. Методи дослідження ліпідного спектра крові, вуглеводного обміну та функціонального стану ендотелію.

Ліпідний спектр крові досліджували за вмістом у крові загального ХС, тригліцеролів (ТГ), ХС ЛПНЩ, ХС ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) та ХС ЛПВЩ із використанням діагностичних стандартних наборів (PZ Cormau, Польща). Кров для визначення ліпідів у сироватці крові збирали натще, після 12-годинного голодування в об'ємі 5 мл із ліктьової вени у

вакуумні пробірки «Vacuette», центрифугували 10-15 хвилин на 1500 об/хв для отримання сироватки.

Принцип методу визначення загального ХС полягав у тому, що ефіри ХС розщеплюються ХС-естеразою з утворенням холестеролу і вільних жирних кислот (ВЖК), а відтак окиснюються ХС-оксидазою з утворенням 4-холестенону та H_2O_2 , який під впливом пероксидази в присутності фенолу перетворюється на хінон рожевого кольору. Визначення ТГ полягає в їх розщепленні ліпопротеїназою з утворенням гліцеролу і вільних жирних кислот. Гліцерол піддається розщепленню гліцеролкіназою, з утворенням гліцерол-3-фосфату, окиснюється під впливом гліцерол-3-фосфат-оксидази із наступним перетворенням за допомогою пероксидази в присутності 4-хлорфенолу до хіноніміну. Інтенсивність забарвлення останнього прямо пропорційна концентрації ТГ у дослідному зразку. ХС ЛПВЩ отримували шляхом преципітації ХС ЛПДНЩ та ХС ЛПНЩ іонами вольфраму фосфору та магnezії з наступним центрифугуванням при кімнатній температурі зі швидкістю 4000 об/хв 10 хвилин. У супернатанті визначали ХС ЛПВЩ зазначеним методом.

ХС ЛПНЩ визначали шляхом преципітації (осадження) решти ліпідних фракцій (ХС ЛПДНЩ та ХС ЛПВЩ) із полівінілсульфатом, з наступним центрифугуванням 15 хвилин при кімнатній температурі зі швидкістю 4000 об/хв. У супернатанті визначали загальну концентрацію фракцій холестеролу (ХС ЛПДНЩ та ХС ЛПВЩ).

Вміст ліпідів у сироватці крові визначали на спектрофотометрі («ФП», Фінляндія) з довжиною хвилі 500 ± 20 нм.

Рівень ХС ЛПДНЩ у крові обчислювали шляхом застосування математичної формули: вміст ТГ/2,2. Розраховували також індекс атерогенності (ІА) за формулою Клімова А.Н.:

$$IA = \frac{XC - XC \text{ ЛПВЩ}}{XC \text{ ЛПВЩ}} \quad (2.1)$$

Вуглеводний обмін вивчали за рівнем глюкози в крові натще,

глікозильованим гемоглобіном (HbA1c), інсуліном та індексами інсулінорезистентності HOMA-IR (глюкоза (ммоль/л)×інсулін ((мкОд/мл)/22,5, QUICKI (1/[(log(глюкоза плазми натще)+ log(інсулін плазми натще)]) і Саго (глюкоза (ммоль/л) / інсулін (мкОд/мл).

Рівень глікемії досліджували глюкозооксидазним методом із використанням стандартних наборів реактивів виробництва НПП "Філісит діагностика" (Україна). Глікозильований гемоглобін визначали за допомогою фотоколориметричного методу з використанням набору реактивів фірми «Erba Lachema s.r.o.» (Чехія). Рівень імунореактивного інсуліну (ІРІ) досліджували імуоферментним методом із використанням реактивів фірми DRG International Inc. (США) на аналізаторі STAT-Fax Plus-303 (США).

Функціональний стан ендотелію досліджували за вмістом у крові стабільних метаболітів монооксиду нітрогену (нітритів/нітратів), ET-1, КЦЗЕ, вмістом sVCAM-1. Кількість циркулюючих у крові ендотеліоцитів визначалася за методом J. Hladovec (1978) у модифікації Н.Н.Петрищева та ін. (1999). Вміст у крові стабільних метаболітів NO (нітритів/нітратів) досліджували за методом L.C. Green et al. (1982), рівень ET-1 – за допомогою імуоферментного аналізу із використанням реактивів «Biomedica Medizinprodukte GmbH and Co KG» (Австрія). sVCAM-1 визначали у сироватці крові за допомогою ІФА із використанням реактивів «Bender MedSystems» (Австрія).

2.2.5. Методи дослідження вмісту цитокінів, сурфактантного білка D, С-реактивного білка та рівня цинку в сироватці крові.

За допомогою наборів для імуоферментного аналізу в сироватці крові визначали рівень лептину (Diagnostics Biochem Canada Inc, Канада), адипонектину (Assay, США), цинк- α_2 -глікопротеїну (BioVendor, Чехія) та резистину (Mediagnost, Німеччина).

Рівень ФНПа та ТФР β_1 визначали у сироватці крові, використовуючи набір для ІФА (Bender MedSystems GmbH, Австрія).

Рівень СБД визначали у сироватці крові за допомогою набору Human Surfactant Protein D ELISA, заснованому на чутливому «сандвіч» методі імуноферментного аналізу з використанням двох типів моноклональних антитіл (BioVendor, Чехія). Венозну кров забирали зранку натще у вакуумні пробірки «Vacuette», центрифугували 10-15 хвилин на 1500 об. та зберігали при температурі -70°C . Аналітична межа визначення розрахована на реальних концентраціях у лунках та складала 0,2 нг/мл.

Дослідження проводили на імуноферментному аналізаторі Stat Fax 303 Plus (Awareness Technology Inc., США).

Рівень СРБ у сироватці крові визначали згідно з інструкцією (Humatex CRP «HUMAN», Німеччина).

Визначення концентрації цинку в сироватці крові проводили за допомогою атомно-абсорбційного спектрофотометра в Центрі молекулярної діагностики ФБУН ЦНДІ епідеміології Росспоживнагляду.

2.2.6. Методи дослідження гемокоагуляції, фібринолізу, протеолізу, прооксидантної та антиоксидантної систем крові

Досліджували також інтенсивність окиснювальної модифікації білків у сироватці крові за методом Є.Є. Дубініної та ін. [53] в модифікації І.Ф.Мещишена [46], вміст у крові молекулярних продуктів пероксидного окислення ліпідів - ізольованих подвійних зв'язків (ІПЗ) у сполуках; дієнових кон'югатів (ДК); кетодієнів (КД) та спряжених триєнів (СТР) [370], рівень малонового альдегіду (МА) в плазмі крові та еритроцитах [8].

Вміст відновленого глутатіону (ВГ) в крові визначали титраційним методом за О.В.Травіною [82] у модифікації І.Ф. Мещишена, І.В. Петрової [48]. Рівень церулоплазміну (ЦП) у сироватці крові визначали за методом Ревіна [25]. Активність глутатіонпероксидази (ГП) (КФ 1.11.1.9) досліджували за І.Ф. Мещишеним [44], активність глутатіон-S-трансферази (ГТ) (КФ 2.5.1.18) – за І.Ф. Мещишеним [45], активність мідь/цинк -

супероксиддисмутази (СОД) (КФ 1.15.1.11) – за R.Fried [238], активність каталази (Кт) (КФ 1.11.1.6) – за М.А. Королюк та ін. [43]. Активність ферментів розраховували на 1 г гемоглобіну (Нв).

Загальну антиоксидантну активність (ЗАА) плазми крові визначали за кількістю утвореного МА [47]. ЗАА виражали у відсотках та розраховували за формулою ЗАА (в %) $= \frac{D_k - D_0}{D_k} \times 100$, де D_k -оптична густина контрольної проби, D_0 -оптична густина дослідної проби.

Досліджували вміст α_2 -макроглобуліну (α_2 -МГ) у сироватці крові та протеолітичну активність плазми крові, яку оцінювали за лізісом азоальбуміну (деградація низькомолекулярних білків), азоказеїну (деградація високомолекулярних білків) і азоколу (колагенолітична активність) [7].

Загальний коагуляційний потенціал крові (час рекальцифікації плазми (ЧРП), протромбіновий час (ПЧ), тромбіновий час (ТЧ), активований парціальний тромбoplastиновий час (АПТЧ)), фібринолітичну активність плазми крові (сумарну – СФА, ферментативну – ФФА, неферментативну – НФА), Хагеман-залежний фібриноліз (час лізису еуглобулінового згустка), потенційну активність плазміногену (ПАПГ), швидкодіючі (ШАП) та повільнодіючі антиплазміни (ПАП), рівень фібриногену в плазмі крові, активність антитромбіну III (АТIII), активність фактора XIII (Ф XIII) визначали за традиційними методиками [81].

Стан тромбоцитарно-судинного гемостазу оцінювали за відсотком адгезивних тромбоцитів (ВАТ) [50], а також за індексом спонтанної агрегації тромбоцитів (ІСАТ) [412].

Вміст інгібітора активатора плазміногену-1 (ІАП-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 (ІДЕ) визначали за методом С. Tannert, V. Lux [418] у модифікації З.Д. Федорової, М.О. Котовщикової [86], відносно в'язкості еритроцитарної суспензії (ВВЕС) - за методом

О.Ф. Пирогової, В.Д. Джорджикія (1963) в модифікації З.Д. Федорової, М.О. Котовщикової [86], відсоток пероксидного гемолізу еритроцитів (ПГЕ) - за методом Н.О.Григорович, О.С.Мавричева [2].

2.2.7. Статистичні методи.

Комп'ютерний реєстр (база даних) отриманих показників була створена в системі Microsoft Excel.

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 T-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 χ^2 Пірсона, за умови, коли об'єм вибірки не перевищував 10 випадків, використовували критерій χ^2 з

поправкою Йетса та точний двосторонній критерій Фішера (p).

Про асоціації аллелів та/чи генотипів зі схильністю до захворювань свідчили за величиною відношення шансів (OR) із 95% довірчими інтервалами (CI, confidence interval) – показника, що відображає, у скільки разів вірогідність опинитися в групі «випадок» (хворі) відрізняється від вірогідності опинитися в групі «контроль» (здорові) для носіїв генотипу, що вивчається:

$$OR = \left[\frac{A}{B} \right] \div \left[\frac{C}{D} \right]$$

де А і В – відсоток або абсолютні числа певних генотипів в групі хворих; С і D – ті ж ознаки в групі контролю.

Показник OR свідчить про величину асоціації між захворюванням і експозицією до певного фактора [3]. Значення OR=1 розглядалося як відсутність асоціації з захворюванням, OR>1 – як позитивну асоціацію (підвищений ризик розвитку патології), OR<1 – як негативну асоціацію алеля чи генотипу з захворюванням (зниження ризику розвитку патології). Довірчий інтервал (CI) є інтервалом значень в межах якого, з вірогідністю 95 %, знаходиться очікуване значення параметру, що розглядається, в даному випадку – значення OR. 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).

2.2.8. Забезпечення вимог біоетики

Протокол обстеження хворих затверджений на засіданні з питань біомедичної етики Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет». Документ складений відповідно до вимог, регламентованих 6-м розділом керівництва CH GCP

(1996 р.) та створеного на підставі нього вітчизняного керівництва "Настанови з клінічних досліджень. Лікарські засоби. Належна клінічна практика", затвердженого Наказом МОЗ України №373 від 22.07.2005 р. При складанні протоколу дотримувалися основних принципів Гельсинської декларації щодо біомедичних досліджень (1974 р.), адаптованої на 41-й Міжнародній асамблеї у Гонконзі (вересень, 1989 р.), в яких людина виступає їх об'єктом, а також «Етичних принципів медичних наукових досліджень з із залученням людських суб'єктів», прийнятих 52-ю Асамблеєю Всесвітньої Медичної Асоціації (2000 р.). У протоколі дотримано таких базисних принципів належної медичної практики, як повага особистості, інформованість пацієнта, оцінка ризику шкоди та користі. У цілому цей документ відображає етичні принципи у відношенні до людей, які виступають суб'єктами обстеження, викладені у Белмонтській доповіді (1979 р.).

РОЗДІЛ 3

ПОКАЗНИКИ ФУНКЦІЇ ЗОВНІШНЬОГО ДИХАННЯ, БІОІМПЕДАНСОМЕТРІЇ,
ТОЛЕРАНТНІСТЬ ДО ФІЗИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ ТА ІНДЕКС ВОДЕ ПРИ
ХРОНІЧНОМУ ОБСТРУКТИВНОМУ ЗАХВОРЮВАННІ ЛЕГЕНЬ У
ПОЄДНАННІ З ОЖИРІННЯМ

Виявлення порушень бронхіальної прохідності відіграє важливу роль у діагностиці хронічних обструктивних захворювань органів дихання [88]. Оцінити наявність бронхіальної обструкції, її вираженість, а також відповідь на інгаляційне введення бронходилататорів можна за допомогою комп'ютерної спірографії [78, 88]. Сучасні спірографічні системи включають показники, які можуть бути альтернативними $ОФВ_1$ та співвідношенню $ОФВ_1/ФЖЄЛ$ ($ОФВ_6$ та співвідношенню $ОФВ_1/ОФВ_6$) і в деяких випадках (за наявності тяжкої бронхіальної обструкції та емфіземи, коли за рахунок гіперінфляції збільшується час видиху повітря) відігравати основну роль у діагностиці бронхіальної обструкції, про що зазначається в останніх рекомендаціях GOLD [254].

Завданням нашого дослідження було встановити особливості змін показників функції зовнішнього дихання за наявності та відсутності ожиріння (залежно від статусу куріння) та у хворих на ХОЗЛ (залежно від нутритивного статусу). Показники ФЗД вивчені у осіб із нормальною спірометрією з ІМТ менше за 30, які розділені на дві групи залежно від статусу куріння (11 осіб, які курять та 13 осіб, що не є курцями). Друга група включала осіб із ожирінням (14 осіб, які є курцями та 19 осіб, які не курять).

При аналізі показників спірометрії вірогідні зміни між показниками в осіб, які курять, та в осіб, які не курять, не спостерігалися, незалежно від ІМТ (табл. 3.1). Проте встановлена вірогідна різниця між показниками спірометрії в осіб з $ІМТ < 30$ та в осіб, які курять, за наявності у них ожиріння. У останній групі ФЖЄЛ та $ОФВ_1$ були на 12,6% та на 7,03% нижчими ніж у осіб з $ІМТ < 30$,

які не курять. Також у осіб із ожирінням, які не курять, ФЖЄЛ була на 7,8% меншою ніж у осіб з ІМТ<30, які не курять, без ожиріння (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Показники функції зовнішнього дихання у здорових осіб та при ожирінні залежно від статусу куріння

Показники	ІМТ<30		ІМТ>30	
	Особи, які курять n=11	Особи, які не курять n=13	Особи, які курять n=14	Особи, які не курять n=19
ФЖЄЛ, % від належного значення	102,32±4,18	104,7±2,52	91,52±2,96 p<0,05 p ₁ <0,05	96,50±1,31 p ₁ <0,05
ОФВ ₁ , % від належного значення	102,01±2,64	103,89±2,36	96,59±2,54 p ₁ <0,05	97,75±1,82
ПОШ _{вид} , % від належного значення	104,41±3,69	105,10±3,93	88,44±5,35	94,15±2,93
ОФВ ₁ /ФЖЄЛ, % від належного значення	89,02±2,47	88,28±1,68	89,57±2,36	90,77±1,28
СОШ _{25-75%} , % від належного значення	98,19±4,80	99,87±6,96	92,14±3,55	89,88±2,20
МОШ _{25%} , % від належного значення	95,03±7,49	93,85±9,03	96,90±5,92	83,29±2,53 p<0,05
МОШ ₅₀ , % від належного значення	95,73±4,91	101,23±6,84	86,99±4,60 p ₁ <0,05	90,07±2,44 p<0,05
МОШ ₇₅ , % від належного значення	103,61±4,17	102,62±4,73	84,49±6,95 p<0,05, p ₁ <0,05	92,56±2,75
ОФВ ₆ , л	4,02±0,23	3,80±0,19	3,67±0,24	3,58±0,15

Продовження таблиці 3.1

Показники	ІМТ<30		ІМТ>30	
	Особи, які курять n=11	Особи, які не курять n=13	Особи, які курять n=14	Особи, які не курять n=19
ОФВ ₁ /ОФВ ₆ , % від належного значення	89,02±2,47	88,28±1,68	89,57±2,36	89,47±2,24
ОФВ ₆ /ФЖЄЛ, % від належного значення	100	100	100	100
Повільна ЖЄЛ, % від належного значення	85,97±6,84	95,72±4,31	77,38±5,55 p ₁ <0,05	88,66±3,15
Резервний об'єм вдиху, % від належного значення	101,98±8,60	87,20±6,86	69,72±4,85 p<0,05 p ₁ <0,05	75,48±4,04 p<0,05
Резервний об'єм вдиху, л	1,80±0,28	2,28±0,28	2,03±0,20	2,06±0,14
Дихальний об'єм, л	1,32±0,17	1,22±0,15	1,16±0,18	1,16±0,09
Ємність вдиху, л	2,43±0,20	2,95±0,26	2,65±0,22	2,17±0,14
ЖЄЛ, % від належного значення	99,02±2,39	101,50±4,22	86,51±6,10 p<0,05 p ₁ <0,05	94,08±2,14
МВЛ, % від належного значення	86,78±4,25	89,24±5,73	72,41±5,17 p<0,05 p ₁ <0,05	77,35±2,61

Примітка. p – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою осіб, які курять, з ІМТ<30; p₁ – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою осіб, які не курять, з ІМТ<30.

Відомо, що за наявності ожиріння відбуваються зміни показників ФЗД, зокрема ФЖЄЛ [340]. Окрім того, в осіб із ІМТ>30, які є курцями, показники прохідності дихальних шляхів на рівні МОШ₅₀ та МОШ₇₅ були нижчими на 14,1% та 17,7% відповідно порівняно із особами без ожиріння, які не курять, а

також на 9,1% та 18,8% відповідно порівняно з особами з ІМТ <30, які курять ($p < 0,05$). У осіб, які курять, за наявності ожиріння встановлено зниження повільної ЖЄЛ на 19,2% порівняно із особами без ожиріння, які не курять.

Виявлена вірогідна різниця показника резервного об'єму видиху за наявності та відсутності ожиріння. У осіб із ожирінням, які курять, цей показник на 31,6% та 20,1% був нижчим ніж, у осіб із ІМТ <30, які курять і не курять відповідно ($p < 0,05$). Також у осіб із ожирінням, які не є курцями, він на 14,8% був меншим, ніж у осіб без ожиріння, які не курять ($p < 0,05$) (табл. 3.1).

При аналізі показників ЖЄЛ та МВЛ встановлені аналогічні зміни, які за наявності в осіб з ІМТ >30, що курять, були нижчими за такі в осіб із ІМТ <30, які курять і не курять, відповідно на 12,6% і 14,8% та на 16,6% і 18,9%.

Отже, за результатами нашого дослідження встановлено, що за наявності ожиріння, особливо в осіб, що курять, спостерігаються зміни ФЖЄЛ, ОФВ₁, МОШ₅₀ та МОШ₇₅, які свідчать про зниження прохідності дихальних шляхів, особливо на рівні середніх і дрібних бронхів порівняно із особами із ІМТ <30. Водночас зазнавали змін статичні об'єми, зокрема повільна ЖЄЛ, ЖЄЛ та резервний об'єм видиху. При цьому знижувалися резервні можливості апарата вентиляції в осіб за наявності ожиріння, особливо якщо вони були курцями (спостерігалось зниження МВЛ).

До та після проведення бронходилатаційного тесту із 400 мкг сальбутамолу згідно з рекомендаціями GOLD [255] проаналізовані показники спірометрії у 14 пацієнтів з ІМТ менше за 18,5, 72 хворих на ХОЗЛ з ІМТ 18,5-25,9, у 52 хворих на ХОЗЛ з ІМТ 26-29,9 та у 72 хворих на ХОЗЛ із ІМТ більше 30 (табл. 3.2).

При аналізі показників ФЗД встановлено, що у хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла ФЖЄЛ була найнижчою порівняно з групою хворих на ХОЗЛ з ожирінням та групою хворих на ХОЗЛ із надмірною масою тіла (на 19,4% та 17,6% відповідно, $p < 0,05$).

ОФВ₁ виявився також найменшим у хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла, особливо після проведення бронходилатаційного тесту. Зазначений

показник на 19,4% був нижчим, ніж у хворих на ХОЗЛ із ожирінням до проведення бронходилатаційного тесту, та на 19,6% і на 22,5% нижчим, ніж у хворих на ХОЗЛ із надмірною масою тіла та ожирінням відповідно після його проведення (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Показники функції зовнішнього дихання у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень за нормальної, надмірної маси тіла, її дефіциту та ожиріння

Показники	ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла n=14	ХОЗЛ із нормальною масою тіла n=72	ХОЗЛ із надмірною масою тіла n=52	ХОЗЛ із ожирінням n=72
ФЖЄЛ, до проведення бронходилатаційного тесту, % від належного значення	53,61±3,82	60,50±2,31	63,03±2,39	60,14±1,98
ФЖЄЛ, після проведення бронходилатаційного тесту, % від належного значення	52,70±4,50	63,10±2,26	65,36±2,43 p<0,05	63,97±2,15 p<0,05
ОФВ ₁ , до проведення бронходилатаційного тесту, % від належного значення	40,74±3,71	45,63±2,07	49,19±2,3	50,52±1,72 p<0,05
ОФВ ₁ , після проведення бронходилатаційного тесту, % від належного значення	43,22±3,89	50,36±2,11	53,73±2,48 p<0,05	55,74±1,85 p<0,05
ПОШ _{вид} , до проведення бронходилатаційного тесту, % від належного значення	30,62±3,10	36,54±1,96	39,31±2,29	44,01±2,28 p ₁ <0,05
ПОШ _{вид} , після проведення бронходилатаційного тесту, % від належного значення	35,27±3,67	41,58±2,07	43,52±2,33	49,46±2,20 p<0,05 p ₁ <0,05

Продовження таблиці 3.2

Показники	ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла n=14	ХОЗЛ із нормальною масою тіла n=72	ХОЗЛ із надмірною масою тіла n=52	ХОЗЛ із ожирінням n=72
ОФВ ₁ /ФЖЄЛ, до проведення бронходилатаційного тесту, % від належного значення	53,28±4,21	59,07±1,52	62,39±1,66 p<0,05	65,31±1,29 p<0,05
ОФВ ₁ /ФЖЄЛ, після проведення бронхо- дилатаційного тесту, % від належного значення	53,56±3,70	58,19±1,13	60,47±1,04 p<0,05	62,64±0,87 p<0,05 p ₁ <0,05
СОШ _{25-75%} , до прове- дення бронходилата- ційного тесту % від належного значення	23,44±3,15	28,29±1,68	31,84±2,05	35,63±2,02 p<0,05 p ₁ <0,05
СОШ _{25-75%} , після проведення бронхо- дилатаційного тесту, % від належного значення	29,37±3,80	33,37±1,95	36,16±2,31	42,58±2,34 p<0,05 p ₁ <0,05
МОШ _{25%} , до прове- дення бронходилата- ційного тесту, % від належного значення	22,12±3,09	24,04±1,56	26,27±1,82	29,06±1,72 p ₁ <0,05
МОШ _{25%} , після проведення бронхо- дилатаційного тесту, % від належного значення	25,90±3,25	28,39±1,84	30,10±2,09	34,80±2,12 p ₁ <0,05
МОШ ₅₀ , до проведення бронхо- дилатаційного тесту, % від належного значення	21,19±3,08	25,08±1,67	28,14±1,98	31,68±1,91 p<0,05 p ₁ <0,05
МОШ ₅₀ , після проведення бронхо- дилатаційного тесту, % від належного значення	26,45±3,95	29,37±1,96	31,88±2,24	37,56±2,27 p<0,05 p ₁ <0,05

Продовження таблиці 3.2

Показники	ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла n=14	ХОЗЛ із нормальною масою тіла n=72	ХОЗЛ із надмірною масою тіла n=52	ХОЗЛ із ожирінням n=72
МОШ ₇₅ , до проведення бронходилатаційного тесту, % від належного значення	24,50±3,72	28,40±2,05	32,75±2,34	37,39±2,26 p<0,05 p ₁ <0,05
МОШ ₇₅ , після проведення бронходилатаційного тесту, % від належного значення	29,78±4,56	32,41±2,25	35,96±2,49	43,04±2,46 p<0,05 p ₁ <0,05
ОФВ ₆ , до проведення бронходилатаційного тесту, л	1,80±0,18	2,09±0,09	2,05±0,09	2,08±0,08
ОФВ ₆ , після проведення бронходилатаційного тесту, л	1,83±0,21	2,20±0,09	2,12±0,10	2,23±0,10
ОФВ ₁ /ОФВ ₆ , до проведення бронходилатаційного тесту, % від належного значення	53,78±4,12	58,86±1,51	62,78±1,59 p<0,05	64,58±1,50 p<0,05 p ₁ <0,05
ОФВ ₁ /ОФВ ₆ , після проведення бронходилатаційного тесту, % від належного значення	53,71±3,64	57,98±1,13	60,39±1,03 p<0,05	62,84±0,86 p<0,05 p ₁ <0,01
ОФВ ₆ /ФЖЄЛ, до проведення бронходилатаційного тесту, % від належного значення	98,42±0,67	99,27±0,22	99,39±0,25	99,67±0,12 p<0,05
ОФВ ₆ /ФЖЄЛ, після проведення бронходилатаційного тесту, % від належного значення	99,56±0,32	99,91±0,05 p<0,05	99,85±0,11	99,97±0,02 p<0,05
Повільна ЖЄЛ, % від належного значення	40,83±2,58	48,80±1,86	54,80±2,27 p<0,05 p ₁ <0,05	54,31±2,06 p<0,05 p ₁ <0,05

Продовження таблиці 3.2

Показники	ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла n=14	ХОЗЛ із нормальною масою тіла n=72	ХОЗЛ із надмірною масою тіла n=52	ХОЗЛ із ожирінням n=72
Резервний об'єм видиху, % від належного значення	72,56±6,71	65,89±2,92 p<0,05	52,55±3,20 p<0,05 p ₁ <0,05	43,11±2,37 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05
Резервний об'єм вдиху, л	0,63±0,13	0,87±0,07	1,07±0,09 p<0,05	1,17±0,08 p<0,05 p ₁ <0,05
Дихальний об'єм, л	0,56±0,06	0,72±0,04	0,76±0,05 p<0,05	0,80±0,04 p<0,05
Ємність вдиху, л	1,14±0,12	1,50±0,07	1,64±0,09 p<0,05	1,85±0,09 p<0,05 p ₁ <0,05
ЖЄЛ, % від належного значення	51,08±3,68	57,29±1,94	59,44±2,54	64,09±2,02 p<0,05 p ₁ <0,05
МВЛ, % від належного значення	27,62±3,22	32,43±1,50	35,48±2,17	36,74±1,66 p<0,05

Примітка. p – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла; p₁ – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою хворих на ХОЗЛ із нормальною масою тіла; p₂ – вірогідність відмінностей у порівнянні із групою хворих на ХОЗЛ із надмірною масою тіла.

ПОШ_{вид} у хворих на ХОЗЛ із ожирінням була вищою, ніж у хворих на ХОЗЛ із нормальним ІМТ, на 17,0% та 15,9% відповідно до бронходилатаційного тесту та після його проведення. У хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла після проведення бронходилатаційного тесту ПОШ_{вид} на 28,7% була нижчою, ніж у хворих на ХОЗЛ із ожирінням.

У всіх групах хворих співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ, особливо після проведення бронходилатаційного тесту, було меншим на 70%, що відповідає критерію діагнозу ХОЗЛ, проте найнижчим цей показник був у хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла.

СОШ_{25/75} виявилася найбільшою у хворих на ХОЗЛ із ожирінням,

вірогідно перевищуючи такий показник у хворих на ХОЗЛ із нормальним ІМТ як до бронходилатаційного тесту (на 20,6%, $p < 0,05$), так і після його проведення (на 21,6%, $p < 0,05$).

У хворих на ХОЗЛ із ожирінням такі показники як $МОШ_{75}$, $МОШ_{50}$ та $МОШ_{25}$ до та після проведення бронходилатаційного тесту були найбільшими і перевищували на 24% і 24,7%, 20,8% і 21,8% та на 18,4% і 20,8% відповідні показники у хворих на ХОЗЛ із нормальним ІМТ.

Отже, зміни форсованих показників ФЗД у хворих на ХОЗЛ залежать від ІМТ і найістотнішими були у хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла, а найменше вираженими – у хворих на ХОЗЛ із ожирінням. Ступінь порушення бронхіальної прохідності у хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла була вираженішою, ніж у хворих на ХОЗЛ із ожирінням.

За допомогою сучасних спірографічних систем вимірюється такий показник як SVC – повільна ЖЄЛ. У публікаціях та на з'їздах Європейського респіраторного товариства підкреслюється, що SVC може вказувати на наявність у хворих обструкції, особливо прихованої [73, 188, 189, 190, 323]. При аналізі наших даних встановлено, що у хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла повільна ЖЄЛ порівняно із хворими на ХОЗЛ із надмірною масою тіла та з ожирінням була нижчою на 25,5% та 24,8% відповідно. У хворих на ХОЗЛ із надмірною масою тіла та з ожирінням цей показник був вищим на 10,9% та 10,2% відповідно, ніж у хворих на ХОЗЛ із нормальним ІМТ (табл. 3.2).

Резервний об'єм видиху був найнижчим у хворих на ХОЗЛ із ожирінням порівняно з іншими групами хворих: на 34,5% щодо хворих на ХОЗЛ із нормальним ІМТ, на 18% щодо хворих на ХОЗЛ із надмірною масою тіла та на 40,6% щодо хворих із дефіцитом маси тіла. В останній групі хворих цей показник був найбільшим, на 9,2% перевищуючи такий у хворих на ХОЗЛ із нормальним ІМТ та на 27,6% - у хворих на ХОЗЛ із надмірною масою тіла.

Резервний об'єм вдиху у хворих на ХОЗЛ із ожирінням на 25,6% перевищував такий у хворих на ХОЗЛ із нормальним ІМТ. У хворих із дефіцитом маси тіла цей показник на 41,1% був нижчим від відповідного

показника у хворих із надмірною масою тіла та на 46,2% - у хворих із ожирінням. Дихальний об'єм у хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла виявився нижчим, ніж у хворих на ХОЗЛ із надмірною масою тіла (на 26,3%) та у хворих на ХОЗЛ із ожирінням (на 30,0%).

При цьому найнижчою була також ємність вдиху (на 30,5% у порівнянні з пацієнтами із надмірною масою тіла та на 20,3% у порівнянні з хворими на ожиріння). Водночас за супутнього ожиріння ємність вдиху на 18,9% перевищувала відповідний показник у пацієнтів із нормальним ІМТ (табл. 3.2).

Встановлено, що у хворих на ХОЗЛ із ожирінням ЖЄЛ була найвищою (перевищувала ЖЄЛ за нормального ІМТ на 10,6%, $p < 0,05$), а у пацієнтів із дефіцитом маси тіла - найнижчою (нижча на 20,3%, ніж у хворих із ожирінням, $p < 0,05$). Вірогідно нижчою (на 24,8%) порівняно із хворими на ожиріння була МВЛ у хворих із дефіцитом маси тіла.

Окрім встановлення наявності у хворих бронхіальної обструкції та ступеня її вираженості досить важливим є визначення типу порушення бронхіальної прохідності (бронхітичний чи емфізематозний).

Тому одним із завдань дослідження було встановлення додаткових критеріїв емфізематозного типу бронхіальної обструкції.

Аналіз отриманих при дослідженні даних спірографії у хворих на ХОЗЛ свідчить, що, крім описаних у літературі змін форми кривої “потік-об'єм”, істотної різниці між показниками ПОШ_{вид} і МОШ₂₅ та зниження МОШ₅₀ і МОШ₇₅ пропорційно до обструкції (рис. 3.1) [20], при зазначеному типі бронхіальної обструкції нами встановлено зменшення ОФВ₆ за одночасного зростання ФЖЄЛ (рис. 3.2). При цьому співвідношення ОФВ₁/ОФВ₆ було більшим за ОФВ₁/ФЖЄЛ, а ОФВ₆/ФЖЄЛ - меншим за 100%.

У здорових осіб та при бронхітичному типі бронхіальної обструкції ФЖЄЛ=ОФВ₆ і ОФВ₁/ФЖЄЛ=ОФВ₁/ОФВ₆ (рис. 3.3, 3.4), оскільки при цьому в перші 3-4 сек форсованого видиху видихається все повітря [88].

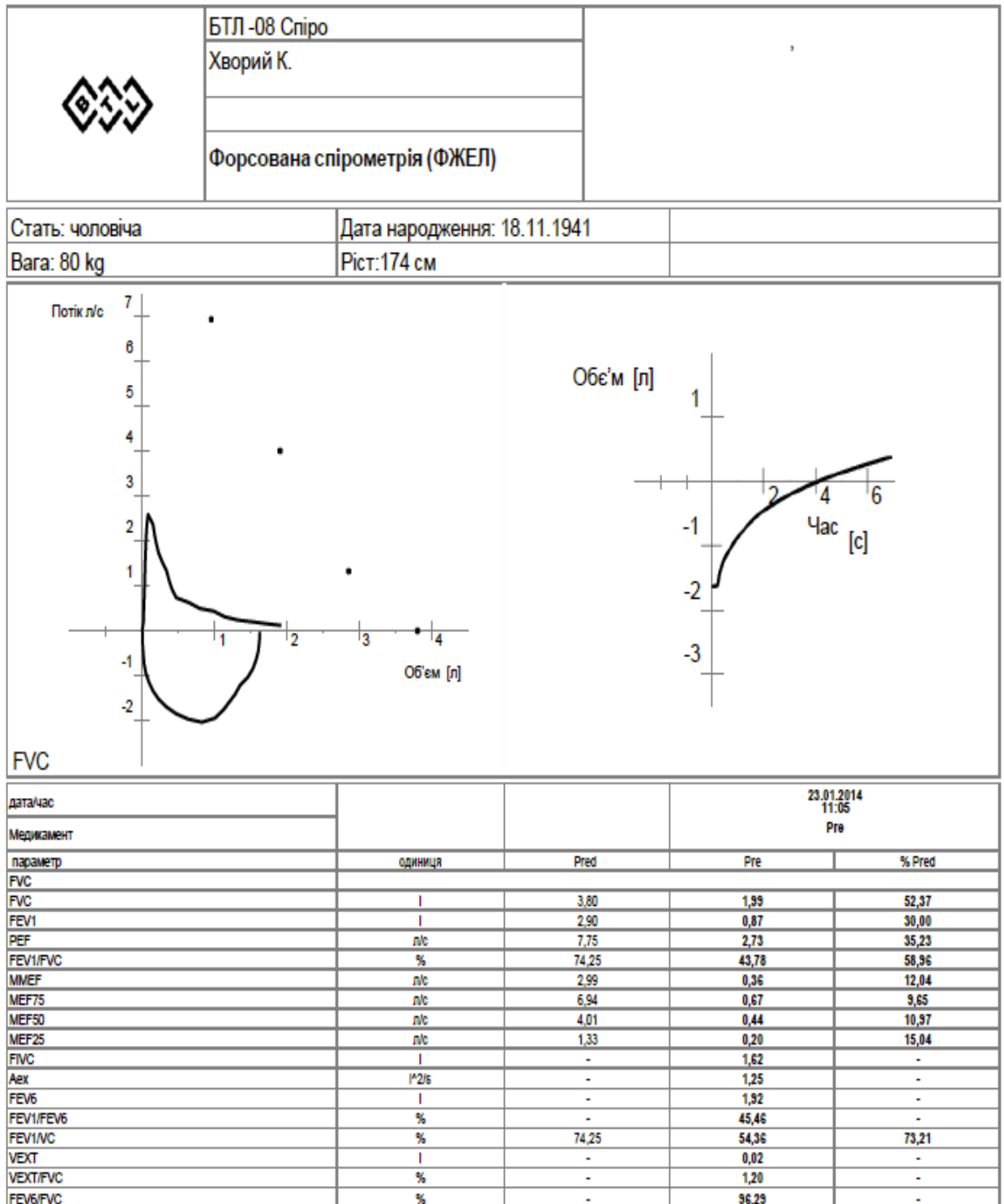


Рис. 3.1. Спірограма хворого К. на ХОЗЛ із емфізематозним типом бронхіальної обструкції

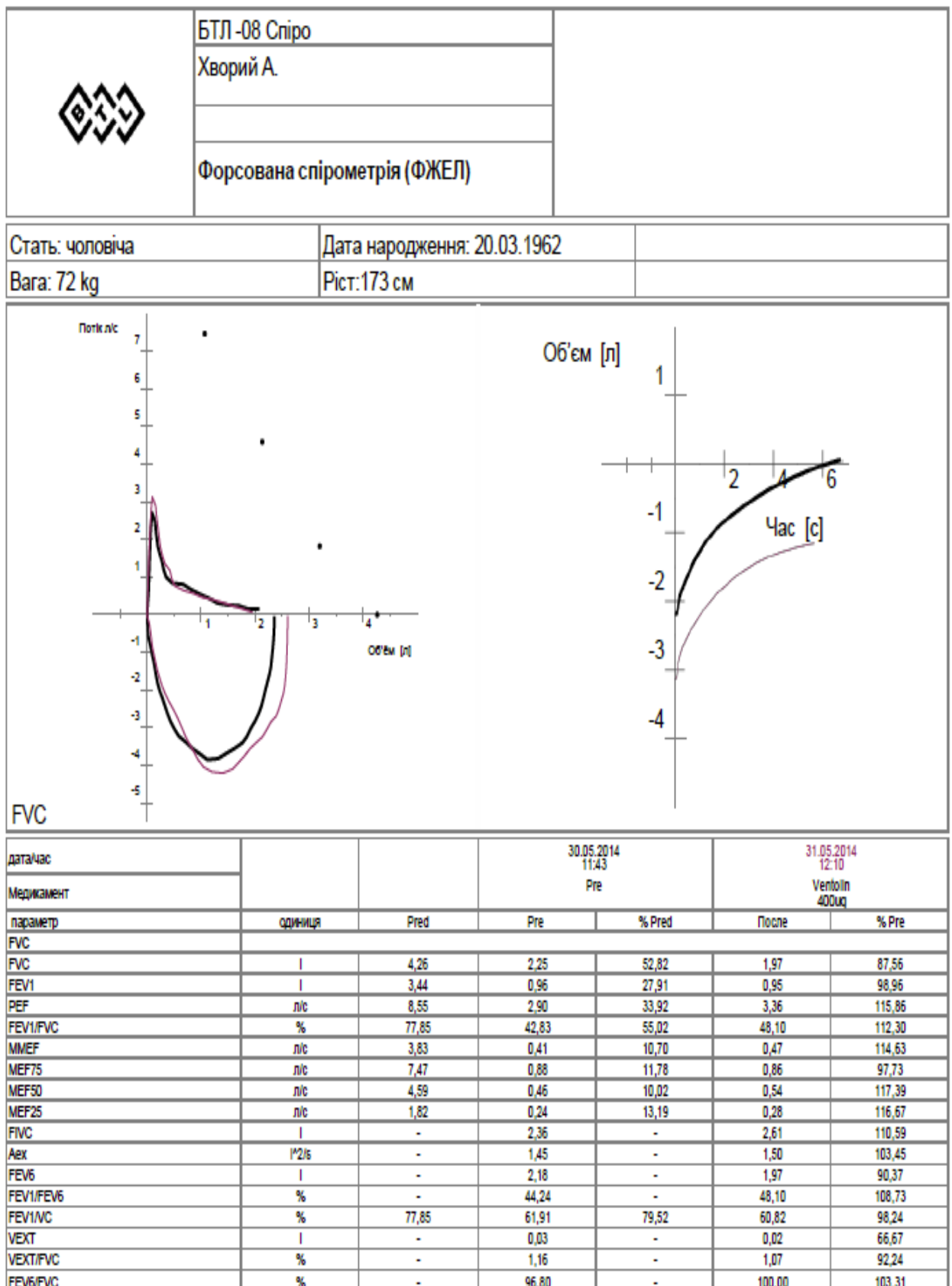


Рис. 3.2. Спірограма хворого А. на ХОЗЛ із емфізематозним типом бронхіальної обструкції

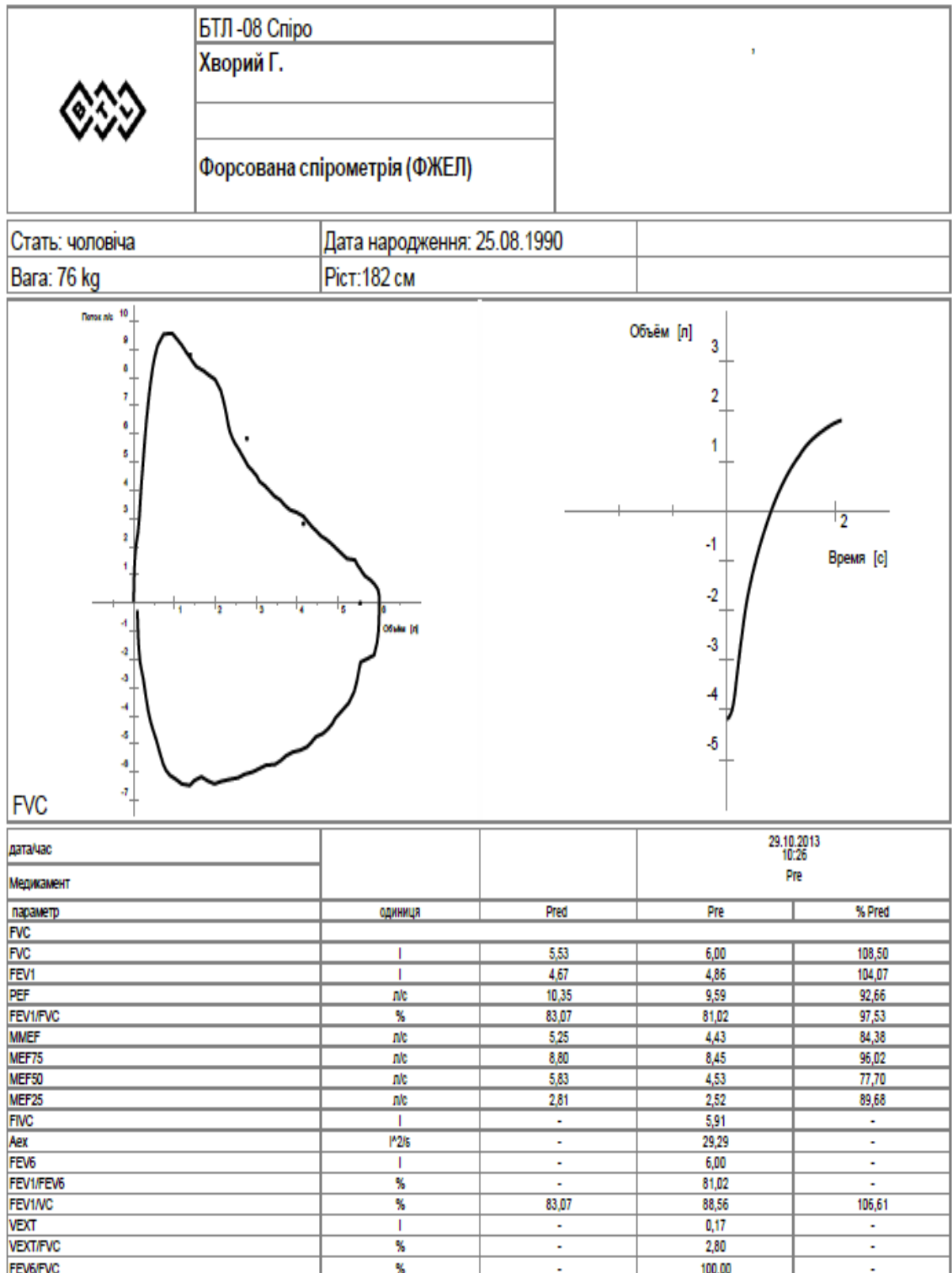


Рис. 3.3. Спірограма здорової особи без порушень бронхіальної прохідності

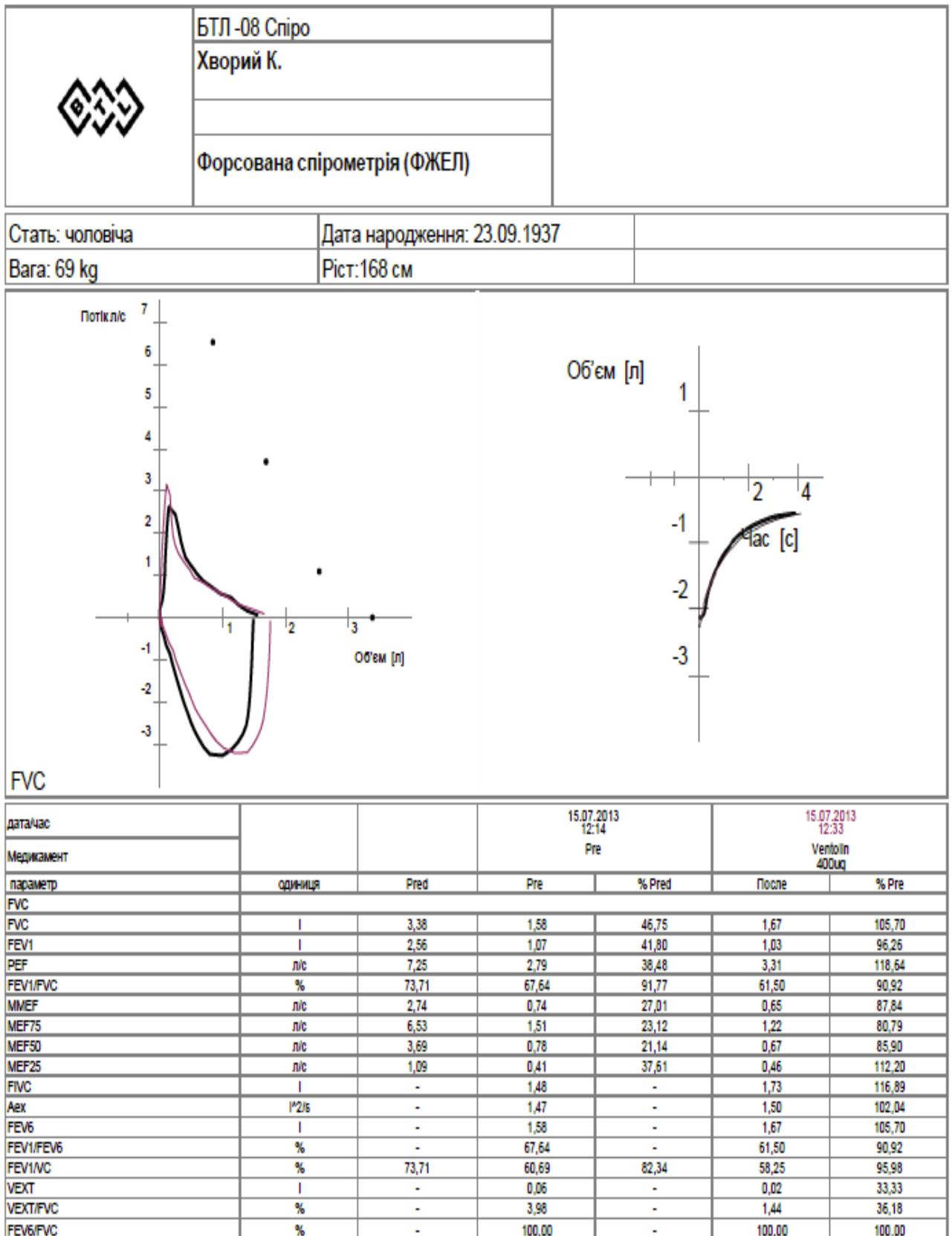


Рис. 3.4. Спірограма хворого К. на ХОЗЛ із бронхітичним типом бронхіальної обструкції

Враховуючи, що низька маса скелетних м'язів та підвищений відсоток жирової маси може впливати на тяжкість перебігу ХОЗЛ, актуальним є вивчення структури тіла за допомогою біоімпедансного аналізу.

Завданням дослідження стало вивчення структури тіла хворих на ХОЗЛ залежно від індексу маси тіла за допомогою біоімпедансометрії.

При аналізі показників біоімпедансометрії (табл. 3.3) виявилось, що у хворих на ХОЗЛ із ожирінням спостерігався високий відсоток жирової маси (на 43,9% вищий, ніж у хворих із нормальним ІМТ, на 15,6% вищий, ніж у хворих із надмірною масою тіла).

У хворих із дефіцитом маси тіла встановлений суттєво знижений відсоток жирової маси (на 44,5% нижчий, ніж у хворих із надмірною масою тіла, та на 53,2% нижчий, ніж у хворих із ожирінням) за низької м'язової маси - на 19,0% нижча, ніж у хворих із нормальним ІМТ, на 22,8% нижча, ніж у хворих із надмірною масою тіла та на 32,0% нижча, ніж у хворих із ожирінням. Слід відзначити, що у хворих на ХОЗЛ із ожирінням, м'язова маса була найвищою (на 16% вона перевищувала м'язову масу у хворих із нормальним ІМТ та на 11,8% - у хворих із надмірною масою тіла).

Рівень вісцерального жиру був суттєво вищим у хворих на ХОЗЛ із ожирінням: на 33,3% - у порівнянні з хворими на ХОЗЛ із нормальним ІМТ та на 25,9% - у порівнянні з хворими на ХОЗЛ із надмірною масою тіла. У пацієнтів із дефіцитом маси тіла, навпаки, спостерігався низький рівень вісцерального жиру. Відсоток води в організмі майже не відрізнявся серед груп хворих, проте у хворих із ожирінням він був нижчим.

При аналізі метаболічного віку пацієнтів встановлено, що при ХОЗЛ із ожирінням він був суттєво вищим, ніж у групі пацієнтів із нормальним ІМТ (на 11,9%), у хворих із надмірною масою тіла (на 11,3%), у хворих із дефіцитом маси тіла (на 15,4%). При аналізі посегментарного вмісту м'язової маси та відсотка жирової маси встановлено, що м'язова маса тулуба та відсоток жирової маси були високими у хворих на ХОЗЛ із ожирінням на відміну від хворих із дефіцитом маси тіла.

Таблиця 3.3

Показники біоімпедансометрії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень за нормальної, надмірної маси тіла, її дефіциту та ожиріння

Показники	ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла n=14	ХОЗЛ із нормальною масою тіла n=72	ХОЗЛ із надмірною масою тіла n=52	ХОЗЛ із ожирінням n=72
Маса тіла, кг	51,82±1,25	66,98±0,89	78,03±1,11	97,65±1,58
Ріст, см	170,64±1,45	170,5±0,79	166,98±0,96 p ₁ <0,05	169,13±0,90
ОТ/ОС	0,66±0,01	0,73±0,01 p<0,05	0,87±0,01 p<0,001 p ₁ <0,001	1,12±0,02 p<0,001 p ₁ <0,05
ІМТ, кг/м ²	17,63±0,34	22,95±0,21 p<0,001	27,95±0,16 p<0,001 p ₁ <0,001	34,13±0,48 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
% вмісту жиру в організмі	15,08±2,24	18,06±1,16 p>0,05	27,17±1,50 p<0,001 p ₁ <0,001	32,19±1,06 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05
М'язова маса, кг	41,89±1,71	51,72±0,92 p<0,05	54,29±1,74 p<0,001 p ₁ >0,05	61,58±1,42 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
Рівень вісцерального жиру	7,55±0,68	10,46±0,43 p<0,05	11,62±0,42 p<0,001 p ₁ >0,05	15,68±0,53 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
% води в організмі	58,17±2,47	58,38±1,15 p>0,05	53,07±1,33 p<0,001 p ₁ <0,05	50,04±0,96 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001
Метаболічний вік	55,00±2,53	57,26±1,62 p>0,05	57,62±1,86 p>0,05 p ₁ <0,05	64,99±1,55 p<0,05 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05
% жиру тулуба	14,35±1,82	22,32±1,73 p<0,05	30,33±1,50 p<0,001 p ₁ <0,05	35,43±1,03 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05

Продовження таблиці 3.3

Показники	ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла n=14	ХОЗЛ із нормальною масою тіла n=72	ХОЗЛ із надмірною масою тіла n=52	ХОЗЛ із ожирінням n=72
М'язова маса тулуба, кг	25,11±2,43	27,39±0,78	30,34±1,36 p<0,05 p ₁ <0,05	32,15±0,61 p<0,05 p ₁ <0,001
% жиру верхнього пояса	15,59±4,09	21,01±1,55 p>0,05	43,53±3,15 p<0,001 p ₁ <0,001	51,94±3,23 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05
М'язова маса верхнього пояса, кг	3,85±0,18	6,03±0,19 p<0,001	6,45±0,29 p<0,001 p ₁ >0,05	7,52±0,23 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05
% жиру нижнього пояса	27,21±7,61	27,06±2,19 p>0,05	50,16±4,33 p<0,05 p ₁ <0,001	53,63±2,91 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
М'язова маса нижнього пояса	13,09±0,58	18,03±0,40 p<0,001	19,58±0,96 p<0,001 p ₁ >0,05	22,07±0,62 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05

Примітка. p – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла; p₁ – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою хворих на ХОЗЛ із нормальною масою тіла; p₂ – вірогідність відмінностей у порівнянні із групою хворих на ХОЗЛ із надмірною масою 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 спостерігалась і 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 з ожирінням.

Отже, 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 посементарно. У хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла спостерігалось зниження відсотка жирової маси, вісцерального жиру, а також, порівняно з іншими групами хворих, відбувалося зниження м'язової маси як загальної, так і посементарної, особливо тулуба та верхнього пояса. Тому визначення не тільки ІМТ, але й показників біоімпедансного аналізу дає можливість повною мірою оцінити структуру тіла пацієнтів.

При проведенні тесту із 6-хвилинною ходьбою найменшу дистанцію пройшли хворі на ХОЗЛ із ожирінням (рис. 3.5). Хворі на ХОЗЛ із надмірною масою тіла мали вищу толерантність до фізичного навантаження, ніж хворі інших груп ($p < 0,05$).

Вважається, що за одним показником не можна оцінити прогноз ХОЗЛ, тяжкість його перебігу та ефективність терапії. Тому вивчається доцільність застосування інтегральних показників, зокрема індексу BODE [60]. Подальшого вивчення потребує можливість застосування даного індексу для оцінки тяжкості перебігу ХОЗЛ із урахуванням нутритивного статусу пацієнта.

Індекс BODE ґрунтується не тільки на функціональних показниках (ОФВ₁), але й на таких параметрах, як ІМТ, дистанція в тесті із 6-хвилинною ходьбою, задишка (диспное) (табл. 3.4).

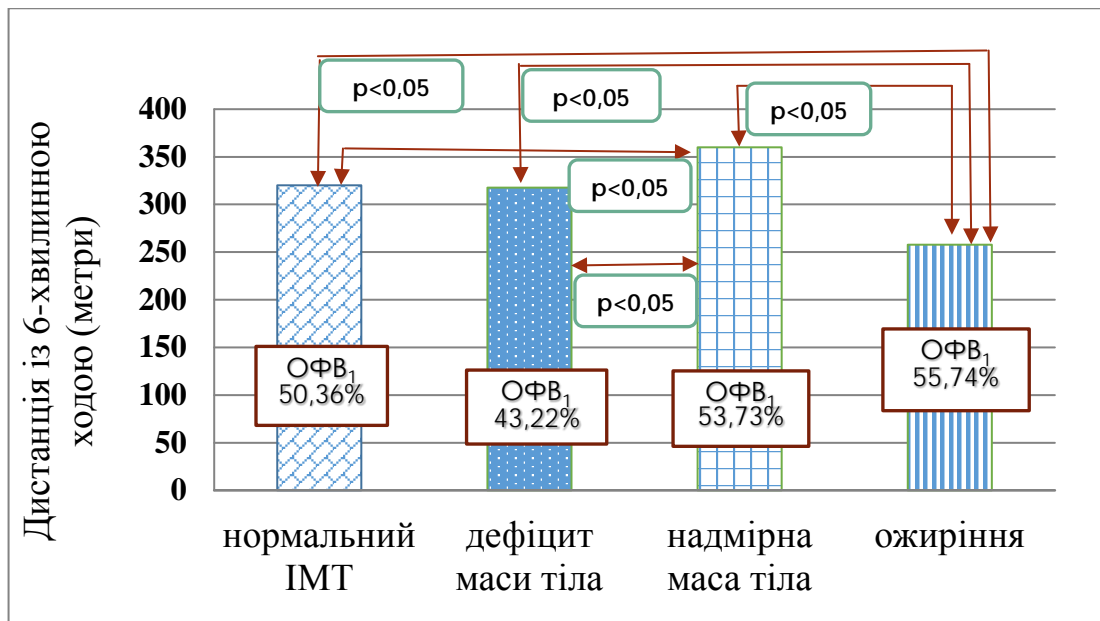


Рис. 3.5. Толерантність до фізичного навантаження хворих на ХОЗЛ за нормальної, надмірної маси тіла, її дефіциту та ожиріння

Таблиця 3.4

Показники індексу BODE

	Показники	Кількість балів			
		0	1	2	3
body-mass index	ІМТ	>21	<21		
obstruction	ОФВ ₁ , % від належного значення	>65	50-64	34-49	<35
dyspnea	Диспное, шкала ММРС, бали	0-1	2	3	4
exercise capacity	Відстань, пройдена хворим за 6 хвилин, м	>350	250-349	150-249	<149

Проте індекс BODE враховує лише дефіцит маси тіла, що й зумовило впровадження в клінічну практику модифікації критерію ІМТ при оцінці тяжкості стану хворих на ХОЗЛ за надмірної маси тіла та ожиріння (табл. 3.5) [83].

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 ($7,00 \pm 0,49$; $n=7$).

Таблиця 3.5

Модифікація критерію ІМТ індексу BODE із урахуванням надмірної маси тіла

Показники		Кількість балів			
		0	1	2	3
body-mass index	ІМТ	21-28	29-34	>35	<21
obstruction	ОФВ ₁ , % від належного значення	>65	50-64	34-49	<35
dyspnea	Диспное, шкала MMRC, бали	0-1	2	3	4
exercise capacity	Відстань пройдена хворим за 6 хвилин, м	>350	250-349	150-249	<149

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. Вірогідність відмінностей між зазначеними групами хворих відзначена на рис. 3.6.

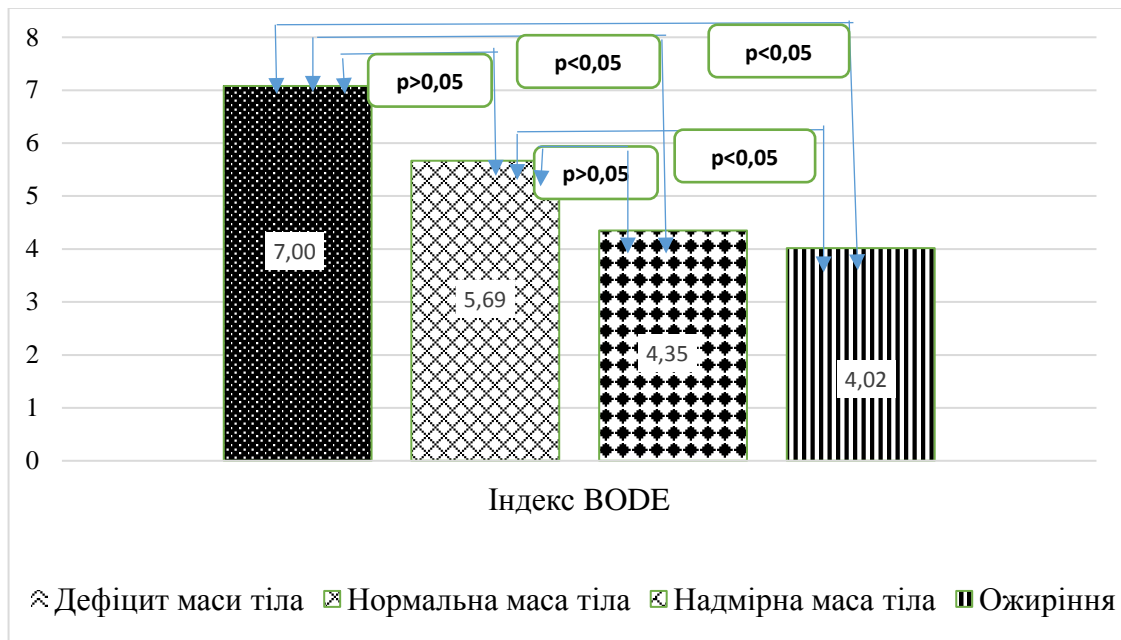


Рис. 3.6 Індекс BODE у хворих на ХОЗЛ за нормальної, надмірної маси тіла, її дефіциту та ожиріння

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

Проте, при нормальному ІМТ може бути знижена м'язова маса за підвищення відсотку жирової маси. Тому трофологічний статус пацієнта краще оцінювати за даними біоімпедансного аналізу.

Враховуючи зазначене вище, пропонується застосування модифікованого індексу BODE із урахуванням даних біоімпедансного аналізу для прогнозування перебігу ХОЗЛ (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Модифікація індексу BODE з урахуванням показників біоімпедансного аналізу

Показники	Кількість балів			
	0	1	2	3
ІМТ	21-28	29-34	>35	<21
% жирової маси	нормальний відповідно віку та статі	збільшена на 20%	збільшена на 50%	збільшена у 2 рази
М'язова маса	нормальна	зменшена на 10%	зменшена на 30%	зменшена на 50%
Рівень вісцерального жиру	<12	>12		
ОФВ ₁ , % від належного значення	>65	50-64	34-49	<35
Диспное, шкала MMRC, бали	0-1	2	3	4
Відстань пройдена хворим за 6 хвилин, м	>350	250-349	150-249	<149

За результатами аналізу модифікованого індексу BODE (рис. 3.7) найбільша кількість балів виявлена у хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла ($10,67 \pm 0,50$; $n=7$) і вірогідно ($p < 0,05$) відрізнялася від такої в інших групах

хворих.

Порівняно з класичним індексом BODE, хворі на ХОЗЛ із ожирінням не набрали мінімальної кількості 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 ($7,67 \pm 0,43$; $n=29$).

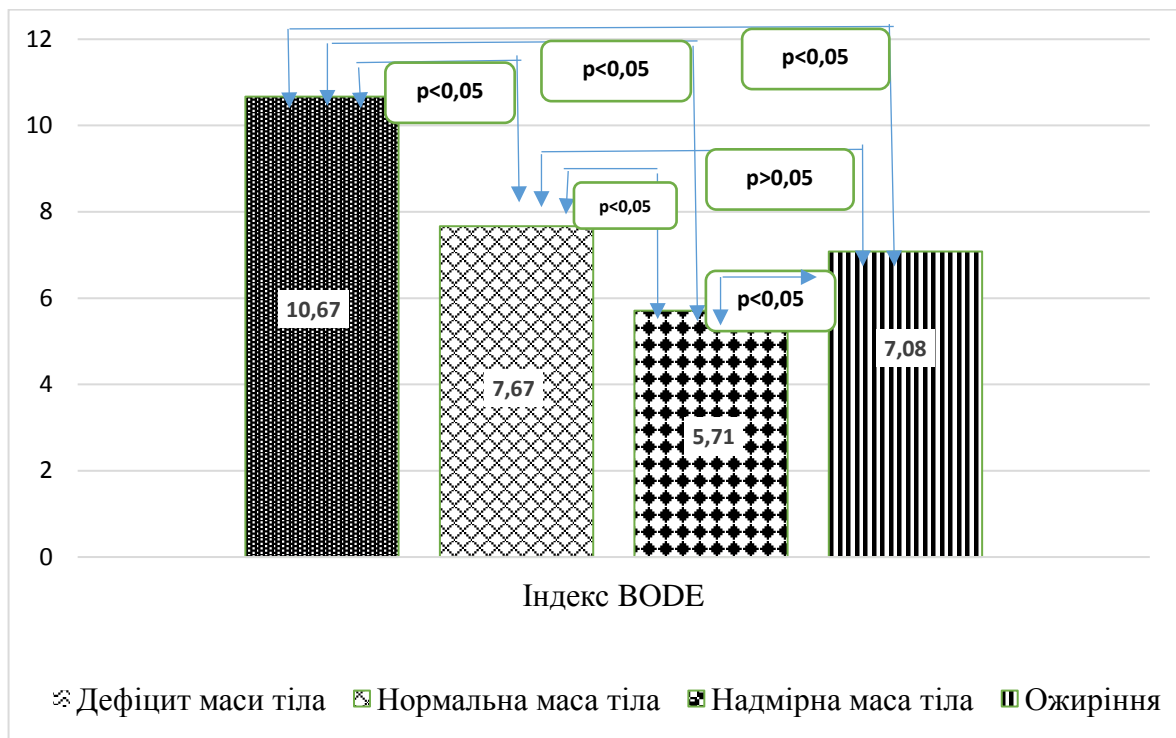


Рис. 3.7. Модифікований індекс BODE у хворих на ХОЗЛ за нормальної, надмірної маси тіла, її дефіциту та ожиріння

Отже, можна допустити, що хворі на ХОЗЛ із надмірною масою тіла, які набирають найменшу кількість балів за модифікованим індексом BODE з урахуванням показників біоімпедансного аналізу, 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.

Резюме. У хворих на ожиріння зміни ФЖЄЛ, ОФВ₁, МОШ₅₀ та МОШ₇₅, свідчать про зниження прохідності дихальних шляхів, особливо на рівні середніх та дрібних бронхів, а також про зменшення життєвої ємності легень, резервного об'єму видиху та резервних можливостей апарату вентиляції (спостерігалось зниження МВЛ) із найістотнішими змінами у курців.

У хворих на ХОЗЛ показники ФЗД залежать від нутритивного статусу пацієнта. За супутнього ожиріння, якому притаманні високий відсоток жирової маси, збільшений рівень вісцерального жиру та м'язової маси (як загальної, так і посегментарної), спостерігалися вищі, ніж за ХОЗЛ із нормальним ІМТ та дефіцитом маси тіла, показники ПОШ_{вид}, ОФВ₁/ФЖЄЛ, СОШ₂₅₋₇₅, МОШ₂₅, МОШ₅₀, МОШ₇₅, ОФВ₁/ОФВ₆, 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, для якого характерним було зниження загальної та посегментарної м'язової маси, відсотку жирової маси, порушення бронхіальної прохідності, зниження життєвої ємності легень і резервних можливостей апарату вентиляції були найістотнішими.

Сучасні спірографічні системи дають можливість ефективніше виявляти емфізематозний тип бронхіальної обструкції, який характеризується зміною форми кривої «потік-об'єм», істотною відмінністю показників ПОШ_{вид} та МОШ₂₅, зниженням МОШ₅₀ та МОШ₇₅ пропорційно до обструкції, переважанням ФЖЄЛ над ОФВ₆, а також співвідношеннями $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЄЛ} < \text{ОФВ}_1/\text{ОФВ}_6$, $\text{ОФВ}_6/\text{ФЖЄЛ} < 100\%$.

Розроблений нами модифікований індекс BODE з урахуванням показників біоімпедансного аналізу може бути використаний для встановлення тяжкості перебігу ХОЗЛ, визначення прогнозу захворювання та ефективності реабілітаційних програм. За модифікованим індексом BODE, 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.

Матеріали, наведені в даному розділі, опубліковані в таких наукових працях:

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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. ХІІІ, №4(50). – С. 126-130.
5. 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.
6. Ступницька Г.Я. Оцінка структури тіла хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім ожирінням та цукровим діабетом 2 типу за допомогою біоімпедансометрії / 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.

7. Stupnitska G.Y. Use FEV6 and FEV1/FEV6 as alternative indicators in the diagnosis of bronchial obstruction in primary care / G.Y. Stupnitska // Eur. Respir. J. – 2013. – Vol. 42, Suppl. 57, P1259.
8. 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.

РОЗДІЛ 4

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХРОНІЧНОГО
ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ

4.1. Частота поліморфних варіантів генів ADRB2 (A46G і C79G), NR3C1 (C646G), MDR1 (C3435T) у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та у практично здорових осіб.

У результаті проведених нами досліджень у 100 пацієнтів із ХОЗЛ та 40 осіб контрольної групи були визначені частоти генотипів за поліморфними варіантами A46G (rs1042713) та C79G (rs1072714) гена ADRB2, поліморфним варіантом C646G (rs41423247) гена NR3C1, поліморфним варіантом C3435T гена MDR1 (rs1045642).

Частоти генотипів за поліморфним варіантом A46G гена ADRB2 (rs1042713) склали 13,00% (AA), 46,00% (AG), 41,00% (GG) відповідно у пацієнтів із ХОЗЛ та 25,00% (AA), 30% (AG), 45,00% (GG) в осіб контрольної групи. Достовірної різниці частот генотипів між групою хворих на ХОЗЛ та контрольною групою для цього поліморфного маркера не виявлено (рис. 4.1).

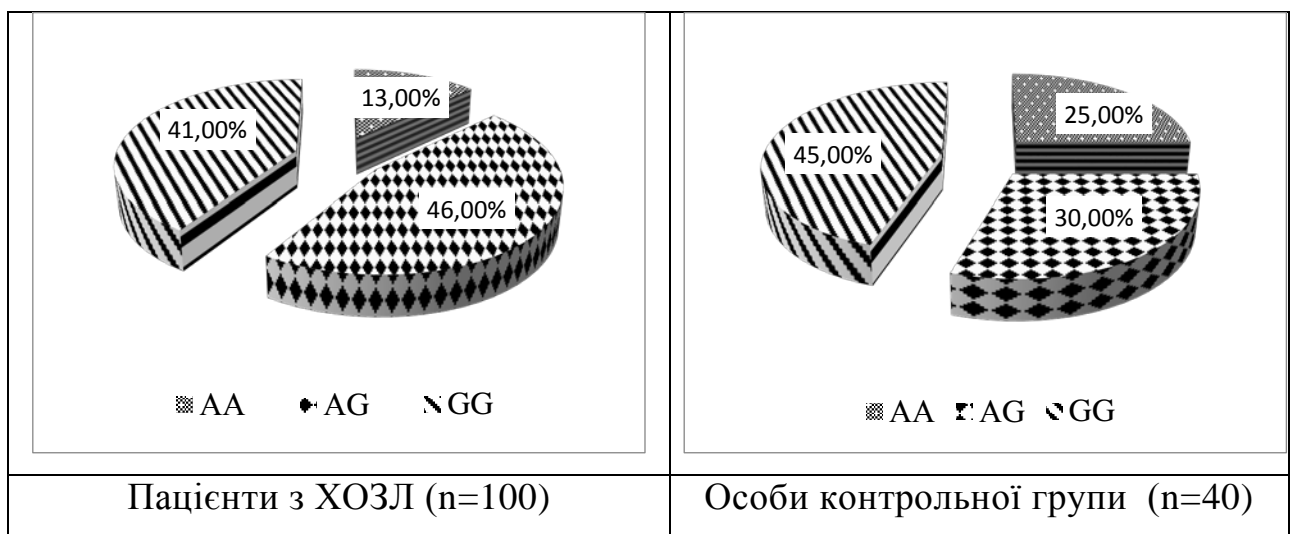


Рис. 4.1. Частота генотипів за поліморфним варіантом A46G (rs1042713) гена ADRB2 у пацієнтів із ХОЗЛ та в осіб контрольної групи.

Частоти генотипів за поліморфним варіантом С79G гена ADRB2 (rs1042714) склали 36,00% (CC), 50,00% (CG), 14,00% (GG) відповідно у пацієнтів із ХОЗЛ та 30,00% (CC), 37,50% (CG), 32,50% (GG) у осіб контрольної групи (рис. 4.2).

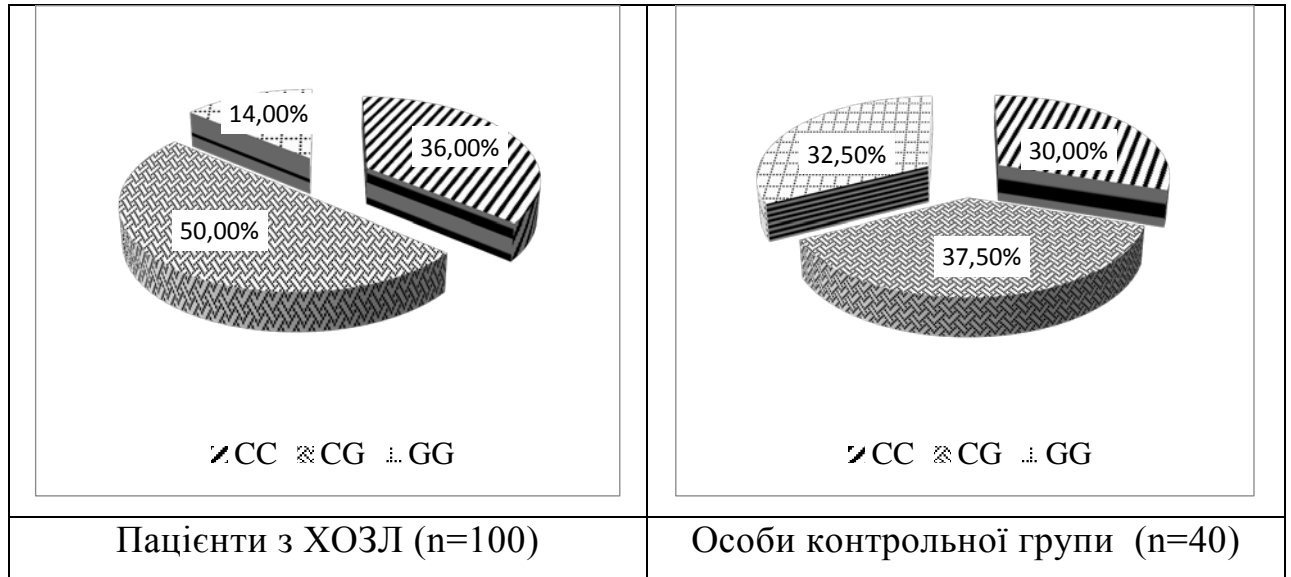


Рис. 4.2. Частота генотипів за поліморфним варіантом С79G (rs1042714) гена ADRB2 у пацієнтів із ХОЗЛ та в осіб контрольної групи.

При дослідженні частоти гаплотипів А46G/С79G за геном ADRB2 достовірної різниці між групами хворих на ХОЗЛ та осіб контрольної групи не виявлено (рис. 4.3).

Аналіз міжгенної взаємодії поліморфних варіантів А46G та С79G за геном ADRB2 продемонстрував незалежний ефект обох генетичних маркерів у виникненні ХОЗЛ (рис. 4.4).

Встановлено достовірну різницю лише стосовно частоти генотипу GG за геном ADRB2 (С79G) 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)] (табл. 4.1).

При порівнянні частот генотипів за поліморфними варіантами С646G (rs41423247) гена NR3C1 та С3435Т гена MDR1 (rs1045642) у хворих на ХОЗЛ та у осіб групи контролю достовірних відмінностей між групами не виявлено.

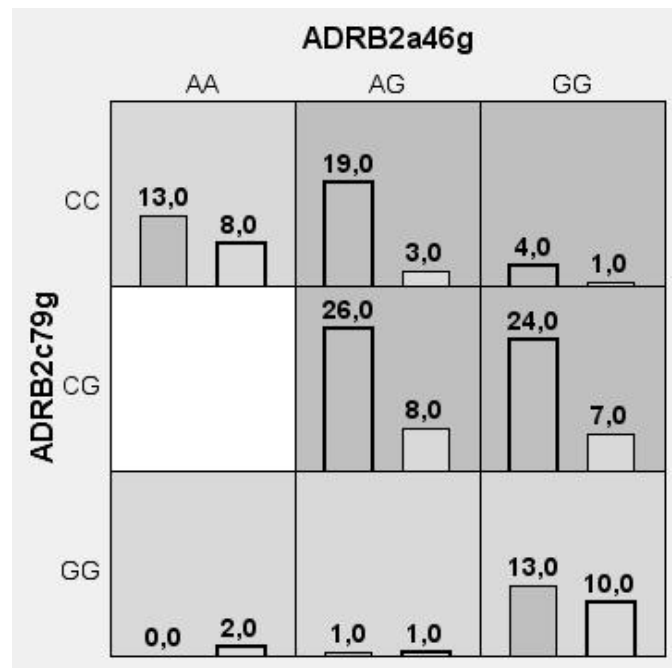


Рис. 4.3. Частота гаплотипів А46G/С79G за геном ADRB2 у хворих на ХОЗЛ та в осіб контрольної групи

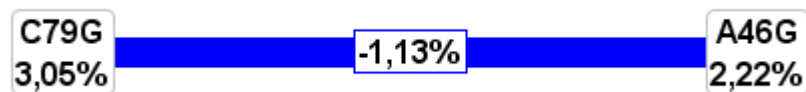


Рис. 4.4. Аналіз міжгенної взаємодії поліморфних варіантів А46G та С79G за геном ADRB2 у виникненні ХОЗЛ

Таблиця 4.1

Розподіл частот генотипів за поліморфним варіантом С79G (rs1042714) гена ADRB2 у хворих на ХОЗЛ та у осіб контрольної групи

Ген	Гено-тип	Хворі на ХОЗЛ n = 100		Контроль-на група n = 40		χ^2	OR	95% CI	p
		n	%	n	%				
ADRB2 (C79G)	CC	36	36,00	12	30,00	0,46	1,31	0,60-2,90	0,499
	CG	50	50,00	15	37,50	1,79	1,67	0,79-3,53	0,180
rs1042714	GG	14	14,00	13	32,50	6,28	0,34	0,14-0,81	0,012*

Примітка. * - різниця достовірна.

Частоти генотипів за поліморфним варіантом С646G гена NR3C1 (rs1042713) склали 15,00% (CC), 44,00% (CG), 41,00% (GG) відповідно у пацієнтів із ХОЗЛ та 12,50% (CC), 45,00% (CG), 42,50% (GG) у осіб контрольної групи. Достовірної різниці частот генотипів між групою хворих на ХОЗЛ та контрольною групою для цього поліморфного маркера не виявлено (рис. 4.5).

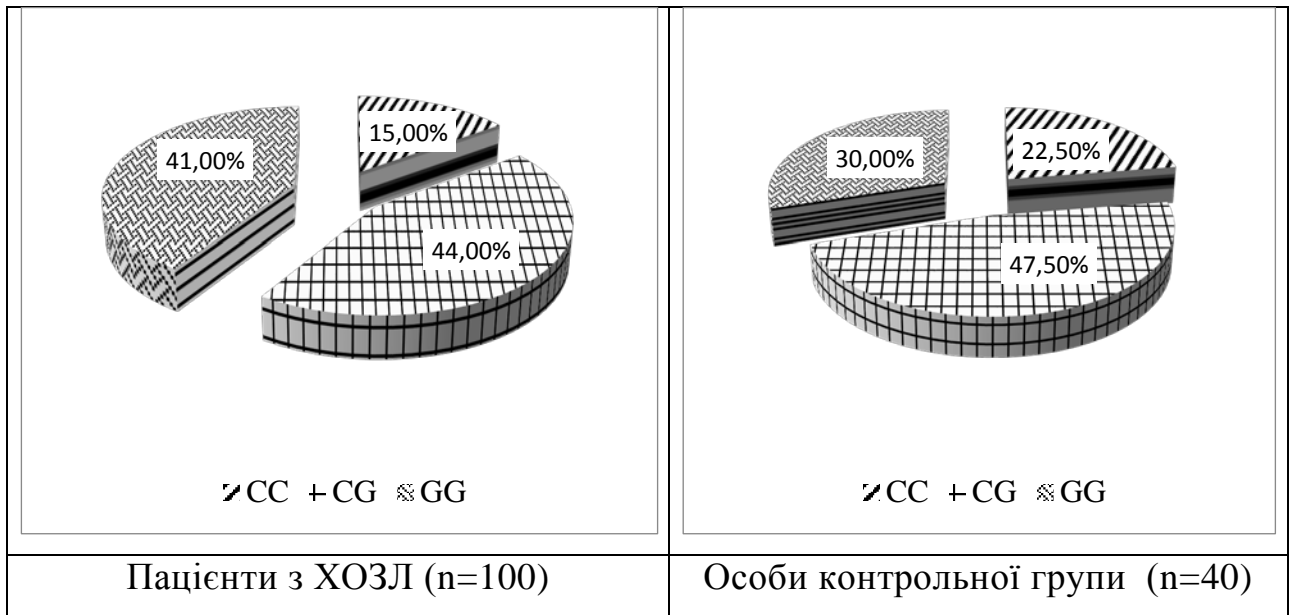


Рис. 4.5. Частота генотипів за поліморфним варіантом С646G (rs41423247) гена NR3C1 у пацієнтів із ХОЗЛ та в осіб контрольної групи.

Частоти генотипів за поліморфним варіантом С3435Т гена MDR1 (rs1045642) склали 28,00% (CC), 48,00% (СТ), 24,00% (ТТ) відповідно у пацієнтів із ХОЗЛ та 22,50% (CC), 47,50% (СТ), 30,00% (ТТ) у осіб контрольної групи. Достовірної різниці частот генотипів між групою хворих на ХОЗЛ та контрольною групою для цього поліморфного маркера не виявлено (рис. 4.6). Результати визначення частот генотипів за поліморфними варіантами А46G (rs1042713) та С79G (rs1072714) гена ADRB2, поліморфним варіантом С646G (rs41423247) гена NR3C1 і поліморфним варіантом С3435Т гена MDR1 (rs1045642) у пацієнтів із ХОЗЛ та осіб контрольної групи узагальнені в табл. 4.2 та 4.3.

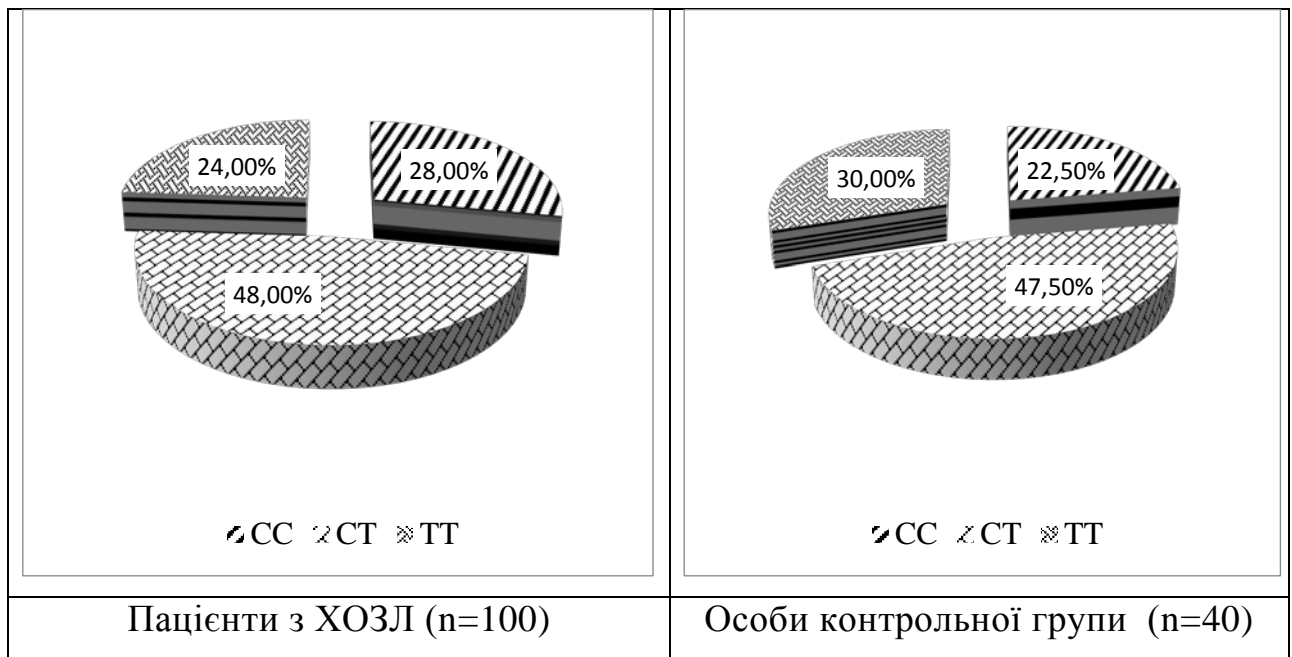


Рис. 4.6. Частота генотипів за поліморфним варіантом С3435Т гена MDR1 (rs1045642) у пацієнтів із ХОЗЛ та в осіб контрольної групи.

Таблиця 4.2

Частота генотипів за поліморфними варіантами генів ADRB2, MDR1 та NR3C1 у пацієнтів із ХОЗЛ

n	ADRB2 (A46G)					
	46AA		46AG		46GG	
	n	%	n	%	n	%
100	13	13,00	46	46,00	41	41,00
	ADRB2 (C79G)					
	79CC		79GC		79GG	
	n	%	n	%	n	%
100	36	36,00	50	50,00	14	14,00
	NR3C1 (C646G)					
	646 CC		646 CG		646 GG	
	N	%	n	%	n	%
100	15	15,00	44	44,00	41	41,00
	MDR1 (C3435T)					
	C3435C		C3435T		T3435T	
	N	%	n	%	n	%
100	28	28,00	48	48,00	24	24,00

Таблиця 4.3

Частота генотипів за поліморфними варіантами генів ADRB2, MDR1 та NR3C1 в контрольній групі

n	ADRB2 (A46G)					
	46AA		46AG		46GG	
	n	%	n	%	n	%
40	10	25,00	12	30,00	18	45,00
	ADRB2 (C79G)					
	79CC		79GC		79GG	
	n	%	n	%	n	%
40	12	30,00	15	37,50	13	32,50
	NR3C1 (C646G)					
	646 CC		646 CG		646 GG	
	n	%	n	%	n	%
40	5	12,50	18	45,00	17	42,50
	MDR1 (C3435T)					
	C3435C		C3435T		T3435T	
	n	%	n	%	n	%
40	9	22,50	19	47,50	12	30,00

Отже, у нашому дослідженні були визначені 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. Для зазначених поліморфних маркерів встановлено достовірну різницю лише стосовно частоти генотипу GG за геном ADRB2 (C79G) у пацієнтів з ХОЗЛ (14,00%) у порівнянні з групою контролю (32,50%).

4.2. Дослідження асоціацій поліморфних генетичних маркерів із ризиком виникнення хронічного обструктивного захворювання легень, поєднаного з ожирінням

За індексом маси тіла пацієнти із ХОЗЛ були розділені на 2 підгрупи: з ожирінням – індекс маси тіла дорівнював або був більшим за 30 (48 осіб), та без ожиріння - індекс маси тіла був меншим за 30 (52 особи).

Частоти генотипів за поліморфним варіантом С3435Т гена MDR1 (rs1045642) склали 27,08% (СС), 45,84% (СТ), 27,08% (ТТ) відповідно у пацієнтів із ХОЗЛ і ожирінням та 28,85% (СС), 50,00% (СТ), 21,15% (ТТ) у пацієнтів із ХОЗЛ без ожиріння. Достовірної різниці частот генотипів між групами хворих на ХОЗЛ із ожирінням та без ожиріння для цього поліморфного маркера не виявлено (рис. 4.7).

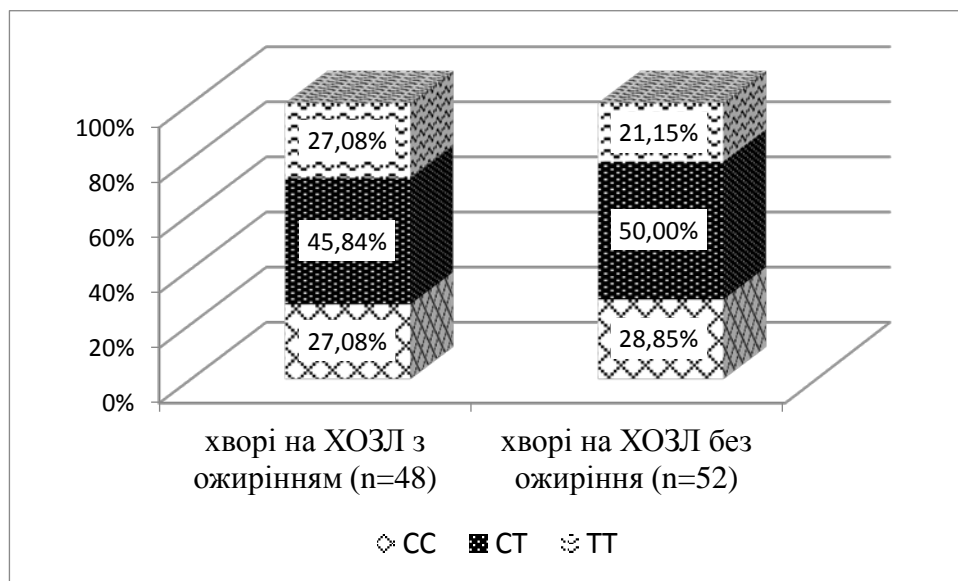


Рис. 4.7. Частота генотипів за поліморфним варіантом С3435Т гена MDR1 (rs1045642) у пацієнтів із ХОЗЛ з ожирінням та без ожиріння.

Частоти генотипів за поліморфним варіантом А46G гена ADRB2 (rs1042713) склали 16,67% (АА), 43,75% (АG), 39,58% (GG) відповідно у пацієнтів із ХОЗЛ і ожирінням та 9,62% (АА), 48,08% (АG), 42,30% (GG) - у пацієнтів із ХОЗЛ без ожиріння. Достовірної різниці частот генотипів між групами хворих на ХОЗЛ із ожирінням та без ожиріння для цього

поліморфного маркера не виявлено (рис. 4.8).

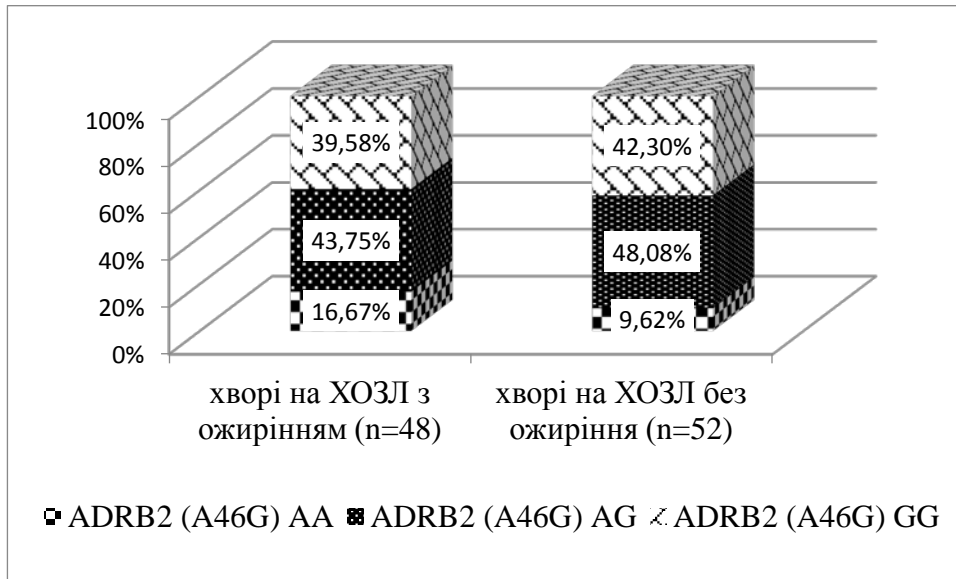


Рис. 4.8. Частота генотипів за поліморфним варіантом А46G (rs1042713) гена ADRB2 у пацієнтів із ХОЗЛ з ожирінням та без ожиріння.

Частоти генотипів за поліморфним варіантом С79G гена ADRB2 (rs1042714) склали 31,25% (CC), 60,42% (CG), 8,33% (GG) відповідно у пацієнтів із ХОЗЛ і ожирінням та 40,38% (CC), 40,38% (CG), 19,24% (GG) у пацієнтів із ХОЗЛ без ожиріння (рис. 4.9).

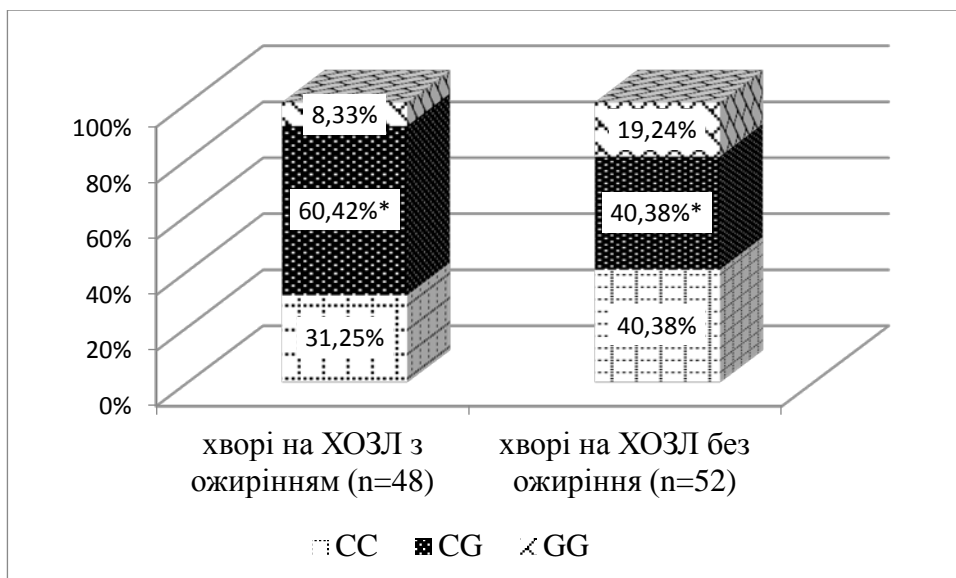


Рис. 4.9. Частота генотипів за поліморфним варіантом С79G гена ADRB2 (rs1042714) у пацієнтів із ХОЗЛ з ожирінням та без ожиріння.

* - різниця достовірна.

Встановлено вірогідні відмінності в частоті гетерозиготного генотипу CG за геном ADRB2 (C79G) у пацієнтів із ХОЗЛ з 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 і ожирінням та 40,38% у пацієнтів із ХОЗЛ без ожиріння (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

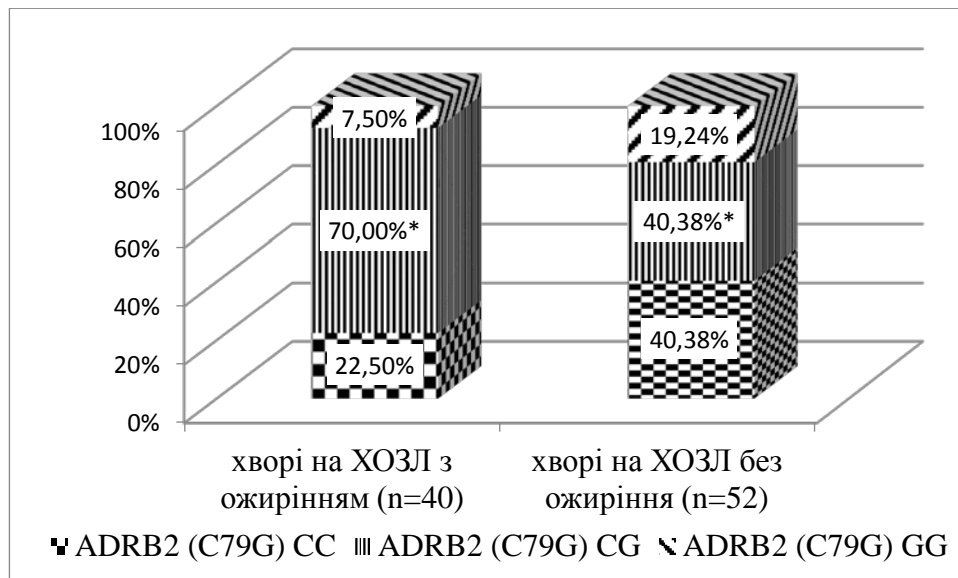
Розподіл частот генотипів гена ADRB2, rs1042714 (C→G, Gln27Glu) у хворих на ХОЗЛ (n=100) з ожирінням та без ожиріння

Ген	Гено тип	Хворі на ХОЗЛ з ожирінням n = 48		Хворі на ХОЗЛ без ожиріння n = 52		χ^2	OR	95%CI	p
		n	%	n	%				
ADRB2 (C79G) rs1042714	CC	15	31,25	21	40,38	0,90	0,67	2,29-1,53	0,342
	CG	29	60,42	21	40,38	4,01	2,25	1,01-5,02	0,045*
	GG	4	8,33	10	19,24	1,64	0,38	0,11-1,31	0,200

* - різниця достовірна.

Серед 48 хворих на ХОЗЛ з ожирінням 40 осіб стверджували, що ожиріння у них розвинулось після діагностування захворювання та початку лікування ХОЗЛ. Частоти генотипів за поліморфним варіантом C79G гена ADRB2 (rs1042714) у цих хворих склали 22,50% (CC), 70,00% (CG), 7,50% (GG) у порівнянні з частотами 40,38% (CC), 40,38% (CG), 19,24% (GG) у пацієнтів з ХОЗЛ без ожиріння (рис. 4.10).

Виявлена достовірна різниця в частоті гетерозиготного генотипу CG за геном ADRB2 (C79G) у пацієнтів із ХОЗЛ з ожирінням, що розвинулось 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 із ХОЗЛ і ожирінням, що розвинулось після дебюту захворювання та 40,38% у пацієнтів із ХОЗЛ без ожиріння (табл. 4.5).



* - різниця достовірна.

Рис. 4.10. Частота генотипів за поліморфним варіантом С79G гена ADRB2 (rs1042714) у пацієнтів з ХОЗЛ з ожирінням, що розвинулось після дебюту захворювання, та без ожиріння.

Таблиця 4.5

Розподіл частот генотипів гена ADRB2, rs1042714 (C→G, Gln27Glu) у хворих на ХОЗЛ з ожирінням, що розвинулось після дебюту захворювання, та без ожиріння.

Ген	Генотип	Хворі на ХОЗЛ з ожирінням n = 40		Хворі на ХОЗЛ без ожиріння n = 52		χ^2	OR	95%CI	p
		n	%	n	%				
ADRB2 (C79G) rs1042714	CC	9	22,50	21	40,38	1,89	0,49	0,18-1,36	0,169
	CG	28	70,00	21	40,38	7,97	3,44	1,44-8,26	0,005*
	GG	3	7,50	10	19,24	0,45	0,50	0,13-2,00	0,505

* - різниця достовірна.

Частоти генотипів за поліморфним варіантом С646G гена NR3С1 (rs1042713) склали 18,75% (CC), 41,67% (CG), 39,58% (GG) відповідно у пацієнтів із ХОЗЛ і ожирінням та 11,54% (CC), 46,15% (CG), 42,31% (GG) у пацієнтів із ХОЗЛ без ожиріння. Достовірної різниці частот генотипів у пацієнтів із ХОЗЛ із ожирінням та без ожиріння для цього поліморфного маркера не виявлено (рис. 4.11).

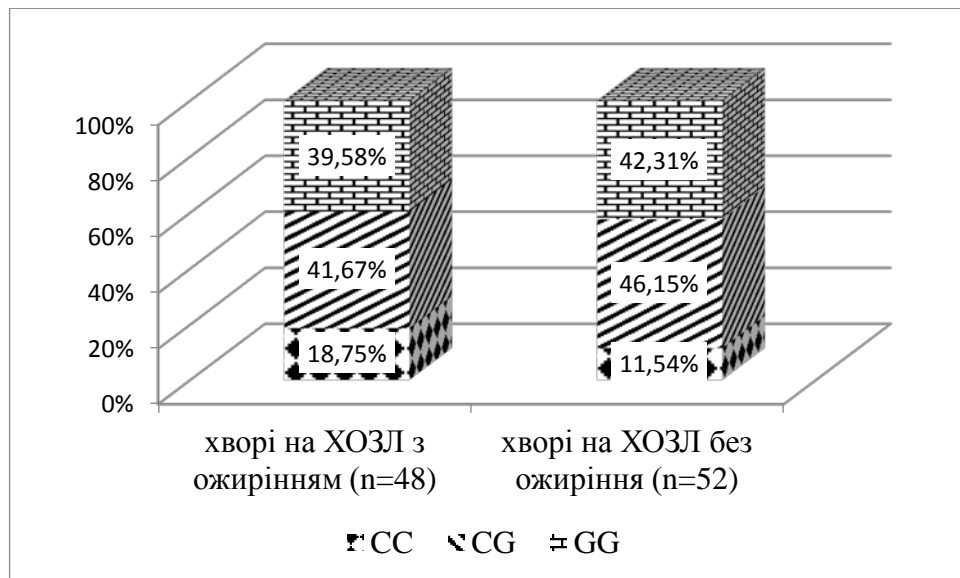


Рис. 4.11. Частота генотипів за поліморфним варіантом С646G гена NR3C1 (rs1042713) у пацієнтів з ХОЗЛ з ожирінням та без ожиріння.

Отже, при дослідженні виявлена достовірна різниця в частоті гетерозиготного генотипу CG за геном ADRB2 (C79G) у пацієнтів із ХОЗЛ з ожирінням (60,42%) у порівнянні з групою пацієнтів із ХОЗЛ без ожиріння (40,38%) [$\chi^2=4,01$, $p=0,045$, OR=2,25 (95 % CI: 1,01-5,02)]. Виявлені також вірогідні відмінності частоти гетерозиготного генотипу CG за геном ADRB2 (C79G) у пацієнтів із ХОЗЛ з ожирінням, що розвинулось після дебюту захворювання (70%), у порівнянні з групою пацієнтів із ХОЗЛ без ожиріння (40,38%) [$\chi^2=7,97$, $p=0,0048$, OR=3,44 (95 % CI: 1,44 - 8,26)]. Зважаючи на зазначене вище, можна передбачити, що розвиток ожиріння при ХОЗЛ асоційований з наявністю гетерозиготного генотипу CG за поліморфним варіантом C79G гена ADRB2.

Матеріали, наведені в даному розділі, опубліковані в таких наукових працях:

1. Gorovenko N.G. Polymorphic variants of ADRB2, NR3C1, VDR1 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.

2. Gorovenko N. Polymorphic variants of genes ADRB2, NR3C1, MDR1 in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obesity / N.Gorovenko, G.Stupnytska, S.Podolskaya // Eur. Resp. J. – 2015. - Vol. 46, Suppl. 59, PA1232.

РОЗДІЛ 5

ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ, ПРОТЕЇНАЗО-ІНГІБІТОРНОГО ДИСБАЛАНСУ ТА СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ОБСТРУКТИВНОМУ ЗАХВОРЮВАННІ ЛЕГЕНЬ, ПОЄДНАНОМУ З ОЖИРІННЯМ

5.1. Порушення оксидантно-протиоксидантного гомеостазу при хронічному обструктивному захворюванні легень за нормальної, надмірної маси тіла, її дефіциту та ожиріння

Оксидативний стрес призводить до багатьох патологічних станів і хвороб, зокрема раку, неврологічних розладів, атеросклерозу, артеріальної гіпертензії, ішемії/реперфузії, цукрового діабету, гострого респіраторного дистрес-синдрому, ідіопатичного фіброзуючого альвеоліту та ін. [32, 305, 347, 379].

Роль порушень оксидантно-протиоксидантного гомеостазу в розвитку системного запалення при хронічному обструктивному захворюванні легень на тлі ожиріння залежно від ступеня вираженості останнього та наявності супровідної патології в доступній літературі висвітлена недостатньо.

Завданням дослідження стало вивчення особливостей окиснювальної модифікації білків у взаємозв'язку з інтенсивністю пероксидного окислення ліпідів (ПОЛ) та станом захисних протирадикальних систем при ХОЗЛ за нормальної, надмірної маси тіла, її дефіциту та ожиріння.

Аналіз отриманих даних (табл. 5.1) свідчить, що при ХОЗЛ, незалежно від індексу маси тіла, виявлене підвищення (порівняно з показниками у практично здорових осіб) рівня альдегід- і кетондинітрофенілгідразонів (АКДНФГ) нейтрального (НХ) і основного характеру (ОХ): у 3,5 рази і в 2,9 рази ($p < 0,001$) – 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;

Таблиця 5.1

Зміни оксидантно-протиоксидантного гомеостазу при хронічному обструктивному захворюванні легень за нормальної, надмірної маси тіла, її дефіциту та ожиріння

Показники	Практично здорові особи (1-а група) n=30	Хворі на ожиріння (2-а група) n=20	Хворі на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла (3-я група) n=14	Хворі на ХОЗЛ із нормальним ІМТ (4-а група) n=72	Хворі на ХОЗЛ із надмірною масою тіла (5-а група) n=52	Хворі на ХОЗЛ із супутнім ожирінням (6-а група)		
						Ожиріння I ступеня (підгрупа 6А) n=51	Ожиріння II ступеня (підгрупа 6Б) n=13	Ожиріння III ступеня (підгрупа 6В) n=8
АКДФГ НХ, ммоль/Г білка, 370 нМ	1,64±0,07	2,01±0,10 *	5,69±0,28 *	2,21±0,08 **/***	1,90±0,03 **/*** #	2,94±0,08 **/***/**/	3,87±0,21 **/***/**/	5,04±0,36 **/*** #/#/#/#/#/\$
АКДФГ ОХ, о.о.Г./Г білка, 430 нМ	16,63±0,64	19,81±1,34 *	48,74±4,12 *	23,26±0,74 **/***	20,85±0,59 **/*** #	26,85±0,83 **/***/**/	34,24±2,64 **/***/**/	45,50±1,59 **/*** #/#/#/#/#/\$
ІІЗ, E ₂₂₀ /мл	3,53±0,25	4,36±0,24 *	10,93±0,41 *	5,28±0,16 **/***	5,19±0,19 **/***	6,75±0,29 **/***/**/	9,24±0,52 **/***/**/	10,51±0,42 **/*** #/#/#/#/#
ДК, E ₂₃₂ /мл	2,15±0,19	2,65±0,24	9,24±0,29 *	3,59±0,13 **/***	3,47±0,18 **/***	5,38±0,21 **/***/**/	7,97±0,52 **/***/**/	9,50±0,42 **/*** #/#/#/#/#
КД та СТ, E ₂₇₈ /мл	1,41±0,13	1,84±0,15 *	6,00±0,39 *	2,34±0,09 **/***	2,17±0,09 **/***	2,90±0,09 **/***/**/	4,26±0,33 **/***/**/	5,88±0,46 **/*** #/#/#/#/#
МА в плазмі, мкмоль/л	2,33±0,21	3,05±0,18 *	6,29±0,37 *	3,36±0,16 **/***	2,95±0,14 **/***	3,98±0,16 **/***/**/	5,32±0,25 **/***/**/	6,09±0,41 **/*** #/#/#/#/#
МА в еритроцитах, мкмоль/л	5,43±0,47	6,79±0,42 *	12,04±0,43 *	6,42±0,23 **/***	6,44±0,25 **/***	8,70±0,32 **/***/**/	11,65±0,50 **/***/**/	12,99±0,53 **/*** #/#/#/#/#

Продовження таблиці 5.1

Показники	Практично здорові особи (1-а група) n=30	Хворі на ожиріння (2-а група) n=20	Хворі на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла (3-я група) n=14	Хворі на ХОЗЛ із нормальним ІМТ (4-а група) n=72	Хворі на ХОЗЛ із надмірною масою тіла (5-а група) n=52	Хворі на ХОЗЛ із супутнім ожирінням (6-а група)		
						Ожиріння І ступеня (підгрупа 6А) n=51	Ожиріння ІІ ступеня (підгрупа 6Б) n=13	Ожиріння ІІІ ступеня (підгрупа 6В) n=8
ЗАА крові, %	68,57±2,25	56,20±2,65*	26,79±1,54*	56,52±1,47**	60,45±2,02**	46,14±2,10**	43,04±2,16**	32,33±1,19**
ВГ, ммоль/л	0,92±0,02	0,82±0,03*	0,42±0,03*	0,69±0,02**	0,74±0,03**	0,63±0,03**	0,46±0,04**	0,35±0,03**
ГП, нмоль ГВ на 1 г Нв за 1 хв.	197,27±11,57	226,79±19,97*	177,53±20,27	245,65±7,54**	234,59±12,80**	299,31±13,57**	360,16±23,64**	348,41±26,83**
ГТ, нмоль ГВ на 1 г Нв за 1 хв.	118,66±2,75	133,30±5,08*	122,46±5,24	140,46±3,07**	146,37±4,44**	162,54±4,71**	201,34±15,44**	235,98±15,12**
ЦП, мг/л	144,73±7,68	202,83±5,63*	265,63±25,28*	199,36±6,89**	176,54±8,67	230,29±9,01**	284,70±17,25**	292,93±10,81**
СОД, од. акт./г Нв·хв	3,30±0,19	2,72±0,07*	1,52±0,12*	2,33±0,07**	2,63±0,11**	2,12±0,06**	1,67±0,08**	1,48±0,08**
Каталаза, ммоль/г Нв·хв	16,11±1,03	12,41±0,44*	6,23±0,59*	12,32±0,33**	12,70±0,38**	10,39±0,27**	8,98±0,57**	7,37±0,75**

Примітка. * - відмінності достовірні (p < 0,001-0,05) в порівнянні з показниками в 1-й групі; ** - відмінності достовірні (p < 0,001-0,05) у порівнянні з показниками в 2-й групі; *** - відмінності достовірні (p < 0,01-0,05) у порівнянні з показниками в 3-й групі, # - відмінності достовірні (p < 0,01-0,05) у порівнянні з показниками в 4-й групі, ## - відмінності достовірні (p < 0,01-0,05) у порівнянні з показниками в 5-й групі, ### - відмінності достовірні (p < 0,01-0,05) у порівнянні з показниками в підгрупі 6А, \$ - відмінності достовірні (p < 0,01-0,05) у порівнянні з показниками в підгрупі 6Б.

на 79,3% і 61,5% ($p < 0,01$) – за ожиріння I-го ступеня, у 2,4 рази і в 2,1 рази ($p < 0,001$) – за ожиріння II-го ступеня, у 3,1 рази і в 2,7 рази ($p < 0,001$) – за ожиріння III-го ступеня (табл. 5.2). При цьому в 3-й групі вміст АКДНФГ НХ та ОХ перевищував такий в 4-й групі (в 2,6 рази і в 2,1 рази відповідно, $p < 0,001$), у 5-й групі - (в 3 рази і в 2,3 рази відповідно, $p < 0,001$). Водночас зазначені показники при ХОЗЛ із ожирінням перевищували аналогічні величини у пацієнтів із ожирінням (на 46,3% і 28,8% відповідно – в підгрупі 6А, в 2 рази і на 64,2% - в підгрупі 6Б, в 2,65 рази і в 2,2 рази – у підгрупі 6В), у хворих на ХОЗЛ із нормальним ІМТ (на 33% і 15,4% відповідно – в підгрупі 6А, на 75,1% і 47,2% - в підгрупі 6Б, в 2,3 рази і в 2 рази – у підгрупі 6В) та у хворих на ХОЗЛ із надмірною масою тіла (на 54,7% і 35,5% відповідно – в підгрупі 6А, на 92,5% і 72,8% - в підгрупі 6Б, в 2,5 рази і в 2,3 рази – у підгрупі 6В).

Порівняння результатів вивчення інтенсивності ОМБ у хворих на ХОЗЛ залежно від ступеня супровідного ожиріння показало, що у пацієнтів підгрупи 6В концентрація АКДНФГ НХ та ОХ була більшою від такої у підгрупах 6А та 6Б (на 71,4% і 69,5% та 30,2% і 32,9% відповідно).

Дані, наведені у табл. 5.1, свідчать, що вміст ПЗ, ДК, КД та СТР у цільній крові та МА - в плазмі крові та еритроцитах зростав порівняно з відповідними показниками у ПЗО в 3,1 рази ($p < 0,001$); в 4,3 рази ($p < 0,001$); в 4,3 рази ($p < 0,001$); в 2,7 рази ($p < 0,001$); в 2,2 рази ($p < 0,001$) – у 3-й групі; на 49,6% ($p < 0,05$); на 67,0% ($p < 0,05$); на 66,0% ($p < 0,05$); на 44,2% ($p < 0,05$); на 21,8% ($p < 0,05$) – у 4-й групі; на 47,0% ($p < 0,05$); на 61,4% ($p < 0,05$); на 53,9% ($p < 0,05$); на 26,6% ($p < 0,05$); на 18,6% ($p < 0,05$) – у 5-й групі; в 1,9 рази ($p < 0,001$); в 2,5 рази ($p < 0,001$); в 2,1 рази ($p < 0,001$); в 1,7 рази ($p < 0,001$); в 1,6 рази ($p < 0,001$) – у підгрупі 6А; в 2,6 рази ($p < 0,001$); в 3,7 рази ($p < 0,001$); в 3 рази ($p < 0,001$); в 2,3 рази ($p < 0,001$); в 2,15 рази ($p < 0,001$) – у підгрупі 6Б; в 3 рази ($p < 0,001$); в 4,4 рази ($p < 0,001$); в 4,2 рази ($p < 0,001$); в 2,6 рази ($p < 0,001$); в 2,4 рази ($p < 0,001$) – у підгрупі 6В.

При ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла рівень молекулярних продуктів

пероксидного окислення ліпідів вірогідно перевищував такий у хворих на ХОЗЛ із нормальним ІМТ та надмірною масою тіла в 1,9-2,8 раза. Відмінності результатів дослідження у 4-й та 5-й групах були недостовірними ($p>0,05$).

Крім того, зазначені показники при ХОЗЛ із ожирінням вірогідно перевищували відповідні величини у пацієнтів із ожирінням (ІІІ – в 1,55 раза; ДК – в 2 рази; КД і СТР – в 1,6 раза, МА у плазмі – в 1,3 раза; МА в еритроцитах – в 1,3 раза – у підгрупі 6А; в 2,1 раза; в 3 рази; в 2,3 раза, в 1,74 раза; в 1,72 раза відповідно - у підгрупі 6Б; в 2,4 раза; в 3,58 рази; в 3,2 раза, в 2 рази; в 1,91 раза відповідно – у підгрупі 6В), у хворих на ХОЗЛ із нормальним ІМТ (ІІІ - на 27,8%; ДК – на 49,9%; КД і СТР – на 23,9%; МА у плазмі – на 18,5%; МА в еритроцитах – на 35,5% – за І-го ступеня ожиріння, на 75,08%; в 2,2 раза; на 82,1%; 58,3%; 81,5% відповідно - за ІІ-го ступеня ожиріння, в 2 рази; в 2,65 раза; в 2,5 раза; в 1,8 раза; в 2 рази відповідно – за ІІІ-го ступеня ожиріння), у хворих на ХОЗЛ із надмірною масою тіла (ІІІ - на 30%; ДК – на 55%; КД і СТР – на 33,6%; МА у плазмі – на 34,9%; МА в еритроцитах – на 35,1% – за І-го ступеня ожиріння, на 78,03%; в 2,3 раза; в 1,96 раза; в 1,8 раза; в 1,81 раза відповідно - за ІІ-го ступеня ожиріння, в 2,03 раза; в 2,65 раза; в 2,7 раза; в 2,06 раза; в 2 рази відповідно – за ІІІ-го ступеня ожиріння)

Водночас при ХОЗЛ із супутнім ожирінням ІІІ-го ступеня вміст ІІІ перевищував такий за супутнього ожиріння І-го та ІІ-го ступеня на 55,7% і 13,7%, ДК – на 76,6% і 19,2%, КД та СТ- на 100% і 38%, МА у плазмі – на 53,1% і 14,5%, МА в еритроцитах – на 49,3% і 11,5% відповідно. При цьому відмінності між показниками у підгрупах 6А та 6Б, а також у підгрупах 6Б та 6В у більшості були невірогідними ($p>0,05$).

Отже, найістотніше накопичення оксидативно модифікованих білків і молекулярних продуктів пероксидного окислення ліпідів у крові виявлене у хворих на ХОЗЛ, поєднане з дефіцитом маси тіла та ожирінням.

Неконтрольована інтенсифікація ПОЛ може бути однією із причин встановлених при ХОЗЛ змін ОМБ, про що свідчить наявність позитивного кореляційного зв'язку середньої сили між рівнем МА у плазмі крові та вмістом

АКДНФГ НХ ($r = 0,545$) і ОХ ($r = 0,627$) у сироватці крові.

Інтенсифікація процесів ОМБ та ПОЛ у хворих на ХОЗЛ, поєднане з дефіцитом маси тіла, надмірною масою тіла та ожирінням, а також за нормального ІМТ, може бути також наслідком порушення функціонування захисних протирадикальних систем. Це підтверджується зниженням загальної антиоксидантної активності плазми крові в обстежених 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. При цьому вірогідними були міжгрупові відмінності між показниками ЗАА плазми крові у 4-й групі та підгрупах 6А, 6Б, 6В, а також у 5-й групі та підгрупах 6А, 6Б, 6В.

Отже, при ХОЗЛ водночас із зростанням вмісту молекулярних продуктів пероксидного окислення ліпідів у крові виявлене збільшення рівня білкових карбонільних похідних на тлі низької активності антиоксидантного захисту. Зазначені зміни були істотнішими при ХОЗЛ, поєднаному з дефіцитом маси тіла та ожирінням, і залежали від ступеня вираженості останнього.

Вивчена також залежність показників активності окремих антиоксидантних ферментів у крові в пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень залежно від нутритивного статусу.

Аналіз отриманих даних, наведених в табл. 5.1, показав, що при ХОЗЛ із нормальним ІМТ та надмірною масою тіла спостерігається зменшення вмісту відновленого глутатіону в крові на 25% і 19,6% відповідно ($p < 0,05$), активності мідь/цинк-супероксиддисмутази (на 29,4% і 20,3%, відповідно, $p < 0,05$) та каталази (на 23,5% і 21,2% відповідно, $p < 0,05$) за одночасного збільшення рівня церулоплазмину в сироватці крові на 37,7% і 22% відповідно ($p < 0,05$) та активності глутатіонпероксидази (на 24,5% і 18,9% відповідно, $p < 0,05$) і глутатіон-S-трансферази в крові (на 18,4% і 23,4% відповідно, $p < 0,05$) у порівнянні з показниками у практично здорових осіб.

За наявності супровідного дефіциту маси тіла або ожиріння у хворих на

ХОЗЛ зміни зазначених показників були істотнішими (табл. 5.1). Зокрема, за дефіциту маси тіла вміст ВГ та активності СОД і Кт зменшувалися у порівнянні з показниками у практично здорових осіб на 54,3%, 53,9%, 61,3%, за I-го ступеня ожиріння – на 31,5%, 35,8%, 35,5% ($p < 0,05$), за II-го ступеня – на 50,0%, 49,4%, 44,3% ($p < 0,001$), за III-го ступеня – на 62%, 55,2%, 54,25% відповідно ($p < 0,001$). Рівень ЦП та активності ГП і ГТ вірогідно ($p < 0,05$) збільшувалися відповідно на 59,1%, 51,7%, 37,0% (у підгрупі 6А), на 96,7%, 82,6%, 69,7% (у підгрупі 6Б), у 2 рази, в 1,8 рази, у 2 рази (у підгрупі 6В). У 3-й групі пацієнтів вміст ЦП вірогідно збільшувався на 83,5% за наявності тенденції до збільшення активності ГТ та до зменшення активності ГП ($p > 0,05$).

Водночас при порівнянні отриманих даних щодо у 4-й групі та підгрупах 6А, 6Б, 6В, а також у 5-й групі та підгрупах 6А, 6Б, 6В зазначені показники антиоксидантної системи крові вірогідно відрізнялися ($p < 0,05$). Відмінності між показниками у хворих на ХОЗЛ, поєднане з I-м ступенем ожиріння, та у пацієнтів з ХОЗЛ у поєднанні з ожирінням II-го ступеня, а також у підгрупах 6Б та 6В були недостовірними ($p > 0,05$).

При цьому вміст відновленого глутатіону, церулоплазміну, активності СОД та КТ у хворих на ХОЗЛ на тлі ожиріння III ступеня вірогідно відрізнялися від відповідних показників в 2-й, 4-й, 5-й групах та у підгрупі 6А ($p < 0,05$). Щодо активності ГП та ГР, то вірогідність відмінностей у підгрупі 6В підтверджена не тільки стосовно зазначених груп, а і стосовно 3-ї групи також.

Отже, при ХОЗЛ спостерігається порушення протирадикального захисту, що підтверджується зменшенням вмісту відновленого глутатіону та активності СОД та Кт у крові, ступінь якого залежала від ІМТ.

Встановлене нами підвищення рівня церулоплазміну та активності ГП і ГТ у крові при ХОЗЛ із нормальним ІМТ, надмірною масою тіла та ожирінням носить, ймовірно, компенсаторний характер. Зазначені зміни поглиблюються із збільшенням індексу маси тіла і є найбільш вираженими за III-го ступеня

супровідного ожиріння. А за наявності дефіциту маси тіла у хворих на ХОЗЛ підвищення активності ГП і ГТ не відзначалося.

Резюме. Неконтрольоване підвищення інтенсивності окиснювальної модифікації білків сироватки крові (більшою мірою за рахунок альдегід- і кетондинітрофенілгідрозонів нейтрального характеру) у поєднанні з підсиленням пероксидного окислення ліпідів та зменшенням загальної антиоксидантної активності крові є одним із патогенетичних факторів хронічного обструктивного захворювання легень. При цьому ступінь прояву оксидативного стресу залежить від індексу маси тіла і є найбільш вираженим при ХОЗЛ із ожирінням або дефіцитом маси тіла.

У хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, особливо за його поєднання з ожирінням та дефіцитом маси тіла, спостерігається також декомпенсація функціонування захисних протирадикальних систем, що проявляється зменшенням вмісту відновленого глутатіону та активності супероксиддисмутази і каталази в крові. Одним із механізмів компенсації порушення антиоксидантного захисту при хронічному обструктивному захворюванні легень є підвищення рівня церулоплазміну (незалежно від індексу маси тіла) та збільшення активності глутатіонпероксидази та глутатіон-S-трансферази у крові (за виключенням супутнього дефіциту маси тіла), найбільш виражене за наявності ожиріння.

5.2. Зміни протеїназо-інгібіторної системи крові при хронічному обструктивному захворюванні легень за нормальної, надмірної маси тіла, її дефіциту та ожиріння

Одним із завдань нашого дослідження стало визначення вмісту α_2 -макроглобуліну (α_2 -МГ) у сироватці крові та протеолітичної активності плазми крові, яку оцінювали за лізисом азоальбуміну (деградація низькомолекулярних білків), азоказеїну (деградація високомолекулярних білків) і азоколу (колагенолітична активність) при хронічному обструктивному захворюванні легень за нормальної, надмірної маси тіла, її дефіциту та ожиріння.

При аналізі отриманих даних виявлено збільшення інтенсивності процесів необмеженого протеолізу в усіх групах хворих (табл. 5.2).

Встановлено достовірне підвищення (порівняно з групою практично здорових осіб) лізису азоальбуміну - в 1,5 раза; в 2,8 раза; в 1,8 раза; в 1,3 раза; в 2,1 раза; в 2,2 раза; в 2,8 раза; лізису азоказеїну - в 1,5 раза; в 3,6 раза; в 2,2 раза; в 1,9 раза; в 2,7 раза; в 2,8 раза; в 3,3 раза; лізису азоколу - в 1,4 раза; в 2,1 раза; в 1,6 раза; в 1,4 раза; в 1,8 раза; в 2 рази; в 2,2 раза відповідно в 2-й, 3-й, 4-й, 5-й групах, підгрупах 6А, 6Б та 6В ($p < 0,05$). При цьому показники лізису низько- та високомолекулярних білків і колагену в підгрупах 6А, 6Б та 6В достовірно відрізнялися від таких у 4-й і 5-й групах ($p < 0,05$). Міжгрупові відмінності між 3-ю групою та 4-ю і 5-ю групами були достовірними ($p < 0,05$), а між 3-ю групою та підгрупами 6А, 6Б, 6В, а також між 4-ю та 5-ю групами виявились невіргодними ($p > 0,05$). Отже, при ХОЗЛ виявлено підсилення протеолітичної активності плазми крові, яке залежить від нутритивного статусу пацієнта і є найбільш вираженим за ожиріння і дефіциту маси тіла.

Інтенсифікація необмеженого протеолізу супроводжувалася зменшенням рівня α_2 -МГ у крові всіх обстежених: 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).

Таблиця 5.2

Зміни протейназо-інгібіторної системи крові при хронічному обструктивному захворюванні легень за нормальної, надмірної маси тіла, її дефіциту та ожиріння

Показники	Практично здорові особи	Хворі на ожиріння (2-а група) n=20	Хворі на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла (3-я група) n=14	Хворі на ХОЗЛ із нормальним ІМТ (4-а група) n=72	Хворі на ХОЗЛ із надмірною масою тіла (5-а група) n=52	Хворі на ХОЗЛ із супутнім ожирінням (6-а група)		
						Ожиріння I ступеня (підгрупа 6А) n=51	Ожиріння II ступеня (підгрупа 6Б) n=13	Ожиріння III ступеня (підгрупа 6В) n=8
Лізис азоальбуміну, E ₄₄₀ /мл/год	2,60±0,22 n=30	3,86±0,32 *	7,30±0,33 *	4,74±0,16 */****	3,73±0,28 */****	5,95±0,14 */** ###	6,21±0,31 */** ###	7,26±0,49 */** ###
Лізис азоказеїну, E ₄₄₀ /мл/год	2,02±0,15	2,96±0,27 *	7,25±0,55 *	4,52±0,15 */****	3,88±0,29 */****	5,68±0,14 */** ###	5,89±0,35 */** ###	6,60±0,36 */** ###
Лізис азоколу, E ₄₄₀ /мл/год	0,88±0,06	1,27±0,06 *	1,85±0,13 *	1,40±0,06 */****	1,26±0,06 */****	1,76±0,04 * ###	1,81±0,12 */** ###	1,96±0,10 */** ###
α ₂ -макроглобулін, мкмоль/л	2,76±0,12	2,32±0,09 *	1,48±0,13 *	2,18±0,06 */****	2,35±0,09 */****	1,72±0,05 */** ###	1,69±0,08 */** ###	1,41±0,09 */** ###/###

Примітка. * - відмінності достовірні (p<0,001-0,05) в порівнянні з показниками в 1-й групі; ** - відмінності достовірні (p<0,001-0,05) у порівнянні з показниками в 2-й групі; *** - відмінності достовірні (p<0,01-0,05) у порівнянні з показниками в 3-й групі, # - відмінності достовірні (p<0,01-0,05) у порівнянні з показниками в 4-й групі, ### - відмінності достовірні (p<0,01-0,05) у порівнянні з показниками в 5-й групі, #### - відмінності достовірні (p<0,01-0,05) у порівнянні з показниками в підгрупі 6А, \$ - відмінності достовірні (p<0,01-0,05) у порівнянні з показниками в підгрупі 6Б.

Водночас показники вмісту α_2 -МГ у плазмі крові у хворих на ХОЗЛ з ожирінням (незалежно від його ступеня) та дефіцитом маси тіла вірогідно ($p < 0,05$) відрізнялися від аналогічних показників у пацієнтів із нормальним ІМТ та надмірною масою тіла.

Резюме. Таким чином, при ХОЗЛ спостерігається істотне підсилення протеолізу низькомолекулярних і високомолекулярних білків, колагенолітичної активності плазми крові, яке супроводжується зменшенням концентрації α_2 -МГ. Наявність у хворих на ХОЗЛ супутнього дефіциту маси тіла або ожиріння супроводжується підсиленням порушення рівноваги в системі «протеази-антипротеази» більшою мірою, ніж за нормальної або надмірної маси тіла.

5.3. Роль адипокінів у патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень за нормальної, надмірної маси тіла, її дефіциту та ожиріння

Наступним завданням дослідження стало вивчення ролі адипокінів у патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень за нормальної, надмірної маси тіла, її дефіциту та ожиріння шляхом дослідження вмісту лептину, адипонектину, цинк- α_2 -глікопротеїну та резистину в сироватці крові.

При аналізі рівня лептину в сироватці крові (табл. 5.3) в осіб із нормальною функцією зовнішнього дихання встановлено, що за наявності ожиріння відбувається істотне його зростання (у 6 разів) порівняно із практично здоровими особами з нормальним індексом маси тіла.

У хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із ожирінням рівень лептину виявився найбільшим, перевищивши на 55,2% відповідний рівень у осіб з нормальною функцією зовнішнього дихання за наявності ожиріння, та був у 9,3 раза вищим від такого у практично здорових осіб, та у 2,8 раза вищим порівняно з відповідним рівнем у хворих на ХОЗЛ із нормальною масою тіла.

У хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із дефіцитом маси тіла рівень лептину у сироватці крові виявився найменшим і був у 1,85 раза, в 4,1 раза та у 5,2 раза менший, ніж у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із нормальною, надмірною масою тіла та ожирінням відповідно. При цьому вміст лептину в сироватці крові був вищим від такого у практично здорових осіб у 1,8 раза.

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

Таблиця 5.3

Показники вмісту лептину, резистину, адипонектину, цинк- α_2 -глікопротеїну в сироватці крові в осіб із нормальною функцією зовнішнього дихання та хворих на хронічне обструктивне захворювання легень за нормальної, надмірної маси тіла, її дефіциту та ожиріння

Показники	Здорові особи (група 1) n=7	Особи із ожирінням (група 2) n=8	Хворі на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла (група 3) n=7	Хворі на ХОЗЛ із нормальною масою тіла (група 4) n=8	Хворі на ХОЗЛ із надмірною масою тіла (група 5) n=12	Хворі на ХОЗЛ із ожирінням (група 6) n=18
Лептин, нг/мл	5,92± 1,30	35,37± 7,31 p<0,01	10,64± 1,81 p<0,05 p ₁ <0,01	19,76± 3,85 p<0,05	43,38± 10,63 p<0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05	54,91± 5,92 p<0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
Резистин, нг/мл	5,22± 0,42	8,35± 0,62 p<0,01	5,55± 0,59 p ₁ <0,05	9,00± 0,67 p<0,01 p ₂ <0,05	9,71± 0,67 p<0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05	14,46± 1,17 p<0,001 p ₁ <0,01 p ₂ <0,001 p ₃ <0,01 p ₄ <0,05
Адипонектин, нг/мл	6,76± 0,54	3,90± 0,38 p<0,01	13,81± 1,32 p<0,001 p ₁ <0,001	9,55± 0,87 p<0,05 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01	5,24± 0,56 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	4,81± 0,41 p<0,05 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
Цинк- α_2 -глікопротеїн, мкг/мл	58,24± 5,95	37,72± 3,58	84,12± 7,35 p<0,05 p ₁ <0,01	74,49± 8,85	44,89± 6,49 p ₂ <0,01 p ₃ <0,05	34,02± 2,29 p<0,05 p ₂ <0,001 p ₃ <0,05

Примітка. p – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою здорових осіб; p₁ – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою осіб із ожирінням; p₂ – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла; p₃ – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою хворих на ХОЗЛ із нормальною масою тіла; p₄ – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою хворих на ХОЗЛ із надмірною масою тіла;

Найвищий рівень адипонектину встановлений у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із дефіцитом маси тіла. Зокрема, вміст

зазначеного адипокіну в цій групі пацієнтів був більшим за такий у практично здорових осіб у 2 рази, у осіб з ожирінням – у 3,5 рази; у хворих на ХОЗЛ із нормальною масою тіла – в 1,45 рази; у хворих на ХОЗЛ із надмірною масою тіла – у 2,6 рази; у хворих на ХОЗЛ із ожирінням – в 2,9 рази ($p < 0,001$).

Найменшим виявився вміст адипонектину в сироватці крові в осіб із ожирінням, у т.ч. хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, у яких він був меншим від такого у практично здорових осіб в 1,4 рази і вірогідно відрізнявся від відповідних величини у хворих на ХОЗЛ із нормальною масою тіла ($p < 0,001$). При цьому достовірних відмінностей із групою хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із надмірною масою тіла не виявлено.

При аналізі рівня цинк- α_2 -глікопротеїну у сироватці крові у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень встановлено, що у пацієнтів із дефіцитом маси тіла цей показник був високим, особливо порівняно із хворими з надмірною масою тіла та ожирінням (більший в 1,9 рази та в 2,5 рази відповідно, $p < 0,05$). Водночас вміст цинк- α_2 -глікопротеїну у 3-й групі пацієнтів був вірогідно вищим від такого у практично здорових осіб в 1,4 рази. У хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із ожирінням рівень цинк- α_2 -глікопротеїну був менший в 1,7 рази, ніж відповідний рівень у практично здорових осіб, у 2,2 рази – порівняно з хворими на ХОЗЛ із нормальною масою тіла, та в 2,5 рази – порівняно з хворими на хронічне обструктивне захворювання легень із дефіцитом маси тіла ($p < 0,05$).

Резюме. Однією із важливих ланок патогенезу хронічного обструктивного захворювання легень є дисбаланс адипокінів, вираженість якого залежить від нутритивного статусу пацієнта. Під час загострення хронічного обструктивного захворювання легень на тлі ожиріння спостерігається найістотніше зростання рівня лептину та резистину із одночасним зниженням вмісту адипонектину та цинк- α_2 -глікопротеїну в сироватці крові. Загострення хронічного обструктивного захворювання легень у хворих із дефіцитом маси тіла супроводжується підвищенням вмісту

лептину, адипонектину та цинк- α_2 -глікопротеїну при близьких до нормальних показниках рівня резистину в сироватці крові. У хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із нормальною та надмірною масою тіла зміни рівня адипокінів є менш суттєвими.

5.4. Рівень фактора некрозу пухлин α , трансформуючого фактора росту β_1 , С-реактивного білка, сурфактантного білка D та вміст цинку в сироватці крові у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень за нормальної, надмірної маси тіла, її дефіциту та ожиріння

Враховуючи, що дані щодо вмісту прозапальних цитокінів у крові при ХОЗЛ залежно від нутритивного статусу є контраверсійними і потребують подальшого вивчення, нами було поставлено завдання дослідити роль ФНПа, ТФР β_1 , С-реактивного білка, цинку та сурфактантного білка D у патогенезі ХОЗЛ під час загострення хвороби залежно від нутритивного статусу.

Вивчення показників системного запалення показало, що у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень спостерігається істотне зростання вмісту ФНПа, ТФР β_1 та СРБ у сироватці крові незалежно від індексу маси тіла (табл. 5.4).

Вміст ФНПа у сироватці крові всіх обстежених перевищував такий у практично здорових осіб у 8,9 раза ($p < 0,001$) – у 2-й групі, у 14,1 раза ($p < 0,001$) – у 3-й групі; у 6,3 раза ($p < 0,001$) – у 4-й групі, у 6,9 раза ($p < 0,001$) – у 5-й групі, у 15,9 раза ($p < 0,001$) – у 6-й групі.

Найбільшим рівень ФНПа виявився у хворих на ХОЗЛ із ожирінням, у яких він перевищував відповідний показник в осіб із ожирінням – в 1,8 раза ($p < 0,05$), у хворих на ХОЗЛ із нормальною масою тіла – у 2,5 раза ($p < 0,001$), у хворих на ХОЗЛ із надмірною масою тіла – у 2,3 раза ($p < 0,001$). При цьому відмінності між 3-ю та 6-ю групами були невірогідними ($p > 0,05$).

Слід також зазначити вірогідне зростання рівня ТФР β_1 в усіх хворих на ХОЗЛ. А в осіб із ожирінням він перевищував такий у практично здорових осіб на 52,3%, у 4-й групі – на 84,2%, у 5-й групі – у 2,1 раза, у 6-й групі – у 2,8 раза.

При цьому у хворих на ХОЗЛ із ожирінням вміст ТФР β_1 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, однак він

вірогідно не відрізнявся від відповідних величин у 6-й групі.

Таблиця 5.4

Показники вмісту ФНПа, ТФРβ₁, С-реактивного білка в сироватці крові у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень за нормальної, надмірної маси тіла, її дефіциту та ожиріння

Показники	Здорові особи (група 1) n=7	Особи з ожирінням (група 2) n=8	Хворі на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла (група 3) n=7	Хворі на ХОЗЛ із нормальною масою тіла (група 4) n=8	Хворі на ХОЗЛ із надмірною масою тіла (група 5) n=12	Хворі на ХОЗЛ із ожирінням (група 6) n=18
ФНПа, пг/мл	44,46± 6,89	393,78± 63,35 p<0,001	629,07± 84,08 p<0,001 p ₁ <0,05	280,21± 77,98 p<0,001 p ₂ <0,05	307,11± 88,89 p<0,001 p ₂ <0,05	706,56± 48,36 p<0,001 p ₁ <0,05 p ₃ <0,001 p ₄ <0,001
ТФРβ ₁ , пг/мл	5520,38 ± 799,95	8406,47 ± 1022,33 p<0,05	20505,81 ± 2927,11 p<0,001 p ₁ <0,001	10166,59 ± 1496,09 p<0,05 p ₂ <0,01	11664,93 ± 1532,68 p<0,05 p ₂ <0,01	15423,33 ± 1329,34 p<0,01 p ₁ <0,05
СРБ, мг/мл	1,75± 0,26	3,43± 0,48 p<0,05	8,00± 0,95 p<0,001 p ₁ <0,001	5,98± 0,88 p<0,01 p ₁ <0,05	5,56± 0,80 p<0,01 p ₁ <0,05	8,39± 0,63 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₃ <0,05 p ₄ <0,05

Примітка. p – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою здорових осіб; p₁ – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою осіб з ожирінням; p₂ – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла; p₃ – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою хворих на ХОЗЛ із нормальною масою тіла; p₄ – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою хворих на ХОЗЛ із надмірною масою тіла.

При оцінці рівня С-реактивного білка 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 із 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, $p<0,05$).

При проведенні кореляційного аналізу у хворих на ХОЗЛ із супутнім ожирінням встановлений слабкий позитивний кореляційний зв'язок між вмістом ФНПа в сироватці крові та рівнем вісцерального жиру ($r=0,310$, $p<0,05$).

Отже, у хворих на ХОЗЛ у період загострення захворювання незалежно від нутритивного статусу відбувається зростання рівня цитокінів у кровотоці, що є проявом системного запалення, найбільш вираженого за поєднання ХОЗЛ із ожирінням, яке пов'язане із рівнем вісцерального жиру (підтверджується наявністю позитивної кореляції між вмістом вісцерального жиру та ФНПа).

Рівень цинку у сироватці крові обстежених нами хворих на ХОЗЛ без ожиріння був на 25,7% нижчим за контрольні показники ($p<0,05$). У хворих на ХОЗЛ із супровідним ожирінням показник рівня цинку знижувався на 22,1% ($p<0,05$). Вірогідної різниці між рівнем цинку у хворих обох груп не спостерігалось (рис. 5.1).

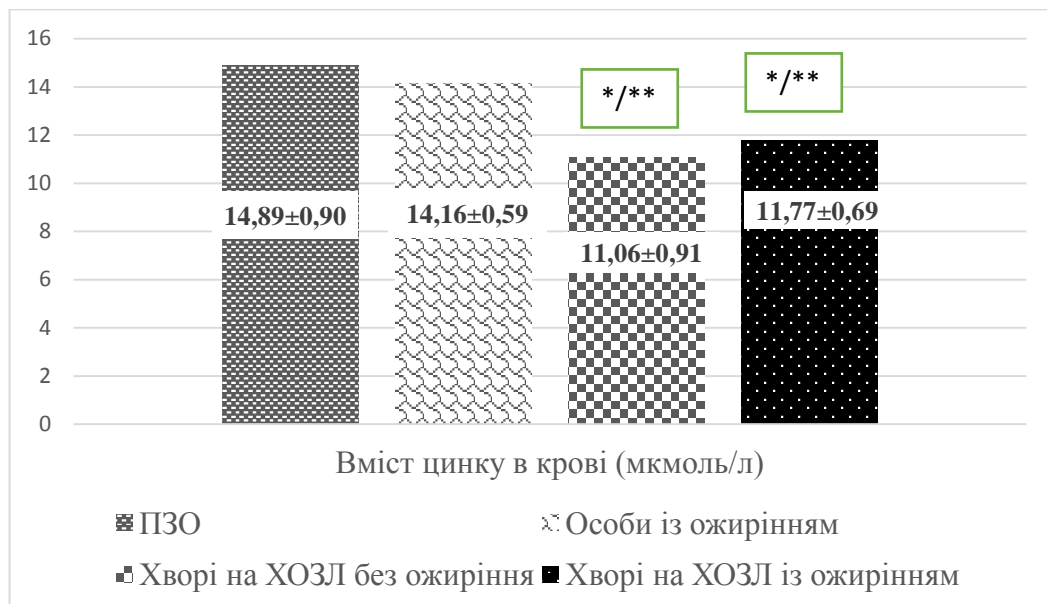


Рис. 5.1. Вміст цинку в сироватці крові (мкмоль/л) у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із ожирінням

Примітка. * – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою здорових осіб; ** – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою осіб з ожирінням

Актуальним є пошук специфічних маркерів пошкодження легень, одним із яких є сурфактантний білок D [287].

Аналіз результатів дослідження вмісту СБД у сироватці крові практично здорових осіб показав, що він залежав від статусу куріння (був у 2 рази вищим у тих, хто курить). Водночас слід відзначити вірогідне зростання рівня СБД у всіх групах хворих на ХОЗЛ, ступінь якого залежала від нутритивного статусу пацієнта (рис. 5.2).

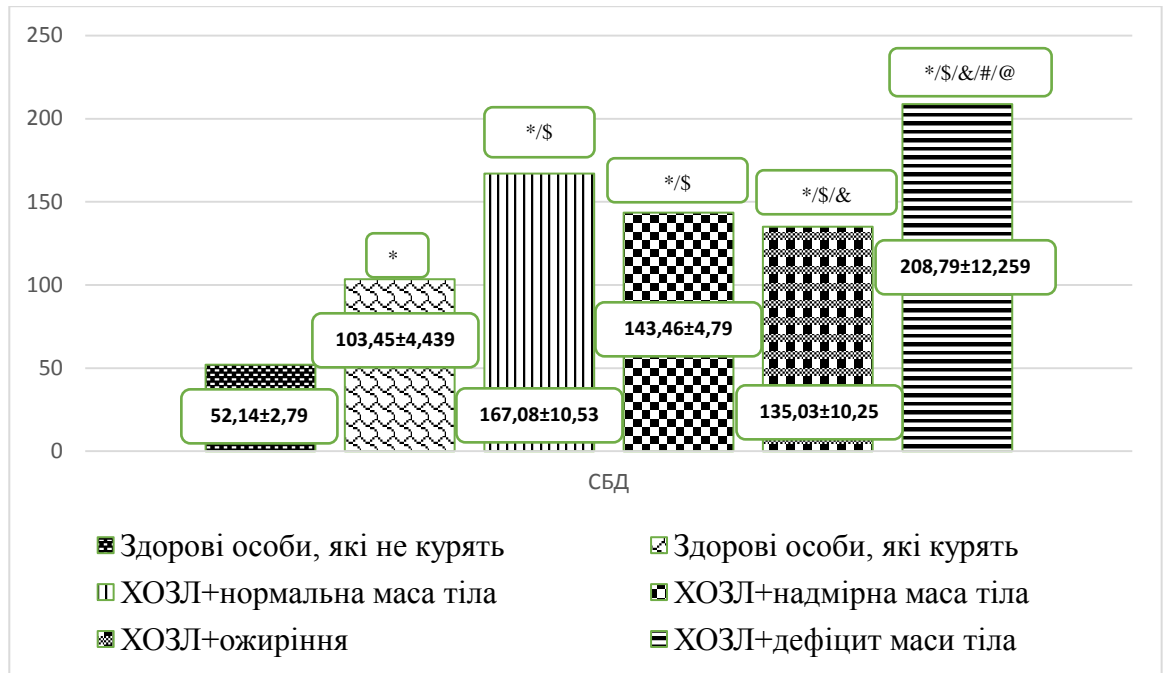


Рис. 5.2. Вміст сурфактантного білка D у сироватці крові (нг/мл) у практично здорових осіб залежно від статусу куріння та у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень за нормальної, надмірної маси тіла, її дефіциту та ожиріння

Примітка. * - відмінності достовірні ($p < 0,05-0,001$) між здоровими особами, які не курять та здоровими особами які курять, хворими на ХОЗЛ із нормальною масою тіла, надмірною масою тіла, ожирінням і дефіцитом маси тіла; \$ - відмінності достовірні ($p < 0,05-0,001$) між здоровими особами, які курять, та хворими на ХОЗЛ із нормальною масою тіла, надмірною масою тіла, ожирінням та дефіцитом маси тіла; & - відмінності достовірні ($p < 0,05-0,001$) між хворими на ХОЗЛ із нормальною масою тіла та хворими на ХОЗЛ із надмірною масою тіла, ожирінням та дефіцитом маси тіла; # - відмінності достовірні ($p < 0,05-0,001$) між хворими на ХОЗЛ із надмірною масою тіла та хворими на ХОЗЛ з дефіцитом маси тіла; @ - відмінності достовірні ($p < 0,05-0,001$) між хворими на ХОЗЛ із надмірною масою тіла та хворими на ХОЗЛ з дефіцитом маси тіла.

Зокрема, у хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла вміст СБД у сироватці крові збільшився у 4 рази ($p < 0,001$), у хворих на ХОЗЛ із нормальною масою тіла - у 3,2 рази ($p < 0,001$), у хворих на ХОЗЛ із надмірною масою тіла - у 2,75 рази ($p < 0,001$) у порівнянні з групою практично здорових осіб, які не курять. При ХОЗЛ із супутнім ожирінням виявлено мінімальний рівень СБД, який був нижчим від такого у пацієнтів з нормальною масою тіла в 1,24 рази ($p < 0,05$), у хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла – в 1,54 рази ($p < 0,05$). Водночас його вміст у сироватці крові був вищим, ніж у практично здорових осіб у 2,6 рази ($p < 0,001$).

При проведенні кореляційного аналізу (табл. 5.5) у хворих на ХОЗЛ встановлена прямопропорційна залежність середньої сили між концентрацією СБД у сироватці крові та кількістю пачко-років ($r = 0,419$; $n = 45$, $p = 0,004$).

Таблиця 5.5

Рангові кореляції (Spearman Rank Order Correlations) показників вмісту СБД та клінічних показників у хворих на ХОЗЛ (n=45)

Показники	СБД	P
Вік	0,112	0,463
Пачко-роки	0,419	0,004
Маса	-0,518	0,0003
Ріст	0,179	0,241
ІМТ	-0,536	0,0001
Відсоток жиру	-0,452	0,002
М'язова маса	-0,297	0,048
Рівень вісцерального жиру	-0,400	0,007
ОФВ ₁	-0,315	0,035
ОФВ ₁ /ФЖЄЛ	-0,329	0,027
ФЖЄЛ	-0,029	0,850
SaO ₂	-0,106	0,487
Тест із 6-хвилинною ходьбою	-0,040	0,793
САТ-тест	0,197	0,194
mMRC	0,184	0,227
Індекс BODE	0,237	0,117

Водночас рівень СБД негативно корелював із 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 функції зовнішнього дихання (ОФВ1 – $r=-0,315$; $n=45$; $p=0,035$; ОФВ1/ФЖЕЛ – $r=-0,329$; $n=45$; $p=0,027$).

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

Проведення багатofакторного аналізу підтверджує залежність рівня СБД у сироватці крові від показників біоімпедансного аналізу при ХОЗЛ, що описується таким рівнянням:

$$\begin{aligned} \text{СБД} = & 212,4779 - 4,8923 * \text{ІМТ} - 0,5041 * \text{Відсоток жиру} + 0,8706 * \text{М'язова} \\ & \text{маса} + 3,3856 * \text{Рівень вісцерального жиру} \quad (5.1) \\ & (R^2 = 0,250, R^2_{\text{adj}} = 0,175, p=0,019) \end{aligned}$$

Результати окремих досліджень показали, що рівень СБД у сироватці крові є маркером захворювання легень у людей [266]. Останнім часом вивчається можливість використання даного показника як специфічного для ураження респіраторної системи при ХОЗЛ. У нашому дослідженні встановлено, що під час загострення ХОЗЛ спостерігається суттєве зростання вмісту СБД у сироватці крові.

За наявності активного запального процесу високий рівень СБД у сироватці крові може бути пов'язаний із зменшенням швидкості виведення його з циркуляції [266].

Отже, враховуючи, що ХОЗЛ на сьогодні розглядається як «хронічний системний запальний синдром», а СБД продукується в основному клітинами легеневої тканини (пневмоцити II типу та клітини Клара), підвищення рівня

СБД у сироватці крові може слугувати діагностичним маркером захворювання.

Резюме. Системне запалення характерне для всіх хворих на ХОЗЛ під час загострення захворювання незалежно від нутритивного статусу пацієнта. Найбільш виражений запальний процес спостерігався у хворих на ХОЗЛ на тлі ожиріння або дефіциту маси тіла, що підтверджується суттєвим підвищенням вмісту ФНПа, ТФРβ₁ та СРБ у сироватці крові. Найістотніші зміни рівня ТФРβ₁ у сироватці крові при хронічному обструктивному захворюванні легень у хворих із дефіцитом маси тіла є показником не тільки системного запалення, але й, імовірно, більш вираженого фіброзування легеневої тканини.

Перебіг хронічного обструктивного захворювання легень як за наявності супровідного ожиріння, так і без нього, характеризується виникненням на тлі істотного збільшення рівня С-реактивного білка дефіциту цинку, що теж може бути проявом системного запального процесу.

Підвищений рівень сурфактантного білка D у сироватці крові у хворих на ХОЗЛ порівняно із здоровими особами може розглядатися як потенційний специфічний системний маркер загострення хвороби. Рівень сурфактантного білка D у сироватці крові залежить від нутритивного статусу пацієнта на ХОЗЛ (найвищий - у хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла та найнижчий - у хворих на ХОЗЛ із ожирінням). Збільшення вмісту сурфактантного білка D у сироватці крові як маркера ураження органів дихання при ХОЗЛ супроводжується порушенням показників функції зовнішнього дихання, що підтверджується негативним кореляційним зв'язком у парах СБД-ОФВ₁, СБД-ОФВ₁/ФЖЕЛ. При хронічному обструктивному захворюванні легень у хворих із ожирінням спостерігається прямопропорційна залежність рівня СБД у сироватці крові від тяжкості перебігу захворювання, що визначається шляхом підрахунку інтегрального індексу BODE.

Перспективним є встановлення значення даного показника для оцінки прогнозу хвороби, тяжкості її перебігу, нутритивного статусу пацієнта.

Матеріали, наведені в даному розділі, опубліковані в таких наукових працях:

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.
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.
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.
4. 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>
5. 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.
6. Ступницька Г.Я. Роль фактора некрозу пухлин α , трансформуючого фактору росту β_1 та С-реактивного білка у патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень залежно від нутрітивного статусу / Г.Я. Ступницька // Галицький лікарський вісник. – 2014. - №4. – С. 62-66.

7. 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.
8. 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.
9. Stupnitska G.Y. C-reactive protein in COPD patients with arterial hypertention 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.

13. 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 // Eur. Resp. Journal. – 2015. - Vol. 46, Suppl. 59, PA3004.

РОЗДІЛ 6

ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ, СТАН СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ ТА
МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ ЕРИТРОЦИТІВ ПРИ
ХРОНІЧНОМУ ОБСТРУКТИВНОМУ ЗАХВОРЮВАННІ ЛЕГЕНЬ,
ПОЄДНАНОМУ З ОЖИРІННЯМ

6.1. Зміни вмісту стабільних метаболітів монооксиду нітрогену, ендотеліну-1, sVCAM-1 та кількості циркулюючих у крові ендотеліоцитів при хронічному обструктивному захворюванні легень за нормальної, надмірної маси тіла, її дефіциту та ожиріння

Доведено, що тяжкість бронхіальної обструкції істотно впливає на функціональний стан ендотелію у хворих на ХОЗЛ [104]. Надалі продовжують вивчати роль потенційних біологічних факторів, що лежать в основі зв'язку між ХОЗЛ та ендотелієм, зокрема гіпоксії, системного запалення, оксидативного стресу, оскільки даних для остаточних висновків не вистачає [26,196].

Завданням даного етапу дослідження стало вивчення маркерів функціонального стану ендотелію (стабільних метаболітів монооксиду нітрогену, ET-1, кількості циркулюючих у крові злуцених ендотеліоцитів, вмісту sVCAM-1) у хворих на ХОЗЛ за нормальної, надмірної маси тіла, її дефіциту та ожиріння.

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 із ХОЗЛ та надмірною масою тіла - в 4,1 рази ($p<0,01$), у пацієнтів і ХОЗЛ та ожирінням – у 7,6 рази ($p<0,001$), у хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла - в 3,7 рази ($p<0,01$) (табл. 6.1). Водночас в осіб з ожирінням він достовірно ($p<0,05$) перевищував відповідні величини у здорових осіб у 2,8 рази.

У нашому дослідженні встановлено підвищення вмісту sVCAM-1 у 2,7 рази ($p<0,001$) - в осіб із ожирінням та у хворих 4-ї групи; у 2,5 рази ($p<0,001$)

- у 3-й групі; у 3,4 раза ($p < 0,001$) - у 5-й групі; у 5,7 раза ($p < 0,001$) - у 6-й групі порівняно із групою практично здорових осіб.

Таблиця 6.1

Показники функціонального стану ендотелію у хворих на ХОЗЛ за нормальної, надмірної маси тіла, її дефіциту та ожиріння

Показники	Здорові особи (група 1) n=7	Особи із ожирінням (група 2) n=8	Хворі на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла (група 3) n=7	Хворі на ХОЗЛ із нормальною масою тіла (група 4) n=8	Хворі на ХОЗЛ із надмірною масою тіла (група 5) n=12	Хворі на ХОЗЛ із ожирінням (група 6) n=18
Ендотелін-1, pmol/l	0,038± 0,014	0,105± 0,031 p<0,05	0,139± 0,008 p<0,01	0,121± 0,014 p<0,05	0,155± 0,025 p<0,01	0,290± 0,026 p<0,001 p ₁ <0,01 p ₂ <0,05 p ₃ <0,01 p ₄ <0,05
sVCAM-1, ng/ml	551,43 ± 119,28	1489,06± 381,62 p<0,05	1362,86± 277,61 p<0,05	1505,13± 373,87 p<0,05	1870,00± 320,91 p<0,01	3145,81± 270,79 p<0,01 p ₁ <0,01 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05 p ₄ <0,05
Кількість циркулюючих злуцених ендотеліоцитів, 10 ⁴ /л	5,13± 1,22	9,71± 2,12 p<0,05	13,14± 2,30 p<0,05	14,50± 1,90 p<0,01 p ₁ <0,05	15,50± 1,77 p<0,01 p ₁ <0,05	21,47± 1,05 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05 p ₄ <0,05
Рівень нітратів/нітритів, мкмоль/л	28,38± 3,38	18,70± 0,79 p<0,05	16,57± 2,57 p<0,05	17,65± 2,92 p<0,05	21,84± 2,74	11,54± 0,74 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05 p ₄ <0,001

Примітка. p – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою здорових осіб; p₁ – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою осіб з ожирінням; p₂ – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла; p₃ – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою хворих на ХОЗЛ із нормальною масою тіла; p₄ – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою хворих на ХОЗЛ із надмірною масою тіла.

При аналізі показників функціонального стану ендотелію виявлено, що кількість циркулюючих злущених ендотеліоцитів перевищувала норму в усіх групах хворих: у 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 із ХОЗЛ та ожирінням ($p < 0,001$); у 2,6 раза - у хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла ($p < 0,01$).

У хворих на ХОЗЛ із ожирінням рівень ET-1, sVCAM-1 та кількість циркулюючих злущених ендотеліоцитів були найвищими, вірогідно відрізняючись від відповідних показників в інших групах обстежених.

Доведено, що одним із ендотеліальних біомаркерів є NO, рівень якого за наявності ЕД зменшується. Щодо вмісту стабільних 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 41,6% ($p < 0,05$) - у хворих 3-ї групи; 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. 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 із дефіцитом маси тіла – на 30,4% ($p < 0,05$).

Резюме. Перебіг ХОЗЛ у хворих з різним індексом маси тіла характеризується розвитком ендотеліальної дисфункції, найбільш вираженої у хворих на ХОЗЛ із ожирінням, що проявлялося найістотнішим підвищенням рівня ET-1, sVCAM у сироватці крові та кількості циркулюючих злущених ендотеліоцитів за максимального зменшення вмісту метаболітів монооксиду нітрогену (нітритів/нітратів) у крові.

6.2. Порушення стану системи гемостазу та деяких морфо-функціональних властивостей еритроцитів при хронічному обструктивному захворюванні легень за нормальної, надмірної маси тіла, її дефіциту та ожиріння

Наступним завданням роботи стало дослідження змін загального коагуляційного потенціалу крові, вмісту ІАП-1 у плазмі крові, фібринолітичної активності плазми крові та морфо-функціональних властивостей еритроцитів у хворих на ХОЗЛ з нормальною, надмірною масою тіла, її дефіцитом та ожирінням.

Аналіз результатів проведених досліджень свідчить (табл. 6.2), що у хворих на ожиріння (2-а група), хворих на ХОЗЛ з дефіцитом маси тіла (3-я група), хворих на ХОЗЛ із нормальним ІМТ (4-а група) та у пацієнтів із ХОЗЛ із надмірною масою тіла (5-а група) відзначалася тенденція до вкорочення часових характеристик гемокоагуляції порівняно з групою практично здорових осіб. Зокрема, ЧРП зменшувався на 7,4%, 10,9%, 8,45%, 6,9%; ПЧ – на 8%, 12%, 9,4%, 5,3%, ТЧ – на 14,2%, 11,4%, 15,8%, 6,6% відповідно ($p > 0,05$). При цьому достовірним було тільки зменшення АПТЧ (на 15,8%, 19,8%, 17,4% і 10,1% відповідно, $p < 0,05$). Концентрація фібриногену в крові була збільшена на 40,4% ($p < 0,05$), 25,2% ($p > 0,05$), 34,45% ($p < 0,05$), 5,1% ($p > 0,05$) відповідно. Дослідження активності АТ III та Ф XIII показали їх зменшення на 12,1% ($p < 0,05$), 14% ($p < 0,05$), 13,1% ($p < 0,05$), 10% ($p < 0,05$) відповідно та на 12% ($p < 0,05$), 17,7% ($p < 0,05$), 14,8% ($p < 0,05$), 8,7% ($p > 0,05$) відповідно. Крім того, у хворих 2-ї, 3-ї, 4-ї та 5-ї груп встановлене підвищення ВАТ (на 13,9%, 19,9%, 20,9%, 12,8% відповідно, $p < 0,05$) та ІСАТ (на 30,5%, 53,7%, 33,4% і 46% відповідно, $p < 0,05$).

У хворих на ХОЗЛ, поєднане з ожирінням, зазначені зміни були істотнішими. Відзначено достовірне зменшення ЧРП - на 16,35%; 19,7%; 27,3%, ПЧ- на 22,2%; 29,15%; 35,8%; ТЧ - на 22,5%; 29,25%; 40,48%; АПТЧ – на 32,6%; 34,6%; 43,65% за I-го, II-го, III-го ступеня ожиріння відповідно.

Таблиця 6.2

Характеристика стану системи гемостазу та структурно-функціональні властивості еритроцитів при хронічному обструктивному захворюванні легень за нормальної, надмірної маси тіла, її дефіциту та ожиріння

Показники	Практично здорові особи	Хворі на ожиріння	Хворі на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла	Хворі на ХОЗЛ із нормальним ІМТ	Хворі на ХОЗЛ із надмірною масою тіла	Хворі на ХОЗЛ із супутнім ожирінням (6-а група)		
						Ожиріння I ступеня (підгрупа 6А) n=51	Ожиріння II ступеня (підгрупа 6Б) n=13	Ожиріння III ступеня (підгрупа 6В) n=8
Час рекальцифікації плазми, с	96,83±2,49 (1-а група) n=30	89,70±2,12 (2-а група) n=20	86,29±2,63 (3-я група) n=14	88,65±1,10 (4-а група) n=72	90,13±1,17 (5-а група) n=52	81,00±1,43 *	77,77±3,91 */**/**	70,38±2,71 */**/**
Протромбіновий час, с	24,53±0,65	22,55±0,60	21,57±0,57	22,22±0,42	23,23±0,52	#/##	#/##	15,75±0,80 */**/**
Тромбіновий час, сек	18,70±0,91	16,05±0,55	16,57±0,36	15,75±0,43	17,46±0,38	#/##	#/##	11,13±0,55 */**/**
Активованій парціальний тромбoplastи новий час, с	38,83±1,84	32,70±0,93 *	31,14±2,24 *	32,07±0,59 *	34,90±0,65 *	26,18±0,59 */**	25,38±1,14 */**/**	21,88±1,52 */**/**
Концентрація фібриногену в плазмі крові, г/л	3,89±0,32	5,46±0,27 *	4,87±0,36	5,23±0,14 *	4,09±0,18 #	5,95±0,21 */**	6,17±0,32 */**	6,78±0,41 */**
Активність антитромбіну III, %	98,63±3,45	86,70±1,53 *	84,86±1,35 *	85,69±1,46 *	88,75±1,41 *	78,29±1,09 */**/**	75,31±2,38 */**/**	68,43±1,68 */**/**
XIII фактор згортання крові, %	98,77±3,23	86,90±2,21 *	81,29±1,47 *	84,13±1,97 *	90,13±1,66 #	77,20±0,79 */**	73,07±2,02 */**	65,25±2,45 */**/**

Продовження таблиці 6.2

Показники	Практично здорові особи (1-а група) n=30	Хворі на ожиріння (2-а група) n=20	Хворі на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла (3-я група) n=14	Хворі на ХОЗЛ із нормальним ІМТ (4-а група) n=72	Хворі на надмірною масою тіла (5-а група) n=52	Хворі на ХОЗЛ із супутнім ожирінням (6-а група)		
						Ожиріння І ступеня (підгрупа 6А) n=51	Ожиріння ІІ ступеня (підгрупа 6Б) n=13	Ожиріння ІІІ ступеня (підгрупа 6В) n=8
Відсоток адгезивних тромбоцитів, %	39,85±1,71	45,38±2,09*	49,74±2,54*	48,19±1,43*	44,96±1,37*	59,08±2,10**/###	60,29±3,63**/###	66,81±2,92**/###
Індекс спонтанної агрегації тромбоцитів, од.	3,11±0,16	4,06±0,23*	4,78±0,45*	4,15±0,18*	4,54±0,15*	5,95±0,20**/###	6,35±0,51**/###	7,62±0,53**/###
Сумарна фібринолітична активність крові, E ₄₄₀ /мл/год	1,48±0,05	1,32±0,06	1,36±0,03	1,34±0,05	1,37±0,04	1,29±0,05	1,23±0,05	1,13±0,05**/###
Неферментативна фібринолітична активність крові, E ₄₄₀ /мл/год	0,43±0,03	0,63±0,03*	0,60±0,03*	0,61±0,02*	0,57±0,02*	0,69±0,01**/###	0,70±0,04**/###	0,73±0,03**/###
Ферментативна фібринолітична активність крові, E ₄₄₀ /мл/год	1,05±0,04	0,69±0,06*	0,76±0,04*	0,73±0,04*	0,80±0,05*	0,60±0,04**/###	0,53±0,04**/###	0,40±0,05**/###

Продовження таблиці 6.2

Показники	Практично здорові особи (1-а група) n=30	Хворі на ожиріння (2-а група) n=20	Хворі на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла (3-я група) n=14	Хворі на ХОЗЛ із нормальним ІМТ (4-а група) n=72	Хворі на ХОЗЛ із надмірною масою тіла (5-а група) n=52	Хворі на ХОЗЛ із супутнім ожирінням (6-а група)		
						Ожиріння І ступеня (підгрупа 6А) n=51	Ожиріння II ступеня (підгрупа 6Б) n=13	Ожиріння III ступеня (підгрупа 6В) n=8
Потенційна активність плазміногену, ХВ	15,68±0,38	18,35±0,60 *	19,20±1,82 *	18,73±0,49 *	17,15±0,48	21,07±0,44 * ##	23,42±1,06 */**/** ###	28,56±2,64 */**/** ###/###
Хагеманзалений фібриноліз, ХВ	20,14±0,78	25,15±1,30 *	25,07±2,50 *	25,69±0,85 *	24,45±0,94 *	31,88±0,68 */**/** ###	32,82±2,04 */**/** ###	41,86±2,15 */**/** ###/###/\$
Швидкодючі антиплазміни, %	104,67±2,83	115,12±4,34	119,39±3,63	117,18±2,59	110,99±2,31	133,05±1,68 */**/** ###	138,13±3,97 */**/** ###	148,25±3,90 */**/** ###/###
Повільнодіючі антиплазміни, %	96,85±2,35	105,64±3,43	111,99±3,09	108,53±1,97	106,35±1,94	117,36±2,11 */**/** ###	121,28±4,51 */**/** ###	130,60±4,15 */**/** ###/###
Інгібітор активатора плазміногену-1, НГ/мл	26,28±1,14	34,38±1,22 *	38,22±3,43 *	36,09±1,28 *	37,96±1,34 *	49,26±1,52 */**/** ###	56,52±2,11 */**/** ###	72,25±1,77 */**/** ###/###/\$

Продовження таблиці 6.2

Показники	Практично здорові особи (1-а група) n=30	Хворі на ожиріння (2-а група) n=20	Хворі на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла (3-я група) n=14	Хворі на ХОЗЛ із нормальним ІМТ (4-а група) n=72	Хворі на ХОЗЛ із надмірною масою тіла (5-а група) n=52	Хворі на ХОЗЛ із супутнім ожирінням (6-а група)		
						Ожиріння І ступеня (підгрупа 6А) n=51	Ожиріння II ступеня (підгрупа 6Б) n=13	Ожиріння III ступеня (підгрупа 6В) n=8
Індекс деформальності еритроцитів, у.о.	2,08±0,05	1,85±0,05*	1,81±0,06*	1,77±0,06*	1,86±0,05*	1,45±0,03*/**/**** #/#	1,35±0,09*/**/**** #/#	1,07±0,06*/**/**** #/#/#/#/\$
Відносна в'язкість еритроцитарної суспензії, у.о.	1,41±0,02	1,83±0,08*	1,87±0,10*	1,75±0,05*	1,69±0,05*	2,33±0,06*/**/**** #/#	2,41±0,05*/**/**** #/#	2,69±0,17*/**/**** #/#
Пероксидний гемоліз еритроцитів, %	4,64±0,05	6,21±0,33*	7,30±0,41*	6,61±0,21*	6,32±0,39*	9,39±0,25*/**/**** #/#	9,70±0,66*/**/**** #/#	11,64±0,46*/**/**** #/#/#/#

Примітка. * - відмінності достовірні ($p < 0,001-0,05$) в порівнянні з показниками в 1-й групі; ** - відмінності достовірні ($p < 0,001-0,05$) у порівнянні з показниками в 2-й групі; *** - відмінності достовірні ($p < 0,001-0,05$) у порівнянні з показниками в 3-й групі, # - відмінності достовірні ($p < 0,001-0,05$) у порівнянні з показниками в 4-й групі, ## - відмінності достовірні ($p < 0,001-0,05$) у порівнянні з показниками в 5-й групі, ### - відмінності достовірні ($p < 0,001-0,05$) у порівнянні з показниками в підгрупі 6А, \$ - відмінності достовірні ($p < 0,001-0,05$) у порівнянні з показниками в підгрупі 6Б.

Спостерігалось також вірогідне збільшення концентрації фібриногену в плазмі крові (на 53%; 58,6%; 74,3% відповідно в підгрупах 6А, 6Б та 6В), ВАТ (на 48,3%; 51,3%; 67,65% відповідно), ІСАТ (в 1,9 раза; у 2 рази; у 2,45 раза відповідно) за одночасного зниження активності АТ ІІІ (на 20,6%; 23,6%; 30,6% відповідно) і Ф ХІІІ (на 21,8%; 26%; 33,9% відповідно).

Аналіз результатів проведених досліджень свідчить (табл. 6.2), що у пацієнтів із ожирінням, а також у хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла, нормальним ІМТ та надмірною масою тіла спостерігається тенденція до зменшення СФА плазми крові (на 7,4-10,8%, $p > 0,05$) внаслідок достовірного зниження функціонування її ферментативної ланки (на 34,3%, 27,6%, 30,5%, 23,8% відповідно). Неферментативний фібриноліз за даних умов зростав на 46,5%, 39,5%, 41,9% і 32,6% відповідно ($p < 0,05$). Виявлено також зниження ПАПГ (на 17%, 22,45%, 19,45%, $p < 0,05$; 9,4%, $p > 0,05$), пригнічення ХЗФ (час лізису еуглобулінового згустка збільшився на 24,9%, 24,5%, 27,6%, 21,4%, $p < 0,05$). Спостерігалася тенденція до збільшення активності ШАП та ПАП, а також вірогідне збільшення вмісту ІАП-1 у плазмі крові (на 30,8%, 45,4%, 37,3% і 44,4% відповідно).

При ХОЗЛ, поєднаному з ожирінням, виявлене зменшення СФА - на 12,8%, $p > 0,05$ (за І-го ступеня ожиріння), на 16,9%, $p > 0,05$ (за ІІ-го ступеня ожиріння), на 23,6%, $p < 0,05$ (за ІІІ-го ступеня ожиріння); ФФА - на 42,9% ($p < 0,05$), на 49,5% ($p < 0,05$), на 61,9% ($p < 0,05$) відповідно; ПАПГ - на 34,4% ($p < 0,05$), на 49,4% ($p < 0,05$), на 82,1% ($p < 0,05$) відповідно.

Водночас спостерігалось вірогідне ($p < 0,05$) пригнічення внутрішнього механізму активації плазміногену, що підтверджується подовженням часу ХЗФ (на 58,3% - у підгрупі 6А; на 63% - у підгрупі 6Б; в 2,1 раза - у підгрупі 6В) на тлі підсилення неферментативного фібринолізу (на 60,5%; 62,8%; 69,8% відповідно, $p < 0,05$) та підвищення активності швидкодіючих антиплазмінів (на 27,1%; 32%; 41,6% відповідно, $p < 0,05$) та повільнодіючих антиплазмінів (на 21,2%; 25,2%; 34,85% відповідно, $p < 0,05$), а також вмісту ІАП-1 у плазмі крові (в 1,9 раза; у 2,15 раза; у 2,75 раза відповідно, $p < 0,05$).

Аналіз отриманих даних свідчить, що при ХОЗЛ, як за відсутності, так і за наявності супутнього ожиріння, виявлене зниження ІДЕ на 13% ($p < 0,05$) - у 3-й групі; на 14,9% ($p < 0,05$) – у 4-й групі; на 10,6% ($p < 0,001$) – у 5-й групі, на 30,3% ($p < 0,001$) – у підгрупі 6А, на 35,1% ($p < 0,001$) – у підгрупі 6Б, на 48,56% ($p < 0,001$) – у підгрупі 6В порівняно з показниками у практично здорових осіб (табл. 6.2). При цьому відмінності між досліджуваними показниками були вірогідними ($p < 0,05$) у 3-й групі та підгрупі 6А, у 3-й групі та підгрупі 6Б, у 3-й групі та підгрупі 6В, у 4-й групі та підгрупі 6А, у 4-й групі та підгрупі 6Б, у 4-й групі та підгрупі 6В, у 5-й групі та підгрупі 6А, у 5-й групі та підгрупі 6Б, у 5-й групі та підгрупі 6В, у підгрупах 6А та 6В.

Істотне зменшення деформабельності еритроцитів супроводжувалося підвищенням в'язкості крові, що підтверджується збільшенням ВВЕС на 32,6%; 24,11%; 19,85%; 65,25%; 70,92% і 90,8% відповідно в 3-й, 4-й, 5-й групах, підгрупах 6А, 6Б та 6В.

Комплексним показником, який свідчить про стійкість еритроцитів до пероксидного гемолізу, є пероксидна резистентність еритроцитів. Слід відзначити збільшення відсотка ПГЕ в усіх обстежених пацієнтів: на 33,8% ($p < 0,05$) – у 2-й групі; на 57,3% ($p < 0,01$) - у 3-й групі; на 42,46% ($p < 0,001$) - у 4-й групі; на 36,21% ($p < 0,001$) - у 5-й групі; у 2 рази ($p < 0,001$) - у підгрупі 6А; у 2,1 рази ($p < 0,001$) - у підгрупі 6Б; у 2,5 рази ($p < 0,001$) - у підгрупі 6В.

При цьому міжгрупові відмінності в 2-й, 3-й, 4-й та 5-й групах були недостовірними ($p > 0,05$). Водночас більшість показників загального коагуляційного потенціалу крові, фібринолізу та морфо-функціонального стану еритроцитів у хворих на ХОЗЛ, поєднане з ожирінням, вірогідно відрізнялися ($p < 0,001-0,05$) від таких у хворих на ХОЗЛ із нормальною, надмірною масою тіла та її дефіцитом, незалежно від ступеня супутнього ожиріння.

Порівняння досліджуваних параметрів в підгрупах 6А, 6Б, 6В показало відсутність відмінностей між хворими на ХОЗЛ із ожирінням I-го та II-го ступенів та між пацієнтами із ХОЗЛ з II-м та III-м ступенем ожиріння (окрім

ХЗФ, ІАП-1 та ІДЕ). При цьому відмінності більшості показників (за виключенням концентрації фібриногену в крові, ВАТ, СФА, НФА, ВВЕС) у хворих підгрупи 6В вірогідно різнилися від таких у підгрупі 6А.

Резюме. 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 підвищення 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, $p < 0,05$), збільшення відсотка адгезивних тромбоцитів (на 48,3%; 51,3%; 67,65% відповідно, $p < 0,05$) та 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/м² вірогідно зменшувалася і 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 при хронічному обструктивному захворюванні легень, 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 була найбільшою при поєднанні ХОЗЛ та ожиріння (особливо за його III-го ступеня).

Матеріали, наведені в даному розділі, опубліковані в таких наукових працях:

1. Ступницька Г.Я. Стан системи гемостазу при хронічному обструктивному захворюванні легень, поєднаному із ожирінням / Г.Я. Ступницька // Кровообіг та гемостаз. – 2014. – №1-2. – С. 119-122.
2. 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.
3. 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.
4. 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.

5. 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 // Фізіолог. журнал. – 2013. - №4 (додаток). – С.34.

РОЗДІЛ 7

АСОЦІАЦІЯ ПОЛІМОРФНОГО ВАРІАНТА ГЕНА ADRB2 (C79G) З РОЗВИТКОМ ТА ПЕРЕБІГОМ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ, ПОЄДНАНОГО З ОЖИРІННЯМ

7.1. Показники біоімпедансометрії, функції зовнішнього дихання, толерантність до фізичного навантаження та інтегральні індекси при хронічному обструктивному захворюванні легень, поєднаному з ожирінням, залежно від алельних варіантів гена ADRB2 (C79G)

Дослідження поліморфних генетичних маркерів, асоційованих з ризиком розвитку патологічних станів, є одним із перспективних підходів до створення системи індивідуального прогнозування перебігу захворювання, тому предметом нашого дослідження було вивчення показників біоімпедансометрії та функції зовнішнього дихання при хронічному обструктивному захворюванні легень, поєднаному з ожирінням, залежно від алельних варіантів гена ADRB2 (C79G).

За індексом маси тіла пацієнти з ХОЗЛ були розділені на 2 групи: з ожирінням (група А) – індекс маси тіла дорівнював або був більшим за 30 (48 осіб), та без ожиріння (група Б) - індекс маси тіла був меншим за 30 (52 особи).

При аналізі показників біоімпедансометрії (табл. 7.1) встановлено, що за генотипу GG, на відміну від генотипів CC і CG, не спостерігалось відмінностей відсотка вмісту жиру в організмі між зазначеними групами. За цього генотипу найнижчим було збільшення рівня вісцерального жиру у групі А у порівнянні з показниками у групі Б (на 35,5%), в той час як при генотипі CC воно складало 58%, а при генотипі CG – 48,8%. За генотипів CG та GG спостерігаються також вірогідні відмінності показників м'язової маси між зазначеними групами пацієнтів. Так, за генотипу CG цей показник у групі А був на 27,8% вищим, ніж у групі Б, а за генотипу GG переважання м'язової маси у хворих групи А над такою у хворих групи Б було менш істотним (на 17,8%).

Таблиця 7.1

Показники біоімпедансометрії та функції зовнішнього дихання у хворих на ХОЗЛ із супутнім ожирінням залежно від С79G поліморфізму гена ADRB2 (rs 1042714)

Показники	Генотип	Хворі на ХОЗЛ з ожирінням (група А) n _{CC} =15 n _{CG} =29 n _{GG} =4	Хворі на ХОЗЛ без ожиріння (група Б) n _{CC} =21 n _{CG} =21 n _{GG} =10	P _{A-Б}
ІМТ, кг/м ²	CC	34,15±1,31	25,51±0,76	<0,001
	CG	34,48±0,77	22,99±0,68	<0,001
	GG	32,08±0,72	25,51±1,03	<0,01
% вмісту жиру в організмі	CC	31,42±1,77	20,15±1,81	<0,001
	CG	31,20±1,55	19,61±2,25	<0,001
	GG	27,15±0,85	24,92±3,40	>0,05
М'язова маса, кг	CC	62,49±2,90	56,17±2,02	>0,05
	CG	63,63±2,14	49,79±1,76	<0,001
	GG	62,58±2,80	53,12±2,88	<0,05
Рівень вісцерального жиру	CC	16,80±1,22	10,57±0,71	<0,001
	CG	15,59±0,63	10,48±0,73	<0,001
	GG	14,50±0,87	10,70±0,60	<0,05
Кісткова маса	CC	3,25±0,17	2,98±0,09	>0,05
	CG	3,32±0,09	2,66±0,10	<0,01
	GG	3,50±0,10	2,73±0,14	<0,05
% води в організмі	CC	48,65±2,21	58,68±1,54	<0,05
	CG	51,18±1,42	57,51±2,03	<0,05
	GG	53,35±2,33	50,53±4,37	>0,05
ОФВ ₁ , % від належного значення	CC	48,75±3,80	39,09±3,06	<0,05
	CG	45,76±2,51	38,56±2,24	<0,05
	GG	43,12±3,81	48,44±5,40	>0,05
ОФВ ₆ , л	CC	2,12±0,22	2,10±0,17	>0,05
	CG	1,90±0,12	2,00±0,11	>0,05
	GG	2,00±0,34	2,02±0,28	>0,05
ОФВ ₁ /ФЖЄЛ, % від належного значення	CC	66,52±1,48	53,54±2,44	<0,01
	CG	62,24±1,57	51,95±2,87	<0,01
	GG	60,61±3,91	62,20±3,06	>0,05
ОФВ ₁ /ОФВ ₆ , % від належного значення	CC	66,52±1,48	54,17±2,32	<0,01
	CG	59,95±2,29	52,25±2,79	<0,01
	GG	60,77±3,83	61,98±2,99 p _{CC} <0,05 p _{CG} <0,05	>0,05

За генотипу CC достовірної різниці у м'язовій масі між даними групами пацієнтів не виявлено.

При дослідженні функції зовнішнього дихання встановлено, що об'єм форсованого видиху за 1 сек, а також співвідношення $ОФВ_1/ФЖЄЛ$ та $ОФВ_1/ОФВ_6$ 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). За генотипу GG таких відмінностей не виявлено.

Отже, вищі ІМТ, відсоток вмісту жиру, рівень вісцерального жиру у хворих на ХОЗЛ із ожирінням супроводжуються одночасним переважанням м'язової маси в порівнянні з хворими на ХОЗЛ тільки за генотипів CG і GG. Однак при цьому вищі показники функції зовнішнього дихання ($ОФВ_1$, $ОФВ_1/ФЖЄЛ$ та $ОФВ_1/ОФВ_6$), у зазначеній групі пацієнтів відзначаються тільки за генотипу CG.

За генотипу CC істотно вищі показники $ОФВ_1$, $ОФВ_1/ФЖЄЛ$ та $ОФВ_1/ОФВ_6$ у хворих на ХОЗЛ із ожирінням у порівнянні з такими за відсутності ожиріння, не супроводжуються паралельним збільшенням м'язової маси. Можна передбачати, що кращі показники ФЗД у цих хворих залежать не від цього важливого предиктора, а від інших чинників, які потребують подальшого дослідження.

Хоча біоімпедансометрія, на відміну від денситометрії, не є досить чутливим методом для визначення кісткової маси, варто відзначити вірогідні відмінності даного показника між пацієнтами з ХОЗЛ, яке перебігає на тлі ожиріння, та пацієнтами з ХОЗЛ і нормальним індексом маси тіла теж тільки за наявності генотипів CG та GG (кісткова маса була більшою в групі А в 1,25-1,3 раза). При цьому відсоток води в організмі був достовірно меншим у групі А за наявності генотипів CC та CG (на 17,1% та 11% відповідно).

Проведено також аналіз результатів опитувальника САТ, шкали задишки, індекса BODE, тесту із 6-хвилинною ходьбою та показників С-реактивного білка залежно від С79G поліморфізму гена ADRB2 (табл. 7.2).

Таблиця 7.2

Показники САТ-тесту, шкали задишки, індексу BODE, відстані, пройденої за 6 хвилин, С-реактивного білка у хворих на ХОЗЛ із супутнім ожирінням залежно від С79G поліморфізму гена ADRB2 (rs 1042714)

Показники	Генотип	Хворі на ХОЗЛ з ожирінням (група А) n _{CC} =15 n _{CG} =29 n _{GG} =4	Хворі на ХОЗЛ без ожиріння (група Б) n _{CC} =21 n _{CG} =21 n _{GG} =10	P _{A-Б}
САТ-тест, бали	CC	13,93±1,61	17,42±1,89	>0,05
	CG	19,72±1,21 p _{CC} <0,01	20,14±1,60	>0,05
	GG	24,25±4,25 p _{CC} <0,05	22,70±2,97	>0,05
Шкала задишки, бали	CC	2,47±0,17	2,76±0,14	>0,05
	CG	2,66±0,14	2,86±0,13	>0,05
	GG	2,75±0,48	2,80±0,25	>0,05
Індекс BODE, бали	CC	3,53±0,53	5,09±0,39	<0,05
	CG	4,28±0,37	5,71±0,46	<0,05
	GG	4,00±1,08	4,40±0,75	>0,05
Тест з 6-хвилинною ходьбою	CC	346,33±25,94	301,67±21,55	>0,05
	CG	323,10±18,62	280,71±17,87	>0,05
	GG	287,50±39,45	264,12±14,53	>0,05
С-реактивний білок	CC	6,31±0,99	5,88±0,86	>0,05
	CG	8,13±0,64	6,21±0,70	<0,05
	GG	10,50±1,50	11,70±0,30 p _{CC} <0,01 p _{CG} <0,01	>0,05

Встановлено, що вірогідними є тільки відмінності САТ-тесту при наявності CC і CG ($p < 0,01$), CC та GG генотипів ($p < 0,05$) у хворих на ХОЗЛ із ожирінням, причому в останньому випадку цей показник був найвищим і складав (24,25±4,25), перевищуючи такий у випадку CC генотипу на 74,1%, а у випадку CG генотипу – на 23%. Різниці між показниками в групі А та Б при цьому не виявлено. Відсутні також будь-які достовірні відмінності між показниками шкали задишки (в балах) та тесту із 6-хвилинною ходьбою.

Щодо індексу BODE, слід відзначити вірогідно ($p < 0,05$) нижчі його

величини у хворих на ХОЗЛ із ожирінням (на 30,6% - за генотипу СС, на 25% - за генотипу СG). Водночас вміст СРБ у хворих на ХОЗЛ із ожирінням на 30,9% ($p < 0,05$) перевищував відповідні показники у пацієнтів із ХОЗЛ без ожиріння тільки за генотипу СG. Слід відзначити також, що у хворих групи Б спостерігалось достовірне збільшення рівня зазначеного показника за генотипу GG у порівнянні з іншими генотипами (в 1,9 раза – порівняно з генотипом СG, в 2 рази – порівняно з генотипом СС).

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

Аналіз кореляційних зв'язків окремих показників біоімпедансометрії та функції зовнішнього дихання залежно від поліморфізму гена ADRB2 (C79G) (табл. 7.3, табл. 7.4) показав наявність значимих оберненопропорційних залежностей між рівнем вісцерального жиру та ОФВ₁ ($r = -0,570$, $p = 0,007$), ОФВ₆ ($r = -0,434$, $p = 0,05$), ОФВ₁/ФЖЕЛ ($r = -0,486$, $p = 0,025$), ОФВ₁/ОФВ₆ ($r = -0,485$, $p = 0,026$) тільки у хворих на ХОЗЛ без ожиріння за генотипу СС.

Негативна кореляція в цій групі хворих спостерігалася також в парах % вмісту жиру в організмі - ОФВ₁/ФЖЕЛ ($r = -0,496$, $p = 0,022$), % вмісту жиру в організмі-ОФВ₁/ОФВ₆ ($r = -0,509$, $p = 0,018$). За генотипу GG у хворих на ХОЗЛ без ожиріння слід відзначити наявність сильного позитивного кореляційного зв'язку між ІМТ та ОФВ₁ ($r = 0,742$, $p = 0,014$)

Резюме. При гетерозиготному генотипі СG за геном ADRB2 (C79G) наявність супутнього ожиріння у хворих на ХОЗЛ характеризується вищою м'язовою масою тіла в порівнянні з відповідним показником у хворих на ХОЗЛ без ожиріння, що супроводжується вищими показниками функції зовнішнього дихання (ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ, ОФВ₁/ОФВ₆).

Таблиця 7.3

Матриця кореляційних зв'язків окремих показників біомігедансометрії та функції зовнішнього дихання залежно від поліморфізму гена ADRB2 (rs 1042714) у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з ожирінням (г;р)

	Генотипи											
	CC				CG				GG			
	ОФВ ₁	ОФВ ₆	ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	ОФВ ₁ / ОФВ ₆	ОФВ ₁	ОФВ ₆	ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	ОФВ ₁ / ОФВ ₆	ОФВ ₁	ОФВ ₆	ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	ОФВ ₁ / ОФВ ₆
Пари в регресійному зв'язку	-0,214 n=15	-0,293 n=15	0,229 n=15	0,229 n=15	0,077 n=29	0,035 n=29	0,303 n=29	0,236 n=29	-0,800 n=4	-0,200 n=4	-0,400 n=4	-0,400 n=4
ІМТ, кг/м ²	-0,350 n=15	-0,195 n=15	-0,190 n=15	-0,190 n=15	0,307 n=29	-0,208 n=29	0,206 n=29	0,269 n=29	-0,316 n=4	-0,949 n=4	-0,632 n=4	-0,632 n=4
% вмісту жиру в організмі	-0,054 n=15	0,134 n=15	0,427 n=15	0,427 n=15	-0,263 n=29	0,268 n=29	0,022 n=29	0,064 n=29	-0,211 n=4	0,316 n=4	0,316 n=4	0,316 n=4
М'язова маса, кг	-0,266 n=15	0,081 n=15	0,303 n=15	0,303 n=15	-0,115 n=29	0,114 n=29	-0,041 n=29	0,070 n=29	-0,949 n=4	-0,316 n=4	-0,632 n=4	-0,632 n=4
Рівень вісцерального жиру	0,070 n=15	0,281 n=15	0,413 n=15	0,413 n=15	-0,369 n=29	0,295 n=29	-0,127 n=29	-0,087 n=29	-	-	-	-
Кісткова маса	0,293 n=15	0,320 n=15	0,308 n=15	0,308 n=15	-0,316 n=29	0,212 n=29	-0,263 n=29	-0,298 n=29	-	-	-	-
% води в організмі					p<0,05							

Примітка. р - ступінь достовірності кореляційної залежності; n - кількість пар у кореляційному аналізі.

Таблиця 7.4

Матриця кореляційних зв'язків окремих показників біомпедансометрії та функції зовнішнього дихання залежно від поліморфізму гена ADRB2 (rs 1042714) у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень без ожиріння (r;p)

Пари в регресійному зв'язку	Генотипи											
	CC				CG				GG			
	ОФВ ₁	ОФВ ₆	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	ОФВ ₁ /ОФВ ₆	ОФВ ₁	ОФВ ₆	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	ОФВ ₁ /ОФВ ₆	ОФВ ₁	ОФВ ₆	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	ОФВ ₁ /ОФВ ₆
ІМТ, кг/м ²	-0,374 n=21	-0,352 n=21	-0,310 n=21	-0,301 n=21	0,164 n=21	-0,067 n=21	0,469 n=21	0,501 n=21	0,742 n=10 p=0,014	0,419 n=10	-0,055 n=10	-0,018 n=10
% вмісту жиру в організмі	-0,399 n=21	-0,175 n=21	-0,496 n=21 p=0,022	-0,509 n=21 p=0,018	0,158 n=21	0,052 n=21	0,047 n=21	0,119 n=21	0,600 n=10	0,305 n=10	0,152 n=10	0,212 n=10
М'язова маса, кг	-0,125 n=21	0,038 n=21	-0,027 n=21	-0,031 n=21	-0,099 n=21	0,178 n=21	0,196 n=21	0,160 n=21	-0,103 n=10	0,055 n=10	-0,406 n=10	-0,358 n=10
Рівень вісцерального жиру	-0,570 n=21 p=0,007	-0,434 n=21 p=0,05	-0,486 n=21 p=0,025	-0,485 n=21 p=0,026	0,064 n=21	0,096 n=21	0,071 n=21	0,129 n=21	0,313 n=10	0,173 n=10	0,156 n=10	0,250 n=10
Кісткова маса	-0,195 n=21	-0,037 n=21	-0,087 n=21	-0,072 n=21	-0,037 n=21	0,161 n=21	0,253 n=21	0,224 n=21	0,250 n=10	0,617 n=10	-0,085 n=10	-0,037 n=10
% води в організмі	0,381 n=21	0,148 n=21	0,492 n=21 p=0,024	0,507 n=21 p=0,019	-0,170 n=21	0,016 n=21	-0,084 n=21	-0,152 n=21	-0,140 n=10	0,249 n=10	0,299 n=10	0,281 n=10

Примітка. p - ступінь достовірності кореляційної залежності; n - кількість пар у кореляційному аналізі.

При гомозиготному генотипі GG за геном ADRB2 (C79G) більша м'язова маса у хворих на ХОЗЛ із ожирінням порівняно з такою при ХОЗЛ без ожиріння не супроводжувалася вірогідними відмінностями ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ, ОФВ₁/ОФВ₆.

При гомозиготному генотипі CC за геном ADRB2 (C79G) у хворих на ХОЗЛ із ожирінням встановлені вищі показники функції зовнішнього дихання порівняно з пацієнтами з нормальним індексом маси тіла за одночасної відсутності достовірних відмінностей величини м'язової маси.

Встановлено, що вірогідними є тільки відмінності САТ-тесту при наявності CC і CG, CC та GG генотипів у хворих на ХОЗЛ з ожирінням, причому за GG генотипу цей показник був найвищим. Отримані дані можуть свідчити, що при ХОЗЛ з ожирінням за наявності GG генотипу гіршою є суб'єктивна оцінка хворим перебігу захворювання.

При гомозиготному генотипі CC та гетерозиготному генотипі CG за геном ADRB2 (C79G) відзначаються вірогідно менші показники індексу BODE за ХОЗЛ із ожирінням, ніж за ХОЗЛ без ожиріння. За гомозиготного генотипу GG тяжкість перебігу захворювання (за індексом BODE) не залежить від наявності супровідного ожиріння. Водночас при гетерозиготному генотипі CG у хворих на ХОЗЛ із ожирінням був вищим рівень С-реактивного білка.

7.2. Показники вуглеводного обміну та ліпідного спектра крові при хронічному обструктивному захворюванні легень, поєднаному з ожирінням, залежно від алельних варіантів гена ADRB2 (C79G)

При аналізі показників вуглеводного обміну (табл. 7.5) у хворих на ХОЗЛ із ожирінням та без ожиріння залежно від алельних варіантів гена ADRB2 (C79G) було встановлено, що за генотипу CG спостерігалися вірогідні відмінності всіх досліджуваних показників між групою А та групою Б. Зокрема, 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 з ожирінням був більшим від такого у пацієнтів із ХОЗЛ без ожиріння на 31,5% ($p < 0,01$).

Наявність зазначеного генотипу у хворих на ХОЗЛ з 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%).

За генотипу CC вірогідні відмінності між групами А і Б спостерігалися тільки щодо інсуліну натще (за наявності ожиріння перевищував відповідні показники у хворих без ожиріння в 6,9 раза), індексу НОМА-IR (був вищим в групі А в 8,4 раза) за одночасно нижчого показника індексу Caro (в 1,9 раза).

При генотипі GG вірогідної різниці зазначених показників у досліджуваних групах не виявлено. Слід відзначити, що негативні зміни показників ліпідного обміну у хворих на ХОЗЛ із ожирінням найістотніше переважали відповідні величини у пацієнтів з ХОЗЛ без ожиріння також за наявності у них генотипу CG гена ADRB2 (табл. 7.6). При цьому за зазначеного генотипу вміст загального холестерину в групі А є вищим за такий у групі Б на 22,8%, рівень тригліцеролів – на 54,2%, холестерину ЛПНЩ – на 29,5%, холестерину ЛПДНЩ – на 35,2%, індекс атерогенності – в 2,2 раза. Водночас вміст ЛПВЩ був істотно нижчим у групі А (на 61%).

Таблиця 7.5

Показники вуглеводного обміну у хворих на ХОЗЛ із супутнім ожирінням залежно від C79G поліморфізму гена ADRB2 (rs 1042714)

Показники	Генотип	Хворі на ХОЗЛ з ожирінням (група А)	Хворі на ХОЗЛ без ожиріння (група Б)	P _{A-Б}
Кількість хворих в групах		n _{CC} =15 n _{CG} =29 n _{GG} =4	n _{CC} =21 n _{CG} =21 n _{GG} =10	
Глюкоза натще, ммоль/л	CC	5,27±0,47	4,74±0,12	>0,05
	CG	6,01±0,44	4,27±0,13	<0,01
	GG	7,55±1,28	4,83±0,37	>0,05
Глюкоза через 2 год, ммоль/л	CC	7,70±1,04	5,50±0,12	>0,05
	CG	9,22±0,95	5,15±0,09	<0,001
	GG	10,43±3,84	6,95±1,39	>0,05
HbA1c, %	CC	5,52±0,44	4,73±0,17	>0,05
	CG	6,38±0,33	4,85±0,17	<0,01
	GG	7,23±1,36	5,19±0,49	>0,05
Кількість хворих в групах		n _{CC} =12 n _{CG} =21 n _{GG} =4	n _{CC} =7 n _{CG} =7 n _{GG} =7	P _{A-Б}
Інсулін натще, мкОД/л	CC	21,34±6,01	3,08±0,44	<0,001
	CG	18,38±3,72	2,98±0,42	<0,001
	GG	20,03±6,97	12,55±8,32	>0,05
Індекс НОМА-IR	CC	5,77±1,72	0,69±0,10	<0,001
	CG	6,47±1,42	0,64±0,10	<0,001
	GG	7,66±3,28	2,72±1,63	>0,05
Індекс QUICKI	CC	0,36±0,03	0,42±0,01	>0,05
	CG	0,35±0,02	0,42±0,01	<0,05
	GG	0,32±0,03	0,39±0,03	>0,05
Індекс Caro	CC	0,95±0,30	1,81±0,21	<0,05
	CG	1,01±0,22	1,80±0,25	<0,05
	GG	0,75±0,42	1,58±0,43	>0,05

Таблиця 7.6

Показники ліпідного спектра крові у хворих на ХОЗЛ із супутнім ожирінням залежно від C79G поліморфізму гена ADRB2 (rs 1042714)

Показники	Генотип	Хворі на ХОЗЛ з ожирінням (група А) n _{CC} =15 n _{CG} =29 n _{GG} =4	Хворі на ХОЗЛ без ожиріння (група Б) n _{CC} =21 n _{CG} =21 n _{GG} =10	P _{A-Б}
Загальний холестерин, ммоль/л	CC	6,25±0,33	5,71±0,24	>0,05
	CG	7,00±0,22	5,70±0,23	<0,001
	GG	7,05±0,41	6,14±0,48	>0,05
Тригліцероли, ммоль/л	CC	2,33±0,16	1,90±0,12	>0,05
	CG	2,76±0,14	1,79±0,11	<0,001
	GG	2,33±0,19	2,18±0,26	>0,05
Холестерин ліпопротеїнів низької щільності, ммоль/л	CC	6,57±0,27	6,18±0,29	>0,05
	CG	7,28±0,29	5,62±0,34	<0,01
	GG	6,28±0,64	6,13±0,41	>0,05
Холестерин ліпопротеїнів високої щільності, ммоль/л	CC	0,96±0,06	0,94±0,06	>0,05
	CG	0,97±0,04	1,52±0,10 p _{CC} <0,001 p _{GG} <0,01	<0,001
	GG	0,92±0,10	1,05±0,13	>0,05
Холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності, ммоль/л	CC	1,05±0,07	0,84±0,06	<0,05
	CG	1,25±0,06	0,81±0,05	<0,001
	GG	1,05±0,08	0,98±0,12	>0,05
Індекс атерогенності	CC	5,82±0,48	4,80±0,49	>0,05
	CG	6,65±0,47	3,03±0,31	<0,001
	GG	6,96±1,00	5,87±1,15 p _{CG} <0,05	>0,05

Резюме. Отже, тільки за наявності генотипу CG гена ADRB2 (rs 1042714) у хворих на ХОЗЛ із ожирінням спостерігалися істотніші, ніж за відсутності ожиріння, порушення вуглеводного обміну і ліпідного спектра крові, що супроводжувалися вищими рівнями загального холестерину,

тригліцеролів, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, HbA1c, інсуліну натще, індексу НОМА-IR на тлі нижчих індексів QUIСKІ та Саго. За генотипів СС та GG відмінності змін зазначених показників між групами хворих на ХОЗЛ з ожирінням та без ожиріння були недостовірними.

7.3. Показники адипокінового профілю, системного запалення, вмісту сурфактантного білка D та функціонального стану ендотелію при хронічному обструктивному захворюванні легень, поєднаному з ожирінням, залежно від алельних варіантів гена ADRB2 (C79G)

Порівняльний аналіз вмісту адипокінів у крові у хворих на ХОЗЛ із ожирінням та без ожиріння залежно від алельних варіантів гена ADRB2 (C79G) показав, що 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 (табл. 7.7). 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 рази (за генотипу GG).

Таблиця 7.7

Показники цитокинового профілю у хворих на ХОЗЛ із супутнім ожирінням залежно від C79G поліморфізму гена ADRB2 (rs 1042714)

Показники	Генотип	Хворі на ХОЗЛ з ожирінням (група А) n _{CC} =10 n _{CG} =22 n _{GG} =3	Хворі на ХОЗЛ без ожиріння (група Б) n _{CC} =7 n _{CG} =7 n _{GG} =9	P _{А-Б}
Лептин, нг/мл	CC	52,17±8,97	28,74±8,13	<0,05
	CG	50,11±5,57	12,34±2,35	<0,001
	GG	78,40±14,10	29,42±9,92	>0,05
Резистин, нг/мл	CC	11,97±0,68	8,79±1,02	<0,05
	CG	14,47±1,20	7,80±0,82	<0,01
	GG	11,06±0,83	9,10±0,64	>0,05
Адипонектин, нг/мл	CC	5,48±0,61	6,60±0,99	>0,05
	CG	4,57±0,32	11,02±1,49 p _{CC} <0,05	<0,001
	GG	4,10±0,10	9,76±1,58	>0,05

Продовження таблиці 7.7

Показники	Генотип	Хворі на ХОЗЛ з ожирінням (група А) n _{CC} =10 n _{CG} =22 n _{GG} =3	Хворі на ХОЗЛ без ожиріння (група Б) n _{CC} =7 n _{CG} =7 n _{GG} =9	P _{A-Б}
Цинк- α_2 -глікопротеїн, мкг/мл	CC	38,10 \pm 3,42	77,89 \pm 13,04	<0,05
	CG	34,60 \pm 2,35	69,96 \pm 11,17	<0,001
	GG	28,02 \pm 3,78	62,91 \pm 6,38	<0,05
ФНПа, пг/мл	CC	681,58 \pm 74,89	393,77 \pm 98,31	<0,05
	CG	573,90 \pm 57,87	434,30 \pm 85,50	>0,05
	GG	624,95 \pm 142,97	369,80 \pm 116,90	>0,05
ТФР β_1 , пг/мл	CC	16823,31 \pm 1981,01	9860,83 \pm 1035,45	<0,05
	CG	15221,70 \pm 1156,03	12921,86 \pm 2309,31	>0,05
	GG	20992,70 \pm 795,14 p _{CG} <0,05	14760,50 \pm 3039,18	>0,05

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 β_1 , рівень якого у хворих на ХОЗЛ з ожирінням був більшим від такого у пацієнтів із 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 сурфактантного білка D у групі А виявився меншим за такий у групі Б на 20,2% (p>0,05) – при генотипі CC, на 24,7% (p>0,05) – при генотипі CG, на 31,7% (p>0,05) – при генотипі GG (табл. 7.8).

Отже, для генотипу CG гена ADRB2 (C79G) характерні максимальні вірогідні відмінності вмісту адипокінів (лептину, резистину та адипонектину) в сироватці крові між групами хворих на ХОЗЛ із супутнім ожирінням та пацієнтів з ХОЗЛ без ожиріння (p<0,001). При цьому вміст адипонектину в сироватці крові між групами А і Б за наявності генотипів CC та GG гена ADRB2 (C79G) достовірно не відрізнявся.

Таблиця 7.8

Показники сурфактантного протеїну D у хворих на ХОЗЛ із супутнім ожирінням залежно від C79G поліморфізму гена ADRB2 (rs 1042714)

Показники	Генотип	Хворі на ХОЗЛ з ожирінням (група А) n _{CC} =4 n _{CG} =16 n _{GG} =3	Хворі на ХОЗЛ без ожиріння (група Б) n _{CC} =6 n _{CG} =7 n _{GG} =8	P _{A-Б}
Рівень СБД, нг/мл	CC	128,65±12,03	154,68±8,87	>0,05
	CG	142,18±12,16	177,23±18,09	>0,05
	GG	134,05±10,39	176,58±11,52	>0,05

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 (табл. 7.9).

Зокрема, кількість циркулюючих злущених ендотеліоцитів у 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 у групі Б. Рівень нітритів/нітратів при цьому був нижчим на 27,5% у групі хворих на ХОЗЛ із супутнім ожирінням. При генотипі CC вірогідні відмінності між групами А і Б відзначалися 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 ендотеліальної дисфункції у хворих на ХОЗЛ залежно від C79G поліморфізму гена ADRB2 (rs 1042714) виявив, що за наявності супутнього ожиріння спостерігається цілий ряд вірогідних кореляційних залежностей між вмістом адипонектину і рівнем нітритів/нітратів ($r = -0,640$, $p = 0,046$), вмістом ET-1 ($r = -0,842$, $p = 0,009$), концентрацією sVCAM-1 у сироватці крові ($r = 0,819$, $p = 0,013$) – за генотипу CC (табл. 7.10). Водночас за генотипу CG у хворих групи А виявлені позитивна кореляція середньої сили в парі Zn α_2 -ГП – sVCAM-1 ($r = 0,487$, $p = 0,022$) та два оберненопропорційних зв'язки середньої сили в парах ФНПа-рівень нітритів/нітратів ($r = -0,440$, $p = 0,040$), С-реактивний

білок - рівень нітритів/нітратів ($r=-0,386$, $p=0,039$).

За відсутності ожиріння та наявності генотипу CC (табл. 7.11) виявлений сильний оберненопропорційний кореляційний зв'язок між ФНПа та рівнем нітритів/нітратів ($r=-0,847$, $p=0,016$), а також прямопропорційний кореляційний зв'язок середньої сили ($r=-0,459$, $p=0,036$) в парі СРБ-КЦЗЕ. Цікавими є також сильний прямий кореляційний зв'язок між вмістом лептину в сироватці крові та рівнем sVCAM-1 ($r=0,793$, $p=0,033$), а також два негативні сильні кореляційні зв'язки в парах лептин-КЦЗЕ ($r=-0,844$, $p=0,017$), ФНПа-ендотелін-1 ($r=-0,893$, $p=0,007$) у хворих на ХОЗЛ без ожиріння з генотипом CG.

Таблиця 7.9

Показники функціонального стану ендотелію у хворих на ХОЗЛ із супутнім ожирінням залежно від C79G поліморфізму гена ADRB2 (rs 1042714)

Показники	Генотип	Хворі на ХОЗЛ з ожирінням (група А)	Хворі на ХОЗЛ без ожиріння (група Б)	P_{A-B}
Кількість хворих в групах		$n_{CC}=15$ $n_{CG}=29$ $n_{GG}=4$	$n_{CC}=21$ $n_{CG}=21$ $n_{GG}=10$	P_{A-B}
Кількість циркулюючих злушчених ендотеліоцитів, $10^4/л$	CC	$17,48 \pm 1,36$	$10,76 \pm 1,10$	$<0,001$
	CG	$19,51 \pm 0,90$	$11,38 \pm 0,78$	$<0,001$
	GG	$19,00 \pm 1,00$	$15,70 \pm 1,61$	$>0,05$
Рівень нітратів/нітритів, мкмоль/л	CC	$12,96 \pm 1,60$	$18,19 \pm 1,34$	$<0,05$
	CG	$14,34 \pm 1,30$	$18,28 \pm 1,67$	$<0,05$
	GG	$12,80 \pm 2,13$	$18,52 \pm 2,89$	$>0,05$
Кількість хворих в групах		$n_{CC}=11$ $n_{CG}=25$ $n_{GG}=3$	$n_{CC}=9$ $n_{CG}=8$ $n_{GG}=10$	P_{A-B}
Ендотелін-1, пмоль/л	CC	$0,246 \pm 0,035$	$0,183 \pm 0,014$	$>0,05$
	CG	$0,258 \pm 0,023$	$0,161 \pm 0,033$	$<0,05$
	GG	$0,270 \pm 0,042$	$0,172 \pm 0,037$	$>0,05$
sVCAM-1, нг/мл	CC	$2247,55 \pm 305,58$	$2489,33 \pm 402,71$	$>0,05$
	CG	$3111,12 \pm 259,53$	$1695,00 \pm 278,72$	$<0,01$
	GG	$3237,17 \pm 393,59$	$1984,00 \pm 519,37$	$>0,05$

Таблиця 7.10

Матриця кореляційних зв'язків показників цитокінового профілю і ендотеліальної дисфункції залежно від поліморфізму гена ADRB2 (rs 1042714) у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з ожирінням (r;ρ)

Пари в регресійно-му зв'язку	Генотипи							
	CC				CG			
	Рівень нітритів/нітратів	Кількість злущених ендотеліоцитів	Ендотелін-1	sVCAM-1	Рівень нітритів/нітратів	Кількість злущених ендотеліоцитів	Ендотелін-1	sVCAM-1
Лептин	0,305 n=10	0,022 n=10	-0,283 n=8	0,719 n=8	-0,147 n=22	-0,101 n=22	0,128 n=22	-0,066 n=22
Резистин	-0,117 n=10	-0,267 n=10	0,635 n=8	0,123 n=8	-0,173 n=22	0,251 n=22	0,366 n=22	0,070 n=22
Адипо-нектин	-0,640 n=10 ρ=0,046	0,071 n=10	-0,842 n=8 ρ=0,009	0,819 n=8 ρ=0,013	0,185 n=22	0,374 n=22	-0,073 n=22	-0,051 n=22
Znα ₂ -ГП	-0,201 n=10	0,560 n=10	-0,193 n=8	-0,036 n=8	-0,006 n=22	-0,245 n=22	-0,343 n=22	0,487 n=22 ρ=0,022
ФНП α	0 n=10	0,720 n=10 ρ=0,019	-0,500 n=8	0,491 n=8	-0,440 n=22 ρ=0,040	0,146 n=22	0,284 n=22	0,595 n=22 ρ=0,03
ТФР β ₁	-0,115 n=10	-0,532 n=10	-0,132 n=8	0,333 n=8	0,336 n=22	-0,392 n=22	0,290 n=22	0,220 n=22
СРБ	-0,279 n=15	0,329 n=15	-0,354 n=11	-0,337 n=11	-0,386 n=29 ρ=0,039	0,172 n=29	0,165 n=25	0,036 n=25

Примітка. ρ - ступінь достовірності кореляційної залежності; n - кількість пар у кореляційному аналізі.

Таблиця 7.11

Матриця кореляційних зв'язків показників цитокінового профілю і ендотеліальної дисфункції залежно від поліморфізму гена ADRB2 (rs 1042714) у хворих на ХОЗЛ без ожиріння (г;р)

Пари в регресійному зв'язку	Генотипи											
	CC				CG				GG			
	Рівень нітратів/нітритів	Кількість злучених ендотеліоцитів	Ендотеліні-1	sVCAM-1	Рівень нітратів/нітритів	Кількість злучених ендотеліоцитів	Ендотеліні-1	sVCAM-1	Рівень нітратів/нітритів	Кількість злучених ендотеліоцитів	Ендотеліні-1	sVCAM-1
Лептин	0,143 n=7	0,110 n=7	0,714 n=7 p=0,071	-0,429 n=7	0,108 n=7	-0,844 n=7 p=0,017	-0,450 n=7	0,793 n=7 p=0,033	-0,008 n=9	-0,160 n=9	0,233 n=9	0,517 n=9
Резистин	0,571 n=7	0,422 n=7	0,321 n=7	0,143 n=7	-0,164 n=7	0,028 n=7	0,055 n=7	0,164 n=7	-0,404 n=9	-0,048 n=9	0,548 n=9	0,418 n=9
Адипонектин	-0,012 n=7	-0,038 n=7	0,359 n=5	-0,051 n=5	0,143 n=7	0,473 n=7	-0,286 n=7	-0,250 n=7	0,598 n=9 p=0,089	0,259 n=9	0,269 n=9	-0,471 n=9
Цинк-α ₂ -глікопротеїн	-0,432 n=7	-0,111 n=7	-0,252 n=7	0 n=7	-0,393 n=7	0 n=7	0,143 n=7	-0,429 n=7	-0,076 n=9	0,249 n=9	-0,151 n=9	-0,511 n=9
ФНП α	-0,847 n=7 p=0,016	0,130 n=7	0,036 n=7	-0,180 n=7	0,536 n=7	-0,255 n=7	-0,893 n=7 p=0,007	0,071 n=7	-0,148 n=9	0,046 n=9	0,084 n=9	-0,059 n=9
ТФР β ₁	-0,108 n=7	0,250 n=7	-0,180 n=7	0 n=7	-0,180 n=7	0,422 n=7	0,162 n=7	-0,739 n=7 p=0,058	-0,008 n=9	-0,336 n=9	0,500 n=9	-0,067 n=9
C-реактивний білок	-0,179 n=21	0,459 n=21 p=0,036	0,102 n=10	0,204 n=10	-0,291 n=21	0,236 n=21	0,576 n=8	0,125 n=8	0,069 n=9	-0,483 n=9	0,548 n=9	0,411 n=9

Примітка. p - ступінь достовірності кореляційної залежності; n - кількість пар у кореляційному аналізі.

Важливим є також з'ясування впливу порушень адипокінового профілю та системного запалення на інтегральні показники ступеня тяжкості ХОЗЛ та на толерантність до фізичного навантаження (табл. 7.12, 7.13).

Таблиця 7.12

Матриця кореляційних зв'язків показників САТ-тесту, шкали задишки, індексу BODE та тесту з 6-хвилинною ходьбою з показниками цитокінового профілю і С-реактивного білка залежно від поліморфізму гена ADRB2 (rs 1042714) у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з ожирінням (r;p)

Пари в регресійному зв'язку	Генотипи							
	CC				CG			
	САТ-тест	Шкала задишки	Індекс BODE	Тест з 6-хв ходьбою	САТ-тест	Шкала задишки	Індекс BODE	Тест з 6-хв ходьбою
Лептин	0,457 n=10	0,087 n=10	0,096 n=10	0,018 n=10	-0,196 n=22	-0,112 n=22	0,181 n=22	0,364 n=22
Резистин	-0,100 n=10	0,035 n=10	-0,003 n=10	0,191 n=10	0,233 n=22	0,288 n=22	0,297 n=22	-0,358 n=22
Адипонектин	0,081 n=10	-0,412 n=10	-0,056 n=10	-0,068 n=10	-0,270 n=22	-0,167 n=22	-0,051 n=22	-0,140 n=22
Zn α_2 -ГП	-0,574 n=10	0,251 n=10	0,497 n=10	-0,560 n=10	0,093 n=22	-0,099 n=22	-0,213 n=22	0,241 n=22
ФНПа	0,741 n=10 p=0,014	0,635 n=10 p=0,049	0,562 n=10	-0,593 n=10	0,088 n=22	0,199 n=22	-0,285 n=22	-0,212 n=22
ТФР β_1	0,153 n=10	-0,062 n=10	0,202 n=10	-0,158 n=10	0,082 n=22	-0,151 n=22	-0,025 n=22	-0,115 n=22
СРБ	0,198 n=15	0,658 n=15 p=0,008	0,568 n=15 p=0,027	-0,399 n=15	0,825 n=29 p<0,001	0,751 n=29 p<0,001	0,730 n=29 p<0,001	-0,488 n=29 p=0,007

Примітка. p - ступінь достовірності кореляційної залежності; n - кількість пар у кореляційному аналізі.

Таблиця 7.13

Матриця кореляційних зв'язків показників САТ-тесту, шкали задишки, індексу BODE та тесту з 6-хвилинною ходьбою з показниками цитокінового профілю і С-реактивного білка залежно від поліморфізму гена ADRB2 (rs 1042714) у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень без ожиріння (г;р)

Пари в регресійному зв'язку	Генотипи											
	CC				CG				GG			
	САТ-тест	Шкала задишки	Індекс BODE	Тест з 6-хв ходьбою	САТ-тест	Шкала задишки	Індекс BODE	Тест з 6-хв ходьбою	САТ-тест	Шкала задишки	Індекс BODE	Тест з 6-хв ходьбою
Лептин	-0,372 n=10	-0,435 n=10	-0,121 n=10	0,034 n=10	-0,793 n=7 p=0,033	0 n=7	-0,149 n=7	0,182 n=7	-0,050 n=9	-0,597 n=9	-0,496 n=9	0,439 n=9
Резистин	0,036 n=7	0,039 n=7	0,252 n=7	-0,464 n=7	-0,164 n=7	0,312 n=7	-0,090 n=7	0,220 n=7	0,026 n=9	-0,070 n=9	0 n=9	0,185 n=9
Адипонектин	-0,527 n=7	-0,584 n=7	-0,455 n=7	0,360 n=7	0,250 n=7	0,408 n=7	0,867 n=7 p=0,012	-0,667 n=7	0,168 n=9	0,238 n=9	0,293 n=9	-0,123 n=9
Цинк- α_2 -глікопротеїн	-0,164 n=7	-0,428 n=7	-0,364 n=7	0,432 n=7	-0,429 n=7	-0,408 n=7	-0,079 n=7	-0,306 n=7	-0,268 n=9	0,268 n=9	0,142 n=9	-0,178 n=9
ФНП α	0,236 n=7	0,389 n=7	0,218 n=7	-0,108 n=7	-0,071 n=7	-0,204 n=7	0,453 n=7	-0,450 n=7	0,301 n=9	0,134 n=9	0,103 n=9	-0,267 n=9
ТФР β_1	-0,691 n=7	-0,720 n=7 p=0,068	-0,609 n=7	0,396 n=7	0,739 n=7 p=0,058	-0,309 n=7	0,040 n=7	-0,082 n=7	0,517 n=9	0,045 n=9	0,197 n=9	-0,169 n=9
С-реактивний білок	0,433 n=21 p=0,05	0,148 n=21	0,464 n=21 p=0,034	-0,589 n=21 p=0,005	0,346 n=21	0,301 n=21	0,119 n=21	-0,189 n=21	0,290 n=10	-0,124 n=10	0,119 n=10	0,177 n=10

Примітка. p - ступінь достовірності кореляційної залежності; n - кількість пар у кореляційному аналізі.

У цьому плані слід відзначити наявність максимальної кількості кореляційних зв'язків зазначених показників із вмістом СРБ. Зокрема, у хворих на ХОЗЛ із ожирінням були встановлені позитивні кореляції СРБ зі шкалою задишки 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 у парі СРБ-САТ-тест ($r=0,825$, $p<0,001$) і негативний кореляційний зв'язок середньої сили ($r=-0,488$, $p=0,007$) у парі СРБ-тест із 6-хвилинною ходьбою (табл. 7.12).

Крім того, звертають на себе увагу сильні прямі кореляції між ФНПа і САТ-тестом ($r=0,741$, $p=0,014$); ФНПа і шкалою задишки ($r=0,635$, $p=0,049$) за генотипу СС.

За відсутності ожиріння у хворих на ХОЗЛ вміст СРБ у сироватці крові позитивно корелював із САТ-тестом ($r=0,433$, $p=0,05$) та індексом BODE ($r=0,464$, $p=0,034$) і негативно – з результатами тесту з 6-хвилинною ходьбою ($r=-0,589$, $p=0,005$) тільки у разі генотипу СС. Цікавою в плані підтвердження теорії «парадоксу ожиріння» є сильна негативна кореляція між вмістом лептину в сироватці крові та САТ-тестом ($r=-0,793$, $p=0,033$) і позитивна кореляція адипонектину з індексом BODE ($r=0,867$, $p=0,012$) – за генотипу СG.

Резюме. Отже, максимальні вірогідні відмінності вмісту адипокінів в сироватці крові між групами хворих на ХОЗЛ із супутнім ожирінням, у яких вищими були рівні лептину та резистину, та пацієнтів із ХОЗЛ без ожиріння, у яких вищим був рівень адипонектину, асоційовані з генотипом СG гена ADRB2 (C79G). При цьому відсутніми були достовірні відмінності вмісту адипонектину між зазначеними групами за наявності генотипів СС та GG гена ADRB2 (C79G). Концентрація $Zn\alpha_2$ -ГП була вірогідно меншою в групі хворих на ХОЗЛ із супутнім ожирінням при всіх алельних варіантах гена ADRB2 (C79G).

Водночас концентрація ET-1 та вміст sVCAM-1 були достовірно вищими при ХОЗЛ із ожирінням тільки за генотипу СG. Кількість

циркулюючих злущених ендотеліоцитів у зазначеної групи хворих виявилась більшою на тлі вірогідно нижчого рівня нітритів/нітратів за наявності генотипів CC та CG гена ADRB2 (C79G).

При генотипі CC у хворих на ХОЗЛ із ожирінням рівень ФНПа і ТФРβ1 вірогідно перевищував аналогічні величини у хворих на ХОЗЛ без ожиріння.

Зміни зазначених вище показників за генотипу GG у хворих на ХОЗЛ з ожирінням і без останнього вірогідно не відрізнялися.

У хворих на ХОЗЛ із ожирінням заслуговує на увагу наявність вірогідних зворотніх кореляційних залежностей між адипонектином і рівнем нітритів/нітратів, ET-1 та прямого зв'язку між адипонектином та sVCAM-1 - за генотипу CC, а також позитивної кореляції в парі $Zn\alpha_2$ -ГП – sVCAM-1 та негативних зв'язків у парах ФНПа-рівень нітритів/нітратів, СРБ - рівень нітритів/нітратів - за генотипу CG. За відсутності ожиріння та наявності генотипу CC спостерігається оберненопропорційна залежність між ФНПа та рівнем нітритів/нітратів, а також прямопропорційний кореляційний зв'язок у парі СРБ-КЦЗЕ. Встановлені також сильний прямий кореляційний зв'язок між лептином та sVCAM-1, а також два негативні сильні кореляційні зв'язки в парах лептин-КЦЗЕ, ФНПа-ET-1 у хворих на ХОЗЛ без ожиріння з генотипом CG. У хворих на ХОЗЛ із ожирінням спостерігаються позитивні кореляції СРБ зі шкалою задишки та індексом BODE - за наявності генотипів CC і CG, а також прямий кореляційний зв'язок у парі СРБ-САТ-тест і негативний кореляційний зв'язок у парі СРБ - тест із 6-хвилинною ходьбою – за генотипу CG. За генотипу CC виявлені також прямі кореляції між ФНПа і САТ-тестом; ФНПа і шкалою задишки. За відсутності ожиріння у хворих на ХОЗЛ вміст СРБ у сироватці крові позитивно корелював із САТ та індексом BODE і негативно – з результатами тесту з 6-хвилинною ходьбою тільки у разі генотипу CC.

Матеріали, наведені в даному розділі, опубліковані в таких наукових працях:

1. Горovenko H. G. Асоціація поліморфного варіанта гена ADRB2 (C79G) з розвитком та перебігом хронічного обструктивного захворювання легень / Н. Г. Горovenko, Г. Я. Ступницька, С. В. Подольська // Український пульмонологічний журнал. – 2015. - №3. – С. 25-30.

РОЗДІЛ 8

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО
ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ, ПОЄДНАНОГО З ОЖИРІННЯМ8.1. Застосування модифікованої методики небулайзерної терапії у
хворих на хронічне обструктивне захворювання легень

У хворих на ХОЗЛ при тривалій обструкції розвивається підвищене напруження дихальних м'язів, а в подальшому і всіх м'язів. Збільшення функціональних можливостей дихального апарату шляхом відновлення вільнішого економічного дихання можна досягнути завдяки включенню у комплекс лікування дихальної гімнастики [457].

З метою оцінки ефективності лікування загострення ХОЗЛ модифікована методика небулайзерної терапії (див. підрозділ 2.1) із використанням елементів дихальної гімнастики та попереднім визначенням типу бронхіальної обструкції за даними спірографії призначалася 30 хворим на ХОЗЛ (основна група). Для порівняння традиційна небулайзерна терапія використовувалась у комплексному лікуванні 30 хворих на ХОЗЛ контрольної групи.

Аналіз клінічної ефективності застосованих методів лікування (показників $ОФВ_1$, СРБ, рівня задишки, толерантності хворих до фізичного навантаження за тестом із 6-хвилинною ходьбою, даних САТ, індексу BODE) проводили до лікування та через 10 днів після початку лікування.

При застосуванні модифікованого способу небулайзерної терапії вже на другу добу спостерігалось зменшення кашлю, об'єму виділеного харкотиння, покращання її відходження, позитивна динаміка аускультативної картини в легенях. У хворих контрольної групи динаміка зазначених клінічних даних відбувалася повільніше (на 3-4-у добу лікування).

У хворих на ХОЗЛ основної групи після лікування відзначалося суттєве зниження задишки (на 42,4%) - за шкалою задишки mMRC, а також зростання толерантності до фізичних навантажень (на 13,5%) - за тестом із 6-хвилинною ходьбою (табл. 8.1).

Таблиця 8.1

Динаміка показників ОФВ₁, шкали задишки mMRC, тесту із 6-хвилинною ходьбою, САТ-тесту, індексу BODE, вмісту С-реактивного білка в сироватці крові при використанні модифікованої методики небулайзерної терапії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень

Показники	Контрольна група (n=30)		Основна група (n=30)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ОФВ ₁ , % від належного значення після бронходилатаційного тесту	40,13±1,92	44,13±1,94 p<0,001	42,91±2,53	49,47±2,58 p<0,001 p ₁ =0,001
Шкала задишки mMRC, бали	2,42±0,14	1,58±0,11 p=0,001	2,36±0,15	1,36±0,11 p<0,001 p ₁ >0,05
Тест із 6-хвилинною ходьбою, м	314,53±22,50	347,83±21,79 p<0,001	279,70±18,04	323,50±19,14 p<0,001 p ₁ >0,05
САТ-тест, бали	19,07±1,45	15,80±1,27 p<0,05	17,37±1,27	10,87±0,95 p<0,05 p ₁ <0,05
Індекс BODE, бали	4,20±0,50	3,00±0,40 p<0,001	3,83±0,50	2,07±0,32 p<0,001 p ₁ <0,05
С-реактивний білок, мг/л	9,37±0,87	8,77±1,10 p>0,05	10,30±0,89	6,23±0,50 p<0,001 p ₁ >0,05

Примітка. n - кількість хворих у підгрупі, p - вірогідність різниці до та після лікування; p₁-вірогідність різниці між групою хворих на хронічне обструктивне захворювання легень контрольної та основної груп.

У хворих на ХОЗЛ контрольної групи, в якій використовували звичайну методику небулайзерної терапії, відстань пройдена хворим за тестом із 6-

хвилинною ходьбою вірогідно збільшувалася на 9,6%, задишка зменшилася на 34,7%.

Аналіз даних спірометрії показав наявність покращання бронхіальної прохідності в динаміці лікування, що підтверджувалося зростанням ОФВ₁ на 15,3% та на 9,96% - у хворих основної та контрольної груп відповідно. Збільшення ОФВ₁ при застосуванні модифікованої методики небулайзерної терапії вірогідно перевищувало аналогічні показники після проведення традиційної небулайзерної терапії.

За останніми рекомендаціями GOLD та уніфікованим протоколом САТ-тест може використовуватися для оцінки якості життя пацієнтів із ХОЗЛ, оскільки доведено, що він корелює із більш складними та громіздкими тестами [52, 198, 254].

При оцінці якості життя хворих на ХОЗЛ, які отримували модифікований спосіб небулайзерної терапії, встановлено суттєве зменшення кількості балів за САТ-тестом (на 37,4%), індексу BODE (на 46%), рівня СРБ (на 39,5%).

У хворих контрольної групи кількість балів за САТ-тестом зменшувалася на 17,1%, індекс BODE – на 28,6%, а зниження рівня СРБ було несуттєвим ($p > 0,05$).

Водночас показники САТ-тесту та індексу BODE у хворих основної групи після лікування були вірогідно меншими (на 31%) за відповідні величини у контрольній групі.

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

Резюме. Використання модифікованої методики небулайзерної терапії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень під час загострення

хвороби сприяє швидшому регресу клінічної симптоматики, а також призводить до істотного зменшення ступеня обструкції дихальних шляхів, задишки, покращання толерантності до фізичного навантаження та якості життя пацієнтів. Індекс BODE може застосовуватися для оцінки ефективності небулайзерної терапії загострень хронічного обструктивного захворювання легень. Показником ефективності модифікованого способу небулайзерної терапії є суттєве зменшення рівня СРБ.

8.2. Можливість використання поліморфних варіантів генів ADRB2, NR3C1, MDR1 для персоніфікованого призначення комбінованої терапії інгаляційними глюкокортикостероїдами та β_2 -агоністами пролонгованої дії у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень

Багатокомпонентне лікування ХОЗЛ, яке необхідно обирати для кожного окремого пацієнта, спонукає до пошуків нових маркерів, які допоможуть підвищити ефективність терапії [87, 92, 255].

Для оцінки ефективності базисної інгаляційної терапії обстежено 61 хворого на ХОЗЛ, яким була призначена комбінована терапія з використанням пролонгованих β_2 -агоністів та інгаляційних глюкокортикостероїдів. Аналіз результатів лікування проводили за САТ-тестом та індексом BODE з урахуванням генетичних маркерів через 12 місяців лікування.

Частота генотипів поліморфних варіантів генів ADRB2, NR3C1 і MDR1 у обстежених хворих на ХОЗЛ наведена в табл. 8.2.

Аналіз можливих асоціацій динаміки САТ-тесту із генотипами пацієнтів за дослідженими нами генетичними маркерами виявив найбільшу вірогідну відмінність між результатами лікування у носіїв різних генотипів за геном ADRB2 (C79G).

У групі пацієнтів, які відзначали погіршення стану за шкалою САТ-тесту, виявлено високу частоту генотипу GG (80%), що вірогідно відрізнялася [$\chi^2=16,07$; $p=0,00001$] від такої у групі пацієнтів із позитивною динамікою САТ, у яких генотип GG взагалі не траплявся (рис. 8.1). Серед пацієнтів, які не відзначали покращання після лікування за САТ-тестом, частота генотипу CC складала 21,90%, генотипу CG – 50,00%, генотипу GG – 28,10%. А 40,00% хворих з генотипом CC та 60,00% хворих з генотипом CG відзначали покращання стану після проведеної базисної терапії.

Частота аллеля G у хворих із відсутністю покращання за шкалою САТ-тесту склала 0,54; аллеля C – 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 (C79G) асоційований з відсутністю покращання за шкалою CAT-тесту, тобто підвищує ризик недосягнення очікуваного ефекту в 2,6 раза, тоді як наявність аллеля C асоційована з ефективністю зазначеної терапії [$OR=0,38$ (95 % CI: 0,18-0,83)].

При аналізі динаміки індексу BODE також було виявлено асоціацію з генотипом за геном ADRB2 (C79G) та високовірогідну різницю в показниках стану хворих до і після лікування залежно від генотипу за геном ADRB2 у пацієнтів із ХОЗЛ (рис. 8.2).

Таблиця 8.2

Частота генотипів поліморфічних варіантів генів ADRB2, NR3C1 і MDR1 у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень

n	ADRB2 (A46G)					
	46AA		46AG		46GG	
	n	%	N	%	n	%
61	6	9,84	27	44,26	28	45,90
	ADRB2 (C79G)					
	79CC		79GC		79GG	
	n	%	n	%	n	%
61	18	2,51	32	52,46	11	18,03
	NR3C1 (C646G)					
	646 CC		646 CG		646 GG	
	n	%	n	%	n	%
61	10	16,39	29	47,54	22	36,06
	MDR1 (C3435T)					
	C3435C		C3435T		T3435T	
	n	%	n	%	n	%
61	19	31,15	28	45,90	14	22,95

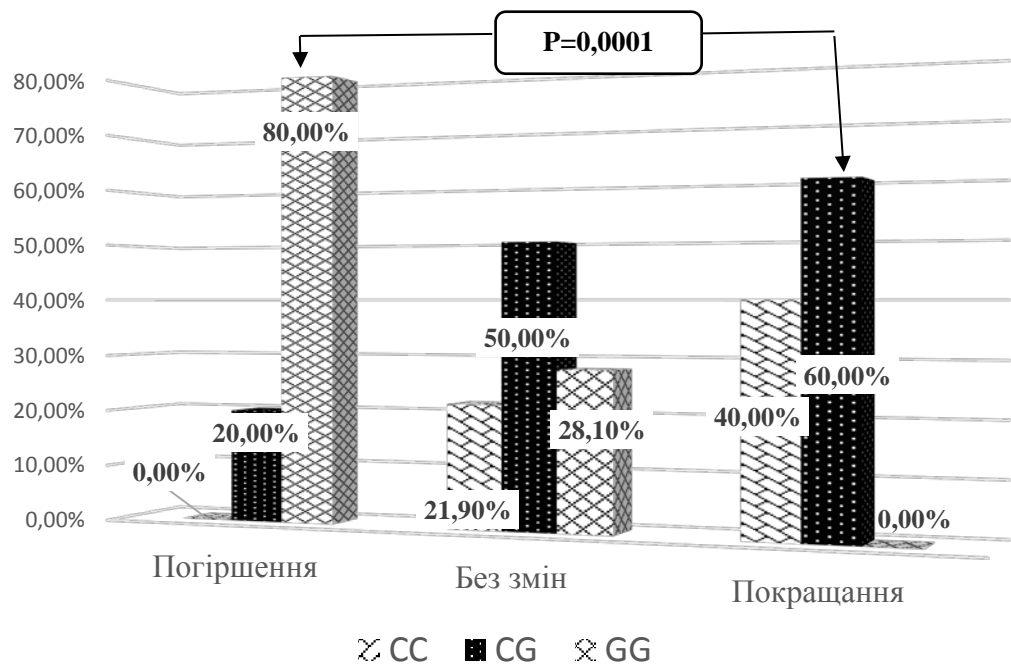


Рис. 8.1. Динаміка САТ-тесту при лікуванні пацієнтів із ХОЗЛ залежно від поліморфного варіанта С79G гена ADRB2

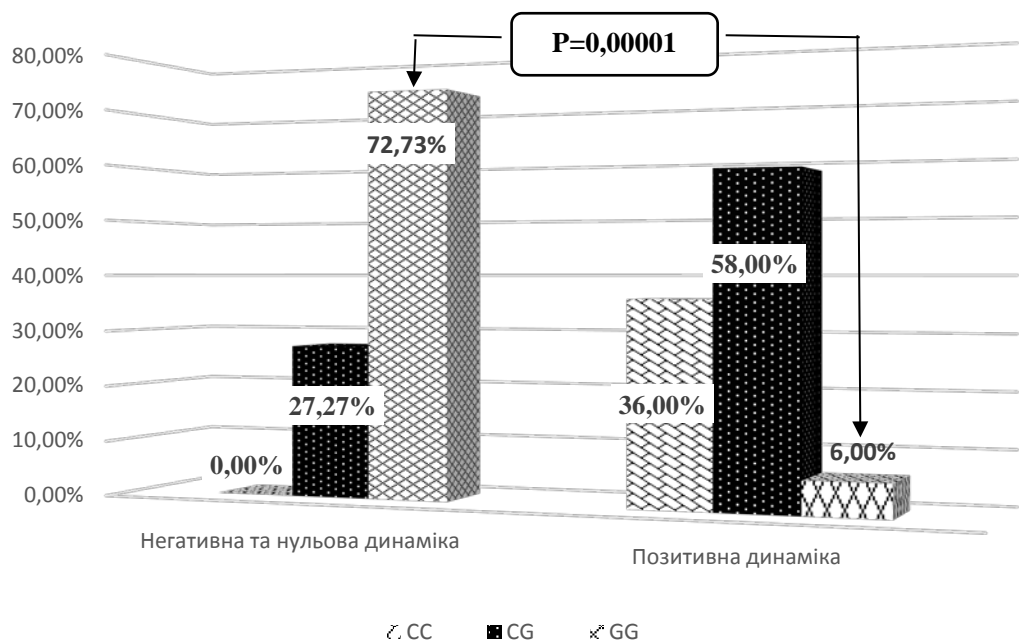


Рис. 8.2. Динаміка індексу BODE при лікуванні пацієнтів із ХОЗЛ залежно від поліморфного варіанта С79G гена ADRB2

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 58,00% хворих з генотипом CG відзначалося покращання стану після проведеної базисної терапії.

Частота алеля G у хворих з негативною та нульовою динамікою індексу BODE склала 0,86; алеля C – 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)].

Отже, наявність генотипу GG за геном ADRB2 (C79G) підвищує ризик недосягнення очікуваного ефекту при застосуванні комбінованої терапії інгаляційними глюкокортикостероїдами та β_2 -агоністами тривалої дії в 41 раз, тоді як генотип CC та алель C за цим же геном асоційовані з ефективністю зазначеної терапії [$OR=0,09$ (95 % CI: 0,02-0,032)].

Аналіз особливостей виникнення та перебігу захворювання є невід'ємною складовою визначення ризику неефективного застосування схеми фармакотерапії. Так, серед обстежених нами пацієнтів із ХОЗЛ всього було виявлено 11 осіб із генотипом GG за геном ADRB2 (C79G), з них у 8 (72,73%) відзначена нульова або негативна динаміка стану хворих при застосуванні комбінованої терапії інгаляційними глюкокортикостероїдами та β_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 за геном ADRB2 (C79G), 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 шкалою САТ-тесту.

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 β_2 -агоністами тривалої дії були створені моделі ген-генної взаємодії, які також вірогідно ($p < 0,001$) продемонстрували найбільшу значимість поліморфного варіанта C79G гена ADRB2 (табл. 8.3 і 8.4).

При аналізі ген-генної взаємодії (рис. 8.3) 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.

За індексом BODE (рис. 8.4) 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 пацієнтів з нормальною масою тіла (ІМТ=18,5-24,99) при застосуванні схеми інгаляційні глюкокортикостероїди + β_2 -агоністи тривалої дії негативну динаміку індексу BODE було виявлено у 3 із 16 пацієнтів, і всі вони мали генотип GG за геном ADRB2 (C79G), у той час як у пацієнтів із цієї ж групи з позитивною динамікою індексу BODE генотип GG за геном ADRB2 (C79G) не був виявлений взагалі [$\chi^2=10,11$; $p=0,0015$].

Таблиця 8.3

Моделі мультилокусної взаємодії для індикаторів динаміки САТ-тесту в пацієнтів, які лікувалися комбінацією інгаляційних глюкокортикостероїдів та β_2 -агоністів тривалої дії з ADRB2, NR3C1, MDR1 генами за методом МДР

Комбінації локусів у моделі	Точність моделі (%)	Відтворюваність моделі (%)	P
ADRB2 (C79G)	90%	100%	<0,001
MDR1 (C3435T), ADRB2 (C79G)	58%	50%	>0,001
MDR1 (C3435T), ADRB2 (A46G), ADRB2 (C79G)	78%	80%	>0,001
MDR1 (C3435T), ADRB2 (A46G), ADRB2 (C79G), NR3C1 (C646G)	74%	100%	>0,001

Таблиця 8.4

Моделі мультилокусної взаємодії для індикаторів динаміки індексу BODE у пацієнтів, які лікувалися комбінацією інгаляційних глюкокортикостероїдів та β_2 -агоністів тривалої дії з ADRB2, NR3C1, MDR1 генами за методом МДР

Комбінації локусів у моделі	Точність моделі (%)	Відтворюваність моделі (%)	P
ADRB2 (C79G)	97%	100%	<0,001
MDR1 (C3435T), ADRB2 (C79G)	97%	100%	<0,001
MDR1 (C3435T), ADRB2 (A46G), ADRB2 (C79G)	82%	80%	>0,001
MDR1 (C3435T), ADRB2 (A46G), ADRB2 (C79G), NR3C1 (C646G)	70%	100%	>0,001

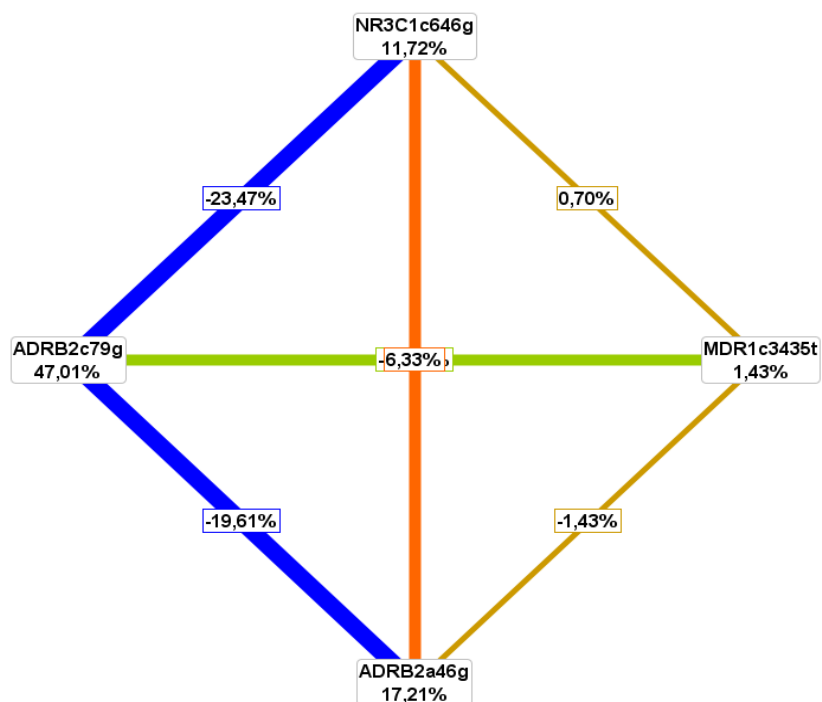


Рис. 8.3. Дендрограма міжгенної взаємодії за динаміки САТ-тесту в пацієнтів, які лікувалися інгаляційними глюкокортикостероїдами та β_2 -агоністами тривалої дії

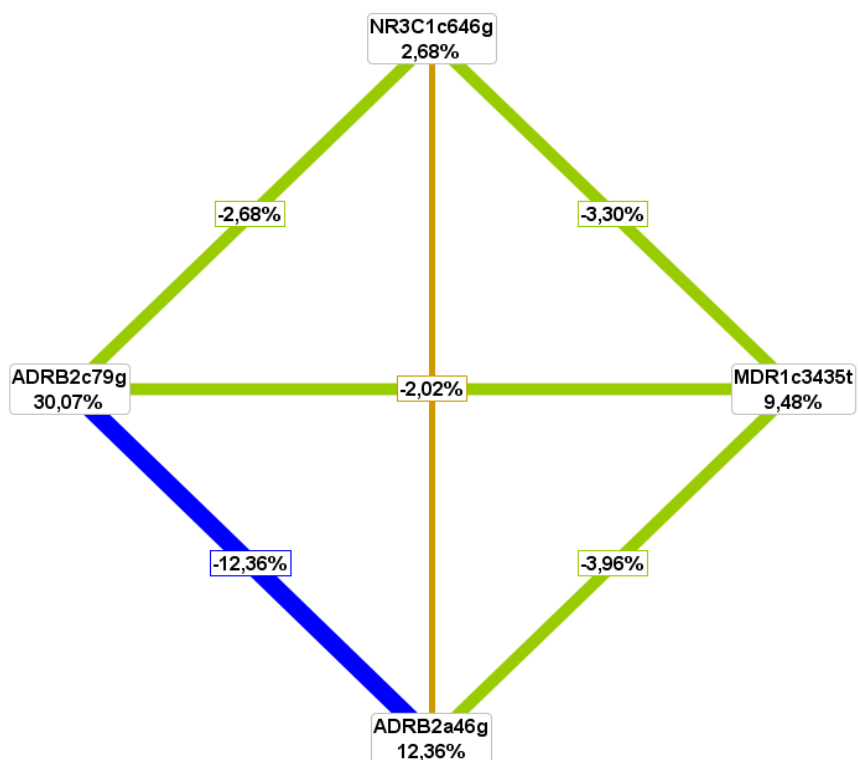


Рис. 8.4. Дендрограма міжгенної взаємодії за динаміки індексу BODE у пацієнтів, які лікувалися інгаляційними глюкокортикостероїдами та β_2 -агоністами тривалої дії

У хворих із надмірною масою тіла (ІМТ=25,00-29,99) 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 із ожирінням (ІМТ= $\geq 30,00$) для жодного із досліджених поліморфних генетичних маркерів вірогідної різниці в показниках індексу BODE не виявлено.

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 з позитивною динамікою індексу BODE відзначали покращання стану за шкалою САТ-тесту (25 із 50), ще 24 не відзначили різниці, 1 відзначив погіршення стану (табл. 8.5). 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.

Таблиця 8.5

Динаміка показників САТ-тесту та індексу BODE у пацієнтів із ХОЗЛ до і після лікування

Динаміка індексу BODE				
		позитивна	нульова	негативна
Динаміка САТ	покращання	25	-	-
	без змін	24	5	2
	погіршення	1	1	3

Результати дослідження свідчать, що у осіб із генотипами CC та CG за геном ADRB2 (C79G) при застосуванні комбінованої терапії інгаляційними глюкокортикостероїдами та β_2 -агоністами тривалої дії вірогідно виявляється позитивна динаміка змін стану хворих, а генотип GG за цим же геном асоційований з негативною динамікою при тій же схемі лікування. Однак,

генетична компонента є важливою, але не вирішальною складовою при визначенні ефективності лікування хронічного обструктивного захворювання легень певними групами лікарських засобів. ХОЗЛ є мультифакторним захворюванням, на перебіг та можливість досягнення ефекту лікування якого впливають генетичні чинники, чинники зовнішнього середовища, а також особливості способу життя.

Резюме. Отже, аналіз динаміки змін стану хворих на ХОЗЛ за САТ-тестом та індексом BODE при застосуванні комбінованої терапії інгаляційними глюкокортикостероїдами та β_2 -агоністами тривалої дії при визначенні частоти кожного окремого поліморфного маркера в групах із позитивною та негативною динамікою дозволив виявити значущий маркер - ADRB2 (C79G). Позитивна динаміка змін стану хворих при застосуванні комбінованої терапії інгаляційними глюкокортикостероїдами та β_2 -агоністами тривалої дії у осіб з генотипами CC та CG за геном ADRB2 (C79G) та підвищена частота негативної динаміки 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 + β_2 -агоністи тривалої дії перед її початком.

8.3. Оцінка ефективності застосування препарату цинку у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім ожирінням

З метою вивчення ефективності застосування препарату цинку обстежено 20 практично здорових осіб та 30 хворих на ХОЗЛ, поєднане з ожирінням (із наявним дефіцитом цинку), з яких 14 пацієнтів додатково до базисної терапії отримували препарат цинку сульфату по 1 табл. (124 мг) 2 рази на добу впродовж 2-х місяців (основна група). 16 пацієнтам призначалась базисна терапія без застосування цинку сульфату (контрольна група).

При використанні у комплексній терапії цинку сульфату впродовж двох місяців виявлено швидше усунення клінічних проявів захворювання, зокрема зменшення виділення гнійного харкотиння, вираженості задишки, кількості сухих хрипів у легенях, підвищення толерантності до фізичного навантаження вже на 10-14-й дні лікування (у контрольній групі хворих поліпшення клінічного перебігу захворювання відбувалося на 15-18-й дні лікування).

Встановлено, що рівень цинку в крові після проведеного курсу лікування вірогідно збільшився тільки у хворих основної групи на 37,5%, досягаючи рівня практично здорових осіб ($p > 0,05$) і вірогідно ($p < 0,001$) відрізнявся від такого після лікування у хворих контрольної групи (табл. 8.6).

Таблиця 8.6

Динаміка показників рівня цинку в сироватці крові, прооксидантної та протиоксидантної систем крові, С-реактивного білка у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім ожирінням при застосуванні цинку сульфату ($M \pm m$)

Показники	Практично здорові особи (n=20)	Контрольна група (до лікування) n=16	Контрольна група (після лікування) n=16	Основна група (до лікування) n=14	Основна група (після лікування) n=14
Цинк, мкмоль/л	14,53±0,53	11,68±0,75 $p < 0,05$	11,46±0,59 $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	11,85±0,61 $p < 0,05$	16,29±1,17 $p > 0,05$ $p_1 = 0,001$ $p_2 < 0,001$

Продовження таблиці 8.6

Показники	Практично здорові (n=20)	Контрольна група (до лікування) n=16	Контрольна група (після лікування) n=16	Основна група (до лікування) n=14	Основна група (після лікування) n=14
С-реактивний білок, мг/л	2,22±0,29	15,23±1,09 p<0,001	11,07±0,75 p<0,001 p ₁ <0,05	15,64±1,62 p<0,001	8,93±1,02 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
Малоновий альдегід в еритроцитах, мкмоль/л	4,78±0,40	12,51±0,84 p<0,001	8,95±0,41 p>0,05 p ₁ <0,001	12,82±0,62 p<0,001	8,17±0,37 p>0,05 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
Супероксид-дисмутаза, од.акт./г Нв·хв	3,08±0,10	1,46±0,11 p<0,001	1,87±0,19 p<0,05 p ₁ <0,05	1,58±0,15 p<0,001	2,53±0,14 p<0,05 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05
Каталаза, ммоль/г Нв·хв	14,27±0,62	8,73±0,41 p<0,001	11,69±0,53 p>0,05 p ₁ <0,01	9,00±0,59 p<0,001	12,23±0,50 p>0,05 p ₁ <0,01 p ₂ >0,05
Глутатіонпероксидаза, нмоль ГВ на 1 г Нв за 1 хв.	107,00±5,67	235,27±11,95 p<0,001	191,65±8,56 p>0,05 p ₁ <0,05	241,41±12,51 p<0,001	187,55±11,53 p<0,001 p ₁ <0,001
Глутатіон-S-трансфераза, нмоль ГВ на 1 г Нв за 1 хв.	186,70±9,99	356,48±23,54 p<0,001	257,78±19,31 p<0,05 p ₁ <0,001	344,67±36,34 p<0,001	243,43±21,68 p<0,05 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05

Примітка. n – кількість хворих у підгрупі; p – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою практично здорових осіб; p₁ – вірогідність відмінностей між показниками до та після лікування; p₂ – вірогідність відмінностей між показниками після лікування в контрольній та основній групах.

У хворих як контрольної, так і основної груп, спостерігалось також достовірне зменшення в динаміці лікування вмісту С-реактивного білка в сироватці крові (на 27,3% та 42,9% відповідно), малонового альдегіду в еритроцитах (на 28,45% та 36,30% відповідно), активності глутатіонпероксидази (на 18,5% та 22,3% відповідно) і глутатіонтрансферази

(на 27,7% та 29,4% відповідно) в крові за підвищення активності каталази (на 33,9% та 35,9% відповідно).

При цьому тільки рівень С-реактивного білка у двох групах пацієнтів після проведеної терапії вірогідно відрізнявся за призначення на тлі базисної терапії цинку сульфату і без нього і водночас не досягав рівня практично здорових осіб.

Початково знижена активність каталази після лікування збільшувалася на 33,9% (за базисної терапії) та на 35,9% (за призначення цинку сульфату).

Позитивної динаміки зазнавала активність супероксиддисмутази, яка у хворих на ХОЗЛ із ожирінням контрольної групи зростала на 28,1%, а у хворих основної групи – на 60,1% і після лікування наближалася до відповідного рівня у практично здорових осіб тільки за призначення цинку сульфату.

Аналіз показників ліпідного спектра крові у хворих на ХОЗЛ із ожирінням наведений в табл. 8.7.

Таблиця 8.7

Динаміка показників ліпідного спектра крові у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім ожирінням при застосуванні цинку сульфату (M±m)

Показники	Практично здорові (n=20)	Контрольна група (до лікування) n=16	Контрольна група (після лікування) n=16	Основна група (до лікування) n=14	Основна група (після лікування) n=14
Загальний холестерин, ммоль/л	5,12±0,21	6,21±0,30 p>0,05	5,73±0,27 p<0,05 p ₁ >0,05	6,02±0,37 p>0,05	4,86±0,24 p>0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05
ХС ЛПНЩ, мг/дл	56,1±2,14	65,47±3,24 p<0,05	59,18±2,23 p>0,05 p ₁ >0,05	66,29±3,58 p<0,05	55,14±2,00 p>0,05 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,81±0,14	1,29±0,18 p>0,05	1,53±0,12 p>0,05 p ₁ <0,05	1,38±0,24 p<0,05	1,85±0,19 p>0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05

Продовження таблиці 8.7

Показники	Практично здорові (n=20)	Контрольна група (до лікування) n=16	Контрольна група (після лікування) n=16	Основна група (до лікування) n=14	Основна група (після лікування) n=14
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,83±0,04	1,05±0,15 p>0,05	0,91±0,05 p>0,05 p ₁ >0,05	1,01±0,13 p>0,05	0,84±0,04 p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
ІА, од.	2,56±0,22	3,81±0,39 p<0,05	2,75±0,16 p>0,05 p ₁ <0,05	3,36±0,45 p<0,05	1,63±0,26 p>0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05
Тригліцероли, ммоль/л	1,84±0,16	2,34±0,15 p<0,05	2,03±0,11 p>0,05 p ₁ >0,05	2,25±0,13 p<0,05	1,86±0,14 p>0,05 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05

Примітка. n – кількість хворих у підгрупі; p – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою практично здорових осіб; p₁ – вірогідність відмінностей між показниками до та після лікування; p₂ – вірогідність відмінностей між показниками після лікування в контрольній та основній групах.

У хворих на ХОЗЛ із ожирінням спостерігалось вірогідне зменшення загального холестерину (на 7,7% і 19,3%), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (на 9,6% і 16,8%), холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (на 13,3% і 16,8%), тригліцеролів (на 13,2% і 17,3%) та індексу атерогенності (на 27,8% і 51,5%) за підвищення вмісту холестерину ліпопротеїнів високої щільності (на 18,6% і 34,1%) відповідно в контрольній та основній групах.

При цьому вірогідні відмінності (p<0,05) між показниками до та після лікування відзначені при аналізі вмісту загального холестерину, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, індексу атерогенності, тригліцеролів (в основній групі), ХС ЛПВЩ, ІА (в контрольній групі). Водночас достовірною (p<0,05) була різниця між рівнем загального холестерину, ХС ЛПВЩ, ІА після лікування за додаткового призначення цинку та без нього.

Резюме. Використання цинку сульфату у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане з ожирінням призводить до

швидшого усунення клінічних проявів захворювання, зменшення активності запального процесу, сприяє усуненню дисбалансу антиоксидантної системи крові, що супроводжується зниженням рівня малонового альдегіду, активності глутатіонпероксидази та глутатіон-S-трансферази, зростанням активності каталази за найбільш вираженого збільшення активності супероксиддисмутази в крові.

Нормалізація рівня цинку крові, у свою чергу, призводить до зменшення проявів запального процесу, про що свідчить істотніше, ніж за призначення тільки базисної терапії, зниження рівня С-реактивного білка у крові.

Позитивний вплив цинку сульфату на ліпідний обмін у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім ожирінням характеризується зниженням рівня загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності, холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності, індексу атерогенності та зростанням холестерину ліпопротеїнів високої щільності.

8.4. Ефективність використання телмісартану та комбінації амлодипіну з аторвастатином у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім ожирінням у поєднанні з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2

Аналіз Канадської бази даних показав, що блокатори рецепторів ангіотензину II поліпшують як серцево-судинні так і легеневі результати і можуть розглядатися як безпечні препарати у лікуванні артеріальної гіпертензії у хворих на ХОЗЛ [120, 165, 377].

Завданням даного підрозділу роботи було оцінити ефективність застосування телмісартану (у порівнянні з еналаприлом) у пацієнтів із ХОЗЛ, поєднаним з ожирінням, за наявності супровідних 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) та комбінації амлодипіну з аторвастатином (у порівнянні з амлодипіном) у хворих на ХОЗЛ, поєднане з ожирінням, за наявності супровідної артеріальної гіпертензії 1-го (м'яка) та 2-го (помірна) ступеня із низьким і помірним ризиком на тлі дисліпідемії.

Розподіл хворих на групи наведений у підрозділі 2.1.

Насамперед, проводилась оцінка клінічних параметрів (табл. 8.8). Зокрема, при аналізі показників біоімпедансометрії встановлено, що порівняно із показниками до лікування у групі пацієнтів, які отримували терапію із використанням телмісартану, спостерігалось вірогідне зниження маси тіла (на 7,85%), відсотка жирової маси (на 10,6%), ІМТ (на 11,5%) при зростанні м'язової маси (на 5,1%). У контрольній групі хворих вірогідної динаміки не спостерігалось. При аналізі показників спірографії встановлено, що у групі хворих, які отримували телмісартан, ОФВ₁ зростав на 18,9%, ФЖЄЛ на 18,8% ($p < 0,05$). У хворих контрольної групи дані показники теж зазнавали вірогідної позитивної динаміки, проте мали менш виражений характер, зокрема ОФВ₁ зростав на 10,9%, а ФЖЄЛ на 17,7% (табл. 8.8).

Таблиця 8.8

Клінічні показники у хворих на ХОЗЛ із супутнім ожирінням у поєднанні з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2 у динаміці лікування телмісартаном

Параметри	Контрольна група хворих (еналаприл) n=16		Основна група хворих (телмісартан) n=17	
	до лікування	через 6 місяців після лікування	до лікування	через 6 місяців після лікування
Маса тіла, кг	84,68±3,84	83,17±3,55	96,13±4,35	88,58±3,44 *
% жиру в організмі	27,85±2,29	27,06±2,14	28,27±1,71	25,26±1,58 *
М'язова маса, кг	56,79±2,61	56,55±2,62	60,58±3,16	63,65±3,14 */**
ІМТ, кг/м ²	30,58±0,90	29,86±0,87	32,66±1,11	28,90±0,93 *
ОФВ ₁ , % від належного значення	40,82±2,83	45,82±2,98 *	42,03±1,93	51,85±1,98 *
ФЖЄЛ, % від належного значення	54,14±3,72	65,75±3,92 *	51,32±2,65	63,18±2,69 *
САрТ, мм рт.ст.	147,81±3,03	132,50±2,42 *	153,82±5,19	132,65±2,31 *
ДАрТ, мм рт.ст.	91,25±1,41	82,50±1,44 *	91,76±1,66	82,06±1,22 *
Тест із 6-хвилинною ходьбою	309,06±26,54	333,13±30,0 *	248,82±26,26	278,82±27,25 *
mMRC шкала задишки, бали	2,31±0,28	2,00±0,18	2,24±0,28	1,59±0,19 *
САТ-тест, бали	20,06±2,42	15,44±2,29 *	17,53±2,28	12,47±1,89 *

Примітка: * - відмінності вірогідні порівняно з даними до лікування (p<0,05); ** - відмінності вірогідні порівняно з даними після лікування між контрольною та основною групами (p<0,05).

Спостерігалось вірогідне зниження систолічного артеріального тиску (САрТ) та діастолічного артеріального тиску (ДАрТ) у хворих контрольної групи на 10,4% та 9,6% відповідно, а у пацієнтів, які отримували телмісартан,

на 13,8% та 10,6% відповідно ($p < 0,05$).

При оцінці толерантності хворих до фізичного навантаження встановлено, що хворі на ХОЗЛ із супутнім ожирінням, АГ та ЦД типу 2 після лікування проходили більшу відстань за 6 хвилин (на 12,1% - у хворих основної групи та на 7,2% - у хворих на ХОЗЛ контрольної групи).

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%).

Окрім оцінки клінічних параметрів, нами був проведений аналіз впливу даних препаратів на ендотеліальну дисфункцію, вуглеводний обмін і ліпідний спектр крові, на активність системного запалення (табл. 8.9).

Таблиця 8.9

Показники системного запалення, функціонального стану ендотелію, вуглеводного обміну та ліпідного спектра крові у хворих на ХОЗЛ із супутнім ожирінням у поєднанні з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2 у динаміці лікування телмісартаном

Показники	Контрольна група (еналаприл) n=16		Основна група (телмісартан) n=17	
	до лікування	через 6 місяців після лікування	до лікування	через 6 місяців після лікування
ЕТ-1, pmol/l	0,22±0,03	0,19±0,03	0,280±0,032	0,120±0,020 *
sVCAM-1, ng/ml	2758,91± 372,77	2472,73± 263,48	2916,22± 307,99	1475,19± 202,88 *
КЦЗЕ, 10 ⁴ /л	16,00±1,17	8,46±0,96	20,94±1,08	8,29±0,36 *
Рівень нітритів/нітратів мкмоль/л	13,94±1,16	17,33±1,34 *	10,92±0,67	19,18±1,09 *
Глюкоза, ммоль/л	7,18±0,52	5,82±0,33	7,41±0,62	4,96±0,17 */**
HbA1c, %	6,49±0,46	5,57±0,31	7,61±0,35	5,36±0,14 *

Продовження таблиці 8.9

Показники	Контрольна група (еналаприл) n=16		Основна група (телмісартан) n=17	
	до лікування	через 6 місяців після лікування	до лікування	через 6 місяців після лікування
Інсулін, мкОд/мл	19,34±3,97	14,52±3,06	21,75±4,62	12,68±3,72
НОМА-IR	7,86±1,63	5,64±1,47	8,42±1,54	4,31±1,60
QUICKI	0,32±0,02	0,29±0,02	0,31±0,02	0,28±0,03
Загальний ХС, ммоль/л	6,27±0,27	6,24±0,27	6,36±0,33	4,91±0,15 *
ХС ЛПНЩ, мг/дл	70,81±7,77	67,88±2,71	67,44±3,48	51,19±1,39 *
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,09±0,09	0,98±0,03	1,06±0,07	1,57±0,07 *
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,91±0,08	0,87±0,05	1,09±0,09	0,74±0,03 *
Тригліцероли, ммоль/л	2,03±0,19	1,93±0,12	2,43±0,20	1,64±0,08 *
ІА	5,15±0,49	5,80±0,46	5,28±0,42	2,24±0,21 *
С-реактивний білок, мг/л	7,70±0,92	5,64±0,77	10,71±1,42	5,65±0,57 *
ФНП-α, пг/мл	615,15±49,18	571,82±46,07	640,46±76,65	470,44±60,87 *
Лептин, пг/мл	49,45±7,37	43,27±7,89 *	43,22±7,86	27,14±5,08 *

Примітка: * - відмінності вірогідні порівняно з даними до лікування ($p < 0,05$); ** - відмінності вірогідні порівняно з даними після лікування між контрольною та основною групами ($p < 0,05$).

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

вірогідне зростання рівня нітритів/нітратів на 19,6%, решта показників вірогідної динаміки не зазнавали.

При аналізі показників вуглеводного обміну встановлено позитивний вплив телмісартану, зокрема рівні глюкози крові та глікозильованого гемоглобіну 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, загальний холестерин знижувався на 22,8%, ХС ЛПНЩ – на 24,1%, ХС ЛПДНЩ на 32,1%, тригліцероли – на 79%, індекс атерогенності – 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 спостерігалось 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 покращання показників спірографії, зокрема ОФВ₁ (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, а у хворих контрольної групи - на 6,4% та 6,6% відповідно ($p < 0,05$). Толерантність до

фізичного навантаження у процесі лікування покращилася 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) (табл. 8.10).

Таблиця 8.10

Клінічні показники у хворих на ХОЗЛ із супутнім ожирінням у поєднанні з артеріальною гіпертензією та дисліпідемією у динаміці лікування комбінованим препаратом амлодипіну та аторвастатину

Параметри	Контрольна група (амлодипін) n=14		Основна група (амлодипін+аторвастатин) n=16	
	до лікування	через 6 місяців після лікування	до лікування	через 6 місяців після лікування
Маса тіла, кг	86,46±4,35	84,96±3,83	93,78±3,61	87,06±3,98
% жиру в організмі	25,28±2,59	24,98±2,27	28,65±1,79	27,27±1,81
М'язова маса, кг	60,84±2,84	60,96±2,71	58,81±2,70	58,74±2,51
ІМТ, кг/м ²	30,88±1,18	30,31±1,06	32,49±0,78	31,14±0,73
ОФВ ₁ , % від належного значення	45,00±3,50	49,45±4,10 *	48,40±4,16	53,82±4,37
ФЖЄЛ, % від належного значення	61,76±3,71	68,51±3,84 *	60,53±4,76	69,20±5,53 *
САрТ, мм рт.ст.	148,88±2,97	139,38±2,99 *	159,60±2,80	135,24±2,25 *
ДАрТ, мм рт.ст.	90,31±1,48	84,38±0,90 *	102,50±2,18	89,24±1,45
Тест із 6-хвилинною ходьбою	328,13±23,87	357,81±25,78 *	329,76±21,38	356,67±23,53 *
mMRC шкала задишки, бали	2,00±0,29	1,94±0,19	2,33±0,29	1,95±0,20
САТ-тест, бали	17,69±2,02	15,56±2,14	19,95±1,77	17,29±1,90*

Примітка: * - відмінності вірогідні порівняно з даними до лікування (p<0,05); ** - відмінності вірогідні порівняно з даними після лікування між контрольною та основною групами (p<0,05).

У хворих основної групи спостерігалось покращання якості життя за САТ-тестом - наприкінці лікування спостерігалось зниження кількості балів на 13,3%. За призначення базисної терапії кількість балів знизилася на 12%.

Окрім того, на сьогодні є достатньо доказів щодо впливу статинів на ендотеліальну дисфункцію [407, 409]. Комбінація статинів із амлодипіном подвоює вплив на функціональний стан ендотелію.

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%, sVCAM-1 – на 51,8% (табл. 8.11). За призначення амлодипіну вміст ET-1 та sVCAM-1 зменшувалися на 8,9% та 8,2%.

Таблиця 8.11

Показники системного запалення, функціонального стану ендотелію, вуглеводного обміну та ліпідного спектра крові у хворих на ХОЗЛ із супутнім ожирінням у поєднанні з артеріальною гіпертензією та дисліпідемією у динаміці лікування комбінованим препаратом амлодипіну та аторвастатину

Показники	Контрольна група (амлодипін) n=14		Основна група (амлодипін+аторвастатин) n=16	
	до лікування	через 6 місяців після лікування	до лікування	через 6 місяців після лікування
Ендотелін, пмоль/л	0,258±0,04	0,235±0,03	0,218±0,030	0,094±0,02 */**
sVCAM-1, нг/мл	3076,43± 457,26	2824,29± 315,96	2392,72± 381,82	1152,45± 178,51 */**
Кількість циркулюючих злущених ендотеліоцитів, 10 ⁴ /л	13,94±0,80	9,31±0,89	21,06±0,99	8,19±0,48 */**
Рівень нітритів/нітра- тів, мкмоль/л	15,77±1,60	21,14±1,37*	16,23±2,17	22,99±1,39 *
Глюкоза, ммоль/л	5,06±0,34	5,46±0,27	4,65±0,23	4,56±0,07 **

Продовження таблиці 8.11

Показники	Контрольна група (амлодипін) n=18		Основна група (амлодипін+аторвастатин) n=15	
	до лікування	через 6 місяців після лікування	до лікування	через 6 місяців після лікування
НbA1c, %	5,71±0,42	5,54±0,31	5,01±0,20	4,54±0,11 **
Загальний холестерин, ммоль/л	6,63±0,23	6,49±0,17	7,54±0,32	5,20±0,17 */**
ХС ЛПНЩ, мг/дл	70,23±5,15	70,06±2,52	74,73±3,80	53,20±2,32 */**
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,12±0,13	0,98±0,04	0,91±0,06	1,50±0,13 */**
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	1,17±0,06	1,05±0,04	1,27±0,07	0,77±0,03 */**
Тригліцероли, ммоль/л	2,61±0,13	2,32±0,08	2,82±0,16	1,70±0,07 */**
Індекс атерогенності	5,61±0,47	5,81±0,32	7,89±0,71	2,78±0,30 */**
С-реактивний білок, мг/л	8,00±0,82	6,01±0,65*	9,36±1,34	5,14±0,49*
ФНПа, пг/мл	585,42± 67,54	557,34± 65,59	423,79± 101,139	326,138± 82,385 */**
Лептин, пг/мл	43,03±8,28	46,07±10,11	74,84±6,43	52,21±7,36 *

Примітка: * - відмінності вірогідні порівняно з даними до лікування ($p<0,05$); ** - відмінності вірогідні порівняно з даними після лікування між контрольною та основною групами ($p<0,05$).

Кількість циркулюючих злущених ендотеліоцитів у хворих основної групи знижувалася наприкінці лікування на 61,1%, а за призначення амлодипіну – на 33,2%. 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. Індекс атерогенності також вірогідно знижувався у хворих основної групи наприкінці лікування (в 2,8 рази). За призначення амлодипіну вірогідних змін даного показника не спостерігалось.

Встановлено, що при використанні у комплексній терапії хворих на ХОЗЛ із ожирінням у поєднанні з АГ та дисліпідемією комбінації блокатора кальцієвих каналів і статину відбувалося вірогідне зниження активності системного запалення. Зокрема, спостерігалось зниження рівня СРБ (на 45,1%, $p < 0,05$), ФНПа (на 23%, $p < 0,05$) та вмісту лептину у сироватці крові (на 30,2%, $p < 0,05$). Після проведеного курсу лікування ФНПа у хворих основної групи був у 1,7 рази нижчим, ніж у хворих контрольної групи. У групі хворих, які лікувалися амлодипіном без аторвастатину, спостерігалось лише зниження рівня СРБ на 24,9%.

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

Резюме. Застосування телмісартану у комплексному лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім ожирінням у поєднанні з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2 (або порушенням толерантності до глюкози) сприяє зниженню маси тіла, відсотка

жирової маси тіла, індексу маси тіла із зростанням м'язової маси, покращанню якості життя пацієнтів за САТ-тестом із зростанням толерантності до фізичних навантажень, покращанню функціонального стану ендотелію, вуглеводного обміну та ліпідного спектра крові на тлі зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску та зменшення активності запального процесу.

При використанні в комплексному лікуванні амлодипіну у комбінації з аторвастатином відзначається корекція систолічного та діастолічного артеріального тиску, якості життя пацієнтів за САТ-тестом, поліпшення показників ліпідного спектра крові, істотне зниження СРБ, ФНПа, лептину та поліпшення толерантності до фізичних навантажень.

Комбінація амлодипіну з аторвастатином особливо показана хворим на хронічне обструктивне захворювання легень із ожирінням за наявності супутньої артеріальної гіпертензії та дисліпідемії.

Матеріали, наведені в даному розділі, опубліковані в таких наукових працях:

1. 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.
2. 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.
3. 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.

4. 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.
5. Горovenко Н. Г. Можливість використання поліморфних варіантів генів ADRB2, NR3C1, MDR1 для персоніфікованого призначення комбінованої терапії інгаляційними кортикостероїдами та β_2 -агоністами пролонгованої дії у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень / Н. Г. Горovenко, Г. Я. Ступницька, С.В.Подольська // Український пульмонологічний журнал. – 2014. - № 4. – С. 5-8.
6. 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.
7. 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.
8. Пат. 95830 Україна, МПК (2015.01), А61К 31/00 Спосіб лікування хронічного обструктивного захворювання легень, поєднаного із метаболічним синдромом / Ступницька Г. Я., Федів О. І.; Заявка № u2014 07619 від 07.07.2014; Опубл. 12.01.2015; Бюл. №1.
9. 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.

10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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)
14. Stupnytska G. Effect of statins on endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease and metabolic syndrome / G.Stupnytska. A.Stupnytska // Eur. Respir. J. - 2014. – Vol. 44, Suppl. 58, 3942.

РОЗДІЛ 9

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛЕГЕНЕВОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ
ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ЗАЛЕЖНО ВІД ІНДЕКСУ
МАСИ ТІЛА ТА ЇЇ ОЦІНКА ЗА ДОПОМОГОЮ МОДИФІКОВАНОГО
ІНДЕКСУ BODE

Останнім часом істотна увага приділяється легеневій реабілітації хворих на ХОЗЛ [254]. Доведена ефективність коротко- та довгострокових реабілітаційних програм у хворих на ХОЗЛ із різними стадіями хвороби [386]. Однак не розроблені критерії оцінки таких програм.

Для оцінки ефективності реабілітаційних програм С.G.Cote and В.R.Cellі запропонували застосовувати індекс BODE, що ґрунтується не тільки на функціональних показниках (ОФВ₁), але й на таких параметрах, як ІМТ, дистанція в тесті із 6-хвилинною ходьбою, задишка (диспное) [18, 188, 299]. Індекс маси тіла відображає трофологічний статус пацієнта [188]. Доведено, що низький ІМТ хворих на ХОЗЛ пов'язаний із ризиком смерті як хворих, госпіталізованих з приводу ХОЗЛ [4], так і за стабільного перебігу захворювання [146].

Проте індекс BODE враховує лише дефіцит маси тіла [83]. Водночас доведено, що ожиріння теж впливає на перебіг та прогноз ХОЗЛ [300].

Ефективність реабілітаційних програм у хворих на ХОЗЛ як із дефіцитом маси тіла, так і з ожирінням, особливо абдомінальним, важко оцінити тільки за ІМТ. ІМТ не може повністю відобразити характер дефіциту чи збільшення структурних компонентів тіла хворого, оскільки важливого значення набуває зростання саме м'язової маси, нормалізація відсотка жирової маси та, особливо, рівня вісцерального жиру внаслідок застосування реабілітаційних програм. Тому необхідним є аналіз структури тіла за допомогою біоімпедансного аналізу. Чисельні дослідження продемонстрували ефективність довго- та короткострокових реабілітаційних програм при

лікуванні хворих на ХОЗЛ [386,397], проте не досліджено ефективність їхнього застосування залежно від наявності ожиріння, дефіциту маси тіла або надмірної маси тіла, хоча в останніх офіційних документах наголошується на виділенні таких хворих і запровадженні індивідуальних програм.

Завданням даного фрагменту роботи стала оцінка ефективності легеневої реабілітації у хворих на ХОЗЛ залежно від ІМТ.

Оцінку ефективності легеневої реабілітації проводили у хворих 4 груп залежно від нутритивного статусу пацієнта: ІМТ- 25-29,9 кг/м² (30 хворих), ІМТ - >30 кг/м² (48 хворих), ІМТ - 18,5-24,9 кг/м² (23 хворих), ІМТ - <18,5 кг/м² (13 хворих) через 6 місяців лікування.

Для удосконалення способу оцінки ефективності реабілітаційних програм у хворих на ХОЗЛ пропонується використання модифікованого індексу BODE з урахуванням показників біоімпедансного аналізу пацієнта (табл. 9.1).

Таблиця 9.1

Модифікація оцінки індексу BODE з урахуванням даних біоімпедансного аналізу хворого на ХОЗЛ

Показники	Кількість балів			
	0	1	2	3
ІМТ	21-28	29-34	>35	<21
% жирової маси	нормальний відповідно віку та статі	збільшена на 20%	збільшена на 50%	збільшена у 2 рази
М'язова маса	нормальна	зменшена на 10%	зменшена на 30%	зменшена на 50%
Рівень вісцерального жиру	<12	>12		
ОФВ ₁ , % від належної величини	>65	50-64	34-49	<35
Диспное, шкала mMRC, бали	0-1	2	3	4
Відстань пройдена хворим за 6 хвилин, м	>350	250-349	150-249	<149

Оцінка модифікованого індексу BODE проводилася на початку та в кінці реабілітаційної програми.

В останньому офіційному документі ATS/ERS вказується, що легенева реабілітація призводить до зменшення задишки, зростання толерантності до фізичних навантажень та покращання якості життя пацієнтів із ХОЗЛ [118, 292]. Отже, індекс BODE та САТ-тест можуть слугувати критеріями оцінки ефективності легеневої реабілітації.

Легенева реабілітація виявилася найефективнішою у хворих на ХОЗЛ із надмірною масою тіла (табл. 9.2).

Таблиця 9.2

Динаміка показників при застосуванні реабілітаційної програми у хворих на ХОЗЛ з ІМТ 25-29,9 кг/м²

Показники	До лікування (n=30)	Після лікування (n=30)	Δ%	P
ІМТ	27,91±0,34	26,50±0,47	-5,1	<0,05
% жирової маси	27,71±2,30	25,50±1,37	-8,0	>0,05
М'язова маса, кг	53,28±2,56	56,61±2,29	+5,9	<0,05
Рівень вісцерального жиру	10,59±0,35	10,35±0,36	-2,3	>0,05
Диспное, шкала mMRC, бали	1,89±0,16	1,23±0,10	-30,2	<0,05
ОФВ ₁ , % від належної величини	55,44±3,44	59,00±3,22	+6,0	<0,05
САТ-тест, бали	14,56±1,62	10,00±1,16	-31,3	<0,05
Тест із 6-хвилинною ходьбою, м	363,33±27,18	412,11±27,32	+11,8	<0,05
Індекс BODE, бали	3,11±0,52	1,72±0,36	-44,7	<0,001

У даного контингенту хворих вірогідно знизилася задишка (на 30,2%), та кількість балів за САТ-тестом (на 31,3%), покращились показники ФЗД (ОФВ₁ зріс на 6%) за збільшення толерантності до фізичного навантаження (на 11,8%). Аналіз індексу BODE виявив суттєве зниження кількості балів

після лікування (на 44,7%).

При використанні легеневої реабілітації в комплексній терапії хворих на ХОЗЛ із ожирінням через шість місяців лікування спостерігалось зменшення ІМТ (на 10,4%), відсотка жирової маси (на 12,3%) і рівня вісцерального жиру (на 13,4%) за незначного зростання м'язової маси (на 2,6%). Слід відзначити суттєве зменшення задишки (на 23,3%), кількості балів за САТ-тестом (на 24,4%), а також за індексом BODE (на 28,2%) на тлі покращання толерантності до фізичних навантажень (на 11,4%) (табл. 9.3).

Таблиця 9.3

Динаміка показників при застосуванні реабілітаційної програми у хворих на ХОЗЛ з ІМТ більше 30 кг/м²

Показники	До лікування (n=48)	Після лікування (n=48)	Δ%	P
ІМТ	33,72±0,75	30,20±0,61	-10,4	<0,05
% жирової маси	30,59±1,29	26,83±0,91	-12,3	<0,05
М'язова маса, кг	62,26±2,27	63,92±2,10	+2,6	>0,05
Рівень вісцерального жиру	15,54±0,66	13,46±0,33	-13,38	<0,05
Диспное, шкала mMRC, бали	2,4±0,18	1,84±0,12	-23,3	<0,01
ОФВ ₁ , % від належної величини	44,74±3,07	49,40±3,09	+9,4	<0,05
САТ-тест, бали	18,72±1,71	14,16±1,41	-24,4	<0,01
Тест із 6-хвилинною ходьбою, м	232,04±19,19	261,84±21,37	+11,4	<0,05
Індекс BODE, бали	4,96±0,56	3,56±0,41	-28,2	<0,01

У хворих на ХОЗЛ із нормальним ІМТ вірогідно зменшилася задишка (на 21,6%), збільшився ОФВ₁ (на 4,5%), істотно зменшилася кількість балів за САТ-тестом (на 32,4%). Індекс BODE в даній групі пацієнтів суттєво покращився: кількість балів після лікування зменшилася на 22,4% (табл. 9.4).

Таблиця 9.4

Динаміка показників при застосуванні реабілітаційної програми у хворих на ХОЗЛ з ІМТ 18,5-24,9 кг/м²

Показники	До лікування (n=23)	Після лікування (n=23)	Δ%	P
ІМТ	23,34±0,44	23,27±0,49	-0,9	>0,05
% жирової маси	18,17±3,18	18,00±2,59	-0,9	>0,05
М'язова маса, кг	52,36±2,05	50,91±4,48	-2,8	>0,05
Рівень вісцерального жиру	9,91±0,97	9,82±0,67	-0,9	>0,05
Диспное, шкала mMRC, бали	2,55±0,25	2,00±0,19	-21,6	<0,05
ОФВ ₁ , % від належної величини	38,12±3,99	39,91±3,96	+4,5	<0,05
САТ-тест, бали	18,27±1,46	12,36±1,11	-32,4	<0,01
Тест із 6-хвилинною ходою, м	317,27±44,44	346,73±34,10	+9,3	>0,05
Індекс BODE, бали	5,27±0,52	4,09±0,41	-22,4	<0,01

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%) (табл. 9.5).

Звертають на себе увагу зміни модифікованого індексу BODE в динаміці лікування, який, на нашу думку, є найбільш чутливим критерієм оцінки ефективності легеневої реабілітації (рис. 9.1).

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

Таблиця 9.5

Динаміка показників при застосуванні реабілітаційної програми у хворих на ХОЗЛ з ІМТ меншим за 18,5 кг/м²

Показники	До лікування (n=13)	Після лікування (n=13)	Δ%	P
ІМТ	18,78±0,56	20,50±0,53	+8,4	<0,05
% жирової маси	11,98±2,37	13,38±2,15	+11,7	>0,05
М'язова маса, кг	45,05±2,03	46,25±1,96	+2,6	>0,05
Рівень вісцерального жиру	8,25±0,82	9,63±0,60	+10,4	<0,05
Диспное, шкала mMRC, бали	2,62±0,18	2,00±0,27	-23,7	<0,05
ОФВ ₁ , % від належної величини	36,96±2,94	38,50±2,93	+4,2	>0,05
САТ-тест, бали	21,75±2,09	15,50±1,22	-28,7	<0,01
Тест із 6-хвилинною ходою, м	316,25±31,45	355,38±29,71	+11,0	<0,05
Індекс BODE, бали	4,88±0,44	3,38±0,42	-30,7	<0,01

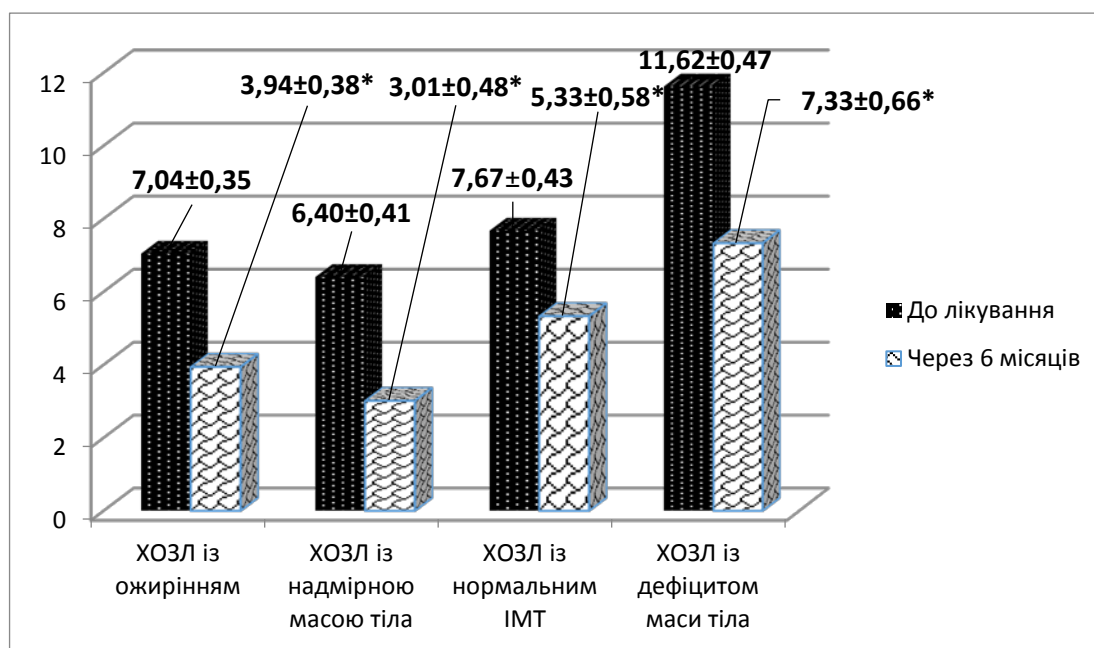


Рис. 9.1 Модифікований індекс BODE через 6 міс лікування у хворих на ХОЗЛ із ожирінням, нормальним ІМТ, надмірною масою тіла та її дефіцитом
Примітка. *- відмінності достовірні між показниками до і після лікування

Отже, вивчення впливу ожиріння на перебіг ХОЗЛ залишається актуальним [386]. Відомо, що хворі на ХОЗЛ із надмірною масою тіла та ожирінням I-го і II-го ст. мають вищі показники $ОФВ_1$, ніж за наявності дефіциту маси тіла [464].

Зазначається також, що 20-30% хворих на ХОЗЛ із нормальним ІМТ мають знижену м'язову масу та зростання жирової маси незалежно від тяжкості обструкції [15]. У дослідженні К. Sugawara et al. [218] комбінація нутритивної підтримки та низької інтенсивності фізичних навантажень у хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла призводила до зростання маси тіла та підвищення толерантності до фізичних навантажень.

У рандомізованому контрольованому дослідженні щодо ефективності коротко- та довгострокових реабілітаційних програм у хворих на ХОЗЛ продемонстровано позитивний вплив на якість життя пацієнтів, задишку та толерантність до фізичного навантаження та менший вплив на ФЗД [397].

Аналіз отриманих нами даних підтвердив ефективність використання легеневої реабілітації в комплексній терапії ХОЗЛ задля покращання перебігу захворювання у хворих з різною масою тіла.

Клінічне спостереження №1. Хворому А., 1956 р. н., із ХОЗЛ до базисного лікування додали 6-місячну реабілітаційну програму, яка включала навчання пацієнта, фізичні аеробні тренування та дієтичну підтримку. М'язову масу, відсоток жирової маси та рівень вісцерального жиру оцінювали за допомогою портативного апарату для біоімпедансного аналізу ВС-601 (TANITA, Японія).

Модифікований індекс BODE до лікування складав 11 балів. Через 6 місяців лікування він зменшився до 6 балів (табл. 9.6).

Клінічне спостереження №2. Хворому Б., 1966 р. н., який знаходився на лікуванні у пульмонологічному відділенні з діагнозом хронічного обструктивного захворювання легень, група D, була запропонована 6-місячна реабілітаційна програма.

Таблиця 9.6

Модифікований індекс BODE з урахуванням показників біоімпедансного аналізу пацієнта А. до лікування та через 6 місяців лікування

Показники	До лікування		Через 6 місяців	
	Фактична величина	Бали	Фактична величина	Бали
ОФВ ₁ , % від належного значення	41,76	2	46,58	2
Відстань пройдена хворим за 6 хвилин, м	345	1	450	0
Диспное, шкала mMRC, бали	3	2	2	1
ІМТ	40	2	32	1
% жирової маси	31	2	25,3	1
М'язова маса, кг	58	1	65	0
Рівень вісцерального жиру	18	1	13	1
Всього балів	-	11	-	6

Оцінка ОФВ₁, відстані, пройденої хворим за 6 хвилин, диспное – за шкалою mMRC, ІМТ, м'язової маси, відсотка жирової маси та рівня вісцерального жиру показала, що модифікований індекс BODE до лікування складав 8 балів.

Застосування запропонованої вище 6-місячної реабілітаційної програми сприяло зменшенню модифікованого індексу BODE на 7 балів (табл. 9.7).

Клінічне спостереження №3. У хворого В., 77 років, який знаходився на лікуванні у пульмонологічному відділенні з діагнозом хронічного обструктивного захворювання легень, група D, шестимісячне застосування реабілітаційного лікування з використанням освітніх програм для пацієнта, фізичних аеробних тренувань та відповідної дієтичної підтримки сприяло зменшенню модифікованого індексу BODE з 12 балів до 7 балів (табл. 9.8).

Клінічне спостереження №4. Хворий Г., 1951 р.н., який знаходився під спостереженням з приводу ХОЗЛ, група С, отримував терапію без включення

реабілітаційної програми. У даному випадку відзначається зростання кількості балів через 6 місяців (табл. 9.9).

Таблиця 9.7

Модифікований індекс BODE з урахуванням показників біоімпедансного аналізу пацієнта Б. до лікування та через 6 місяців лікування

Показники	До лікування		Через 6 місяців	
	Фактична величина	Бали	Фактична величина	Бали
ОФВ ₁ , % від належного значення	37,85	2	69,7	0
Відстань пройдена хворим за 6 хвилин, м	285	1	490	0
Диспное, шкала mMRC, бали	3	2	2	1
ІМТ	30,6	1	27,3	0
% жирової маси	25,8	1	20	0
М'язова маса, кг	61,4	0	63,8	0
Рівень вісцерального жиру	14	1	11	0
Всього балів		8		1

Таблиця 9.8

Модифікований індекс BODE з урахуванням показників біоімпедансного аналізу пацієнта В. до лікування та через 6 місяців лікування

Показники	До лікування		Через 6 місяців	
	Фактична величина	Бали	Фактична величина	Бали
ОФВ ₁ , % від належного значення	27,34	3	52,35	1
Відстань пройдена хворим за 6 хвилин, м	245	2	345	1
Диспное, шкала mMRC, бали	3	2	2	1
ІМТ	15,9	3	20	3
% жирової маси	5	0	11	0
М'язова маса, кг	46,4	3	56,5	1
Рівень вісцерального жиру	8	0	9	0
Всього балів	-	13	-	7

Таблиця 9.9

Модифікований індекс BODE з урахуванням показників біоімпедансного аналізу пацієнта Г. до лікування та через 6 місяців лікування

Показники	До лікування		Через 6 місяців	
	Фактична величина	Бали	Фактична величина	Бали
ОФВ ₁ , % від належного значення	50,6	1	47,76	2
Відстань пройдена хворим за 6 хвилин, м	180	2	195	2
Диспное, шкала mMRC, бали	4	3	3	2
ІМТ	30	1	40	2
% жирової маси	20,5	0	31,8	2
М'язова маса, кг	68,5	0	73	0
Рівень вісцерального жиру	14	1	21	1
Всього балів		8		11

Застосування розробленого способу, який полягає в оцінці реабілітаційних програм за модифікованим індексом BODE із використанням показників біоімпедансного аналізу (м'язова маса, відсоток жирової маси та рівень вісцерального жиру), дає змогу покращити оцінку ефективності реабілітаційних програм лікування хронічного обструктивного захворювання легень.

Резюме. Легенева реабілітація як мультидисциплінарна програма ведення пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень на тлі ожиріння, нормальної, надмірної маси тіла та її дефіциту, яка розробляється індивідуально для кожного пацієнта, є важливою ланкою покращання функціонального статусу хворих із зазначеною патологією і полягає в комплексному застосуванні навчання хворих, програм фізичної реабілітації, дихальної гімнастики та лікувального харчування впродовж 6 місяців.

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, ОФВ₁, тесту із 6-хвилинною ходьбою, та покращанням якості життя за САТ-тестом.

Оптимізація навчання пацієнта, програм його фізичної реабілітації, методики дихальної гімнастики та лікувального харчування сприятиме підвищенню ефективності терапевтичних заходів, зменшенню частоти і тяжкості ускладнень.

Матеріали, наведені в даному розділі, опубліковані в таких наукових працях:

1. 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.
2. 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.
3. 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
4. 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.

5. 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.

РОЗДІЛ 10

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

ХОЗЛ - складна гетерогенна хвороба, розвиток якої пов'язаний із генетичною схильністю та впливом екологічних чинників [11, 52, 146, 254]. ХОЗЛ супроводжується високим ризиком супутньої патології та системних проявів, зокрема АГ, ЦД, хвороб серця, остеопорозу, раку та ін. [84, 304, 352, 470]. Описаний феномен «парадоксу ожиріння», а саме зниження ризику смерті серед хворих на ХОЗЛ 3-ї та 4-ї стадій із підвищеною масою тіла [146, 300, 338].

Суттєве збільшення поширеності ХОЗЛ і абдомінального ожиріння зумовлює актуальність вивчення механізмів взаємообтяження, перебігу, діагностики та лікування зазначеної поєднаної патології [9, 58, 79, 253, 256, 267, 369].

У результаті скринінгу в дослідження були включені 210 хворих на ХОЗЛ віком від 40 до 89 років (у середньому $65,99 \pm 0,81$). Тривалість ХОЗЛ становила від 2 до 25 років. Серед хворих чоловіків було 169 (80,5%), жінок – 41 (19,5%). За індексом маси тіла пацієнти були розділені на групи: ХОЗЛ із ожирінням (72 хворих), ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла (14 хворих), ХОЗЛ із надмірною масою тіла (52 хворих), ХОЗЛ із нормальним ІМТ (72 хворих). Обстежено також 20 хворих із ожирінням та 30 практично здорових осіб.

Оскільки доведено, що хворі на ХОЗЛ є гетерогенною групою (мають різні наслідки хвороби, відповідь на лікування, частоту загострення, швидкість прогресування хвороби та смертність), приділяється увага виділенню різних фенотипів ХОЗЛ [1, 178]. Зазначається, що наявність коморбідної патології може впливати на перебіг ХОЗЛ [182].

Встановлено, що з низьким ІМТ пов'язаний вищий ризик смерті як у хворих, госпіталізованих із загостренням ХОЗЛ, так і за стабільного перебігу захворювання [182, 326]. З іншого боку, вивчається вплив ожиріння на перебіг

ХОЗЛ, зокрема на функцію зовнішнього дихання [337, 338]. З'ясовано, що у хворих на ХОЗЛ із ожирінням є відмінності у показниках ФЗД порівняно із хворими без його наявності [199, 458]. Дослідження щодо вивчення альтернативних показників ФЗД у хворих на ХОЗЛ залежно від нутритивного статусу поодинокі.

У зв'язку з цим одним із завдань нашого дослідження було встановити особливості змін показників функції зовнішнього дихання за наявності чи відсутності ожиріння (залежно від статусу куріння) та у хворих на ХОЗЛ (залежно від нутритивного статусу).

Встановлено, що за наявності ожиріння характерними є зміни ФЖЄЛ, ОФВ₁, МОШ₅₀ та МОШ₇₅, що свідчать про зниження прохідності дихальних шляхів, особливо на рівні середніх та дрібних бронхів, а також зменшення ЖЄЛ, резервного об'єму видиху та резервних можливостей апарату вентиляції (зниження МВЛ) з найістотнішими змінами у курців.

У хворих на ХОЗЛ показники ФЗД залежать від нутритивного статусу пацієнта. За супутнього ожиріння спостерігалися вищі, ніж за ХОЗЛ із нормальним ІМТ та дефіцитом маси тіла, показники ПОШ_{вид}, ОФВ₁/ФЖЄЛ, СОШ₂₅₋₇₅, МОШ₂₅, МОШ₅₀, МОШ₇₅, ОФВ₁/ОФВ₆, 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 життєвої ємності легень і резервних можливостей апарату вентиляції були найістотнішими.

У дослідженнях щодо вивчення впливу ожиріння на ФЗД встановлено, що при наявності супутнього ожиріння у хворих на ХОЗЛ спостерігається зниження резервного об'єму видиху, зростання ємності вдиху та залишкової ємності легень [326, 337, 338, 339, 341, 458].

Окрім встановлення наявності у хворих бронхіальної обструкції та ступеня її вираженості досить важливим є встановлення типу (бронхітичний чи емфізематозний) порушення бронхіальної прохідності, у зв'язку з чим

завданням дослідження стало визначення додаткових спірографічних критеріїв діагностики емфізематозного типу бронхіальної обструкції.

За наявності тяжкої бронхіальної обструкції та емфіземи легень основну роль у діагностиці порушень ФЗД відіграють високочутливі та специфічні показники об'єму форсованого видиху за шосту секунду та співвідношення $ОФВ_1/ОФВ_6$ [236, 239, 277, 317, 355, 398]. Їх можна використовувати для проведення первинного скринінгу бронхіальної обструкції з використанням портативних спірографічних систем.

У хворих на ХОЗЛ з емфізематозним типом бронхіальної обструкції нами встановлено зменшення $ОФВ_6$ за одночасного зростання ФЖЄЛ, більшого за $ОФВ_1/ФЖЄЛ$ співвідношення $ОФВ_1/ОФВ_6$, меншого за 100% співвідношення $ОФВ_6/ФЖЄЛ$. Водночас при бронхітичному типі бронхіальної обструкції та у здорових осіб завдяки тому, що в перші 3-4 сек форсованого видиху видихається все повітря, $ФЖЄЛ=ОФВ_6$ і $ОФВ_1/ФЖЄЛ=ОФВ_1/ОФВ_6$.

При проведенні аналізу 22837 спірограм групою авторів із США [327] встановлено, що показники $ОФВ_1/ОФВ_6$ та $ОФВ_6$ не є ідентичними $ОФВ_1/ФЖЄЛ$ та $ФЖЄЛ$ і мають важливе значення для діагностики гіперінфляції та дифузійної аномалії.

Для прогнозування тяжкості перебігу ХОЗЛ частіше використовують не ІМТ, а індекс безжирової (м'язової) маси [254]. Встановлено, що безжирова маса є незалежним критерієм оцінки толерантності до фізичного навантаження при ХОЗЛ [182, 338, 386].

Неінвазивна оцінка маси скелетних м'язів може бути здійснена за допомогою подвійної рентгенівської абсорбціометрії або біоелектричного імпедансу [292, 375]. За допомогою біоімпедансного аналізу вимірюють масу тіла, розраховують ІМТ, відсоток жирової маси, м'язову масу, рівень вісцерального жиру, метаболічний вік, відсоток рідини в організмі, а також посегментарну структуру тіла. При цьому як маркер маси скелетних м'язів

використовується індекс знежиреної маси (безжирова маса, поділена на квадрат зросту) [338, 386].

Оскільки в деяких випадках ІМТ пацієнтів із нормальною масою тіла може охоплювати низьку м'язову масу за підвищеного рівня жирової маси, оцінка структури тіла за допомогою біоімпедансного аналізу є прийнятнішою. Водночас високий ІМТ може зумовлюватися не високим відсотком жирової маси, а великою часткою м'язової маси, що може помилково трактуватися як ожиріння. А за наявності супутньої серцевої недостатності ІМТ не може використовуватися для оцінки нутрітивного статусу, оскільки завищені показники ІМТ зумовлені зростанням відсотка рідини. Показники біоімпедансного аналізу можуть також використовуватися для оцінки ефективності діуретичної терапії. Проте слід зазначити, що при набряковому синдромі оцінка безжирової (особливо м'язової) маси утруднюється. Тому в даному випадку оцінку нутрітивного статусу краще проводити після усунення ознак серцевої недостатності.

Враховуючи, що низька маса скелетних м'язів та підвищений відсоток жирової маси може впливати на тяжкість перебігу ХОЗЛ, вивчення структури тіла за допомогою біоімпедансного аналізу є актуальним.

При аналізі показників біоімпедансометрії виявилось, що для хворих на ХОЗЛ із ожирінням характерним є 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 спостерігається зниження відсотка жирової маси, вісцерального жиру, а також, порівняно з іншими групами хворих, відбувається зниження м'язової маси як загальної, так особливо тулуба та верхнього пояса. Таким чином, визначення не тільки ІМТ, але й показників біоімпедансного аналізу дає можливість повною мірою оцінити структуру тіла пацієнтів.

При проведенні тесту із 6-хвилинною ходьбою найменшу дистанцію пройшли хворі на ХОЗЛ із ожирінням порівняно із хворими на ХОЗЛ із надмірною масою тіла, нормальним ІМТ та дефіцитом маси тіла.

Доведено, що поєднання ХОЗЛ із ожирінням або метаболічним синдромом асоціюється із системним запаленням та зниженням фізичної активності незалежно від функції легень [146].

Враховуючи наявність відомостей щодо розгляду жирової тканини як активного ендокринного органа, в якому синтезується велика кількість біологічно активних речовин, у тому числі прозапальних чинників [320], а також встановлені дані про активацію цих речовин внаслідок гіпоксії, що підсилюється у хворих на ХОЗЛ із ожирінням, можна пояснити нижчу толерантність цих осіб до фізичного навантаження [263].

У останніх рекомендаціях GOLD наголошується, що ОФВ₁, який певною мірою визначає тяжкість ХОЗЛ, погано корелює з клінічними симптомами захворювання (зокрема, із задишкою) та якістю життя пацієнта [254]. Кращим прогностичним маркером госпіталізацій з приводу ХОЗЛ, який більшою мірою корелює з показником якості життя, пов'язаного зі здоров'ям (за опитувальником St. George's Respiratory Questionnaire – SGRQ), ніж стадія захворювання за класифікацією GOLD, є індекс BODE. Розраховують його з урахуванням ІМТ, ступеня обструкції дихальних шляхів (за ОФВ₁), вираженості задишки (за шкалою mMRC) і толерантності до фізичного навантаження (за тестом із 6-хвилинною ходьбою) [18, 254]. Застосування інтегрального індексу BODE є доцільним не тільки для визначення прогнозу хронічного обструктивного захворювання легень, а й у якості одного із критеріїв оцінки ефективності терапії, оскільки він може зменшуватися при проведенні інтенсивних реабілітаційних і лікувальних заходів [18, 188].

Подальшого вивчення потребує можливість застосування цього індексу для оцінки тяжкості перебігу ХОЗЛ з урахуванням нутритивного статусу пацієнта.

Індекс BODE враховує лише дефіцит маси тіла. Доведено, що низький ІМТ хворих на ХОЗЛ пов'язаний із ризиком смерті, як при госпіталізації з приводу ХОЗЛ, так і за стабільного перебігу захворювання [254]. Встановлено

також, що у ризику смерті, частоті госпіталізацій серед хворих на ХОЗЛ важливу роль відіграє стан безжирової (м'язової) маси [146, 386].

За класичним індексом BODE, ІМТ відображає трофологічний статус пацієнта [188], однак не дозволяє повною мірою оцінити структуру тіла, оскільки в деяких випадках при нормальному ІМТ може бути знижена м'язова маса за підвищення відсотку жирової маси. Тому трофологічний статус пацієнта краще оцінювати за даними біоімпедансного аналізу.

За наявності ожиріння у хворих на ХОЗЛ також відбувається втрата м'язової маси, але через надлишок жирової маси дефіцит маси тіла залишається непоміченим [386]. З огляду на те, що саме низька маса скелетних м'язів незалежно враховується під час прогнозування тяжкості перебігу ХОЗЛ, потрібно оцінювати як м'язову масу, так і жирову масу. Доведено, що вісцеральний жир є чинником розвитку серцево-судинних подій, які впливають на перебіг захворювання та смертність [146,386]. Водночас встановлено, що абдомінальне ожиріння, а не ІМТ, є одним із найважливіших предикторів порушення функції легень, який впливає на перебіг та прогноз ХОЗЛ [321, 386, 444]. Це й зумовило впровадження в клінічну практику модифікації критерію ІМТ при оцінці тяжкості стану хворих на ХОЗЛ за надмірної маси тіла та ожиріння [83].

Проведена нами 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 вірогідно вищим, ніж за надмірної маси тіла та ожиріння ($p < 0,05$). Водночас при ХОЗЛ із ожирінням спостерігалася найменша кількість балів, що вірогідно відрізнялася від відповідного показника у групі хворих на ХОЗЛ із нормальною масою тіла ($p < 0,05$).

Відомо, що чим вищий індекс BODE, тим тяжчий перебіг ХОЗЛ та гірший прогноз захворювання [18]. У даного контингенту хворих частіше виникають загострення, що потребують госпіталізації [18, 254].

Отже, зважаючи на результати аналізу класичного індексу BODE, можна зробити висновок, що хворі на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла мають найтяжчий перебіг і найгірший прогноз захворювання. Це підтверджується результатами багаточисельних досліджень щодо впливу низької маси тіла на перебіг і прогноз ХОЗЛ [146, 386, 254].

Враховуючи зазначене вище, нами запропонований модифікований індекс BODE із урахуванням даних біоімпедансного аналізу для встановлення тяжкості перебігу ХОЗЛ, визначення прогнозу захворювання та оцінки ефективності реабілітаційних програм.

За результатами аналізу модифікованого індексу BODE найбільша кількість балів виявлена у хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла, що вірогідно відрізнялася від такої в інших групах ($p < 0,05$). Порівняно з класичним індексом BODE, хворі на ХОЗЛ із ожирінням не набрали мінімальну кількість балів, яка в даному випадку була притаманною хворим на ХОЗЛ із надмірною масою тіла.

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.

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 у осіб контрольної групи. Було виявлено достовірну різницю частоти генотипу GG за геном ADRB2 (C79G) у пацієнтів з 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)].

Повідомляється про можливість участі +79 C/G поліморфізму β_2 -АР та його гаплотипів у розвитку хронічного обструктивного захворювання легень [249]. За деякими даними, серед хворих на ХОЗЛ не виявлено суттєвих відмінностей в експресії гена β_2 -АР залежно від гіперреактивності бронхів [51]. З'ясовано, що поліморфізм гена β_2 -АР не корелює із тяжкістю захворювання та функцією легень. Не виявлено також відмінностей між об'єктивними клінічними даними та ADRB2 поліморфізмом [335].

У іншому дослідженні встановлено асоціацію між рідкісним Thr164Ile генотипом та зниженням функції легень і ризиком розвитку ХОЗЛ. Водночас не підтверджено будь-яких з попередньо виявлених позитивних асоціацій Gly16Arg і Gln27Glu при ХОЗЛ [152].

Нами також виявлена достовірна різниця в частоті гетерозиготного генотипу CG за геном ADRB2 (C79G) у пацієнтів із ХОЗЛ з ожирінням (60,42%) у порівнянні з групою пацієнтів із ХОЗЛ без ожиріння (40,38%) [$\chi^2=4,01$, $p=0,045$, OR=2,25 (95 % CI: 1,01-5,02)]. Вірогідними були також відмінності частот гетерозиготного генотипу CG за геном ADRB2 (C79G) у пацієнтів з ХОЗЛ із ожирінням, що розвинулось після дебюту захворювання (70,00%), у порівнянні з групою пацієнтів із ХОЗЛ без ожиріння (40,38%) [$\chi^2=7,97$, $p=0,0048$, OR=3,44 (95 % CI: 1,44 - 8,26)]. Отже, розвиток ожиріння при ХОЗЛ асоційований із наявністю гетерозиготного генотипу CG за поліморфним варіантом C79G гена ADRB2.

Відомо, що Gln27Glu кодується загальним несинонімічним поліморфізмом (rs1042714) у гені β_2 -АР, який вважається важливим фактором розвитку ожиріння [431]. При дослідженні асоціації Gln27Glu варіанта β_2 -АР гена із ЦД типу 2, ожирінням та АГ у різних популяціях отримані суперечливі результати [456]. Проте С. Garenc et al. [217] та А.Р. Gjesing et al. [411] на різних етнічних групах показали взаємозв'язок Gln27Glu варіанта гена β_2 -АР із ожирінням, інсулінорезистентністю та дисліпідемією.

Триває пошук і вивчення нових чинників патогенезу ХОЗЛ у поєднанні з ожирінням. Відомо, що одним із таких чинників є окиснювальний стрес,

внаслідок якого продукується патогенна концентрація активних метаболітів кисню, дія яких контролюється ендogenousними антиоксидантами: каталазою, супероксиддисмутазою, відновленим глутатіоном, глутатіонпероксидазою, вітаміном Е та ін. [348].

Активні форми кисню продукуються організмом людини як результат нормального метаболізму клітин. При їх низьких або середніх концентраціях вони беруть участь у фізіологічних процесах, а при високих концентраціях спричиняють несприятливу модифікацію клітинних компонентів, а саме ліпідів, білків і ДНК [272, 305, 474]. Зсув балансу в системі «оксиданти-антиоксиданти» у бік оксидантів є оксидативним стресом. Оксидативний стрес призводить до багатьох патологічних станів і хвороб, зокрема раку, неврологічних розладів, атеросклерозу, артеріальної гіпертензії, ішемії/реперфузії, цукрового діабету, гострого респіраторного дистрес-синдрому, ідіопатичного фіброзуючого альвеоліту, ХОЗЛ і БА [270, 305, 347, 379].

При розвитку як ХОЗЛ, так і ожиріння, відбувається активація вільнорадикального окислення внаслідок порушення рівноваги в системі «оксиданти-антиоксиданти» [49, 145, 189, 230, 311]. Дослідження оксидативного стресу при поєднанні ХОЗЛ та ожиріння або МС нечисленні, а їх результати досить суперечливі [145, 306, 307].

Роль порушень оксидантно-протиоксидантного гомеостазу в розвитку та прогресуванні ХОЗЛ на тлі ожиріння залежно від ступеня вираженості останнього та наявності супровідної патології в доступній літературі висвітлена недостатньо.

Завданням дослідження стало вивчення особливостей окиснювальної модифікації білків у взаємозв'язку з інтенсивністю пероксидного окислення ліпідів та станом захисних протирадикальних систем при хронічному обструктивному захворюванні легень залежно від індексу маси тіла.

Аналіз отриманих даних свідчить, що неконтрольоване підвищення інтенсивності окиснювальної модифікації білків сироватки крові, більшою

мірою за рахунок альдегід- і кетондинітрофенілгідрозонів нейтрального характеру, є одним із патогенетичних факторів прогресування ХОЗЛ на тлі ожиріння та дефіциту маси тіла. До накопичення оксидативно модифікованих білків у крові при ХОЗЛ у поєднанні з ожирінням призводить істотне підсилення пероксидного окислення ліпідів на тлі зменшення загальної антиоксидантної активності крові. При цьому ступінь прояву оксидативного стресу залежить від індексу маси тіла і є найбільш вираженим при ХОЗЛ із ожирінням або дефіцитом маси тіла.

Виявлене нами підсилення ОМБ плазми крові у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ожирінням відображає окислення білків у всьому організмі, у тому числі в бронхах і жировій тканині і, як відомо, має специфічний характер [272, 348] та може слугувати маркером оксидативного пошкодження тканин [474]. Ступінь окиснювальної деструкції білків залежить від вираженості патологічного процесу, що дозволяє розглядати ОМБ як одну із патогенетичних ланок прогресування хронічного обструктивного захворювання легень на тлі ожиріння [174, 272].

Інтенсифікація процесів ОМБ та ПОЛ у хворих на ХОЗЛ, поєднане з дефіцитом маси тіла, надмірною масою тіла та ожирінням, а також за нормального ІМТ, може бути наслідком порушення функціонування захисних протирадикальних систем.

Дослідження залежності показників активності окремих антиоксидантних ферментів у крові від індексу маси тіла при ХОЗЛ показало, що у хворих на ХОЗЛ, особливо за його поєднання з ожирінням і дефіцитом маси тіла, спостерігається зменшення вмісту відновленого глутатіону та зниження активності супероксиддисмутази та каталази в крові. Одним із механізмів компенсації порушення антиоксидантного захисту при ХОЗЛ є підвищення рівня церулоплазміну (незалежно від індексу маси тіла) та активності глутатіонпероксидази та глутатіон-S-трансферази в крові (за виключенням супутнього дефіциту маси тіла), найбільш виражене за наявності ожиріння.

В останні роки велика увага приділяється дослідженню ролі оксидативного стресу в розвитку ендотеліальної дисфункції та інсулінорезистентності, яка є не тільки однією із важливих ланок патогенезу ЦД типу 2, а й основним компонентом МС. Продукти окислення ліпідів стимулюють активність протеїнкінази С, вивільнення кальцію, порушують реплікацію ендотеліальних клітин і ангиогенез, індуюють апоптоз [1].

Очевидно, що стійкий оксидативний стрес у хворих на ХОЗЛ пов'язаний із підвищеним впливом тютюнового диму, збільшенням вироблення ендогенних окислювачів через запалення, рецидивуючі інфекції, кисневу терапію, недостатнім антиоксидантним захистом і генерацією більшої кількості окислювачів внаслідок ланцюгової реакції. Відомо, що оксидативний стрес безпосередньо впливає на запальну відповідь, спричиняючи порушення функціонування імунної системи, що, в свою чергу, призводить до пошкодження легень [145, 270].

Отже, можна обґрунтувати оксидантно/антиоксидантну гіпотезу розвитку і прогресування ХОЗЛ на тлі ожиріння, яка є основою для пояснення патогенезу ХОЗЛ і вибору правильного підходу до ведення таких хворих [6].

Велика увага приділяється також дослідженню ролі протеолітичних ферментів в забезпеченні імунної відповіді, згортання крові, обміну речовин, гомеостазу, травлення, у генерації запального процесу. Механізми регуляції біологічної дії протеолітичних ферментів є досить складними, чим зумовлюється висока чи низька їх активність щодо білкових субстратів. Відомо, що важливою ланкою контролю за протеолітичною активністю плазми крові є специфічні білки, які утворюють комплекси з протеїназами як у крові, так і в тканинах (α_2 -макроглобулін, α_1 -інгібітор протеїназ, α_2 -антиплазмін, антитромбін III, α_1 -антихімотрипсин, C_1 -інактиватор, інтер- α -інгібітор трипсину та ін.) [7].

При ХОЗЛ спостерігається порушення співвідношення активності протеолітичних ферментів та їх інгібіторів, внаслідок чого розвивається

пошкодження альвеол з розвитком емфіземи, особливо на тлі дефіциту α_1 -антитрипсину, α_2 -макроглобуліну, цитохрому P4501A1 та ін. [12].

Нами встановлено, що при ХОЗЛ спостерігається істотне збільшення протеолізу низькомолекулярних і високомолекулярних білків, колагенолітичної активності плазми крові, яке супроводжується зменшенням концентрації α_2 -МГ. Наявність супутнього дефіциту маси тіла або ожиріння супроводжується підсиленням порушення рівноваги в системі «протеази-антипротеази» більшою мірою, ніж за нормальної або надмірної маси тіла.

Багатьма дослідженнями доведена роль лептину, адипонектину та резистину при загостренні ХОЗЛ та у стабільному його періоді [154, 243, 346, 357, 373, 439]. Поодинокими залишаються роботи щодо вивчення їх ролі при ХОЗЛ залежно від нутритивного статусу, наявності системних ефектів [207, 293, 295].

Отримані нами дані свідчать, що під час загострення ХОЗЛ відбувається дисбаланс адипокінів, різнонаправленість змін яких залежить від індексу маси тіла. Зокрема, у хворих на ХОЗЛ із ожирінням спостерігається найістотніше зростання рівня лептину та резистину із одночасним зниженням вмісту адипонектину та цинк- α_2 -глікопротеїну. Водночас у хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла відбуваються протилежні зміни вмісту адипонектину та цинк- α_2 -глікопротеїну 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.

У деяких дослідженнях продемонстровано підвищення рівня лептину у крові як за стабільного перебігу, так і при загостренні ХОЗЛ [128, 357, 439]. Щодо рівня адипонектину та його ролі при ХОЗЛ дані суперечливі. Є відомості про зниження його рівня у хворих з дефіцитом маси тіла [207].

J. Xie et al. [98] встановили, що у стабільному періоді ХОЗЛ рівень адипонектину не змінюється порівняно із контролем. У дослідженні G.Krommidas et al. [357] рівень адипонектину знижувався під час загострення

та зростав при його завершенні, демонструючи протизапальні властивості адипонектину. Проте в цих дослідженнях пацієнти не розподілялися залежно від нутритивного статусу пацієнта, а оцінювалися у загальній когорті.

M-K. Breyer et al. [207] показали, що рівень лептину та адипонектину залежить від нутритивного статусу пацієнта: рівень лептину зростав від низької маси тіла до ожиріння, а зміни рівня адипонектину були протилежними.

Останнім часом зростає інтерес до цинк- α_2 -глікопротеїну – одноланцюгового глікозильованого поліпептиду, основними джерелами продукції якого є печінка і жирова тканина [478]. Zn α_2 -ГП наділений ліполітичною дією, відіграє потенційну роль в ожирінні і розглядається, переважно, як потенційний біомаркер різних типів карциноми [478, 479]. Цікавим може бути подальше вивчення його значення за поєднання ХОЗЛ із ожирінням.

Щодо рівня цинк- α_2 -глікопротеїну при ХОЗЛ літературних даних недостатньо, проте останнім часом почали вивчати його значення при ожирінні [301].

Враховуючи отримані нами дані, цинк- α_2 -глікопротеїн, ймовірно, відіграє певну роль у патогенезі ХОЗЛ на тлі як нормальної маси тіла, так і при супутньому ожирінні або дефіциті маси тіла. Це потребує подальших досліджень, особливо за наявності системних ефектів ХОЗЛ.

В останніх публікаціях вказується, що адипокіни асоціюються із системним запаленням при загостренні ХОЗЛ [386]. Водночас жирова тканина вважається додатковим джерелом запалення [146].

G. Krommidas et al. [357] встановили, що рівень лептину та адипонектину жирової тканини корелював із рівнем маркерів запалення у системному кровотоці.

У дослідженні K. Kisielewska et al. рівень лептину та резистину корелював з С-реактивним білком [128], проте в інших дослідженнях встановлена пряма кореляція лептину з фактором некрозу пухлин- α [357] і ІЛ-6 та обернено

пропорційна кореляція між адипонектином, С-реактивним білком та ІЛ-6 [190, 357].

Breyer M.K. et al. [207] продемонстровано, що адипонектин негативно корелював із С-реактивним білком, що підтверджує його можливу роль у патогенезі системного запалення при ХОЗЛ.

Останніми епідеміологічними, патофізіологічними та клінічними даними підтверджується, що ХОЗЛ – це «хронічний системний запальний синдром» [182]. Встановлено, що ХОЗЛ часто асоціюється з істотними позалегеневими змінами [233]. Відомо, що у структурних змінах при ХОЗЛ беруть участь медіатори запалення, які спричиняють «системні ефекти»: кахексію, атрофію м'язів тощо [146].

Широко також обговорюється концепція системного запалення як механізму «spillover» - потрапляння медіаторів запалення з легень до системного кровообігу [453].

Численні дослідження свідчать про підвищення рівня циркулюючих цитокінів та білків гострої фази у периферичній крові у хворих на ХОЗЛ, зокрема ФНП- α та його рецепторів (TNFR-55 і TNFR-75), ІЛ-6,8, СРБ, LPS-зв'язуючого білка, Fas і Fas-L [146, 233, 254, 265, 287]. Ці порушення спостерігались у пацієнтів із клінічно стабільним перебігом хвороби і поглиблювалися під час загострень захворювання [192]. Підвищився інтерес до подальшого встановлення причин і механізмів розвитку загострень ХОЗЛ, оскільки вони є важливим чинником прогресування та смертності від цього захворювання [265, 423].

Дослідження нами показників системного запалення показало, що у хворих на ХОЗЛ у період загострення захворювання, незалежно від нутритивного статусу, відбувається істотне зростання рівня ФНП α , ТФР β_1 та СРБ у сироватці крові. Це є проявом системного запалення, найбільш вираженого за поєднання ХОЗЛ із ожирінням, яке пов'язане із рівнем вісцерального жиру (підтверджується наявністю позитивної кореляції між вмістом вісцерального жиру та ФНП α).

Високий ступінь системного запалення при дефіциті маси тіла можливо також пов'язаний із жировою масою, оскільки відомо, що із віком відбувається перерозподіл безжирової та жирової тканин у бік зростання останньої, а також при ХОЗЛ внаслідок прийому медикаментів (β_2 -агоністів, ГКС) та зниження фізичної активності через задуху [444]. Тому при нормальному або низькому ІМТ може спостерігатися високий вміст жирової тканини за низького вмісту безжирової тканини. Це, ймовірно, є джерелом додаткового синтезу адипокінів і цитокінів, що, в свою чергу, сприяє підтриманню системного запалення, яке пригнічує матричну ДНК, призводячи до зниження синтезу білка у м'язах і розвитку кахексії [146, 299].

Найістотніші зміни рівня $\text{TFR}\beta_1$ у сироватці крові при ХОЗЛ у хворих із дефіцитом маси тіла є показником не тільки системного запалення, але й імовірного більш вираженого фіброзування легеневої тканини.

При проведенні кореляційного аналізу між показниками системного запалення та клінічними параметрами нами встановлено, що ФНПа має взаємозв'язок із рівнем вісцерального жиру (позитивна кореляція, $r=0,310$, $p<0,05$). В одному із досліджень кореляції ФНПа з ІМТ та жировою масою не виявлено [192].

Останнім часом приділяється важлива увага вивченню ролі макро- та мікроелементів, зокрема цинку, у патогенезі ХОЗЛ, ожиріння, ЦД [10, 85, 124, 155, 201].

За результатами наших досліджень, перебіг хронічного обструктивного захворювання легень як за наявності супровідного ожиріння, так і без нього, характеризується виникненням дефіциту цинку на тлі істотного збільшення рівня СРБ, що може бути проявом системного запального процесу.

Цинк, як відомо, є структурним компонентом біологічних мембран, клітинних рецепторів, протеїнів, входить до складу понад 200 ензиматичних систем, які регулюють основні процеси обміну речовин (рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза, алкогольдегідрогеназа, карбоксипептидаза А і В, піруваткарбоксилаза, супероксиддисмутаза та ін.). Спектр його метаболічної

активності є досить широким. При застосуванні препаратів цинку спостерігається зменшення оксидативного стресу, зниження рівня прозапальних цитокінів [93].

Дослідження з визначення вмісту цинку в плазмі крові у здорових осіб та хворих на ЦД 1-го та 2-го типу проводяться в різних регіонах України. Встановлений взаємозв'язок рівня цинку з поширеністю ЦД, за якого в організмі виникає його дефіцит, зумовлений порушенням всмоктування та прискореним виведенням нирками внаслідок поліурії. Водночас цинк відіграє важливу роль у виділенні інсуліну, стабілізації його молекули [91]. Достатнє забезпечення організму цинком має вирішальне значення для хворих на ЦД, оскільки він бере участь у зв'язуванні інсуліну гепатоцитами, в синтезі ліпопротеїнів. За достатнього забезпечення цинком зменшується вміст холестерину в атерогенних фракціях ліпопротеїнів (ліпопротеїнах низької та дуже низької щільності) та зростає його рівень в антиатерогенній фракції ліпопротеїнів — ліпопротеїнах високої щільності. Потреба в цинку для дорослої людини становить 30 мг на добу. Препарати цинку показані при ЦД та гіперхолестеринемії, які є складовими МС [66].

Встановлено, що при ожирінні спостерігається низька концентрація цинку в плазмі (сироватці) крові та в еритроцитах, що асоціюється з обміном жирової тканини та метаболізмом гормонів у цих пацієнтів [155,201].

У дослідженні F.E. Dourado Ferro рівень цинку в плазмі крові в обстежених жінок із ожирінням не відрізнявся від контролю, проте вміст цинку в еритроцитах вірогідно зменшувався у порівнянні з практично здоровими особами. Результати регресійного аналізу продемонстрували взаємозв'язок обводу талії та індексу маси тіла з рівнем цинку в еритроцитах [155].

Дослідження показали, що дефіцит цинку може асоціюватися із інсулінорезистентністю, гіпертригліцеридемією, зниженням толерантності до глюкози [155]. Також доведено, що цинк клінічно та патофізіологічно пов'язаний із запальними захворюваннями легень, зокрема з БА та ХОЗЛ. У

хворих на ХОЗЛ спостерігається зниження рівня цинку в плазмі крові, що негативно корелює із сухими хрипами в легенях [201].

Результати досліджень Н.Д. Ухтерової та Е.І. Геранюшкіної продемонстрували, що у хворих на ХОЗЛ спостерігається низький рівень цинку в сироватці крові, що виявляє певний вплив на імунопатогенез даного захворювання [10, 85].

Р.М. Siren та R. Herzog зазначають, що основними симптомами дефіциту цинку є анорексія, системне запалення та наростаюча слабкість [124].

Отже, за наявності системного запалення, яке притаманне ХОЗЛ та ожирінню, спостерігається низька концентрація цинку в сироватці крові. Основними причинами цинкової недостатності вважаються зростання індустріального навантаження та забруднення навколишнього середовища ксенобіотиками, штучний (антропогенний) дефіцит життєво необхідного мікроелемента, а також неадекватне потрапляння його з їжею.

Актуальним є також пошук специфічних маркерів пошкодження легень, одним з яких може бути СБД - гідрофільний мультимерний глікопротеїн, із сімейства колагеноподібних лектинів (коллектинів) [287]. СБД секретується переважно пневмоцитами II типу [146] та клітинами Клара, а також у невеликій кількості - ендотеліальними клітинами та залозистими клітинами травного каналу. Водночас він відіграє важливу роль у гомеостазі сурфактанту, в забезпеченні вродженого імунітету та імунного захисту від алергенів, вірусів, бактерій і грибків [394], у видаленні апоптотичних клітин (еферозитоз) [393] та усуненні запалення. В експерименті на щурах за відсутності у геномі СБД розвивалося хронічне запалення та емфізема легень [448].

Роль СБД при ХОЗЛ активно вивчається. Проте результати проведених досліджень щодо його зв'язку з курінням, із тяжкістю ХОЗЛ, із функціональними показниками зовнішнього дихання є суперечливими [287, 394].

Робіт щодо вивчення рівня СБД залежно від нутрітивного статусу немає, проте у дослідженні ECLIPSE була встановлена слабка кореляція між рівнем СБД у сироватці крові та ІМТ [394].

Аналіз результатів наших досліджень вмісту СБД у сироватці крові показав вірогідне зростання його рівня в усіх групах хворих на ХОЗЛ незалежно від нутрітивного статусу пацієнта. Максимальні показники СБД спостерігались у хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла та з нормальною масою тіла. При ХОЗЛ із супутнім ожирінням виявлений мінімальний рівень СБД, який був вірогідно нижчим від такого у пацієнтів із нормальною масою тіла в 1,24 раза, а порівняно з пацієнтами з дефіцитом маси тіла – в 1,54 раза. Водночас його вміст у сироватці крові був вищий, ніж у практично здорових осіб у 2,6 раза ($p < 0,001$).

При проведенні кореляційного аналізу у хворих на ХОЗЛ встановлена прямопропорційна залежність середньої сили між концентрацією СБД у сироватці крові та кількістю пачко-років. Водночас рівень СБД негативно корелював з показниками біоімпедансного аналізу (індексом маси тіла, відсотком жиру, м'язовою масою, рівнем вісцерального жиру). Встановлена також оберненопропорційна залежність між вмістом СБД у сироватці крові та показниками функції зовнішнього дихання ($ОФВ_1$ та $ОФВ_1/ФЖЄЛ$). Слід відзначити наявність позитивного кореляційного зв'язку середньої сили між рівнем СБД та індексом BODE у хворих на ХОЗЛ із супутнім ожирінням.

Результати проведених досліджень свідчать, що підвищення рівня СБД у сироватці крові може бути наслідком тютюнокуріння, виникнення захворювання, а також слугувати критерієм загострення хвороби. Можна також стверджувати, що рівень СБД при ХОЗЛ залежить від нутрітивного статусу хворого. Встановлення прямопропорційної залежності рівня СБД у сироватці крові від тяжкості перебігу захворювання, що визначається шляхом підрахунку інтегрального індексу BODE, зумовлює важливість удосконалення зазначеного показника шляхом його коригування з урахуванням показників біоімпедансометрії.

Отримані нами результати досліджень щодо суттєвого зростання вмісту СБД у сироватці крові під час загострення ХОЗЛ підтверджують дані, які описані у дослідженнях, проведених в останні роки. Науковці намагалися встановити взаємозв'язки із клінічними показниками ХОЗЛ, а саме з віком, тяжкістю перебігу хвороби, виникненням загострень, показниками спірометрії, прогнозом захворювання, якістю життя пацієнтів [171, 176, 266, 287, 393, 394].

У великомасштабному дослідженні ECLIPSE, в якому було обстежено 1888 хворих на ХОЗЛ, 296 осіб, які курять і 201 особа, яка не курить, підвищений вміст СБД у сироватці крові не залежав від тяжкості хвороби та наявності емфіземи легень. При цьому підкреслюється, що зазначений показник є предиктором частоти загострень ХОЗЛ [167].

У двох дослідженнях [358, 415] був встановлений низький рівень СБД або його відсутність за наявності ожиріння та негативна кореляція між рівнем СБД та ІМТ.

T.A. Shakoori et al. продемонстрували, що підвищений рівень СБД асоціювався із ОФВ₁/ФЖЄЛ, форсованою об'ємною швидкістю видиху між 25% та 75% від ФЖЄЛ [393].

У пілотному дослідженні Don D. Sin збільшення вмісту СБД у сироватці крові негативно корелювало з ОФВ₁ та якістю життя пацієнтів [176].

Chun-Rong Ju et al. [287] при проведенні регресійного аналізу встановили обернено пропорційну кореляцію між рівнем СБД у сироватці крові і ОФВ₁ та вірогідний позитивний кореляційний зв'язок його з індексом BODE.

Механізми проникнення СБД у кровотік на сьогодні чітко не встановлені. Передбачається, що при запаленні відбувається підвищення проникливості судин легень, що може призводити до альвеолярно-судинного витоку СБД [183].

При пошкодженні епітеліальних секреторних клітин внаслідок запалення відбувається вихід із них СБД в альвеоли і в альвеолярні судини.

Відомо, що СБД не настільки тісно зв'язаний із сурфактантними ліпідами, як інші сурфактантні білки, і легко може досягати периферичного кровотоку і спричиняти істотніше (у порівнянні із сурфактантним білком А) збільшення рівня його у сироватці крові, незважаючи на вищі рівні останнього в бронхоальвеолярному лаважі [393, 416].

За наявності активного запального процесу високий рівень СБД у сироватці крові може бути пов'язаний із зменшенням швидкості виведення його з циркуляції [266].

Результати окремих досліджень показали, що рівень СБД у сироватці крові є маркером захворювання легень у людей [266]. Останнім часом вивчається можливість використання даного показника як специфічного для ураження респіраторної системи при ХОЗЛ.

Отже, враховуючи, що ХОЗЛ на сьогодні розглядається як «хронічний системний запальний синдром», а СБД продукується в основному клітинами легеневої тканини (пневмоцити II типу та клітини Клара), підвищення рівня СБД у сироватці крові може слугувати діагностичним маркером захворювання.

Одним із універсальних механізмів виникнення багатьох захворювань є ендотеліальна дисфункція, причинами якої можуть бути оксидативний стрес, вплив цитокінів, ішемія/гіпоксія тканин, вікові зміни, дисліпопротеїнемія, ендогенні та екзогенні інтоксикації [138, 173, 455].

Останнім часом обговорюється питання розвитку ендотеліальної дисфункції у легневих судинах за розвитку легеневої артеріальної гіпертензії [353] та у хворих на ХОЗЛ [19, 104], оскільки йому притаманні хронічна гіпоксія, оксидативний стрес та хронічне запалення. Відомо, що при хронічному запаленні та гіпоксії спостерігається пошкодження ендотелію та зниження продукції ендогенних релаксуючих факторів (простагландину, простацикліну та NO) [41]. Встановлено, що у хворих на ХОЗЛ на функціональний стан ендотелію істотно впливає тяжкість бронхіальної обструкції. Надалі продовжують вивчати роль потенційних біологічних

факторів, що лежать в основі зв'язку між ХОЗЛ та ендотелієм, оскільки даних для остаточних висновків не вистачає [196].

У зв'язку з цим нами вивчені маркери функціонального стану ендотелію (стабільні метаболіти монооксиду нітрогену, ET-1, кількість циркулюючих у крові злуцених ендотеліоцитів, вміст sVCAM-1) у хворих на ХОЗЛ залежно від індексу маси тіла. Встановлено, що перебіг ХОЗЛ у хворих з різним індексом маси тіла характеризується розвитком ендотеліальної дисфункції, найбільш вираженої у хворих на ХОЗЛ із ожирінням, що проявляється найістотнішим підвищенням рівня ET-1, sVCAM у сироватці крові та кількості циркулюючих злуцених ендотеліоцитів за максимального зменшення вмісту метаболітів монооксиду нітрогену (нітритів/нітратів) у крові.

Отримані дані підтверджуються дослідженнями Н.А. Козубової, яка встановила, що при середньотяжкому та тяжкому перебігу ХОЗЛ концентрація ендотеліну-1 є вірогідно вищою, ніж у контролі [24]. Що стосується вивчення рівня ET-1 залежно від нутритивного статусу, у доступній літературі подібних даних не виявлено, однак деякі автори вказують, що ендотеліальна дисфункція може підсилюватися за наявності ожиріння [173].

Однією із форм ендотеліальної дисфункції є адгезивна, яка проявляється гіперекспресією ендотеліальних молекул адгезії. У дослідженні О.В. Жили та ін. у хворих на ХОЗЛ виявлені зміни експресії молекул адгезії на циркулюючих нейтрофілах і на ендотеліальних клітинах (sICAM, sVCAM), які пояснюються як прояви ендотеліальної дисфункції системного характеру [71].

Відомо, що жирова тканина, особливо вісцеральний жир, є джерелом продукції різних біологічно-активних речовин, зокрема адипокінів, які призводять до розвитку системного запалення, що, в свою чергу, є причиною пошкодження ендотелію та розвитку ендотеліальної дисфункції [173]. Тому, напевно, за наявності системного запалення, яке обумовлено ХОЗЛ та ожирінням, відбувається більш виражене пошкодження ендотелію.

Вагомим чинником порушень функціонального стану ендотелію у хворих на ХОЗЛ є наявність системного запалення, одним із маркерів якого є

вміст СРБ у сироватці крові, збільшення якого спостерігається в усіх групах хворих на ХОЗЛ незалежно від нутритивного статусу.

Системне запалення, яке розвивається при ХОЗЛ, може бути пусковим механізмом розвитку ендотеліальної дисфункції та критерієм її тяжкості. Повідомляється про аномалії у функціонуванні ендотелію судин у хворих на ХОЗЛ, що спричиняє підтримку взаємозв'язку між ХОЗЛ і серцево-судинними захворюваннями [19].

Декілька досліджень в різних популяціях продемонстрували, що незначне підвищення плазмового СРБ є надійним предиктором майбутніх серцево-судинних подій [264, 455].

C.F. Clarenbach et al. [196] встановлений негативний взаємозв'язок між рівнем СРБ та вазодилатацією, що підтверджує, як і ряд інших досліджень, вплив системного запалення на функціональний стан ендотелію [197].

Встановлено, що наслідком загострення ХОЗЛ може бути виникнення мікротромбозу легеневих судин, зумовленого активуванням тромбоцитів і гіперкоагуляцією крові [36, 227]. Передбачається, що з порушеннями в системі гемостазу пов'язана частота розвитку пневмосклерозу і хронічного синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові у хворих на ХОЗЛ [63]. Важливу роль у патофізіології ХОЗЛ відіграють структурні та метаболічні зміни в еритроцитах. Участь еритроцитів у патогенезі порушень прохідності бронхів пов'язують з їх важливою роллю в газообміні [13, 371, 376].

Відзначається висока розповсюдженість різних протромбогенних порушень згортальної та протизгортальної систем крові при ожирінні та метаболічному синдромі. При цьому порушення гемостазу виявлені вже при проведенні таких «скринінгових» тестів, як визначення активованого парціального тромбoplastинового часу, міжнародного нормалізованого співвідношення і концентрації фібриногену в плазмі крові. Отримані дані про позитивну асоціацію вираженості окремих виявлених порушень гемостазу з антропометричними і біохімічними показниками вісцерального ожиріння і метаболічного синдрому, параметрами ліпідного і вуглеводного обміну [94].

На теперішній час досить актуальною є проблема порушень мікроциркуляції. Відомо, що основою тканинного гомеостазу є транскапілярний обмін, який відбувається у мікроциркуляторному руслі. На різні ланки мікроциркуляції можуть впливати клітини крові, у тому числі еритроцити, втрата якими здатності до деформування зумовлює їх руйнування з вивільненням аденозиндифосфату і факторів гемокоагуляції та виникнення порушень перфузії найдрібніших капілярів. Важливими є не тільки механічне припинення кровотоку в мікроциркуляторному руслі, але й травматизація стінок капілярів, що супроводжується їх набряком з підвищенням проникності. До ішемії тканин, пов'язаної з істотними порушеннями мікроциркуляції, може також призводити мікроемболізація різних ділянок судинного русла [14].

Водночас літературні дані щодо досліджень особливостей гемокоагуляційної ланки гомеостазу, фібринолітичної активності плазми крові та морфо-функціональних особливостей еритроцитів у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ожирінням різнонаправлені та фрагментарні, що зумовило необхідність вивчення цього аспекту проблеми патогенезу зазначеної поєднаної патології.

У зв'язку з цим, завданням роботи стало дослідити зміни загального коагуляційного потенціалу крові, вмісту ІАП-1 у плазмі крові, фібринолітичної активності плазми крові та морфо-функціональних властивостей еритроцитів у хворих на ХОЗЛ, поєднане з ожирінням різного ступеня тяжкості.

Аналіз результатів проведених досліджень свідчить, що 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, зменшенням активності

антитромбіну III та фактора XIII згортання крові на тлі підвищення вмісту у плазмі крові фібриногену та інгібітора активатора плазміногену-1, збільшення відсотка адгезивних тромбоцитів та індексу спонтанної агрегації тромбоцитів. Водночас спостерігалось зменшення потенційної активності плазміногену, Хагеманзалежного фібринолізу (підтверджувалось подовженням час лізису еуглобулінового згустка), ферментативної фібринолітичної активності плазми крові на тлі активації неферментативного фібринолізу, підвищення активності швидкодіючих та повільнодіючих 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/м² вірогідно зменшувалася і сумарна фібринолітична активність крові.

Відомо, що фібринолітична система складається з широкого спектра протеолітичних ферментів, які беруть участь в багатьох фізіологічних і патофізіологічних процесах, зокрема в підтриманні гемостатичної рівноваги, ремоделюванні тканин, розростанні пухлин, в ангиогенезі та репродукції. Основним ферментом системи активатора плазміногену є плазмін, який спричиняє деградацію фібрину з утворенням розчинних продуктів його розпаду [235].

Система активації плазміногену і плазмін відіграють подвійну роль у розвитку БА, ХОЗЛ та інтерстиціальних уражень легень. У той час як плазмін-опосередкований фібриноліз у дихальних шляхах є сприятливим, інтерстиціальний плазмін призводить до дисфункції легенів через його прозапальну активність та участь у ремоделюванні тканин [388]. Встановлено також, що у хворих на ХОЗЛ під час загострення спостерігається помірне зростання неферментативного фібринолізу за зниження ферментативної фібринолітичної активності плазми крові [23].

Тромбоемболічні ускладнення, які є безпосередньою причиною смерті при серцево-судинних захворювань, частіше виникають у хворих на ожиріння, що супроводжується активацією процесів гемокоагуляції на тлі пригнічення

фібринолізу. При цьому спостерігаються такі порушення згортання крові: підвищена концентрація і активність факторів згортання крові, збільшення агрегації тромбоцитів, гіперфібриногенемія. У випадку гіперкоагуляції процес фібринолізу зумовлює тяжкість клінічних симптомів розладів гемостазу. Аналіз наявної літератури показує, що у пацієнтів з ожирінням виявляється залежність пригнічення фібринолізу від високої концентрації інгібітора активатора плазміногену [349].

За нашими даними, розлади фібринолітичної системи крові у хворих на ХОЗЛ, поєднане із ожирінням, є найістотнішими за III-го його ступеня і, ймовірно, пов'язані з гіперкоагуляцією крові як результатом внутрішньосудинного компенсаторного механізму. А високий рівень швидко- та повільнодіючих інгібіторів плазміну є не тільки результатом їх вивільнення з тромбоцитів впродовж процесів мікротромбозу, а й наслідком їх продукції вісцеральною жировою тканиною. Адипокіни, які виділяються адипоцитами, стимулюють утворення антиплазмінів у печінці. З іншого боку, інгібітори плазміну, як проангіогенні фактори, сприяють збільшенню проліферації адипоцитів, що може підтримуватися, зокрема, α_2 -антиплазміном - основним фізіологічним інгібітором плазміну, який створює комплекси з плазміном у співвідношенні 1:1. Синтез цього чинника відбувається в печінці, а також і в нирках [349, 403].

Встановлене нами підвищення активності швидко- і повільнодіючих антиплазмінів та вмісту ІАП-1, особливо за III-го ступеня ожиріння, можна розглядати як один із засобів пригнічення фібринолізу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане з ожирінням.

Відомо, що ІАП-1 у фізіологічних умовах є важливим фактором регуляції фібринолізу, який синтезується як ендотеліальними клітинами, так і мегакаріоцитами. Встановлений підвищений рівень ІАП-1 у хворих з ожирінням, на думку M. Michalska et al. [349], є не тільки наслідком вивільнення його з тромбоцитів при мікротромбозі, але й результатом його продукції вісцеральною жировою тканиною. Вважається, що ІАП-1 бере

участь у ремоделюванні тканини під час розвитку ожиріння [318]. Як медіатор запалення, ІАП-1 може відігравати певну роль у патогенезі ХОЗЛ [359].

Отже, виявлені при поєднаному перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та ожиріння зміни показників гемокоагуляції та фібринолізу свідчать про наявність синдрому гіперкоагуляції крові, що підтверджувалося підсиленням прокоагулянтної активності на тлі зменшення протикоагулянтної здатності плазми крові.

Одним із чинників, що призводить до поглиблення мікроциркуляторних порушень при хронічному обструктивному захворюванні легень, можуть бути 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 була найбільшою при поєднанні ХОЗЛ та ожиріння (особливо за його III-го ступеня).

Зменшення ІДЕ свідчить про збільшення ригідності еритроцитів, внаслідок чого знижується щільність їх прилягання до стінок судин, сповільнюється пересування еритроцитів у кровоносному руслі, погіршується перфузія газів у тканинах і підсилюється гіпоксія. Водночас виникають передумови для утворення мікротромбів та еритроцитарних агрегатів, які спричиняють порушення периферичного кровотоку. Відомо, що до перебудови ліпідного матриксу та зниження метаболічної активності еритроцитів призводить інтенсифікація процесів пероксидного окислення ліпідів [14, 347].

Отже, зважаючи на важливу роль еритроцитів у процесах газообміну в легенях, можна передбачити, що структурні та метаболічні зміни в них відіграють важливу роль у патогенезі порушень прохідності бронхів при ХОЗЛ [371, 376]. Порушення стану системи гемостазу та морфо-функціональних властивостей еритроцитів можуть спричинити виникнення «блоку» мікроциркуляції, депонування та секвестрацію крові і підсилення

внаслідок цього тканинної гіпоксії у хворих на ХОЗЛ, особливо за наявності супутнього ожиріння, при якому зазначені вище зміни були найістотнішими.

Одним із перспективних підходів до розшифровки механізмів різнонаправленого впливу надмірної маси тіла на стан пацієнтів є дослідження поліморфних генетичних маркерів, асоційованих з ожирінням [312, 338, 370].

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 спектра крові, адипокінового профілю, системного запалення та функціонального стану ендотелію при ХОЗЛ, поєднаному з ожирінням, залежно від аллельних варіантів гена ADRB2 (C79G).

Встановлено, що при гетерозиготному генотипі CG за геном ADRB2 (C79G) наявність супутнього ожиріння у хворих на ХОЗЛ характеризується вищою м'язовою масою тіла в порівнянні з відповідним показником у хворих на ХОЗЛ без ожиріння, що супроводжується вищими показниками функції зовнішнього дихання (ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЄЛ, ОФВ₁/ОФВ₆).

При гомозиготному генотипі GG за геном ADRB2 (C79G) більша м'язова маса у хворих на ХОЗЛ із ожирінням порівняно з такою при ХОЗЛ без ожиріння не супроводжувалася вірогідними відмінностями ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЄЛ, ОФВ₁/ОФВ₆.

При гомозиготному генотипі CC за геном ADRB2 (C79G) у хворих на ХОЗЛ із ожирінням встановлені вищі показники функції зовнішнього дихання порівняно з пацієнтами з нормальним індексом маси тіла за одночасної відсутності достовірних відмінностей величини м'язової маси. Можна передбачати, що краща ФЗД у цих хворих залежить не від цього важливого предиктора, а від інших чинників, які потребують подальшого дослідження.

Відомо, що хворі на ожиріння характеризуються комбінованим збільшенням як жирової так і нежирової маси [320]. Це спостереження є важливим з огляду на те, що м'язова маса - кращий предиктор виживання хворих на ХОЗЛ, ніж ІМТ [156,158,323].

Хоча численні дослідження на теперішній час ще не довели такого причинного зв'язку, існує чітка біологічна основа взаємозв'язку між м'язовою масою і виживанням хворих на ХОЗЛ. Зокрема, м'язова маса є великим резервуаром есенціальних амінокислот, необхідних для регенерації тканин [341]. Кращий розвиток м'язової маси також асоціюється з більшою м'язовою силою як додатковим предиктором зменшення смертності при ХОЗЛ [374]. Толерантність до фізичного навантаження є важливим предиктором виживання при численних хронічних захворюваннях [231], у т.ч. при ХОЗЛ [119].

З огляду на це заслуговує на увагу робота, присвячена вивченню одного з можливих механізмів впливу ожиріння на перебіг ХОЗЛ, що полягає в урівноваженні впливу ХОЗЛ на гіперінфляцію [179] як важливий прогностичний чинник при ХОЗЛ [281]. Прикінцево, показовим є той факт, що тривале зниження $ОФВ_1$ може сповільнюватися за збільшення індексу маси тіла у хворих на ХОЗЛ [214].

Водночас перед тим, як рекомендувати хворим на ХОЗЛ збільшити індекс маси тіла задля покращання виживання, важливим є розуміння який компартмент тіла визначає позитивний взаємозв'язок між високим індексом маси тіла і покращанням виживання. На основі результатів нашого дослідження можна передбачити, що кращою терапевтичною стратегією при ХОЗЛ є збільшення м'язової маси, яке, можливо й обумовлює відомий із літератури так званий «парадокс ожиріння» у хворих із зазначеною патологією [169].

Хоча біоімпедансометрія, на відміну від денситометрії, не є досить чутливим методом для визначення кісткової маси, варто відзначити вірогідні відмінності даного показника між пацієнтами з ХОЗЛ, яке перебігає на тлі ожиріння, та пацієнтами з ХОЗЛ і нормальним індексом маси тіла теж тільки за наявності генотипів CG та GG.

Деякими дослідниками вважається, що ожиріння часто має захисний ефект щодо остеопорозу. Зокрема, R.M. Berg et al. [364] показали, що всі

антропометричні показники, у т.ч. індекс маси тіла та окружність талії, а також абдомінальна жирова тканина позитивно асоціюють із жорсткістю кістки в загальній популяції. Зменшення ж відсотка води в організмі хворих на ХОЗЛ із ожирінням за генотипів CG і GG у порівнянні з відповідними показниками у пацієнтів без ожиріння, ймовірно, відбувається теж внаслідок відносного збільшення сухої м'язової маси.

Встановлено, що вірогідними є тільки 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 GG генотипу цей показник був найвищим. Отримані дані можуть свідчити, що при ХОЗЛ з ожирінням за наявності GG генотипу гіршою є суб'єктивна оцінка хворим перебігу захворювання.

При гомозиготному генотипі CC та гетерозиготному генотипі CG за геном ADRB2 (C79G) відзначаються вірогідно менші показники індексу BODE у хворих із супутнім ожирінням, що підтверджує легший перебіг хвороби та кращий прогноз у порівнянні з ХОЗЛ без ожиріння за наявності зазначених генотипів. За гомозиготного генотипу GG тяжкість перебігу захворювання (за індексом BODE) не залежить від наявності супровідного ожиріння.

Аналіз кореляційних зв'язків окремих показників біоімпедансометрії та функції зовнішнього дихання залежно від поліморфізму гена ADRB2 (C79G) показав наявність сильного позитивного кореляційного зв'язку між ІМТ та ОФВ₁ за генотипу GG у хворих на ХОЗЛ без ожиріння. Отже, в даному випадку важливим є уникнення втрати маси тіла для збереження нормальної функції легень.

Встановлено, що тільки за наявності генотипу CG гена ADRB2 (rs 1042714) у хворих на ХОЗЛ із ожирінням спостерігалися істотніші, ніж за відсутності ожиріння, порушення вуглеводного обміну і ліпідного спектра крові, що супроводжувалися вищими рівнями загального холестерину, тригліцеролів, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, НbA1c, інсуліну натще, індексу HOMA-IR на тлі нижчого індексу QUICKI та індексу Caro. За генотипів CC та GG

відмінності змін зазначених показників між групами хворих на ХОЗЛ з ожирінням та без ожиріння були недостовірними.

Зазначені результати досліджень є ще одним підтвердженням важливої ролі генотипу CG гена ADRB2 (rs 1042714) у виникненні ожиріння на тлі вже існуючого хронічного обструктивного захворювання легень.

З'ясовано, що максимальні вірогідні відмінності вмісту адипокінів у сироватці крові між групами хворих на ХОЗЛ із супутнім ожирінням, у яких вищими були рівні лептину та резистину, та пацієнтів із ХОЗЛ без ожиріння, у яких вищим був рівень адипонектину, асоційовані з генотипом CG гена ADRB2 (C79G). При цьому відсутніми були достовірні відмінності вмісту адипонектину між зазначеними групами за наявності генотипів CC та GG гена ADRB2 (C79G). Концентрація $Zn\alpha_2$ -ГП була вірогідно меншою в групі хворих на ХОЗЛ із супутнім ожирінням при всіх алельних варіантах гена ADRB2 (C79G).

Оскільки зменшення вмісту адипонектину в сироватці крові асоційоване з підвищенням захворюваності та смертності при бронхіальній астмі, хронічному обструктивному захворюванні легень та при гострих ураженнях легень іншого генезу [293], отримані нами дані можуть свідчити про необхідність більш уважного ставлення до хворих на ХОЗЛ із ожирінням за наявності у них поєднання генотипу CG гена ADRB2 (C79G) зі зниженим рівнем адипонектину, зважаючи на підвищений ризик несприятливих подій.

Концентрація ET-1 та вміст sVCAM-1 були достовірно вищими при ХОЗЛ із ожирінням тільки за генотипу CG. Кількість циркулюючих злущених ендотеліоцитів у зазначеній групі хворих виявилась більшою на тлі вірогідно нижчого рівня нітритів/нітратів за наявності генотипів CC та CG гена ADRB2 (C79G).

Водночас при гетерозиготному генотипі CG гена ADRB2 (C79G) у хворих на ХОЗЛ із ожирінням був вірогідно вищим рівень С-реактивного білка у порівнянні з пацієнтами без ожиріння.

У хворих на ХОЗЛ із ожирінням заслуговує на увагу наявність вірогідних зворотніх кореляційних залежностей між рівнем нітритів/нітратів та вмістом ФНПа і концентрацією С-реактивного білка в сироватці крові. Спостерігаються позитивні кореляції СРБ зі шкалою задишки та індексом BODE - за наявності генотипів CC і CG, а також прямий кореляційний зв'язок у парі СРБ-САТ і негативний кореляційний зв'язок у парі СРБ - тест з 6-хвилинною ходьбою – за генотипу CG.

Виявлені кореляційні залежності між показниками системного запалення, ендотеліальної дисфункції та тяжкості ХОЗЛ на тлі ожиріння за наявності гетерозиготного генотипу CG гена ADRB2 (C79G) свідчать про необхідність урахування взаємного впливу зазначених ланок патогенезу захворювання у прогнозуванні його перебігу та виборі тактики лікування.

Сучасна стратегія лікування хвороб органів дихання полягає у максимальному використанні інгаляційних форм лікарських засобів [52, 64].

Успіх лікування бронхообструктивних захворювань легень, зокрема ХОЗЛ, залежить не тільки від вірного вибору базового лікування, але й від пристрою для небулайзерної терапії, завдяки якому у дихальні шляхи потрапляють медикаменти. Тому важливим компонентом успішної терапії є оптимізація роботи зазначених пристроїв [126].

На сьогодні надходження лікарських препаратів через небулайзер займає одне із основних місць у сучасній інгаляційній терапії хворих на хронічні захворювання органів дихання, особливо за наявності загострення [64, 465].

Ефективність продукції аерозолю, його властивостей і доставка у дихальні шляхи залежить від типу небулайзера, особливостей його конструкції, поєднання компресора – небулайзера та ін. Проте традиційні небулайзери мають такі недоліки: тривалість інгаляції, відносно невисока легенева депозиція препаратів, можлива контамінація пристрою при невірному обслуговуванні [64].

Серед нових технічних рішень в області небулайзерних технологій можна відзначити подальший розвиток традиційних струменевих небулайзерів. З'явилися нові рішення в класі адаптивних пристроїв доставки, зокрема дозиметричні небулайзери, принциповою відмінністю яких є адаптація продукції і вивільнення аерозолу із дихальним патерном хворого [344]. Ці небулайзери управляються електронікою і прилаштовуються до ритму дихання хворого. Вони генерують аерозоль строго у фазу вдиху завдяки спеціальному клапану, який управляється електронним датчиком. Це збільшує ефективність доставки ліків, особливо до периферичних бронхів, що є важливим для хворих на ХОЗЛ. Але недоліком таких пристроїв є тривала інгаляція та висока вартість [64,194].

Тому нами запропонований модифікований спосіб небулайзерної терапії, який полягає в індивідуальному режимі інгаляції як елементу дихальної гімнастики залежно від даних спірометрії, при застосуванні якого у хворих на ХОЗЛ спостерігалися швидший регрес клінічної симптоматики (зменшення кашлю, об'єму виділеного харкотиння, покращання її відходження, позитивна динаміка аускультативної картини в легенях) на 1-2 дні у порівнянні з контрольною групою. Це супроводжувалося істотнішим зростанням $ОФВ_1$, толерантності хворих до фізичного навантаження на тлі зменшення рівня С-реактивного білка, кількості балів за опитувальником САТ та індексу BODE в кінці курсу лікування.

За останніми рекомендаціями GOLD та уніфікованим протоколом, САТ-тест може використовуватися для оцінки якості життя пацієнтів із ХОЗЛ, оскільки доведено, що він корелює із більш складними та громіздкими тестами [52, 254, 198].

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

ефективність терапії загострення ХОЗЛ, зменшити тривалість інгаляції, дозування ліків та мати економічну вигоду для пацієнта.

В останні роки все більше уваги приділяється персоніфікованій терапії ХОЗЛ, яка базується як на виділенні фенотипів захворювання, так і на застосуванні генетичних і фармакогенетичних маркерів [11, 111, 172, 271, 396], проте питання індивідуалізації лікування на основі комплексного використання клінічних даних, результатів інструментального, лабораторного обстеження, а також генетичного тестування висвітлені недостатньо та потребують подальших досліджень.

Отже, наступним етапом роботи була оцінка ефективності базисної інгаляційної терапії пролонгованими β_2 -агоністами із 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 нами встановлено найбільшу вірогідну відмінність між результатами лікування у носіїв різних генотипів за геном ADRB2 (C79G). Це підтверджується високою частотою генотипу GG (80%), у групі пацієнтів, які відзначали погіршення стану, що вірогідно відрізнялася від такої у групі пацієнтів із позитивною динамікою САТ-тесту, у яких генотип GG взагалі не траплявся. Визначення частоти аллелей С та G за геном ADRB2 (C79G) показало, що аллель G асоційований із відсутністю покращання за шкалою САТ-тесту, тобто підвищує ризик недосягнення очікуваного ефекту в 2,6 рази, тоді як наявність аллеля С асоційована з ефективністю зазначеної терапії. Об'єктивна оцінка результатів лікування за індексом BODE підтвердила асоціацію із зазначеним генотипом.

Отримані дані дозволили прийти до висновку, що наявність генотипу GG за геном ADRB2 (C79G) підвищує ризик недосягнення очікуваного ефекту при застосуванні інгаляційних глюкокортикостероїдів у комбінації з β_2 -агоністами тривалої дії у хворих на ХОЗЛ.

Створені моделі ген-генної взаємодії також вірогідно продемонстрували найбільшу значимість поліморфного варіанту C79G гена ADRB2.

Асоціація генотипу GG за геном ADRB2 (C79G) та генотипу TT за геном MDR1 (C3435T) у хворих на ХОЗЛ при використанні зазначеної схеми терапії спостерігалася частіше у пацієнтів із негативною динамікою індексу BODE.

Обговорюються особливості перебігу ХОЗЛ у хворих з надмірною масою тіла та ожирінням [159, 426, 343]. Показано вплив надмірної маси тіла та ожиріння на швидкість зниження функції легень у хворих із ХОЗЛ [268].

Аналіз залежності ефективності лікування хворих із різними генотипами від індексу маси тіла показав негативну динаміку індексу BODE за наявності генотипу GG за геном ADRB2 (C79G) у хворих на ХОЗЛ із нормальною масою тіла, а також за наявності даного генотипу за іншим поліморфним варіантом гена ADRB2 (A46G) у хворих на ХОЗЛ із надмірною масою тіла. За наявності у хворих на ХОЗЛ ожиріння для жодного з досліджених поліморфних генетичних маркерів вірогідної різниці в показниках індексу BODE не виявлено.

Співставлення динаміки індексу BODE та динаміки САТ-тесту в одного і того ж пацієнта продемонструвало неспівпадіння результатів, особливо за покращання стану в результаті проведеного лікування (тільки 50% пацієнтів з позитивною динамікою індексу BODE відзначали покращання стану за шкалою САТ-тесту).

Отже, аналіз динаміки змін стану хворих на ХОЗЛ за САТ-тестом та індексом BODE при застосуванні комбінованої терапії інгаляційними глюкокортикостероїдами та β_2 -агоністами тривалої дії при визначенні частоти кожного окремого поліморфного маркера в групах із позитивною та негативною динамікою дозволив виявити значущий маркер - ADRB2 (C79G). Позитивна динаміка змін стану хворих при застосуванні комбінованої терапії інгаляційними глюкокортикостероїдами та β_2 -агоністами тривалої дії у осіб з 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 + β_2 -агоністи тривалої дії перед її початком.

Відомі дослідження, присвячені застосуванню фармакогенетичних маркерів для прогнозу ефективності лікування [209, 215, 269, 271]. Нещодавно почали активно вивчати фармакогенетичні аспекти не тільки при БА, але й у хворих на ХОЗЛ. Так, у дослідженні K.F. Rabe et al. [209] показана залежність відповіді терапії β_2 -агоністами пролонгованої дії (сальмотеролу) від ADRB₂ поліморфізму. Встановлено, що за наявності Arg16Arg генотипу пацієнти із ХОЗЛ мали кращі результати щодо загострення, ніж хворі із Arg16Gly або Gly16Gly генотипом. У даному дослідженні кінцевою точкою було виникнення першого загострення, інші показники не вивчалися.

Результати нашого дослідження свідчать про необхідність враховувати увесь комплекс клінічних та анамнестичних даних, а також результати молекулярно-генетичного тестування при прогнозі ефективності лікування певними групами лікарських засобів.

Останніми роками приділяється увага вивченню ролі міді, цинку та заліза в патогенезі ХОЗЛ, оскільки зазначені мікроелементи беруть участь у різних біохімічних реакціях як кофактори, в т.ч. у підтриманні оксидантно-протиоксидантного гомеостазу при різних захворюваннях. Зокрема, цинк міститься в активній зоні супероксиддисмутази - одного з антиоксидантних ензимів, що знаходиться в цитоплазмі еукаріотичних клітин [124, 347]. Проведені попередні дослідження продемонстрували зниження концентрації цинку в сироватці крові хворих на ХОЗЛ залежно від тяжкості його перебігу [10, 85].

Доведена також роль цинку у жировому та вуглеводному обміні [91, 24, 201]. Ожиріння є хронічним захворюванням і як фактор метаболічного синдрому індукує розвиток інсулінорезистентності [9, 66], дисліпідемії та гіпертензії [379]. Ці метаболічні розлади асоціюються із дисбалансом

мікроелементів, зокрема цинку. Встановлена низька концентрація цинку у крові хворих на ожиріння та ЦД [91, 155]. Нечисленні дослідження присвячені вивченню ефективності використання препаратів цинку у хворих на ХОЗЛ [86, 91, 98].

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), оксидантно-протиоксидантного дисбалансу, що супроводжується зростанням активності супероксиддисмутази і каталази та зниженням рівня малонового альдегіду, активності глутатіонпероксидази і глутатіон-S-трансферази в крові.

Експериментальні дослідження продемонстрували антиоксидантні властивості цинку [124] і спричинення запального процесу в легенях за інгаляції діоксину нітрогену на тлі дефіциту цинку [93, 201]. Цинк може функціонувати як сайт-специфічний антиоксидант за двома механізмами. По-перше, цей мікроелемент конкурує з іонами заліза та міді за зв'язування з рецепторами клітинних мембран, а деякі білки, витісняючи ці редокс-активні метали, роблять їх більш доступними для зв'язування феритином і металотіонеїном відповідно. По-друге, цинк може зв'язуватись із сульфгідрильними групами білків, які захищають його від окислення. Отже, цинк опосередковано може захистити специфічні молекули від оксидативного стресу [93, 124, 201].

Антиоксидантні властивості препаратів цинку пов'язані, насамперед, з усуненням дисбалансу антиоксидантної системи крові шляхом суттєвішого підсилення активності СОД після лікування, оскільки відомо, що цинк міститься в активній зоні СОД [124].

Встановлено, що рівень цинку в крові після проведеного курсу лікування вірогідно збільшився тільки у хворих основної групи, досягаючи рівня практично здорових осіб і вірогідно відрізнявся від такого після лікування у хворих контрольної групи. Нормалізація рівня цинку крові, у свою чергу, призводить до зменшення проявів запального процесу, про що свідчить

істотніше, ніж за призначення тільки базисної терапії, зниження рівня С-реактивного білка у крові.

Нами встановлено, що позитивний вплив цинку сульфату на ліпідний обмін у хворих на ХОЗЛ із супутнім ожирінням характеризується зниженням рівня загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності, холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності, індексу атерогенності та зростанням холестерину ліпопротеїнів високої щільності.

Відомо, що цинк відіграє важливу роль у зв'язуванні інсуліну гепатоцитами, в синтезі ліпопротеїнів [124, 203]. За достатнього забезпечення цинком зменшується вміст холестерину в атерогенних фракціях ліпопротеїнів (ліпопротеїнах низької та дуже низької щільності) та зростає його рівень в антиатерогенній фракції ліпопротеїнів — ліпопротеїнах високої щільності [155].

Нещодавні дослідження продемонстрували, що при ХОЗЛ відбувається активація ренін-ангіотензинової системи (РАС) та симпатичної нервової системи, що може негативно впливати на перебіг ХОЗЛ [120, 298]. Відомо, що місцева РАС існує в багатьох тканинах людського організму, зокрема і в легенях, де спостерігається експресія двох підтипів рецепторів до ангіотензину II, тоді як у м'язах відзначається тільки експресія АТ₁ рецепторів [222, 213].

В експерименті показано, що АТ₁ рецептори беруть участь в ефектах АТII, в тому числі у виникненні бронхоспазму. Відомо про певну роль ренін-ангіотензинової системи у патогенезі ХОЗЛ внаслідок індукції прозапальних посередників у легенях. АТII стимулює вивільнення ІЛ-6, ФНПа та моноцитарного хемотаксичного білка-1, активує ядерний фактор каппа β [380]. Доведений імуномодулювальний ефект АТII щодо Т-клітинної відповіді, яка пошкоджує легеневу тканину при ХОЗЛ. РАС також опосередковано стимулює генерацію кисневих радикалів через активацію АТ₁ рецепторів, які ініціюють мітохондріальну дисфункцію і оксидативне пошкодження легеневої тканини [273,380]. Встановлено 5-6-кратне

збільшення співвідношення рецепторів AT_1/AT_2 у ділянках фіброзу бронхіол, що корелювало із зниженням $ОФВ_1$ у хворих на ХОЗЛ. Це підтверджує роль AT_2 у стимулюванні бронхоконстрикції через AT_1 рецептори [380].

Доведена також регуляція продукції адипокінів під впливом AT_2 у жировій тканині шляхом збільшення експресії генів та вивільнення прозапальних цитокінів і лептину за зниження експресії генів та рівня адипонектину в плазмі крові [222].

Встановлено, що активація симпатичної нервової системи та ренін-ангіотензинової системи при ХОЗЛ призводить до потенційно негативних системних ефектів, зокрема на скелетні м'язи [120]. Дисфункція скелетних м'язів добре відома при ХОЗЛ і призводить до зростання захворюваності та смертності цих пацієнтів [120,436].

Проведена нами 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 (порушеною толерантністю до глюкози) показала, що у групі пацієнтів, які отримували терапію із використанням телмісартану, спостерігалось вірогідне зниження маси тіла, відсотка жирової маси, ІМТ, систолічного артеріального тиску, діастолічного артеріального тиску при зростанні м'язової маси, $ОФВ_1$, ФЖЄЛ, толерантності хворих до фізичного навантаження (за тестом з 6-хвилинною ходьбою). Також спостерігалась вірогідна позитивна динаміка САТ-тесту та mMRC.

В експерименті на щурах продемонстровано позитивний вплив ірбесартану на перебіг емфіземи та толерантність до фізичного навантаження. Зростання відстані, подоланої за 6 хвилин у 2,5 рази, може лежати в основі оцінки ефективності блокаторів рецепторів ангіотензину II щодо впливу на тяжкість емфіземи та функцію легень [298]. За результатами Норвезького дослідження щодо застосування телмісартану впродовж 8 тижнів, встановлено істотне зниження АТ у хворих із АГ при його добрій переносимості [28].

В експериментальних та клінічних дослідженнях було продемонстровано, що ІАПФ та БРА запобігають атрофії, збільшують м'язову

масу та покращують функцію скелетних м'язів [320, 409], що може бути одним із механізмів зростання показників ФЗД.

В експерименті на щурах при правошлуночкової серцевій недостатності було показано, що БРА, зокрема ірбесартан, запобігає розвитку атрофії м'язів [120]. Інші експериментальні дослідження показали, що призначення БРА або ІАПФ при ХОЗЛ можуть збільшувати силу чотириголового м'яза [120,333]. Клінічні дослідження підтверджують, що використання блокаторів РАС покращують функцію скелетних м'язів. В одному із досліджень, в якому хворі на ХОЗЛ, які знаходились на реабілітації, отримували інгібітори АПФ або БРА, продемонстровано збільшення м'язової маси порівняно із пацієнтами, які отримували інші препарати [120,333].

Нами встановлено, що у хворих на ХОЗЛ, які отримували у комплексній терапії телмісартан, вірогідно покращились показники функціонального стану ендотелію (знижувалися рівні ендотеліну, sVCAM-1, кількість циркулюючих злущених ендотеліоцитів за збільшення рівня нітритів/нітратів).

Доведено, що блокатори рецепторів ангіотензину II [165, 211, 420], зокрема телмісартан, покращують функціональний стан ендотелію. Телмісартан виявляє унікальний, опосередкований вплив на γ -рецептори активатора проліферації пероксисом (PPAR- γ), на додаток до ефектів препаратів класу блокаторів рецепторів ангіотензину II і покращує внаслідок цього функцію ендотелію через декілька механізмів, у тому числі шляхом пригнічення ангіотензину II через блокаду рецепторів типу 1 та індукцію адипонектину за допомогою PPAR- γ -опосередкованих ефектів [138, 380, 472].

Встановлено також позитивний вплив телмісартану на показники вуглеводного обміну, зокрема знижувалися рівні глюкози крові, глікозильованого гемоглобіну, інсуліну натще та індекс інсулінорезистентності НОМА-IR.

Крім того, телмісартан як частковий агоніст PPAR – гамма рецепторів, стимуляція яких індукує диференціювання пре-адипоцитів, збільшення підшкірного жиру і зниження вісцерального жиру [7], призводить до зниження

маси тіла, покращання чутливості до інсуліну і запобігає розвитку інсулінорезистентності [222, 380].

Нещодавні дослідження показали, що блокада РАС інгібіторами АПФ та/або БРА, зокрема телмісартаном, призводить до зменшення розміру адипоцитів, поліпшення чутливості до інсуліну, зниження рівня лептину [222, 436, 380].

Виявлена позитивна динаміка показників ліпідного спектра крові при використанні у комплексній терапії телмісартану (зниження вмісту загального холестерину, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, тригліцеролів, індексу атерогенності за зростання рівня ХС ЛПВЩ).

В експериментальних дослідженнях встановлено, що БРА підвищують чутливість до інсуліну і поліпшують ліпідний профіль сироватки у хворих із ожирінням [222]. Доведено, що телмісартан позитивно впливає на зміни рівня ліпідів і ліпопротеїнів, що сприяє регресу дисфункції ендотелію і спричиняє гальмування атерогенезу [57].

Аналіз показників системного запалення показав, що при використанні у комплексній терапії телмісартану спостерігалось зниження рівня СРБ та ФНПа, лептину в сироватці крові. Протизапальна активність телмісартану пов'язана не тільки з блокадою АТ II рецепторів, але й, можливо, з його впливом на PPAR- γ рецептори [115].

Статини (інгібітори ГМГ- КоА-редуктази), які використовуються для профілактики і лікування серцево-судинної патології, завдяки експериментальним і клінічним дослідженням, крім впливу на ліпідний спектр крові, наділені також плеiotропними ефектами [206]. Для аторвастатину доведені наявність впливу на ендотеліальну функцію (збільшує синтез NO і опосередковану NO ендотелійзалежну вазодилатацію), а також протизапальний (знижує концентрацію СРБ, секрецію ІЛ-6 і ФНП- α), антитромбогенний (антиагрегантна, антитромботична і профібринолітична дія), антиішемічний, антиоксидантний, антипроліферативний і цитопротекторний ефекти [409,

471]. За даними деяких авторів [220] статини виявляють імуномодулюючий та антибактеріальний ефекти.

За наявності супровідної 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 S(-) амлодипіну (2,5 мг) чи амлодипіну (5 мг) бесилат 1 раз на добу або комбінований препарат S(-) амлодипіну (2,5 мг) чи амлодипіну (5 мг) та аторвастатину (10 мг) 1 раз на добу.

Аналіз клінічно-лабораторних та інструментальних показників у динаміці показав вірогідне покращання показників спірографії (ОФВ₁ та ФЖЕЛ) та якості життя за САТ-тестом (наприкінці лікування спостерігалось зниження кількості балів у хворих основної групи). Виявлено також зниження рівня ET-1, sVCAM-1, кількості циркулюючих злуцених ендотеліоцитів.

У дослідженні R.P. Young et al. вказано, що навіть при незначному прирості ОФВ₁ статини можуть покращити перебіг ХОЗЛ [471,472, 473]. На сьогодні є достатньо доказів щодо впливу статинів на ендотеліальну дисфункцію [407, 409]. Комбінація статинів із амлодипіном подвоює вплив на функціональний стан ендотелію.

Аналіз показників ліпідного спектра крові виявив виражену позитивну динаміку рівня ХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ІА та ХС ЛПВЩ.

M. John et al. довели, що використання симвастатину у дозі 20 мг впродовж 6 тижнів призводило до зниження рівня ліпідів у хворих на ХОЗЛ [429].

Нами встановлено, що при використанні у комплексній терапії амлодипіну з аторвастатином у хворих на ХОЗЛ із ожирінням у поєднанні з АГ та дисліпідемією спостерігається вірогідне зниження активності системного запалення. В інших дослідженнях показано, що інгібітори НМГ-СоА-редуктази (статини) виявляють істотний імуномодулюючий вплив, знижують системний рівень цитокінів та частоту загострень ХОЗЛ [276, 377].

Можливими протизапальними механізмами, які описані в останніх дослідженнях, є зменшення кількості нейтрофілів, активності Т-клітин та їх диференціації, збільшення апоптозу еозинофілів. Статини регулюють запалення шляхом підвищення фагоцитозу апоптотичних клітин [409].

Отже, застосування телмісартану у комплексному лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім ожирінням у поєднанні з АГ та ЦД 2 (або порушенням толерантності до глюкози) сприяє зниженню маси тіла, відсотка жирової маси тіла, індексу маси тіла із зростанням м'язової маси, покращанню якості життя пацієнтів за САТ-тестом із зростанням толерантності до фізичних навантажень, покращанню функціонального стану ендотелію, вуглеводного обміну та ліпідного спектра крові на тлі зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску та зменшення активності запального процесу.

При використанні в комплексному лікуванні амлодипіну у комбінації з аторвастатином відзначається корекція систолічного та діастолічного артеріального тиску, якості життя пацієнтів за САТ-тестом, поліпшення показників ліпідного спектра крові, істотне зниження СРБ, ФНП- α , лептину та поліпшення толерантності до фізичних навантажень.

Комбінація амлодипіну з аторвастатином особливо показана хворим на ХОЗЛ із ожирінням за наявності супутньої АГ та дисліпідемії.

Застосування зазначених препаратів у комплексній терапії хворих на ХОЗЛ із супутнім ожирінням у поєднанні з АГ, ЦД типу 2 (або ПТГ) та дисліпідемією може бути рекомендованим, оскільки вони усувають не тільки порушення, які розвиваються при супутній патології, але й виявляють позитивний вплив на перебіг основного захворювання.

Останнім часом істотна увага приділяється легеневій реабілітації хворих на ХОЗЛ [254]. Чисельні дослідження продемонстрували ефективність довго- та короткострокових реабілітаційних програм при лікуванні хворих на ХОЗЛ [386, 397], проте не досліджено ефективність їхнього застосування залежно від наявності ожиріння, дефіциту маси тіла або надмірної маси тіла, хоча в

останніх офіційних документах наголошується на виділенні таких хворих і необхідності запровадження індивідуальних програм.

Завданням даного фрагменту роботи стала оцінка ефективності легеневої реабілітації при ХОЗЛ залежно від нутритивного статусу, яку проводили через 6 місяців лікування у 30 хворих з ІМТ 25-29,9 кг/м², у 48 хворих з ІМТ>30 кг/м², у 23 хворих з ІМТ 18,5-24,9 кг/м², у 13 хворих з ІМТ<18,5 кг/м².

Для удосконалення способу оцінки ефективності реабілітаційних програм у хворих на ХОЗЛ пропонується використання модифікованого індексу BODE з урахуванням показників біоімпедансного аналізу.

В офіційному документі ATS/ERS вказується, що легенева реабілітація призводить до зменшення задишки, зростання толерантності до фізичних навантажень та покращання якості життя пацієнтів на ХОЗЛ [118,292]. Отже, індекс BODE та САТ-тест можуть слугувати критеріями оцінки ефективності легеневої реабілітації.

Легенева реабілітація виявилася найефективнішою у хворих на ХОЗЛ із надмірною масою тіла, що підтверджувалося вірогідним зменшенням задишки (за шкалою mMRC), зниженням кількості балів за САТ-тестом та індексу BODE, покращанням ОФВ₁ за збільшення толерантності до фізичного навантаження.

При використанні легеневої реабілітації в комплексній терапії хворих на ХОЗЛ із ожирінням через шість місяців лікування відзначалося зменшення ІМТ і відсотка жирової маси за зростання м'язової маси і зменшення рівня вісцерального жиру. Слід відзначити суттєве зменшення задишки та кількості балів за тестом оцінки ХОЗЛ, а також покращання толерантності до фізичних навантажень і відповідно зменшення кількості балів за індексом BODE. Аналогічними виявилися результати лікування у пацієнтів із нормальною масою тіла.

Застосування легеневої реабілітації у хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла хоча і мало менш виражений позитивний ефект, однак призводило до

вірогідного покращання ІМТ, зменшення задишки, підвищення толерантності до фізичних навантажень і відповідно зниження кількості балів за САТ-тестом та індексом BODE.

Зазначається також, що 20-30% хворих на ХОЗЛ із нормальним ІМТ мають знижену м'язову масу та зростання жирової маси незалежно від тяжкості обструкції [15]. У дослідженні К. Sugawara et al. [218] комбінація нутритивної підтримки та низької інтенсивності фізичних навантажень у хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла призводила до зростання маси тіла та підвищення толерантності до фізичних навантажень.

У рандомізованому контрольованому дослідженні щодо ефективності коротко- та довгострокових реабілітаційних програм у хворих на ХОЗЛ продемонстровано позитивний вплив на якість життя пацієнтів, задишку та толерантність до фізичного навантаження та менший вплив на ФЗД [397].

Звертають на себе увагу зміни модифікованого індексу BODE в динаміці лікування, який, на нашу думку, є найбільш чутливим критерієм оцінки ефективності легеневої реабілітації. Встановлено що зазначений індекс зменшувався через 6 місяців після початку лікування 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).

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, ОФВ₁, тесту із 6-хвилинною ходьбою, та покращанням якості життя за САТ-тестом.

Отже, легенева реабілітація як мультидисциплінарна програма ведення пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень на тлі ожиріння,

нормальної, надмірної маси тіла та її дефіциту, яка розробляється індивідуально для кожного пацієнта, є важливою ланкою покращання функціонального і соціального статусу хворих із зазначеною патологією і полягає в комплексному застосуванні навчання хворих, програм фізичної реабілітації, дихальної гімнастики та лікувального харчування впродовж 6 місяців. Оптимізація навчання пацієнта, програм його фізичної реабілітації, методики дихальної гімнастики та лікувального харчування сприятиме підвищенню ефективності терапевтичних заходів, зменшенню частоти і тяжкості ускладнень.

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 посементарної) у порівнянні з пацієнтами з нормальним індексом маси тіла та дефіцитом маси тіла, що супроводжується вірогідно вищими показниками функції зовнішнього дихання (ПОШ_{вид}, ОФВ₁/ФЖЄЛ, СОШ₂₅₋₇₅, МОШ₂₅, МОШ₅₀, МОШ₇₅, ОФВ₁/ОФВ₆, повільної ЖЄЛ, резервного об'єму вдиху 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- α , трансформуючого фактора росту- β_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 α_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- α_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- α_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 рази, за надмірної маси тіла – в 2,75 рази, за супутнього ожиріння – в 2,6 рази), 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, ОФВ₁ та ОФВ₁/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 злущених ендотеліоцитів - у 1,9 раза та зниженням рівня нітритів/нітратів у 2,5 раза), гіперкоагуляцією крові (підтверджується вкороченням активованого парціального тромбoplastинового 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 ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЄЛ, ОФВ₁/ОФВ₆ 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 (ОФВ₁ 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 β_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- α , 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, ОФВ₁, 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_{вид}, МОШ₂₅, МОШ₅₀ та МОШ₇₅ слід ширше використовувати показники ФЖЄЛ, ОФВ₆ та співвідношення $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЄЛ} < \text{ОФВ}_1/\text{ОФВ}_6$, $\text{ОФВ}_6/\text{ФЖЄЛ} < 100\%$.

2. Дослідження С79G 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- α , трансформуючого фактора росту- β_1 , С-реактивного білка, цинку, сурфактантного білка D та адипоцитокінів (лептину, адипонектину, резистину та $\text{Zn}\alpha_2$ -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 ОФВ₁ більше або рівному 12% необхідно використовувати сальбутамол (1 мл), при прирості ОФВ₁ 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 С79G поліморфізм гена ADRB2, оскільки за наявності GG генотипу можна прогнозувати відсутність відповіді на поєднане застосування інгаляційних глюкокортикостероїдів та β_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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Авдеев С. Н. Фенотипы хронической обструктивной болезни легких: особенности терапии / С. Н. Авдеев // *Consilium medicum*. – 2010. – С.23-24.
2. АС 1704083 G01 N4726724/14 Способ оценки перекисной резистентности эритроцитов / Н. А. Григорович, А. С. Мавричев, Ю. Г. Бычкова [и др.] // *Открытия, изобретения*. - 1989. - № 14. - С. 24.
3. Бабич П.Н. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение третье. Отношение шансов: понятие, вычисление и интерпретация / П. Н. Бабич, А. В.Чубенко, С. Н.Лапач // *Український медичний часопис*. – 2005. – № 2 (46). – С. 113-119.
4. Беловол А.Н. Антигипертензивная терапия у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких / А.Н. Беловол, И.И. Князькова // *Ліки України*. – 2013. - № 9-10 (175-176). С. 52-59.
5. Булдакова И. А. Изменение артериального сосудистого русла при хронической обструктивной болезни легких / И. А. Булдакова, А. А. Григоренко // *Дальневосточный медицинский журнал* – 2011. - № 4. – С. 115-118.
6. Василькова Т. Н. Клинические особенности и патогенетические механизмы прогрессирования хронической обструктивной болезни легких на фоне ожирения / Т. Н. Василькова, А. Н. Антипина, Т. Н.Попова // *Медицинская наука и образование Урала*. – 2008. - № 4. – С. 8-10.
7. Веремеенко К. Н. Протеолиз в норме и при патологии / К. Н. Веремеенко, О. П. Голобородько, А. И. Кизим. – Киев: Здоров'я, 1988. – 200 с.
8. Владимиров Ю. А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю. А. Владимиров, А. И. Арчаков - Москва: Наука, 1972. - 252 с.
9. Власенко М .В. Цукровий діабет і ожиріння – епідемія ХХІ століття:

- сучасний підхід до проблеми / М. В. Власенко, І. В. Семенюк, Г. Г. Слободянюк // Український терапевтичний журнал. – 2011. - № 2. – С. 50-55.
10. Геранюшкина Е.И. Роль дефицита цинка в иммунопатологии хронического бронхита: автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.16 «Патологическая физиология» / Е. И. Геранюшкина. — Саранск, 2005. – 20 с.
 11. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2014 г.); пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. – М.: Российское респираторное общество, 2014. – 92 с.
 12. Дзюблик А.Я. Хроническое обструктивное заболевание легких: современная концепция патогенеза, подходы к терапии / А.Я. Дзюблик, А.А. Мухин, Е.И. Бялик // Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія. – 2007. - № 1. – С. 27-35.
 13. Дудка П. Ф. Гемореологічні й імунні порушення та можливості їх корекції у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / П.Ф. Дудка, Д. В. Добрянський, Р. І. Ільницький // Молодий вчений. - 2014. - № 2(05). - С. 157-160.
 14. Еритроцит при захворюваннях внутрішніх органів: патогенетична роль морфо-функціональних змін, діагностичне та прогностичне значення, шляхи корекції / М.Ю. Коломоєць, М.В. Шаплавський, Г.І.Мардар, Т.Я. Чурсіна; За ред. М.Ю. Коломоєця. – Чернівці: БДМА, 1998. – 240 с.
 15. Эффективность агонистів PPARs глітазонів, фібратів, сартанів та селективних модуляторів у зниженні серцево-судинного ризику при ожирінні / О.Я. Бабак, Г.Д. Фадєєнко, Н.О. Кравченко, Н.В.Ярмиш // Український терапевтичний журнал. – 2012. - № 3-4. – С. 101-110.
 16. Значение полиморфизма гена MDR1, кодирующего гликопротеин Р, для индивидуализации фармакотерапии / Д. А. Сычев, И. В. Игнатьев, Г. В. Раменская [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2005. – № 14 (1). – С. 1-5.

17. Изучение транспортеров лекарственных средств как новая возможность персонализации фармакотерапии / В. Кукес, Д. Сычев, Т. Бруслик [и др.] // Врач. – 2007. – № 5. – С. 2-5.
18. Кароли Н. А. Индекс VODE как неблагоприятный прогностический фактор при хронической обструктивной болезни легких (по результатам проспективного динамического наблюдения) / Н. А. Кароли, А. П. Ребров // Терапевтический архив. – 2007. – № 3. – С. 11-14.
19. Кароли Н. А. Эндотелиальная дисфункция и ее клиническое значение у больных хронической обструктивной болезнью легких / Н.А. Кароли, А. П. Ребров // Клиническая медицина. – 2005. – № 9. – С. 10-16.
20. Качественный анализ кривых поток-объем спирографического исследования / В. П. Сильвестров, С. Н. Семин, В. Ю. Марциновский [и др.] // Терапевтический архив. – 1988. – № 4. – С. 97-102.
21. Кірсанова М. П. Вплив метаболічної терапії на показники антиоксидантного гомеостазу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутньою артеріальною гіпертензією / М. П. Кірсанова, М. І. Товт-Коршинська, О. В. Зимокосова // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина». - 2010. - Вип. 39. - С. 76-79.
22. Кірсанова М. П. Оцінка жирнокислотного спектру ліпідів сироватки крові та мембран еритроцитів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з артеріальною гіпертензією / М. П. Кірсанова, М.І. Товт-Коршинська, Т.С. Брюзгіна // Український пульмонологічний журнал. – 2011. - № 2. – С. 52-54.
23. Коваленко С.В. Активність фібринолітичної та протеолітичної систем крові у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та бронхіальну астму / С. В. Коваленко, А. Е. Дорофєєв // Український пульмонологічний журнал. – 2012. - № 3. – С. 35-37.
24. Козубова Н. А. Вазорегулирующая функция эндотелия у больных хронической обструктивной болезнью легких и возможности ее

- медикаментозной коррекции / Н. А. Козубова, А. Ю. Гичкин, В. Е. Перлей // Вестник современной и клинической медицины. – 2010. – Т. 4, вып. 3. – С. 21-26.
25. Колб В. Г. Клиническая биохимия: Пособие для врачей лаборантов / В. Г. Колб, В. С. Камышников. – Мн.:Беларусь, 1976. – 312 с.
26. Компанієць К. М. Метаболічні порушення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у сполученні з ішемічною хворобою серця / К. М. Компанієць, Л. М. Іванова, Ю. В. Сидоренко // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. - 2014. - Вип. 4. - С. 108-111.
27. Конопкіна Л. І. Рівень маркерів системного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень тяжкого перебігу у залежності від прихильності їх до планової терапії / Л. І. Конопкіна // Проблеми екології та медицини. - 2012. - Т. 16, № 5-6. - С. 15-18.
28. Конти Ф. Телмисартан: высокая антигипертензивная эффективность и отличная переносимость в условиях реальной клинической практики / Ф. Конти, Т. Ризангер, А. Бай // Здоров'я України. – 2010. - № 3. – С. 31-38.
29. Костіна В. М. Корекція лікування та реабілітація хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане з метаболічним синдромом / В. М. Костіна, В. О. Зюзін, Т. М. Зінченко // Наукові праці [Чорноморського державного університету імені Петра Могили комплексу "Києво-Могилянська академія"]. Серія: Екологія. - 2011. - Т. 152, Вип. 140. - С. 72-75.
30. Лазур Я. В. Динаміка цитокінів та маркеру системного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у сполученні з ішемічною хворобою серця та остеопорозом / Я.В. Лазур // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. - 2012. - Вип. 6. - С. 159-165.
31. Лалик И. А. Особенности микронутриентного статуса у больных

- сахарным диабета 2 типа / И. А. Лапик // Альманах клинической медицины. – 2013. – № 29. – С.56-61.
32. Лебедь К. М. Перекисне окислення ліпідів та стан системи антиоксидантного захисту у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом / К.М. Лебедь // Український медичний альманах. - 2013. - Т. 16, № 1. - С. 138-141.
33. Лебедь К. М. Рівні цитокінів та адипокінів крові хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом / К. М. Лебедь // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. - 2012. - Вип. 6. - С. 166-172.
34. Левкович Н. М. Оцінка розповсюдженості поліморфізму С3435Т гена MDR1 у населення України / Н. М. Левкович, Н. Г. Горovenko // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики. – 2010. - № 19. – С. 282-292.
35. Лепявко А. А. Ліпідний профіль крові у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / А. А. Лепявко // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. - 2012. - № 2. - С. 76-78.
36. Лепявко А. А. Стан системи гемостазу в хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / А. А. Лепявко // Медична хімія. - 2012. - Т. 14, № 4. - С. 108-111.
37. Лікування аторвастатином хворих на есенціальну гіпертензію і хронічне обструктивне захворювання легень / В. Коломієць, О. Боброва, Н. Ванханен, В.Подольяка // Вісник наукових досліджень. – 2010. - №4. – С. 10-12.
38. Лоскутова Н. В. Влияние телмисартана на легочную и внутрисердечную гемодинамику у больных хронической обструктивной болезнью легких, осложненной хронический легочным сердцем / Н. В. Лоскутова, И. Г. Меньшикова, М. В. Мальчиц // Дальневосточный медицинский журнал. – 2013. - № 4. – С. 17-20.

39. Лотоцька С. В. Зміни показників пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / С. В. Лотоцька // Медична та клінічна хімія. - 2015. - Т. 17, № 1. - С. 95-99.
40. Маркери системного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / М. І. Гуменюк, В. І. Ігнат'єва, Ю. О. Матвієнко [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. - 2014. - № 3. - С. 33-36.
41. Маркеры системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких / Мамаева М.Г., Демко И.В., Вериго Я.И. [и др.] // Сибирское медицинское образование. – 2014. - № 1. – С.12-19.
42. Международна научна школа "Парадигма". Лято-2015. - Т. 7. Медицина: Сб. науч. тр. / Под ред. А. В. Берлова, Т. Попова и Л. Ф. Чупрова. – Варна: ЦНИИ «Парадигма», 2015 – 420 с.
43. Метод определения активности каталазы / М. А.Королюк, Л. И.Иванова, И. Г.Майорова, В. Е.Токарев // Лабораторное дело. – 1988. - № 1. – С. 16-18.
44. Мещишен И. Ф. Влияние этония на гликолиз в печени крыс / И. Ф. Мещишен // Украинский биохимический журнал - 1982. – Т. 54, №4. - С. 452-454.
45. Мещишен И. Ф. Метод определения активности глутатионтрансферазы в крови / И. Ф. Мещишен // Применение ферментов в медицине. - Симферополь, 1987. - С. 135.
46. Мещишен І. Ф. Метод визначення окислювальної модифікації білків (сироватки) крові / І. Ф. Мещишен // Буковинський медичний вісник. – 1998. – Т. 2, № 1. – С. 156–158.
47. Мещишен І. Ф. Метод визначення загальної антиоксидантної активності плазми (сироватки) крові / І. Ф. Мещишен, В. П. Пішак, В. П. Польовий // Буковинський медичний вісник. – 2007. – Т.11, №3. – С. 165-167.
48. Мещишен И. Ф. Окисление и восстановление глутатиона в органах крыс

- при введении этония / И.Ф. Мещишен, И.В.Петрова // Украинский биохимический журнал. - 1983. - Т.55, № 5. - С. 571-573.
49. Мишина Н. А. Особенности формирования окислительного стресса в эритроцитах крови у больных хронической обструктивной болезнью легких // Аспирантский вестник Поволжья. – 2009. - № 7-8. – С. 42-46.
50. Мищенко В. П. Простой метод определения адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов / В. П. Мищенко, Н. В. Крохмаль, К. А. Надутый // Физиологический журнал. – 1980. – Т. 26, № 2. – С. 282–283.
51. Молекулярно-генетические аспекты различных фенотипов хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы / Л. М. Огородова, Б. А. Черняк, О. В. Козина [и др.] // Пульмонология. – 2013. – Т. 1 – С. 5-11.
52. Наказ МОЗ України від 27.06.2013 № 555 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень». – Київ, 2013. – 146 с.
53. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения / Е.Е. Дубинина, С.О. Бурмистров, Д.А. Ходов, И.Г. Поротов // Вопросы медицинской химии. – 1995. – Т. 41, № 1. – С. 24-26.
54. Орлова Е.Г. Модуляция лептином функциональной активности нейтрофилов и моноцитов периферической крови женщин / Е. Г. Орлова, С. В. Ширшев // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 44-48.
55. Орловский М. А. Аллельный полиморфизм рецептора глюкокортикоидных гормонов NR3C1 (GR): от молекулярной биологии к клинике / М.А. Орловский // Biopolymers and Cell. – 2012. – № 5 (28). – С. 338–351.
56. Орловський В.Ф. Ефективність базисної терапії бронхіальної астми залежно від генотипу за BCL1 поліморфізмом гена глюкокортикоїдного рецептора / В. Ф. Орловський, В. В. Кмит // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. – 2015. – Т.3, № 1. – С. 117-

123.

57. Особливості терапії хворих на хронічні обструктивні захворювання легень та хронічну ішемічну хворобу серця / І.В. Волкова, В.М.Погорелов, С.В. Денисова // Медицина транспорту України. – 2012. - № 4(44). – С. 62-65.
58. Островський М. М. Вплив базової терапії на окремі патогенетичні ланки неколагенезу та локальний імунний захист бронхіального дерева при хронічному обструктивному захворюванні легень / М. М.Островський, І. О. Савеліхіна // Український пульмонологічний журнал. - 2014. - № 2. - С. 73-77.
59. Оценка обеспеченности цинком и селеном больных сахарным диабетом 2 типа, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST / О. С. Терлецкая, Л. В. Квиткова, С. Ф. Зинчук [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. - № 4. – С. 314-320.
60. Перцева Т. О. Рівень α_1 -антитрипсину (ААТ) у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) / Т. О. Перцева, К. Ю. Гашинова, Ю. І. Віклієнко // Медичні перспективи. - 2011. - Т. 16, № 2. - С. 98-104.
61. Перцева Т. О. Сурфактантний білок Д та паління у хворих на ХОЗЛ та здорових осіб / Т.О. Перцева, К.Ю. Гашинова // Український пульмонологічний журнал. – 2012. – № 2. – С. 46-50.
62. Погорелов В. М. Порівняльна антигіпертензивна дія у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень / В. М. Погорелов, В. В. Брек, І. А. Мещерякова // Вісник наукових досліджень. – 2013. - № 2. – С. 13-16.
63. Полунина О. С. Состояние системы гемостаза у больных хронической обструктивной болезнью легких у пожилых / О.С. Полунина, И. А. Михайлова, И.А.Кудрявцева // Фундаментальные исследования. – 2005. – № 2. – С. 32-33.
64. Применение небулайзеров в клинической практике: методическое

пособие для врачей [Текст] / Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина, А. Н. Туманов, М. А. Полянская. – К.: Книга, 2006. – 19 с.

65. Приступа Л. Н. Вс11 поліморфізм гена глюкокортикоїдного рецептора: асоціація з антропометричними та метаболічними показниками / Л. Н. Приступа, В. В. Кмита, О. В. Савченко // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. – 2013. - Т. 1, № 2. – С. 121-130.
66. Приступок О. Метаболічна терапія хворих на цукровий діабет / О. Приступок // Международный эндокринологический журнал. – 2010. - № 6. – С. 6-11.
67. Проблема коморбідних станів у Національній угоді з діагностики та лікування хронічного обструктивного захворювання легень із позиції власного досвіду. Обговорення Наказу № 555 / Ю. М. Мостовой, Л. В. Распутіна, А. О. Довгань, М. В. Овчарук // Буковинський медичний вісник. - 2014. - Т. 18, № 3. - С. 221-226.
68. Распутіна Л. В. Безпечність застосування антигіпертензивних препаратів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та супутню артеріальну гіпертензію / Л. В. Распутіна // Клінічна та експериментальна патологія. - 2013. - Т. 12, № 4. - С. 106-110.
69. Рішко М. В. Ліпідний спектр крові у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з ішемічною хворобою серця / М. В. Рішко, Я. В. Лазур // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Медицина. - 2012. - Вип. 2. - С. 26-28.
70. Розыходжаева Г. А. Взаимосвязь цинк-зависимых биомаркеров нестабильности атеросклеротической бляшки (ММП-9, ТИМП-1) и цинка у пациентов с каротидным атеросклерозом / Г. А. Розыходжаева, З. А. Усманова // Проблемы современной науки и образования. – 2015. – № 2. – С. 97-103.
71. Роль курения в развитии системной вазомоторной дисфункции эндотелия у больных ХОБЛ / О. В. Жила., Н. Л. Шапорова, М. А. Меншутина,

- В. В. Ачкасова // Земский врач. – 2012. - № 15. – С. 67-69.
72. Роль окислительного стресса в прогрессировании атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / Н. Ю. Григорьева, А. Н. Кузнецов, Е. Г. Шарабрин [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2011. - № 2. – С. 69-72.
73. Савченко О. В. BCL1 поліморфізм гена глюкокортикостероїдного рецептора у хворих на ревматоїдний артрит / О. В. Савченко // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. – 2015. – Т. 3, № 2. – С. 271-276.
74. Связь полиморфизма С3435Т гена *MDR1* с эффективностью действия карбамазепинов / М .Г. Аксенова, Е. Ю. Качалин, С. Г. Бурд [и др.] // Медицинская генетика. – 2007. – Т. 6, № 6. – С. 39-40.
75. Солдатченко С. С. Легочная реабилитация: современное состояние проблемы / С. С. Солдатченко, С. Г. Дониц, И. П. Игнатонис // Український пульмонологічний журнал. – 2007. – № 3. – С. 6-11.
76. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови / И. А. Волчегорский, А. Г. Налимов, Б. Г. Яровинский, Р. И. Лифшиц // Вопросы медицинской химии.– 1989. – Т. 35, № 1. - С. 127-131.
77. Сопоставление результатов генотипирования и фенотипирования (маркерный препарат домперидон) гена *MDR1*, кодирующего Р-гликопротеин / Г. В. Раменская, Д. А. Сычев, С. Л. Файнштейн [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2007. – № 2. – С. 38-41.
78. Spirograficheskaya diagnostika narusheniy ventilyatsionnoy funktsii legkikh: posobie dlya vrachey / Ю. М. Перельман, А. Г. Приходько. – Благовещенск, 2009. – 32 с.
79. Сучасні аспекти діагностики і лікування хронічного обструктивного

- захворювання легень у світлі нових міжнародних рекомендацій GOLD / М. О. Кулінич-Міський, М. М. Островський, О. І. Варунків [та ін.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. - 2014. - № 1. - С. 90-96.
80. Терешкевич Г. Т. Розвиток біоетики в Україні (державно-управлінський аспект): дис. ... канд. з держ. упр.: 25.00.02 / Терешкевич Галина Тарасівна. - Львів, 2004. – 250 с.
81. Тиц Н. Энциклопедия клинических лабораторных тестов / Н.Тиц; пер. с англ. под ред. В.В.Меньшикова. – М.: Лабинформ, 1997. – 960 с.
82. Травина О. В. Руководство по биохимическим методам исследования / О. В. Травина. – М.:Медгиз, 1955. – 256 с.
83. Травина Э. В. Характеристика тяжести течения ХОЗЛ у больных с метаболическим синдромом с использованием шкалы BODI / Э. В. Травина, А. А. Хренов // Таврический медико-биологический вестник. – 2010. - Т.13, №3 (51). – С.196-200.
84. Треумова С. І. Хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з метаболічним синдромом / С. І. Треумова, Є. Є. Петров, В. П. Боряк // Вісник проблем біології і медицини. - 2015. - Вип. 1. - С. 33-36.
85. Ухтерова Н. Д. Иммунологические и иммунопатологические факторы развития хронической обструктивной болезни легких в условиях естественного дефицита цинка: автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.16 «Патологическая физиология» / Ухтерова Надежда Дмитриевна; ГОУ ВПО Чуваш. гос. ун-т им. Н.И.Ульянова. – Саранск, 2009. – 22 с.
86. Федорова З. Д. Методы исследования агрегации, вязкости и деформируемости эритроцитов: Метод.рекомендации / З. Д. Федорова, С. С. Бессмельцев, М. А. Котовщикова; Ленинград. НИИ гематол. и переливания крови. – Л., 1989. – 13 с.
87. Фещенко Ю. И. Новая редакция глобальной инициативы по ХОЗЛ / Ю. И. Фещенко // Український пульмонологічний журнал. – 2012. – № 2. – С. 6-8.

88. Фещенко Ю. И. Основы спирометрии и ее особенности при хроническом обструктивном заболевании легких / Ю. И. Фещенко, Л. Я. Яшина, М. А. Полянская // Астма та алергія. – 2012. – № 2. – С. 22-27.
89. Фещенко Ю. И. Хроническое обструктивное заболевание легких – актуальная медико-социальная проблема / Ю.И.Фещенко // Український пульмонологічний журнал. – 2011. - № 2. – С. 6.
90. Фещенко Ю. І. Хронічне обструктивне захворювання легень і супутні депресія та розлади сну / Ю. І. Фещенко, Л. О. Яшина, О. В. Поточняк // Український пульмонологічний журнал. – 2013. - № 3. – С. 33-40.
91. Халангот М.Д. Рівні цинку в плазмі крові хворих на цукровий діабет залежно від території проживання, типу хвороби та наявності виразок стоп: попереднє дослідження / М.Д. Халангот, Н.В. Охріменко, В.А.Ковтун // Ендокринологія. – 2012. – Т.17, №2. – С.16-21.
92. Хронічне обструктивне захворювання легень: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, терапія (проект національної угоди) матеріали зїзду / Ю. І. Фещенко, Л. О. Яшина, О. Я. Дзюблик [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. – 2013. – № 3. Додаток. – С. 7-12.
93. Цинк і наноцинк: властивості, застосування у клінічній практиці / І. С. Чекман, З. Р. Ульберг, А. Д. Руденко // Український медичний часопис. – 2013. - №2(94), III/IV. – С.42-47.
94. Шишкова В. Н. Развитие основных нарушений гемостаза у пациентов с ожирением / В. Н. Шишкова, А. Ю. Ременник, Л. И. Зотова // Кардиология. – 2012. – Т. 52, №2. – С. 59-64.
95. Якість життя у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з ожирінням та нормальною масою тіла / А. І. Францух-Яцола, М. І. Товт-Коршинська, О. С. Блага, М. В. Ростока-Резнікова // Науковий вісник Ужгородського університету: Серія: Медицина. - 2015. – Вип. 1, № 51. – С. 113–115.
96. Ячник А.І. Хронічне обструктивне захворювання легень та ішемічна хвороба серця: паралелі і перехрестя коморбідності / А. І. Ячник,

- A. С. Свінціцький, С. В. Шупер // Український пульмонологічний журнал. - 2014. - №4. - С. 38-42.
97. A functional SNP upstream of the beta-2 adrenergic receptor gene (ADRB2) is associated with obesity in Oceanic populations / I. Naka, K. Hikami, K. Nakayama [et al.] // International Journal of Obesity. – 2013. – Vol. 37, №9. – P. 1204-1210.
98. A new inflammation marker of chronic obstructive pulmonary disease – adiponectin / J. Xie, X. Y. Yang, J. D. Shi [et al.] // World Journal of Emergency Medicine. – 2010. – Vol.1, № 3. – P. 190-195.
99. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M. E. Charlson, P. Pompei, K. L. Ales, C. R. McKenzie // Journal of Chronic Diseases. – 1987. – Vol. 40, № 5. – P. 373-383.
100. A pharmacogenetic study of ADRB2 polymorphisms and indacaterol response in COPD patients / R. Yelensky, Y. Li, S. Lewitzky [et al.] // Pharmacogenomics Journal. – 2012. – Vol. 12. – P. 484-488.
101. A proposal for the physiological significance of MDR1 and BCRP1/ABCG2 gene expression in normal tissue regeneration and after cancer therapy / D. Israeli, S. Ziaei, P. Gonin, L. Garcia // Journal of Theoretical Biology. – 2005. – Vol. 232, № 1. – P. 41-45.
102. Abbing H.D. Developments in international / European health law / H. D. Abbing // European Journal Health Law. – 2009. – Vol. 16, № 1. – P. 81-88.
103. ABCB1 C3435T polymorphism and the risk of ischemic heart disease: a meta-analysis / Q. Wang, Y. Z. Jin, S. B. Zhou [et al.] // Genetic Testing and Molecular Biomarkers. – 2014. - № 9. – P. 636-645.
104. Acute exacerbation impaires endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease / B. Özben, E. Eryüksel, A. M. Tanrikulu [et al.] // Türk. Kardiyol. Dern. Arş. – Arch. Turk. Soc. Cardiol. – 2010. – Vol. 38, № 1. – P. 1-7.

105. Adipocytokines and obesity-linked disorders / N. Ouchi, K. Ohashi, R. Shibata, T. Murohara [et al.] // Nagoya Journal of Medical Science. – 2012. – Vol. 74, № 1-2. – P. 19-30.
106. Adiponectin oligomerization state and adiponectin receptors airway expression in chronic obstructive pulmonary disease / A. Daniele, A. De Rosa, E. Nigro [et al.] // The International Journal of Biochemistry and Cell Biology. – 2012. - Vol. 44, № 3. - P. 563–569.
107. Adiponectin deficiency: a model of pulmonary hypertension associated with pulmonary vascular disease / R. Summer, C. A. Fiack, Y. Ikeda [et al.] // American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology. - 2009. - Vol. 297, № 3. - P. L432–L438.
108. ADRB2 gene variants, DEXA body composition, and hypertension in Tobago men of African descent / T. S. Beason, C. H. Bunker, J. M. Zmuda [et al.] // Metabolism. – 2011. – Vol. 60, № 5. – P. 698-705.
109. ADRB2 Polymorphisms and Budesonide/Formoterol Responses in COPD / E. R. Bleecker, D. A. Meyers, W. C. Bailey [et al.] // Chest. – 2012. – Vol. 142, № 2. – P. 320–328.
110. Ageing and COPD affect different domains of nutritional status: the ECCE study / S. Battaglia, M. Spatafora, G. Paglino [et al.] // European Respiratory Journal. – 2011. – Vol. 37, № 6. – P. 1340–1345.
111. Agusti A. The COPD control panel: towards personalised medicine in COPD / A. Agusti, W. MacNee // Thorax. - 2013. - Vol. 68, № 7. - P. 687-690.
112. Aiello M. Maximal exercise in obese patients with COPD: the role of fat free mass / M. Aiello, E. Teopompi, P. Tzani // BMC Pulmonary Medicine 2014, 14:96. - This article is available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2466/14/96>
113. Airflow obstruction and metabolic syndrome: the Guangzhou Biobank Cohort Study / K. B. Lam, R. E. Jordan, C. Q. Jiang [et al.] // European Respiratory Journal. – 2010. –Vol. 35, № 2. - P. 317-323.
114. Ajjan R. A. Cardiovascular disease prevention in patients with type 2 diabetes:

- The role of oral antidiabetic agents / R. A. Ajjan, P. J. Grant // *Diabetes and Vascular Disease Research*. – 2006. – Vol. 3, № 3. – P. 147–158.
115. Algaem M.A. Effects of valsartan and telmisartan on the lung tissue histology in sensitized rats / M. A. Algaem, I. T. Numan, S. A. Hussain // *American Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2013. – Vol. 1, № 4. – P. 56-60.
116. Ali S. Sarcopenia, Cachexia and Aging: Diagnosis, Mechanisms and Therapeutic Options – A Mini-Review / S. Ali, J. M. Garcia // *Gerontology*. – 2014. – Vol. 60, № 4. – P. 294-305
117. Alterations of gene expression in skin and lung of mice exposed to light and cigarette smoke / A. Izzotti, C. Cartiglia, M. Longobardi [et al.] // *FASEB Journal*. – 2004. – Vol. 18, № 13. – P. 1559-1561.
118. An Official American Thoracic Society / European Respiratory Society Statement: Key Concepts and Advances in Pulmonary Rehabilitation / M. A. Spruit, S. J. Singh, C. Garvey [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2013. – Vol. 188, № 8. – P. e13-e64.
119. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: Role of exercise capacity and health status / T. Oga, K. Nishimura, M. Tsukino [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2003. – Vol. 167, № 4. – P. 544–549.
120. Angiotensin II blockers in obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial / S. Andreas, C. Herrmann-Lingen, T. Raupach [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2006 – Vol. 27, № 5. – P. 972–979.
121. Angiotensin receptor blockade attenuates cigarette smoke-induced lung injury and rescues lung architecture in mice / M. Podowski, C. Calvi, S. Metzger [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. – 2012. – Vol. 122, № 1. - P. 229-240.
122. Angiotensin signalling in pulmonary fibrosis / B. D. Uhal, X. Li, C. C. Piasecki, M. Molina-Molina // *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. – 2012. - Vol. 44, № 3. – P. 465-468.
123. Antiinflammatory effect of telmisartan on chronic obstructive pulmonary disease: 8-isoprostane concentration in exhaled breath condensate /

- A. G. Sahan, A. Yilmaz, T. Taslryert // Cumhuriyet Medical Journal. – 2014. – Vol.36, № 2. – P.178-183.
124. Antioxidant effect of zinc picolinate in patients with chronic obstructive pulmonary disease / G. Kirkil, M. H. Muz, D. Seckin [et al.] // Respiratory Medicine. – 2008. – Vol. 102, № 6. – P. 840-844.
125. Arginine 16 Glycine Polymorphism in β_2 -Adrenergic Receptor Gene Is Associated with Obesity, Hyperlipidemia, Hyperleptinemia, and Insulin Resistance in Saudis / M. H. Daghestani, A. Warsy, M. H. Daghestani [et al.] // International Journal of Endocrinology. – 2012. – Article ID 945608, 8 pages doi:10.1155/2012/945608.
126. Ari A. Guidelines for aerosol devices in infants, children and adults: which to choose, why and how to achieve effective aerosol therapy / A. Ari, J. B. Fink // Expert Review of Respiratory Medicine. – 2011. – Vol. 5, № 4. – P. 561-572.
127. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee / L. P. McGarvey, M. John, J. A. Anderson, M. Zvarich, R. A. Wise // Thorax. – 2007. – Vol. 62, № 5. – P.411–415.
128. Assessment of leptin and resistin in patients with chronic obstructive pulmonary disease / A. Kumor-Kisielewska, D. Kierszniewska-Stepien, T. Pietras [et al.] // Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej. – 2013. – Vol. 123, № 5. – P. 215-220.
129. Association analysis of the glucocorticoid receptor gene (NR3C1) haplotypes (ER22/23EK, N363S, BcII) with mood and anxiety disorders in patients with asthma / M. Panek, T. Pietras, A. Fabijan, P. Kuna // Experimental and Therapeutic Medicine. – 2014. – Vol. 8, № 2. - P. 662-670.
130. Association between airflow obstruction and the metabolic syndrome or its components in Japanese Men / Y. Funakoshi, H. Omori, S. Mihara [et al.] // Inter. Med. – 2010. – Vol. 49. – P. 2093-2099.
131. Association between BcII polymorphism in the NR3C1 gene and in vitro individual variations in lymphocyte responses to methylprednisolone / E. Cuzzoni, S. De Iudicibus, F. Bartoli [et al.] // British Journal of Clinical

- Pharmacology. – 2012. – Vol. 73, № 4. – P. 651–655.
132. Association between genetic polymorphisms of the beta₂-adrenoceptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing / F. D. Martinez, P. E. Graves, M. Baldini, S. Solomon, R. Erickson // *The Journal of Clinical Investigation*. – 1997. – Vol. 100, № 12. – P. 3184-3188.
133. Association between low pulmonary function and metabolic risk factors in Korean adults: the Korean National Health and Nutrition Survey / Y. J. Paek, K. S. Jung, Y. I. Hwang [et al.] // *Metabolism*. – 2010. – Vol. 59, № 9. – P. 1300-1306.
134. Association of ABCB1 genetic variants with renal function in Africans and in Caucasians / M. Bochud, C. B. Eap, M. Maillard [et.al.] // *BMC. Med. Genomics*. – 2008. – This article is available from: <http://www.biomedcentral.com/1755-8794/1/21>.
135. Association of ADRB2 polymorphism with triglyceride levels in Tongans / I. Naka, J. Ohashi, R. Kimura [et al.] // *Lipids in Health and Disease*. – 2013. – Vol.12. – P. 110. – This article is available from: <http://www.lipidworld.com/content/12/1/110>.
136. Association of β₂-adrenoreceptor genotypes with bronchodilatory effect of tiotropium in COPD / N. Umeda, T. Yoshikawa, H. Kanazawa [et al.] // *Respirology*. – 2008. – Vol. 13, № 3. – P. 346-352.
137. Asthma: Gln27Glu and Arg16Gly polymorphisms of the beta₂-adrenergic receptor gene as risk factors / A. C. Z. de Paiva, F. A. de Lima Marson, J. D. Ribeiro, C. S. Bertuzzo // *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. – 2014. – Vol. 10(1): 8. - This article is available from: <http://www.aacijournal.com/content/10/1/8>.
138. AT₁-receptor antagonism improves endothelial function in coronary artery disease by a bradykinin / β₂-receptor-dependent mechanism // B. Hornig, C. Kohler, C. Schlink [et al.] // *Hypertension*. – 2003. – Vol. 41, № 5.- P. 1092–1095.
139. ATS Statement: guidelines for the six-minute walk test / ATS Committee on

- Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2002. – Vol. 166, № 1. – P. 111-117.
140. Bailey C. J. Metformin: effects on micro and macrovascular complications in type 2 diabetes mellitus / C. J. Bailey // Cardiovascular Drugs and Therapy. – 2008. - Vol. 22, № 3. – P. 215–224.
141. Bakker H. Cardiovascular and metabolic influences of fetal smoke exposure / H. Bakker, V. W. Jaddoe // European Journal of Epidemiology. – 2011. – Vol. 26, № 10. – P. 763–770.
142. Barbarito N. Grading the severity of obstruction in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and morbid obesity / N. Barbarito, E. De Mattia // Monaldi Archives for Chest Disease. – 2013. – Vol. 79, № 3-4. – P. 121-127.
143. Barnes P. J. Molecular genetics of chronic obstructive pulmonary disease / P. J. Barnes // Thorax. – 1999. – Vol. 54, № 3. –P. 245–252.
144. Barnes P .J. New therapies for chronic obstructive pulmonary disease / P. J. Barnes // Medical Principles and Practice. – 2010.- Vol. 19, № 5. – P. 330-338.
145. Barnes P. J. Oxidative Stress in COPD / P.J. Barnes // Studies on Respiratory Disorders / N. K. Ganguly, S. K. Jindal, S. Biswal, P.J. Barnes, R. Pawankar [eds.] – Humana Press, 2014. – P. 115-129.
146. Barnes P. J. Systemic manifestations and comorbidities of COPD / P.J.Barnes, B.R.Celli // European Respiratory Journal. – 2009. – Vol. 33, № 5. – P. 1165-1185.
147. BclII Glucocorticoid Receptor Polymorphism Is Associated With Greater Body Fatness: The Hoorn and CODAM Studies / C. C. Geelen, M. M. van Greevenbroek, E. F. van Rossum [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology & Metab. – 2013. – Vol. 98, № 3. – P. 595–599.
148. β_2 -adrenergic receptor genetic polymorphisms and short-term bronchodilator responses in patients with COPD / N. Hizawa, H. Makita, Y. Nasuhara [et al.] // Chest. – 2007. – Vol. 132, № 5. – P. 1485–1492.

149. β_2 -adrenergic receptor haplotype and bronchodilator response to salbutamol in patients with acute exacerbations of COPD / M. Mokry, P. Joppa, E. Slaba [et al.] // *Medical Science Monitor*. – 2008. – Vol. 14, № 8. – P. CR392-CR398.
150. β -adrenergic receptor polymorphisms and response to salmeterol / M. E. Wechsler, E. Lehman, S. C. Lazarus [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2006. – Vol.173, №5. – P.519-526.
151. β_2 -adrenergic receptor polymorphisms are associated with asthma and COPD in adults / M. C. Matheson, J. A. Ellis, J. Raven [et al.] // *Journal of Human Genetics*. – 2006. – Vol. 51, № 11. – P. 943–951.
152. β_2 -adrenergic receptor polymorphisms, asthma and COPD: two large population-based studies / M. Thomsen, B. G. Nordestgaard, A. A. Sethi [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2012. – Vol. 39, № 3. – P. 558–566.
153. β_2 -receptor polymorphisms in patients receiving salmeterol with or without fluticasone propionate / E. R. Bleeker, H. S. Nelson, M. Kraft [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2010. – Vol. 181, № 7. – P. 676–687.
154. Bhatt S. Adiponectin receptor: a potential target for diabetes, obesity and other disorders / S. Bhatt // *Pharmacologyonline*. – 2010. – Vol. 1. – P.117-130.
155. Biomarkers of metabolic syndrome and its relationship with the zinc nutritional status in obese women / F. E. Dourado Ferro, V. B. de Sousa Lima, N. R. Mello Soares [et al.] // *Nutricion Hospitalaria*. – 2011. – Vol. 26, № 3. – P. 650-654.
156. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease / A. M. Schols, R. Broekhuizen, C. A. Weling-Scheepers, E. F. Wouters // *American Journal of Clinical Nutrition*. – 2005. – Vol. 82, № 1. – P. 53–59.
157. Body composition and functional limitation in COPD / M. D. Eisner, P. D. Blanc, S. Sidney, [et al.] // *Respiratory Research*. – 2007; 8:7. – This article is available from: <http://respiratory-research.com/content/8/1/7>
158. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: Findings from the Copenhagen City Heart Study / J. Vestbo, E. Prescott, T. Almdal [et

- al.] / American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2006. – Vol. 173, № 1. – P. 79–83.
159. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis / C. Cao, R. Wang, J. Wang [et al.] // PLoS One. – 2012.- Vol. 7, №8, e43892. - This article is available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0043892>.
160. Body mass index and prognosis in patients hospitalized with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease / M. Lainscak, S. von Haehling, W. Doehner [et al.] // Journal of Cachexia Sarcopenia Muscle. – 2011. – Vol. 2(2). – P. 81–86.
161. Bray P. J. Variations of the human glucocorticoid receptor gene (*NR3C1*): pathological and *in vitro* mutations and polymorphisms / P. J. Bray, R. G. Cotton // Human Mutation. – 2003. - Vol. 21, № 6. – P. 557–568.
162. Bronnegard M. Glucocorticoid resistant syndromes – molecular basis and clinical presentations / M. Bronnegard, P. Stiernä, C. Marcus // Journal of Neuroendocrinology. – 1996. – Vol. 8, № 6.– P. 405-415.
163. Candidate gene approach of familial morbid obesity: linkage analysis of the glucocorticoid receptor gene / K. Clément, A. Philippi, C. Jury [et al.] // International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders. – 1996. – Vol. 20, № 6. – P. 507–512.
164. Carlson A. A. The stats are in: an update on statin use in COPD / A. A. Carlson, E. A. Smith, D. J. Reid // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – 2015. – Vol. 10. – P. 2277-2284.
165. Chandi D. Current perspectives on treatment of hypertensive patients with chronic obstructive pulmonary disease / D. Chandi, W. S. Aronow, M. Banach // Integrated Blood Pressure Control. – 2013. - Vol. 6. – P. 101–109.
166. Characterization of a glucocorticoid receptor gene (GR, NR3C1) promoter polymorphism reveals functionality and extends a haplotype with putative clinical relevance / R. Kumsta, D. Moser, F. Streit [et al.] // American Journal of Medical Genetics Part B - Neuropsychiatric Genetics. – 2009.– Vol. 150B.

– P. 476-482.

167. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort / A. Agusti, P. M. Calverley, B. Celli [et al.] // *Respiratory Research*. — 2010. — Vol. 11:122. – 14 p. – This article is available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2944278/pdf/1465-9921-11-122.pdf>
168. Characterization of the BclI Polymorphism in the Glucocorticoid Receptor Gene / I. Fleury, P. Beaulieu, M. Primeau [et al.] // *Clinical Chemistry*. – 2003. – Vol. 49, № 9. – P. 1528–1531.
169. Chittal P. Obesity paradox: does fat alter outcomes in chronic obstructive pulmonary disease? / P. Chittal, A. S. Babu, C. J. Lavie // *COPD*. – 2015. – Vol.12, № 1. – P. 14-18.
170. Cho S. H. Pharmacogenomic Approaches to Asthma Treatment / S. H. Cho // *Allergy Asthma Immunology Research*. - 2010. – Vol. 2, № 3. – P. 177-182.
171. Chronic obstructive pulmonary disease and inhaled steroids alter surfactant protein D (SP-D) levels: a cross-sectional study / M. W. Sims, R. M. Tal-Singer, S. Kierstein [et al.] // *Respiratory Research*. - 2008. - Vol. 9:13. - Published online 2008 Jan 28. doi: 10.1186/1465-9921-9-13.
172. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD / M. K. Han, A. Agusti, P. M. Calverley [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2010. – Vol. 182, № 5. – P. 598-604.
173. Chudek J. Adipose tissue, inflammation and endothelial dysfunction / J. Chudek, A. Wiecek // *Pharmacological Reports*. – 2006. – Vol. 58, Suppl. – P. 81-88
174. Chung K. F. Multifaceted mechanisms in COPD: inflammation, immunity, and tissue repair and destruction / K. F.Chung, I. M. Adcock // *European Respiratory Journal*. – 2008. – Vol. 31, № 6. – P. 1334-1356.
175. Cigarette smoking and the risk of diabetes in women / E. B. Rimm, J. E. Manson, M. J. Stampfer [et al.] // *American Journal of Public Health*. – 1993. – Vol. 83, № 2. – P. 211–214.
176. Circulating surfactant protein D as a potential lung-specific biomarker of health

outcomes in COPD: a pilot study / D. D. Sin, R. Leung, W. Q. Gan, S. F. P. Man // *BMC Pulmonary Medicine*. – 2007. – Vol. 7:13. - This article is available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2466/7/13>

177. Circulating and adipose tissue gene expression of zinc- α_2 -glycoprotein in obesity. Its relationship with adipokine and lipolytic gene markers in subcutaneous and visceral fat / V. Ceperuelo-Mallafre', S. Naf, X. Escote' [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2009. – Vol. 94. – P. 5062–5069.
178. Clusters of Comorbidities Based on Validated Objective Measurements and Systemic Inflammation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease / E. G. W. L. Vanfleteren, M. A. Spruit, M. Groenen [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2013. – Vol. 187, № 7. – P. 728–735.
179. Combined effects of obesity and COPD on dyspnea and exercise tolerance // J. Ora, P. Laveneziana, D. Ofir [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. - 2009. – Vol. 180, № 10. – P. 964–971.
180. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease / W. M. Chatila, B. M. Thomashow, O. A. Minai [et al.] // *Proceedings of the American Thoracic Society*. – 2008. – Vol. 5, № 4. – P. 549-555.
181. Comparative effects of 10-mg versus 80-mg Atorvastatin on high-sensitivity C-reactive protein in patients with stable coronary artery disease: results of the CAP (Comparative Atorvastatin Pleiotropic effects) study / J. Bonnet, R. McPherson, A. Tedgui [et al.] // *Clinical Therapy*. – 2008. – Vol. 30, № 12. – P. 2298-2313.
182. Complex chronic comorbidities of COPD / L. M. Fabbri, F. Luppi, B. Beghé, K. F. Rabe // *European Respiratory Journal*. – 2008. – Vol. 31, № 1. – P. 204-212.
183. Comprehensive characterisation of pulmonary and serum surfactant protein D in COPD / C. Winkler, E. N. Atochina-Vasserman, O. Holz [et al.] // *Respiratory Research*. – 2011. – Vol. 12:29. Published online 2011 Mar 11.

doi:10.1186/1465-9921-12-29.

184. COPD and the metabolic syndrome: an intriguing association / E. Clini, E. Crisafulli, A. Radaeli, M. Malerba // *International Emergency Medicine*. – 2013. – Vol. 8, № 4. – P. 283-289.
185. COPD as a multicomponent disease: inventory of dyspnoea, underweight, obesity and fat free mass depletion in primary care / L.M.Steuten, E.C. Creutzberg, H.J. Vrijhoef, E.F.Wouters // *Primary Care Respiratory Journal*. - 2006. – Vol.15, № 2. - P. 84–91.
186. COPD, bone metabolism, and osteoporosis / A. Lehouck, S. Boonen, M. Decramer, W. Janssens // *Chest*. – 2011. – Vol. 139, № 3. – P. 648–657.
187. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history / R. P. Young, R. J. Hopkins, T. Christmas [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2009. – Vol. 34, № 2. – P. 380–386.
188. Cote C. G. Pulmonary rehabilitation and the BODE index in COPD / C. G. Cote, B. R. Celli // *European Respiratory Journal*. – 2005. – Vol. 26, № 4. – P. 630-636.
189. Couillard A. From muscle disuse to myopathy in COPD: potential contribution of oxidative stress / A. Couillard, C. Prefaut // *European Respiratory Journal*. – 2005. – Vol. 26, № 4. – P. 703–719.
190. C-reactive protein and chronic obstructive pulmonary disease: a Mendelian randomization approach / M. Dahl, J. Vestbo, J. Zacho [et al.] // *Thorax*. – 2011. – Vol. 66, № 3. – P. 197-204.
191. Chronic obstructive pulmonary disease and body mass index in five Latin America cities: the PLATINO study / M. Montes de Oca, C. Tálamo, R. Perez-Padilla [et al.] // *Respiratory Medicine*. – 2008. – Vol. 102, № 5. – P. 642–650.
192. Dahl M. Markers of early disease and prognosis in COPD / M. Dahl, B. G. Nordestgaard // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2009. – Vol. 4. – P. 157-167.
193. Decreased expression and activity of P-glycoprotein in rat liver during acute inflammation / M. Piquette-Miller, A. Pak, H. Kim [et al.] // *Pharmacological*

- Research. – 1998. – Vol. 15, № 5. – P. 706-711.
194. Denyer J. The adaptive aerosol delivery (AAD) technology: past, present, and future / J. Denyer, T. Dyche // *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*. – 2010. - Vol. 23, Suppl. 1. – P. S1-S10.
195. Desai C. S. Non-cardiovascular effects associated with statins / C. S. Desai, S. S. Martin, R. S. Blumenthal // *BMJ*. – 2014. – Vol. 349: g3743. – This article is available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g3743>.
196. Determinants of endothelial function in patient in COPD / C. F. Clarenbach, O. Senn, N. A. Sievi [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2013. – Vol. 42, № 5. – P. 1194-1204.
197. Determinants of systemic vascular function in patient with stable COPD / F. Eickhoff, A. Valipour, D. Kiss [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2008. – Vol. 178, № 12. – P. 1211-1218.
198. Development and first validation of the COPD Assessment Test / P.W.Jones, G. Harding, P. Berry [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2009. – Vol. 34, № 3. – P. 648-654.
199. Development of disability in chronic obstructive pulmonary disease: beyond lung function / M. D. Eisner, C. Iribarren, P. D. Blanc [et al.] // *Thorax*. – 2011. – Vol. 66, № 2. – P. 108–114.
200. Development of novel microarray methodology for the study of mutations in the SERPINA1 and ADRB2 genes – their association with Obstructive Pulmonary Disease and Disseminated Bronchiectasis in Greek patients / A. Papatheodorou, P. Makrythanasis, M. Kaliakatsos [et al.] // *Clinical Biochemistry*. – 2010. – Vol. 43, № 1-2. – P. 43–50.
201. Dietary zinc mediates inflammation and protects against wasting and metabolic derangement caused by sustained cigarette smoke exposure in mice / C. J. Lang., M. Yansen, E. Roscioli [et al.] // *Biometals*. – 2011. – Vol. 24, № 1. – P. 23-39.
202. Differences in respiratory muscle activity during cycling and walking do not influence dyspnea perception in obese patients with COPD / C. E. Ciavaglia,

- J. A. Guenette, D. Langer [et al.] // *Journal of Applied Physiology*. – 2014. – Vol. 117, № 11. – P. 1292-1301.
203. Diminished expression of multidrug resistance-associated protein 1 (MRP1) in bronchial epithelium of COPD patients / M. Van der Deen, H. Marks, B.W. Willemse [et al.] // *Virchows Arch*. – 2006. – Vol. 449, № 6. – P. 682-688.
204. Dixon A. E. *Obesity and Lung Disease. A Guide to Management* / A. E. Dixon., E. M. Clerisme-Beaty. – New-York: Humana Press, 2013. – 258 p.
205. DNA binding site sequence directs glucocorticoid receptor structure and activity / S. H. Meijnsing, M. A. Pufall, A. Y. So // *Science*. – 2009. – Vol. 324. – P. 407-410.
206. Dobler C.C. Associations between statins and COPD: a systematic review / C. C. Dobler, K. K. Wong, G.B. Marks // *BMC Pulmonary Medicine*. – 2009. – Vol. 9:32 – 12 p. – This article is available from: doi:10.1186/1471-2466-9-32.
207. Dysregulated adipokine metabolism in chronic obstructive pulmonary disease / M-K. Breyer, E. P. A. Rutten, N. W. Locantore [et al.] // *European Journal of Clinical Investigation*. – 2012. - Vol. 42, № 9. – P. 983-991.
208. Effect of ADRB2 polymorphisms on response to longacting β_2 -agonist therapy: a pharmacogenetic analysis of two randomised studies / E. R. Bleecker, D. S. Postma, R. M. Lawrance [et al.] // *Lancet*. – 2007. – Vol. 370, № 9605. - P. 2118–2125.
209. Effect of ADRB2 polymorphisms on the efficacy of salmeterol and tiotropium in preventing COPD exacerbations: a prespecified substudy of the POET-COPD trial / K. F. Rabe, L. M. Fabbri, E. Israel [et al.] // *Lancet Respiratory Medicine*. - 2014. - Vol. 2, № 1. - P. 44-53.
210. Effect of anti-inflammatory supplementation with whey peptide and exercise therapy in patients with COPD / K. Sugawara, H. Takahashi, T. Kashiwagura [et al.] // *Respiratory Medicine*. – 2012. – Vol. 106, № 11. – P. 1526–1534.
211. Effect of atorvastatin and irbesartan, alone and in combination, on postprandial

- endothelial dysfunction, oxidative stress, and inflammation in type 2 diabetic patients / A. Ceriello, R. Assaloni, R. Da Ros [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111, № 19. – P. 2518–2524.
212. Effect of β_2 -Adrenergic Receptor Polymorphism in Asthma Control of Patients Receiving Combination Treatment / Seung-Hyun Kim, Young-Min Ye, Gyu-Young Hur // *Yonsei Medical Journal*. – 2009. – Vol. 50, № 2. – P. 182-188.
213. Effect of β_2 -adrenergic receptor polymorphism on response to longacting β_2 agonist in asthma (LARGE trial): a genotype-stratified, randomised, placebo-controlled, crossover trial / M. E. Wechsler, S. J. Kunselman, V. M. Chinchilli [et al.] // *Lancet*. – 2009. – Vol. 374, № 9703. – P. 1754-1764.
214. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: Results from the TORCH study / B. R. Celli, N. E. Thomas, J. A. Anderson [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2008. – Vol. 178, № 4. – P. 332–338.
215. Effect of polymorphisms in the β_2 -adrenergic receptor on the susceptibility and pulmonary function of patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta analysis / L. M. Niu, Y. Liang, M. Xu [et al.] // *China Medical Journal (Engl)*. – 2012. – Vol. 125, № 12. – P. 2213-2218.
216. Effect of telmisartan on nitric oxide-asymmetrical dimethylarginine system: role of angiotensin II type 1 receptor gamma and peroxisome proliferator activated receptor gamma signaling during endothelial aging / F. Scalera., J. Martens-Lobenhoffer, A. Bukowska [et al.] // *Hypertension*. – 2008. – Vol. 51, № 3. – P. 696–703.
217. Effects of β_2 -adrenergic receptor gene variants on adiposity: the HERITAGE Family Study / C. Garenc, L. Pérusse, Y.C. Chagnon [et al.] // *Obesity Research*. – 2003. – Vol. 11, № 5. – P. 612-618.
218. Effects of nutritional supplementation combined with low-intensity exercise in malnourished patients with COPD / K. Sugawara, H. Takahashi, C. Kasai [et al.] // *Respiratory Medicine*. – 2010. – Vol. 104, № 12. – P. 1883–1889.
219. Effects of obesity on weight-bearing versus weight-supported exercise testing

- in patients with COPD / R. C. Maatman, M. A. Spruit, P. P. van Melick // *Respirology*. – 2016. – Vol. 21, № 3. – P. 483–488.
220. Effects of simvastatin in chronic obstructive pulmonary disease: Results of a pilot, randomized, placebo-controlled clinical trial / C. Balaguer, A. Peralta, A. Ríos // *Contemporary Clinical Trials Communications*. – 2016. – Vol. 2. – P. 91-96.
221. Effects of sitagliptin on circulating zinc- α_2 -glycoprotein levels in newly diagnosed type 2 diabetes patients: a randomized trial / T. Mingyuan, L. Zerong, L. Rui [et al.] // *European Journal of Endocrinology*. – 2016. – Vol. 174, № 2. – P. 147-155.
222. Effects of telmisartan vs olmesartan on metabolic parameters, insulin resistance and adipocytokines in hypertensive obese patients / D. A de Luis, R. Conde, M. Gonzalez-Sagrado [et al.] // *Nutricion Hospitalaria*. – 2010. – Vol. 25, № 2. – P. 275-279.
223. Effects of telmisartan, a unique angiotensin receptor blocker with selective peroxisome proliferator-activated receptor-gamma-modulating activity, on nitric oxide bioavailability and atherosclerotic change / H. Ikejima, T. Imanishi, H. Tsujioka [et al.] // *Hypertension*. – 2008. – Vol. 26, №5. - P. 964–972.
224. Effects of valsartan and telmisartan on the lung tissue histology on sensitized rats / M. A. Algaem, I. T. Numan, S. A. Hussain // *American Journal of Pharmacological Sciences*. – 2013. – Vol. 1, № 4. – P. 56-60.
225. Efficacy and safety of budesonide and formoterol in one pressurized metered-dose inhaler in patients with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease: results of a 6-month randomized clinical trial / D. P. Tashkin, S. I. Rennard, P. Martin [et al.] // *Drugs*. – 2008. – Vol. 68, № 14. – P. 1975–2000.
226. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol in one hydrofluoroalkane pressurized metered-dose inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from a 1-year randomized controlled clinical trial / S. I. Rennard, D. P. Tashkin, J. McElhattan [et al.] // *Drugs*. – 2009. – Vol. 69,

№ 5. – P. 549-565.

227. Elevated plasma procoagulant and fibrinolytic markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease / J. Ashitani, H. Mukae, Y. Arimura, S. Matsukura // *Intern. Medicine.* – 2002. – Vol. 41, № 3. – P. 181-185.
228. Endocrine research two common haplotypes of the glucocorticoid receptor gene are associated with increased susceptibility to cardiovascular disease in men with familial hypercholesterolemia / K. C. M. C. Koeijvoets, J. B. van der Net, E. F. C. van Rossum [et al.] // *Home.* – 2008. – Vol. 93. – № 12. – P. 4902–4908.
229. Evaluation of multidrug resistance-1 gene C>T polymorphism frequency in patients with asthma / Ü. Toru, C. Ayada, O. Genç [et al.] // *Clinics.* – 2015. – Vol. 70, № 10. – P. 670-674.
230. Evaluation of Oxidative Damage and Antioxidant Mechanisms in COPD, Lung Cancer, and Obstructive Sleep Apnea Syndrome / A. Sunnetcioglu, H.H. Alp, B. Sertogullarından, R. Balaharoglu, H.Gunbatar // *Respiratory Care.* – 2016. – Vol. 61, № 2. – P. 205-211.
231. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing / J. Myers, M. Prakash, V. Froelicher [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346, № 11. – P. 793–801.
232. Extrapulmonary effects of chronic obstructive pulmonary disease on physical activity / H. Watz, B. Waschki, C. Boehme [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* – 2008. – Vol. 177, № 7. – P. 743-751.
233. Fabbri L.M. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? / L. M. Fabbri, K. F. Rabe // *Lancet.* – 2007. – Vol. 370, № 9589. – P. 797–799.
234. Familial glucocorticoid resistance caused by a splice site deletion in the human glucocorticoid receptor gene / M. Karl, S. W. Lamberts, S. D. Detera-Wadleigh // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 1993. – Vol. 76, № 3.– P. 683-689.
235. Fibrinolysis: the key to new pathogenetic mechanisms / E. Zorio, J. Gilabert-Estellés, F. España [et al.] // *Current Medicinal Chemistry.* – 2008. – Vol. 15,

№ 9. - P. 923-929.

236. Fixed Cut-Off for FEV₁/FEV₆ and FEV₆ in Detection of Obstructive and Restrictive Patterns / R. Aghili, M. Kia, A. Meysamie [et al.] // Iranian Red Crescent Medical Journal. – 2013. – Vol. 15, № 2. – P. 152-156.
237. Frequency of the MDR-1 C>T gene polymorphism in patients with COPD / O. T. Dogan, I. N. Katrancioğlu, O. Karahan [et al.] // Clinics (Sao Paulo). – 2010. – Vol. 65, № 11. – P. 1115-1117.
238. Fried R. Enzymatic and non-enzymatic assay of superoxide dismutase / R. Fried // Biochem. - 1975. - Vol. 57, № 3. - P. 657-660.
239. FUMEPOC: Early detection of chronic obstructive pulmonary disease in smokers / V. Gil-Guillén, D. Orozco-Beltrán, C. V. C. Munuera [et al.] // BMC Public Health. – 2011. – Vol.11:413. – This article is available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/11/413>.
240. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo / S. Hoffmeyer, O. Burk, O. von Richter [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences USA. – 2000. – Vol. 97, № 7. – P. 3473-3478.
241. Gao D. Macrophage-secreted factors inhibit ZAG expression and secretion by human adipocytes / D. Gao, P. Trayhurn, C. Bing // Molecular and Cellular Endocrinology. – 2010. – Vol. 325. – P. 135–142.
242. Gao J. The effects of Ang-1, IL-8 and TGFβ1 on the pathogenesis of COPD / J. Gao, B. Zhan // Molecular Medicine Reports. – 2012. – Vol. 6, № 5. – P. 1155-1159.
243. Gender differences in the adipose secretome system in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): A pivotal role of leptine / M. K. Breyer, E. P. A. Rutten, J. H. J. Vernooij [et al.] // Respiratory Medicine. – 2011. – Vol. 105, № 7. – P. 1046-1053.
244. Genetic and environmental influences of surfactant protein D serum levels / G. L. Sørensen, J. V. B. Hjelmberg, K. O. Kyvik // American Journal of

- Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology. – 2006. – Vol. 290, № 5. – P. L1010-L1017.
245. Genetic association analysis of COPD candidate genes with bronchodilator responsiveness / W. J. Kim, C. P. Hersh, D. L. DeMeo, J. J. Reilly, E. K. Silverman // *Respiratory Medicine*. – 2009. – Vol. 103, № 4. – P. 552-557.
246. Genetic polymorphism of human β -adrenergic receptor genes and their association with obesity / Z. Q. Liu, W. Mo, Q. Huang, H. H. Zhou // *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* – 2007. – Vol. 32, № 3. – P. 359-367.
247. Genetic predictors of glucocorticoid response in pediatric patients with inflammatory bowel diseases / S. De Iudicibus, G. Stocco, S. Martellosi [et al.] // *Clinical Endocrinology (Oxford)*. – 2003 – Vol. 59, № 1. – P. 68–74.
248. Genetic variation within the hypothalamus-pituitary-ovarian axis in women with recurrent miscarriage / C. W. Hanna, K. L. Bretherick, C. C. Liu, M. D. Stephenson, W. P. Robinson // *Human Reproduction*. – 2010. – Vol. 25, № 10. – P. 2664-2671.
249. Genetics of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (Lung Biology in Health and Disease 218) / Edited by Dirkje S. Postma, Scott T. Weiss. – New-York-London: Informa Healthcare, 2007. – 414 p.
250. Genotype and allele frequencies of MDR1 gene C1236T polymorphism in a Turkish population / G. Gümüş-Akay, A. Rüstemoğlu, A. Karadağ, A. Sunguroğlu // *Genetic Molecular Research*. – 2008. – Vol. 7, № 4. – P. 1193-1199.
251. Genotype variability and haplotype profile of ABCB1 (MDR1) gene polymorphisms in Macedonian population / Z. Naumovska, A. K. Nestorovska, Z. Sterjev [et al.] // *Pril (Makedon Akad. Nauk Umet. Odd Med Nauki)*. – 2014. – Vol. 35, № 3. – P. 121-133.
252. Gln27Glu and Arg16Gly polymorphisms of the β_2 -adrenergic receptor gene are not associated with obesity in Japanese men / T. Hayakawa, Y. Nagai, T. Kahara [et al.] // *Metabolism*. – 2000. – Vol. 49, № 9. – P. 1215–1218.

253. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis / R. J. Halbert, J. L. Natoli, A. Gano [et al.] // *European Respiratory Journal*. - 2006. – Vol. 28, № 3. – P. 523–532.
254. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Revised 2011) / 2011 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc. Режим доступа: [http:// www. goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf).
255. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Updated 2015) / 2015 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015 Apr 2.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015_Apr_2.pdf)
256. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, GOLD executive summary / J.Vestbo, S.S. Hurd, A.G.Agusti [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2013. – Vol. 187, № 4. – P. 347-365.
257. Glucocorticoid receptor Bcl I variant is associated with an increased atherogenic profile in response to long-term overfeeding / O. Ukkola, R. Rosmond, A. Tremblay, C. Bouchard // *Atherosclerosis*. – 2001. – Vol. 157, №1. – P. 221–224.
258. Glucocorticoid receptor gene, low-grade inflammation, and heart failure: the Heart and Soul Study / C. Otte, S. Wüst, S. Zhao [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2010. – Vol. 95, № 6. – P. 2885–2891.
259. Glucocorticoid receptor gene polymorphism and juvenile idiopathic arthritis / M. M. Kostik, A. A. Klyushina, M. V. Moskalenko, L. A.Scheplyagina , V. I. Larionova // *Pediatric Rheumatology Online Journal*. – 2011. – Vol. 9., №1:2. – This article is available from: <http://www.ped-rheum.com/content/9/1/2>.
260. Glucocorticoid receptor gene polymorphisms and potential association to chronic obstructive pulmonary disease susceptibility and severity /

- K. Schwabe, G. Vacca, R. Duck, A. Gillissen // *European Journal of Medical Research*. – 2009. – Vol. 14 (Suppl. IV). – P. 210-215.
261. Glucocorticoid receptor gene variant in the 3'untranslated region is associated with multiple measures of blood pressure / C. C. Chung, L. Shimmin, S. Natarajan [et al.] // *Journal Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2009. – Vol. 94, № 1. – P. 268–276.
262. 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. Podolskaya // *The Pharma Innovation Journal*. – 2014. - Vol. 3, № 8. – P.10-14.
263. Hacken N.H. Physical inactivity and obesity: relation to asthma and chronic obstructive pulmonary disease? / N. H. ten Hacken // *Proceedings of the American Thoracic Society*. – 2009. – Vol. 6, №8. - P. 663-667.
264. Haghjooyejavanmard S. Endothelial function and dysfunction: clinical significance and assessment / S. Haghjooyejavanmard, M. Nematbakhsh // *Journal of Research in Medical Sciences*. – 2008. – Vol. 13, № 4. – P. 207-221.
265. Hanania N.A. COPD: a guide to diagnosis and clinical investigation / N. A. Hanania, A. Sharafkhaneh (Eds.). - New York NY: Humana Press, 2011. - P.1-20.
266. Hartl D. Serum surfactant protein D in human lung disease / D. Hartl, M. Griese // *European Journal of Clinical Investigation*. – 2006. – Vol. 36, № 6. – P. 423-435.
267. Health-related quality of life in patients by COPD severity within primary care in Europe / P. W. Jones, G. Brusselle, R. W. Dal Negro [et al.] // *Respiratory medicine*. – 2011. – Vol. 105, № 1. – P. 57-66.
268. Helala L. Study the relation between body mass index, waist circumference and spirometry in COPD patients / L. Helala, K. Wagih, M. Abl El Monem // *Egyptian Journal of Chest Disease and Tuberculosis*. – 2014. - Vol. 63, № 2. - P. 321–327.

269. Hersh C. P. Pharmacogenetics of chronic obstructive pulmonary disease: challenges and opportunities / C. P. Hersh // *Pharmacogenomics*. – 2010. - Vol. 11, № 2. – P. 237-247.
270. Heterogeneity of Systemic Oxidative Stress Profiles in COPD: A Potential Role of Gender / J. Maury, F. Gouzi, P. De Rigal [et al.] // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2015. – This article is available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/201843>
271. Hizawa N. Pharmacogenetics of chronic obstructive pulmonary disease / N. Hizawa // *Pharmacogenomics*. – 2013. - Vol. 14, № 10. – P. 1215-1225.
272. Hopps E. Protein oxidation in metabolic syndrome / E.Hopps, G.Caimi // *Clinical and Investigative Medicine*. – 2013. – Vol. 36, №1. – P. E1-E8.
273. Hussain S. Anti-inflammatory effects of telmisartan and valsartan in animal model of airways inflammation / S. Hussain, M. Algaem, I. Numan // *Pharmacologia*. – 2014. – Vol. 5. – P. 149-154.
274. Hypercatabolic syndrome: molecular basis and effects of nutritional supplements with amino acids. / E. Pasini, R. Aquilani, F. S. Dioguardi [et al.] // *American Journal of Cardiology*. – 2008. – Vol. 101, № 11A. – P. 11E-15E.
275. Impact of glucocorticoid receptor gene (NR3C1) polymorphisms in Turkish patients with metabolic syndrome / Z. Kaya, S. Caglayan, M. Akkiprik [et al.] // *Journal of Endocrinological Investigation*. – 2015: doi 10.1007/s40618-015-0409-1.
276. Impact of statins and ACE inhibitors on mortality after COPD exacerbations [Electronic resource] / E. M. Mortensen, L. A. Copeland, M. J. V. Pugh [et al.] // *Respiratory Research*. – 2009. – Vol.10:45. – This article is available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2697974/pdf/1465-9921-10-45.pdf>
277. Improved prediction of COPD in at-risk patients using lung function pre-screening in primary care: a real-life study and cost-effectiveness analysis / J.Thorn, B. Tilling, K. Lisspers [et al.] // *Primary Care Respiratory Journal*. – 2012. – Vol. 21, № 2. – P. 159-166.

278. Influence of β_2 -adrenergic receptor genotypes on signal transduction in human airway smooth muscle cells / S.A. Green, J. Turki, P. Bejarano [et al.] // American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology. – 1995. – Vol. 13, № 1. – P. 25–33.
279. Influence of Bcl-1 gene polymorphism of glucocorticoid receptor gene (NR3C1, rs41423247) on blood pressure, glucose in Northern Indians. / N. Srivastava, J. Prakash, R. Lakhan [et al.] // Indian Journal of Clinical Biochemistry. – 2011. – Vol. 26, № 2. – P. 125–130.
280. Influence of diet and obesity on COPD development and outcomes / C. Hanson, E.P. Rutten, E.F.M. Wouters, S. Rennard // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – 2014. – Vol. 9. – P. 723–733.
281. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease / C. Casanova, C. Cote, J. P. de Torres [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2005. – Vol. 171, № 6. – P. 591–597.
282. International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects / Council for International Organizations of Medical Sciences // Bulletin Medical Ethics. – 2002. – Vol. 182. – P. 17-23.
283. Involvement of P-glycoprotein in the transmembrane transport of interleukin-2 (IL-2), IL-4 and interferon-gamma in normal human T-lymphocytes / J. Drach, A. Gsur, G. Hamilton [et. al.] // Blood. – 1996. - Vol. 88, № 5. – P. 1747–1754.
284. Issac M. S. M. Genetic Polymorphisms of Surfactant Protein D rs2243639, Interleukin (IL)-1 β rs16944 and IL-1RN rs2234663 in Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Healthy Smokers, and Non-Smokers / M. S. M. Issac, W.Ashur, H. Mousa // Molecular Diagnosis & Therapy. – 2014. – Vol. 18, № 3. – P. 343-354.
285. Ito K. COPD as a disease of accelerated lung aging / K. Ito, P. J. Barnes // Chest. – 2009. – Vol. 135, № 1. –P. 173-180.
286. Jordan J. G. Obesity and mortality in persons with obstructive lung disease using data from the NHANES III / J. G. Jordan, J. R.Mann – South. Med. J. –

2010. – Vol. 103. – P. 323–330.
287. Ju C. R. Serum surfactant protein D: biomarker of chronic obstructive pulmonary disease / Ju C. R., W. L. Chen, R. C. Chen // *Dis. Markers*. – 2012. – Vol. 32, № 5. – P. 281-287.
288. Kadmiel M. Glucocorticoid receptor signaling in health and disease / M. Kadmiel, J. A. Cidlowski // *Trends in pharmacological sciences*. – 2013. – Vol. 34, № 9. – P. 518-530.
289. Kmyta V. V. The Control Level of Bronchial Asthma in Dependence of Genotype by BCL1 Polymorphism of Glucocorticoids Receptor Gene and Body Mass Index / V. V. Kmyta., V.F. Orlovskiy, L.N. Prystupa // *European Journal of Medicine*. – 2014. – Vol. 5, № 3. – P. 144-148.
290. Koper J. W. Glucocorticoid receptor polymorphisms and haplotypes and their expression in health and disease / J. W. Koper, E. F. C. van Rossum, E. L. van den Akker // *Steroids*. – 2014. – Vol. 92. – P. 62-73.
291. Lardizabal J. A. The role of renin-angiotensin agents in altering the natural history of type 2 diabetes mellitus / J. A. Lardizabal, P. C. Deedwania // *Current Cardiology Reports*. – 2010. – Vol. 12, № 6. – P. 464–471.
292. Laveneziana P. Physical activity, nutritional status and systemic inflammation in COPD / P. Laveneziana, P. Palange // *European Respiratory Journal*. – 2012. – Vol. 40, № 3. – P. 522-529.
293. Leivo-Korpela S. Adipokines in inflammatory lung disease / S. Leivo-Korpela. - Tampere: Tampere university press, 2014. – 128 p.
294. Leivo-Korpela S. Adipokines NUCB2/Nesfatin-1 and visfatin as novel inflammatory factors in COPD / S. Leivo-Korpela. L. Lentimaki, M.Hamalainen // *Medication of inflammation*. – Volume 2014 (2014), Article ID 232167, 6 pages. – This article is available from: <http://www.hindawi.com/journals/mi/2014/232167/>
295. Leptin and TNF-Alpha levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease and their relationship to nutritional parameters / M. Çalıkoglua, G.Sahin, A. Unlu [et al.] // *Respiration*. – 2004. – Vol. 71, № 1. – P. 45–50.

296. Liggett S. B. Polymorphisms of the β_2 -adrenergic receptor and asthma / S. B. Liggett // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 1997. – Vol. 156, № 4 (Pt.2). – P. S156–S162.
297. Lipolysis is altered in MHC class I zinc-alpha(2)-glycoprotein deficient mice / V. Rolli, M. Radosavljevic, V. Astier [et al.] // FEBS Letters. – 2007. – Vol. 581, № 3. – P. 394–400.
298. Local and systemic effects of angiotensin receptor blockade in an emphysema mouse model / T. Raupach, L. Lühje, H. Kögler [et al.] // Pulmonary Pharmacology & Therapeutics. – 2011. – Vol. 24, № 2. – P. 215-220.
299. Low body mass index, airflow obstruction, and dyspnea in a primary care COPD patient population / L. van den Bemt, I. J. Smeele, M. Kolkman [et al.] // Primary Care Respiratory Journal. – 2010. – Vol. 19, № 2. – P. 118-123.
300. Low-grade adipose tissue inflammation in patients with mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease / B. van den Borst, H. R. Gosker, G. Wesseling [et al.] // American Journal of Clinical Nutrition. – 2011. – Vol. 94, № 6. – P. 1504-1512.
301. Lower zinc- α_2 -glycoprotein production by adipose tissue and liver in obese patients unrelated to insulin resistance / D. M. Selva, A. Lecube, C. Hernandez [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2009. – Vol. 94, № 11. – P. 4499-4507.
302. Lung function response to 12-week treatment with combined inhalation of long-acting β_2 agonist and glucocorticoid according to ADRB2 polymorphism in patients with chronic obstructive pulmonary disease / W. J. Kim, Y. M. Oh, J. Sung [et al.] // Lung. – 2008. – Vol. 186, № 6. – P. 381-386.
303. Ma Q. Pharmacogenetics, Pharmacogenomics, and Individualized Medicine / Q. Ma, A. Y. H. Lu // Pharmacological Reviews. – 2011. – Vol. 63, № 2. – P. 437-459.
304. Magnussen H. Systemic inflammation in COPD and asthma: relation with comorbidities / H. Magnussen, H. Watz // Proceedings of the American Thoracic Society. – 2009. – Vol. 6, № 8. – P. 648-651.

305. Mak J. C. W. Pathogenesis of COPD. Part II. Oxidative-antioxidative imbalance / J. C. W. Mak // *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. – 2008. – Vol. 12, № 4. – P. 368-374.
306. Malnutrition and obesity: influence in mortality and readmissions in chronic obstructive pulmonary disease patients / A. Zapatero, R. Barba, J. Ruiz [et al.] // *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. – 2013. – Vol. 26, Suppl. s1. – P. 16–22.
307. Mancuso P. Obesity and lung inflammation / P. Mancuso // *Journal of Applied Physiology*. – 2010. – Vol. 108, № 3. –P. 722–728.
308. Masuo K. Relationships of Adrenoceptor Polymorphisms with Obesity / K. Masuo, G.W. Lambert // *Journal of Obesity*. – 2011. - Article ID 609485. - 10 pages. - Published online 2011 Apr 4. doi:10.1155/2011/609485.
309. Masuo K. Roles of Beta2- and Beta3-Adrenoceptor Polymorphisms in Hypertension and Metabolic Syndrome / K. Masuo // *International Journal of Hypertension*. – 2010. – Article ID 832821. - 12 pages. - Published online 2010 Oct 21. doi:10.4061/2010/832821.
310. Matera M.G. Oxidation pathway and exacerbations in COPD: the role of NAC / M. G. Matera, L. Calzetta, M. Cazzola // *Expert Review of Respiratory Medicine*. – 2016. – Vol. 10, № 1. – P. 89-97.
311. Matsuda M. Increased oxidative stress in obesity: Implications for metabolic syndrome, diabetes, hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, and cancer / M. Matsuda, I. Shimomura // *Obesity Research and clinical practice*. – 2013. – Vol. 7, № 5. – P. 330-341.
312. Mattevi V. S. Impact of variation in ADRB2, ADRB3, and GNB3 genes on body mass index and waist circumference in a Brazilian population / V. S.Mattevi, V. M. Zembrzuski, M. H. Hutz // *American Journal of Human Biology*. – 2006. – Vol. 18, № 2. – P. 182-186.
313. McCarty M. F. Angiotensin antagonist drugs as source antioxidants – down-regulation of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase activation mediates many of their protective benefits, independent of hypertension control

- / M. F. McCarty, S. S. Dinicolantonio, C. F. Glassman // *Oxidants and Antioxidants in Medical Science*. – 2015. – Vol. 4, № 1. – P. 1-16.
314. McCormack M. C. Obesity as a susceptibility factor to indoor particulate matter health effects in COPD / M. C. McCormack, A. J. Belli, D. A. Kaji // *European Respiratory Journal*. – 2015. – Vol. 45. – P. 1248-1257.
315. MDR-1 gene C/T polymorphism in COPD: data from Aegean part of Turkey / Ü. Toru, C. Ayada, O. Genç [et al.] // *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. – 2014. – Vol. 7, № 10. – P. 3573-3577.
316. MDR1 gene polymorphisms and P-glycoprotein expression in respiratory diseases / M. Milojkovic, N. Milacic, J. Radovic, S. Ljubisavljevic // *Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czech Republic*. – 2015. – Vol. 159, № 3. – P. 341-346.
317. Melbye H. The FEV₁/FEV₆ ratio is a good substitute for the FEV₁/FVC ratio in the elderly / H. Melbye, A. Medbo, A. Crockett // *Primary Care Respiratory Journal*. – 2006. – Vol. 15, № 5. – P. 294-298.
318. Mertens I. Visceral fat as a determinant of fibrinolysis and hemostasis / I. Mertens, L. F. Van Gaal // *Seminars in Vascular Medicine*. – 2005. – Vol. 5, № 1. – P. 48-55.
319. Meta-analyses of genome-wide association studies identify multiple loci associated with pulmonary function / D. B. Hancock, M. Eijgelsheim, J. B. Wilk [et al.] // *Nature Genetics*. – 2010. – Vol. 42, № 1. – P. 45–52.
320. Metabolic and inflammatory profile in obese patients with chronic obstructive pulmonary disease / M. Poulain, M. Doucet, V. Drapeau [et al.] // *Chronic Respiratory Diseases*. – 2008. – Vol. 5, № 1. – P. 35-41.
321. Metabolic phenotype and adipose tissue inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease / P. Skyba, J. Ukropec, P. Pobeha [et al.] // *Mediators Inflammation*. – 2010. – Volume 2010, Article ID 173498. – 9 p. - Published online 2010 Dec 21. doi: 10.1155/2010/173498.
322. Metabolic syndrome is associated with increased risk of acute exacerbation of COPD: a preliminary study / E. Küpeli, G. Ulubay, S. S. Ulasli [et al.] //

- Endocrine. – 2010. – Vol. 38, № 1. – P. 76-82.
323. Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with COPD / K. Marquis, R. Debigaré, P. LeBlanc [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. - 2002. – Vol. 166, № 6. – P. 809–813.
324. Mirrakhimov A. E. Chronic obstructive pulmonary disease and glucose metabolism: a bitter sweet symphony / A. E. Mirrakhimov // *Cardiovascular Diabetology*. – 2012. – Vol. 11:132. - Published online 2012 Oct 27. doi:10.1186/1475-2840-11-132.
325. Molen T. Co-morbidities of COPD in primary care: frequency, relation to COPD, and treatment consequences / T. Molen // *Primary Care Respiratory Journal*. – 2010. – Vol. 19, № 4. – P. 326-334.
326. Montes de Oca M. Chronic obstructive pulmonary disease and body mass index in five Latin America cities: the PLATINO study / M. Montes de Oca // *Respiratory Medicine*. - 2008 - Vol. 102, № 5. – P. 642-650.
327. Morris Z. Q. The Diagnostic Importance of a Reduced FEV₁/FEV₆ / Z. Q. Morris, N. Huda, R. R. Burke // *COPD*. – 2012. - Vol. 9, № 1. – P. 22-28.
328. Mortality in COPD: Role of comorbidities / D. D. Sin, N. R. Anthonisen, J. B. Soriano, A. G. Agusti // *European Respiratory Journal*. – 2006. — Vol. 28, № 6. — P. 1245–1257.
329. Mortensen E. M. Impact of statins and ACE inhibitors on mortality after COPD exacerbations / E. M. Mortensen, L. A. Copeland, M. J. V. Pugh // *Respiratory Research*. – 2009. – 10:45. – This article is available from: <http://respiratory-research.com/content/10/1/45>.
330. Multiple drug resistance protein (MDR-1), multidrug resistance-related protein (MRP) and lung resistance protein (LRP) gene expression in childhood acute lymphoblastic leukemia / E. T. Valera, C. A. Scrideli, R. G. Queiroz [et al.] // *Sao Paulo Medical Journal*. – 2004. – Vol. 122, № 4. – P. 166-171.
331. Murali Mohan B.V Systemic Manifestations of COPD / B. V. Murali Mohan,

- T. Sen, R. Ranganatha // *Journal of the Association of Physicians of India*. – 2012. – Vol. 60, Suppl. – P. 44-47.
332. Murray C. J. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study / C. J. Murray, A. D. Lopez // *Lancet*. – 1997. – Vol. 349, № 9064. – P. 1498–1504.
333. Muscle mass in COPD patients receiving angiotensin II receptor blockers and ACE-inhibitors / S. S. C Kon, M. S. Patel, A. L. Clark [et al.] // *Thorax*. – 2011. – Vol. 66. – P. 82-83.
334. New insight into adiponectin role in obesity and obesity-related disease / E. Nigro, O. Scudiero, M. L. Monaco [et al.] // *BioMed Reserch International*. – Vol. 2014 (2014), Article ID 658913, 14 pages. - This article is available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/658913>.
335. No Correlation between Beta2-Adrenergic Receptor Polymorphisms and the Severity and Clinical Control of Geriatric Asthma and COPD / I. Randhawa, A. Pham, W. Klaustermeyer, J. Yusin // *Journal of Allergy & Therapy*. – 2014. – Vol. 5:196. This article is available from: doi:10.4172/2155-6121.1000196
336. Nussbaumer-Ochsner Y. Systemic manifestations of COPD / Y. Nussbaumer-Ochsner, K.F.Rabe // *Chest*. – 2011. – Vol. 139, № 1. – P. 165-173.
337. Obesity and COPD: associated symptoms, health related quality of life, and medication use / L. M. Cecere, A. J. Littman, C. G. Slatore [et al.] // *COPD*. – 2011. – Vol. 8, № 4. – P. 275 – 284.
338. Obesity and the lung: 5 Obesity and COPD / F. M. E. Franssen, D. E. O'Donnell, G. H. Goossens [et al.] // *Thorax*. – 2008. – Vol. 63, № 12. – P. 1110-1117.
339. Obesity as a susceptibility factor to indoor particulate matter health effects in COPD / M.C. McCormack, A.J. Belli, D.A. Kaji [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2015. – Vol. 45, № 5. – P. 1248-1257.
340. Obesity in adults is associated with reduced lung function in metabolic syndrome and diabetes / F. Yeh, A. E. Dixon, S. Marion [et al.] // *Diabetes care*.

- 2011. – Vol. 34, № 10. – P. 2306-2313.
341. Obesity in chronic obstructive pulmonary disease: is fatter really better? / R.G. Galesanu, S. Bernard, K. Marquis [et al.] // Canadian Respiratory Journal. – 2014. – Vol. 21, № 5. – P.297-301.
342. Obesity in COPD: the effect of water-based exercise / R. J. McNamara, Z. J. McKeough, D. K. McKenzie, J. A. Aliso // European Respiratory Journal. – 2013. – Vol. 42. – P. 1737-1739.
343. “Obesity Paradox” in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / A. Blum, C. Simsolo, R. Sirchan, S. Haiek // Israel Medical Association Journal. – 2011. – Vol. 13, № 11. – P. 672-675.
344. Obstructive lung diseases and inhaler treatment: results from a national public pragmatic survey / F. Braido, I. Baiardini, M. Sumberesi, F. Blasi, G. W. Canonica // Respiratory Research. – 2013. – Vol. 14, № 1. – P. 94. – Published online 2013 Sep 22. doi:10.1186/1465-9921-14-94
345. Otte A. Good clinical practice: historical background and key aspects / A. Otte, H. Maier-Lenz, R.A. Dierckx // Nuclear Medicine Communication. – 2005. – Vol. 26, № 7. – P. 563-574.
346. Ouchi N. A novel role for adiponectin in the regulation of inflammation / N. Ouchi, K. Walsh // Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. – 2008. – Vol. 28, № 7. – P. 1219-1221.
347. Oxidative stress and antioxidant defense / E. Birben, U. M. Sahiner, C. Sackesen [et al.] // World Allergy Organization Journal. – 2012. – Vol. 5, № 1. – P. 9-19.
348. Oxidative/Nitrosative Stress and the Pathobiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease / R. Pandey, U. Singhal, K. B. Gupta, S. K. Aggarwal // Journal of Clinical and Diagnostic Research. – 2013. – Vol. 7, № 3. – P. 580-588.
349. PAI-1 and α_2 -AP in patients with morbid obesity / M. Michalska, I. Iwan-Ziętek, W. Gniłka [et al.] // Advances in Clinical and Experimental Medicine. – 2013. – Vol. 22, № 6. – P. 801-807.

350. Papp E. Longitudinal effects of thymidine analogues on mtDNA, mtRNA and multidrug resistance (MDR-1) induction in cultured cells / E. Papp, I. Gadawski, H. C. Côté // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2008. – Vol. 61, № 5. – P. 1048-1052.
351. Paradoxical association between body mass index and in-hospital mortality in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease in Japan / Y. Yamauchi, W. Hasegawa, H. Yasunaga [et al.] // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2014. – Vol. 9. – P. 1337-1346.
352. Patel A. R. Extrapulmonary comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease: state of the art / A. R. Patel, J. R. Hurst // *Expert Review of Respiratory Medicine*. – 2011. – Vol. 5, № 5. – P. 647-662.
353. Peinado V. I. Pulmonary vascular involvement in COPD / V. I. Peinado, S. Pizarro, J. A. Barbera // *Chest*. – 2008. – Vol. 134, № 4. – P. 808-814.
354. Penetration of dexamethasone into brain glucocorticoid targets is enhanced in *mdr1A* P-glycoprotein knockout mice / O. C. Meijer, E. C. de Lange, D. D. Breimer [et al.] // *Endocrinology*. – 1998. – Vol. 139, № 4. – P. 1789-1793.
355. Perez-Padilla R. Compared with FEV₁/FVC: The PLATINO Longitudinal Study / R. Perez-Padilla, F. C. Wehrmeister, B.R. Celli // *PLOS ONE*. – 2013. – Vol. 8. – P. e67960. - This article is available from: doi:10.1371/journal.pone.0067960.
356. Physiologic responses during the six minute walk test in obese and non-obese COPD patients / J. Bautista, M. Ehsan, E. Normandin [et al.] // *Respiratory Medicine*. – 2011. – Vol. 105, № 8. – P. 1189-1194.
357. Plasma leptin and adiponectin in COPD exacerbations: associations with inflammatory biomarkers / G. Krommidas, K. Kostikas, G. Papatheodorou [et al.] // *Respiratory Medicine*. – 2010. – Vol. 104, № 1. – P. 40-46.
358. Plasma surfactant protein D levels and the relation to body mass index in a Chinese population / X. M. Zhao, Y. P. Wu, R. Wei [et al.] // *Scandinavian Journal of Immunology*. – 2007. – Vol. 66, № 1. – P. 71-76.

359. Plasminogen activator inhibitor-1 promotes inflammatory process induced by cigarette smoke extraction or lipopolysaccharides in alveolar epithelial cells // X. Xu, H. Wang, Z. Wang, W. Xiao // *Experimental Lung Research*. – 2009. – Vol. 35, № 9. – P. 795-805.
360. Polymorphism of the β_2 -adrenoceptor in COPD in Chinese subjects / L. I. Ho, H. J. Harn, C. J. Chen, N. M. Tsai // *Chest*. – 2001. – Vol. 120, № 5. – P. 1493–1499.
361. Polymorphisms in the β_2 adrenergic receptor and bronchodilator response, bronchial hyperresponsiveness, and rate of decline in lung function in smokers / L. Joos, T. D. Weir, J. E. Connett [et al.] // *Thorax*. – 2003. – Vol. 58, № 8. – P. 703–707.
362. Polymorphisms of the β_2 adrenoreceptor gene in chronic obstructive pulmonary disease / G. Vacca, K. Schwabe, R. Duck [et al.] // *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. – 2009. – Vol. 3, № 1. – P. 3–10.
363. Portaluppi F. Ethical and methodological standards for laboratory and medical biological rhythm research / F. Portaluppi, Y. Touitou, M. H. Smolensky // *Chronobiol International*. – 2008. – Vol. 25, № 6. – P. 999-1016.
364. Positive Association Between Adipose Tissue and Bone Stiffness / R. M. Berg, H. Wallaschofski, M. Nauck [et al.] // *Calcified Tissue International*. – 2015. – Vol. 97, № 1. – P. 40-49.
365. Pour O. R. Prediabetes as a therapeutic target / O. R. Pour, S. Dagogo-Jack // *Clinical Chemistry*. – 2011. – Vol. 57, № 2. – P. 215–220.
366. P.O.W.E.R. (Premenopausal, Osteoporosis Women, Alendronate, Depression) Study Group Glucocorticoid receptor gene polymorphisms in premenopausal women with major depression / P. Krishnamurthy, P. Romagni, S. Torvik [et al.] // *Hormone and Metabolic Research*. – 2008. – Vol. 40, № 3. – P. 194–198.
367. Prevalence of Comorbidities and Severity of COPD / S. Battaglia, M. Basile, N. Scichilone, V. Bellia // *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2015. – Vol. 12, № 4. – P. 390-394.
368. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of

- myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care / J. R. Feary, L. C. Rodrigues, C. J. Smith, R. B. Hubbard, J. E. Gibson // *Thorax*. – 2010. - Vol. 65, № 11. – P. 956–962.
369. Prevalence, severity and underdiagnosis of COPD in the primary care setting / M. Bednarek, J. Maciejewski, M. Wozniak [et al.] // *Thorax*. – 2008. – Vol. 63, № 5. — P. 402-407.
370. Prior S. J. ADRB2 Haplotype Is Associated With Glucose Tolerance and Insulin Sensitivity in Obese Postmenopausal Women / S. J. Prior, A. P. Goldberg, A. S. Ryan // *Obesity*. – 2011. – Vol. 19, № 2. – P. 396-401.
371. Profiling the erythrocyte membrane proteome isolated from patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease / B. M. Alexandre, N. Charro, J. Blonder [et al.] // *Journal of Proteomics*. – 2012. – Vol. 76, Spec No. – P. 259-269.
372. Pustovit S. V. Some methodological aspects of ethics committees' expertise: the Ukrainian example / S. V. Pustovit // *Science and Engineering Ethics*. – 2006. – Vol. 12, № 1. – P. 85-94.
373. Putative roles of circulating resistin in patients with asthma, COPD and cigarette smokers / S. S. A. Mutairi, O. A. Mojiminiyi, A. Shihab-Eldeen, T. Al Rammah, N. Abdella // *Disease Markers*. – 2011. – Vol. 31, № 1. – P. 1-7.
374. Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease / E. B. Swallow, D. Reyes, N. S. Hopkinson [et al.] // *Thorax*. – 2007. – Vol. 62, № 2. – P. 115–120.
375. Raguso C. A. Nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease: role of hypoxia / C. A. Raguso, C. Luthy // *Nutrition*. – 2011. – Vol. 27, № 2. – P. 138–143.
376. Red blood cell distribution and survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease / E. C. Seyhan, M. A. Özgül, N. Tutar [et al.] // *COPD*. – 2013. – Vol. 10, № 4. – P. 416-424.
377. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic

- obstructive pulmonary disease / G. B. Mancini, M. Etminan, B. Zhang [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2006. – Vol. 47, № 12. – P. 2554–2560.
378. Rehabilitation and acute exacerbations / C. Burtin, M. Decramer, R. Gosselink, W. Janssens, T. Troosters // *European Respiratory Journal*. – 2011. – Vol. 38, № 3. – P. 702-712.
379. Relationships between Inflammation, Adiponectin, and Oxidative Stress in Metabolic Syndrome / Shu-Ju Chen, Chi-Hua Yen, Yi-Chia Huang [et al.] // *PLOS ONE*. – 2012. – Vol. 7, № 9. – P. 45693. Published online 2012 Sep 19. doi: 10.1371/journal.pone.0045693.
380. Renin-angiotensin system blockade: a novel therapeutic approach in chronic obstructive pulmonary disease / D. Shrikrishna, R. Astin, P. R. Kemp, N. S. Hopkinson // *Clinical Science*. – 2012. – Vol. 123, № 8. – P. 487-498.
381. RFLP for the glucocorticoid receptor (GRL) located at 5q11–5q13 / J. C. Murray, R. F. Smith, H. A. Ardinger, C. Weinberger // *Nucleic Acids Research*. – 1987. – Vol. 15, № 16. – P. 6765.
382. Rice T. W. The historical, ethical, and legal background of human-subjects research / T. W. Rice // *Respiratory Care*. – 2008. – Vol. 53, № 10. – P. 1325-1329.
383. Role of beta₂ agonists in respiratory medicine with particular attention to novel patents and effects on endocrine system and immune response recent patents on endocrine / N. E. Laroccaa, D. M. Jenny, J. V. Garmendia, J. B. De Sanctis // *Metabolic & Immune Drug Discovery*. – 2011. – Vol. 5, № 3. – P. 230-236.
384. Rosmond R. The glucocorticoid receptor gene and its association to metabolic syndrome / R. Rosmond // *Obesity Research*. – 2002. – Vol. 10, № 10. – P. 1078–1086.
385. Russell S. T. Studies on the anti-obesity activity of zinc-a₂- glycoprotein in the rat / S. T. Russell, M. J. Tisdale // *International Journal of Obesity (London)*. – 2011. – Vol. 35. – P. 658–665.
386. Rutten E. P. A. Malnutrition and obesity in COPD / E. P. A. Rutten,

- E. F. M. Wouters, F. M. E. Franssen // *European Respiratory Monograph*. – 2013. – Vol. 59. – P.80-92.
387. Schoukens P. The right to access health care: health care according to European social security law instruments / P. Schoukens // *Medical Law* – 2008. – Vol. 27, № 3. – P. 501-533.
388. Schuliga M. The plasminogen activation system: new targets in lung inflammation and remodeling / M. Schuliga, G. Westall, Y. Xia, A. G. Stewart // *Current Opinion in Pharmacology*. – 2013. – Vol. 13, № 3. – P. 386-393.
389. Sell H. Chemotactic cytokines, obesity and type 2 diabetes: in vivo and in vitro evidence for a possible causal correlation? / H. Sell, J. Eckel // *Proceedings of the Nutrition Society*. – 2009. – Vol. 68, № 4. – P. 378-384.
390. Sequence, haplotype, and association analysis of ADRb2 in a multiethnic asthma case-control study / G. A. Hawkins, K. Tantisira, D. A. Meyers [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2006. – Vol. 174, № 10. – P. 1101–1109.
391. Serum fasting cortisol in relation to bone, and the role of genetic variations in the glucocorticoid receptor / N. M. van Schoor, E. Dennison, P. Lips [et al.] // *Clinical Endocrinology (Oxford)*. – 2007. – Vol. 67, № 6. – P. 871–878.
392. Serum levels of the adipokine zinc- α 2-glycoprotein are decreased in patients with hypertension / Hui Juan Zhu, Xiang qing Wang, Hui Pan [et al.] // *ISRN Endocrinology*. – Volume 2014. – Article ID374090, 8 pages. - This article is available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/374090>.
393. Serum surfactant protein D during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / T. A. Shakoory, D. D. Sin, F. Ghafoor, S. Bashir, S. N. H. Bokhari // *Disease Markers*. – 2009. – Vol. 27, № 6. – P. 287-294.
394. Serum surfactant protein D is steroid sensitive and associated with exacerbation of COPD / D. A. Lomas, E. K. Silverman, L. D. Edwards [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2009. – Vol. 34, № 1. – P. 95-102.
395. Serum Zinc- α ₂-glycoprotein levels were associated with carotid intima media thickness in females of community dwelling Japanese /A. Fukami, H. Adachi,

- M. Enomoto [et al.] // Journal of Hypertension. – 2015. - Vol. 33. – P. 166.
396. Shen N. Personalized medicine in COPD treatment / N. Shen, B. He // Current Respiratory Care Reports. – 2014. – Vol. 3. – P. 133–139.
397. Short- and long-term efficacy of a community-based COPD management program in less advanced COPD: a randomized controlled trial / C. R. van Wetering, M. Hoogendoorn, S. M. Mol, M. P. Rutten-van Mölken, A. M. Schols // Thorax. – 2010. – Vol. 65, № 1. – P. 7–13.
398. Should FEV₁/FEV₆ replace FEV₁/FVC ratio to detect airway obstruction? A metaanalysis / J. Jing, T. Huang, W. Cui, F. Xu, H. H. Shen // Chest. – 2009. – Vol. 135, № 4. – P. 991-998.
399. Significance of serum Zn- α_2 -glycoprotein for the regulation of blood pressure / K. Souichi, T. Keisuke, H. Yoshimi [et al.] // Hypertension Research. – 2015. – Vol. 38. - P. 244–251.
400. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD / G. J. Criner, J. E. Connett, S. D. Aaron [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2014. – Vol. 370. – P. 2201-2210.
401. Simvastatin in the treatment of asthma: lack of steroid-sparing effect / D. C. Cowan, J. O. Cowan, R. Palmay [et al.] // Thorax. – 2010. – Vol. 65, № 10. – P. 891-896.
402. Simvastatin Suppresses Airway IL-17 and Upregulates IL-10 in Patients With Stable COPD / K. Maneechotesuwan, A. Wongkajornsilp, I. M. Adcock, P. J. Barnes // Chest. – 2015. – Vol. 148, № 5. – P. 1164-1176.
403. Sola E. Plasminogen activator-1 levels in severe and morbid obesity. Effect of weight loss and influence of 4G/5G polymorphism / E. Sola, A. Vaya, F. Espana [et al.] // Thrombosis Research. – 2008. – Vol. 122, № 3. - P. 320–327.
404. Sood A. Obesity, adipokines, and lung disease / A. Sood // Journal of Applied Physiology. – 2010. – Vol. 108, № 3. – P. 744–753.
405. Soukun S. J. L. W. The effects of telmisartan to blood pressure function in COPD patients combine with hypertension / S. J. L. J. W. Soukun, L. Wenxiao

// Chinese Med. Modern Distance education of China. – 2012. - № 10.

406. Sputum proteomics identifies new potential markers for chronic obstructive pulmonary disease / S. Ohlmeier, W. Mazur, A. Linja-Aho // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2012. – Vol. 185. – P. A3748.
407. Statin use in COPD patients is associated with a reduction in mortality: a national cohort study / C. M. M. Lawes, S. Thornley, R. Young [et al.] // Primary Care Respiratory Journal. – 2012. – Vol. 21, № 1. – P. 35-40.
408. Statin Use and Risk of COPD Exacerbation Requiring Hospitalization / M-T. Wang, Yu-Wen Lo, C-L. Tsa // The American Journal of Medicine. – 2013. - Vol. 126, № 7. - P. 598–606.
409. Statins in COPD: a systematic review / S. Janda, K. Park, J. M. FitzGerald, M. Etminan, J. Swiston // Chest. – 2009. – Vol. 136, № 3. – P. 734-743.
410. Statins reduce all case mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies / N. Horita, N. Miyarawa, R. Kojima [at al.] // Respiratory Research. – 2014. – Vol.15: 80. This article is available from: doi: 10.1186/1465-9921-15-80.
411. Studies of the associations between functional β_2 - adrenergic receptor variants and obesity, hypertension and type 2 diabetes in 7,808 white subjects / A.P. Gjesing, G. Andersen, K. S. Burgdorf [et al.] // Diabetologia. – 2007. – Vol. 50, № 3. – P. 563-568.
412. Su un metodo di determinazione quantitativa della aggregabilita plastrimica spontanea / A. Taccola, G. B. Gotti, F. Baruffini, P. L. Gipolli // Rassegna di medicina sperimentale. - 1980. - Vol. 27, № 12.- P. 137–143.
413. Subjects homozygous for the BCL1 polymorphism of glucocorticoid receptor gene may have an increased risk for impaired endothelial function / K. Stamatelopoulos, K. Saltiki, E. Mantzou [et al.] // Endocrine Abstracts. – 2010. – Vol. 22. – P. 127.
414. Surfactant protein D deficiency in mice is associated with hyperphagia, altered fat deposition, insulin resistance, and increased basal endotoxemia / J. V. Stidsen, R. Khorrooshi, M. K. U. Rahbek [et al.] // PLoS ONE. – 2012. –

Vol. 7. – P. e35066. - This article is available from:
doi:10.1371/journal.pone.0035066

415. Surfactant protein D of the innate immune defence is inversely associated with human obesity and SP-D deficiency infers increased body weight in mice / G. L. Sorensen, J. V. B. Hjelmberg, R. Leth-Larsen [et al.] // *Scandinavian Journal of Immunology*. – 2006. – Vol. 64, № 6. – P. 633-638.
416. Surfactant protein D, soluble intercellular adhesion molecule-1 and high-sensitivity C-reactive protein as biomarkers of chronic obstructive pulmonary disease / S. E. El-Deek, H. A. Makhlouf, T. H. Saleem, M. A. Mandour, N. A. Mohamed // *Medical Principles and Practice*. – 2013. – Vol. 22, № 5. – P. 469-474.
417. Systemic effects of smoking / D. G. Yanbaeva, M. A. Dentener, E. C. Creutzberg, G. Wesseling, E. F. Wouters // *Chest*. – 2007. – Vol. 131, № 5. – P. 1557–1566.
418. Tannert C. Spreading of red blood cell suspensions on paper as simple test of cell deformability / C. Tannert, W. Lux // *Acta biologica et medica Germanica*. – 1981. – Vol. 40, № 6. – P. 739-742.
419. Taylor D. R. Interactions between corticosteroids and β agonists / D. R. Taylor, R. J. Hancox // *Thorax*. – 2000. – Vol. 55, № 7. – P. 595–602.
420. Telmisartan inhibits vasoconstriction via PPAR-gamma-dependent expression and activation of endothelial nitric oxide synthase // C. Y. Yuen, W. T. Wong, X. Y. Tian [et al.] // *Cardiovascular Research*. – 2011. – Vol. 90, № 1. – P. 122–129.
421. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events / ONTARGET Investigators, S. Yusuf, K. K. Teo, J. Pogue [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2008. – Vol. 358, № 15. – P. 1547–1559.
422. The adipokine zinc-alpha₂-glycoprotein (ZAG) is downregulated with fat mass expansion in obesity / T. Mracek, Q. Ding, T. Tzanavari [et al.] – *Clinical Endocrinology (Oxford)*. – Vol. 72. – P. 334–341.
423. The association between BMI and plasma cytokine levels in patients with acute

- lung injury / R. D. Stapleton, A. E. Dixone, P. E. Parsons, L. B. Ware, B. T. Suratt // *Chest.* – 2010. – Vol. 138, № 3. – P. 568-577.
424. The BclII single nucleotide polymorphism of the human glucocorticoid receptor gene *h-GR/NR3C1* promoter in patients with bronchial asthma: pilot study / T. Pietras, M. Panek, D. Tworek // *Molecular Biology Reports.* – 2011. – Vol. 38, № 6. – P. 3953-3958.
425. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease / B.R. Celli, C. G. Cote, J. M. Marin [et al.] // *New England Journal of Medicine.* – 2004. – Vol. 350, № 10. – P. 1005-1012.
426. The effect of obesity on chronic respiratory diseases: pathophysiology and therapeutic strategies / M. Poulain, M. Doucet, G.C. Major [et al.] // *CMAJ.* - 2006.- Vol. 174, № 9. - P. 1293-1299.
427. The effect of statins on chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and mortality: a systematic review and meta-analysis of observational research / C. Cao, Y. Wu, Z. Xu // *Sci. Rep.* – 2015. – Vol. 5, Article ID16461. – This article is available in: doi: 10.1038/srep16461.
428. The Effects of Leucine, Zinc, and Chromium Supplements on Inflammatory Events of the Respiratory System in Type 2 Diabetic Rats / Saeed Kolahian, Hassan Sadri, Amir Ali Shahbazfar [et al.] // *PLoS ONE.* - 2015. – Vol. 10, №7. - This article is available in: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0133374>.
429. The effects of statin therapy on inflammatory markers in patients with COPD: a double blind randomized controlled trial / M. John, A. S. Knox, T. M. Vckeever [et al.] // *Thorax.* – 2013. – Vol. 68. – P. 16-17.
430. The fifth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) / J. Perk, De G. Backer, H. Gohlke [et al.] // *European Heart Journal.* – 2012. – Vol. 33, № 13. – P. 1635–1701.

431. The Gln27Glu Polymorphism in β_2 -Adrenergic receptor gene is linked to hypertriglyceridemia, hyperinsulinemia and hyperleptinemia in Saudis / M. H. Daghestani, A. Warsy, M.H. Daghestani [et al.] // *Lipids in Health and Disease*. – 2010. – Vol. 9. – P. 90. – This article is available in: <http://www.lipidworld.com/content/9/1/90>
432. The Gly163Arg16 and Gln273Glu27 Polymorphisms of β_2 -Adrenergic Receptor Are Associated with Metabolic Syndrome in Men / J. Dallongeville, N. Helbecque, D. Cottel, P. Amouyel, A. Meirhaeghe // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2003. – Vol. 88, № 10. – P. 4862-4866.
433. The Impact of Obesity and Metabolic Syndrome in COPD / F. Sava, F. Maltais, P. Poirier // *Bronchitis*, Dr. Ignacio Mart n-Loeches (Ed.). – InTech, 2011. – 190 p. – Available from: <http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/17350.pdf>
434. The impact of obesity on walking and cycling performance and response to pulmonary rehabilitation in COPD / F. Sava, L. Laviolette, S. Bernard [et al.] // *BMC Pulmonary Medicine*. – 2010. – Vol. 10. – P. 55.
435. The metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease / K. Marquis, F. Maltais, V. Duguay [et al.] // *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation*. – 2005. – Vol. 25, № 4. – P. 226-232.
436. The metabolic syndrome in patients with chronic bronchitis and COPD: frequency and associated consequences for systemic inflammation and physical inactivity / H. Watz, B. Waschki, A. Kirsten [et al.] // *Chest*. – 2009. – Vol. 136, № 4. – P. 1039-1046.
437. The NR3C1 Glucocorticoid Receptor Gene Polymorphisms May Modulate the TGF-beta mRNA Expression in Asthma Patients / M. Panek, T. Pietras, A. Fabijan [et al.] // *Inflammation*. – 2015. – Vol. 38. – P. 1479-1492.
438. The potential impact of anaemia of chronic disease in COPD / T. Similowski, A. Agust , W. MacNee, B. Sch nhofer // *European Respiratory Journal*. – 2006. – Vol. 27, № 2. – P. 390–396.
439. The role of leptin in the respiratory system: an overview / F. Malli, A. I. Papaioannou, K. I. Gourgoulisanis, Z. Daniil // *Respiratory Research*. –

2010. – Vol. 11, №1. – P. 152. - Published online 2010 Oct 31. doi:10.1186/1465-9921-11-152.
440. The role of glucocorticoid receptors in metabolic syndrome and psychiatric illness / A. G. Moraitis, T. Block, D. Nguyen, J. K. Belanoff // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. – 2016. – This article is available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.03.023>
441. Thyroid hormone upregulates zinc- α_2 -glycoprotein production in the liver but not in adipose tissue / R. Simo, C. Hernáandez, C. Sa´ez-Lo´pez [et al.] // *PLoS ONE* – 2014. – Vol. 9, № 1, e85753. - This article is available in: doi:10.1371/journal.pone.0085753
442. Tiengo A. The metabolic syndrome, diabetes and lung dysfunction/ A.Tiengo, G. P. Fadini, A. Avogaro // *Diabetes and metabolism*. – 2008. – Vol. 34, № 5. – P.447-454.
443. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD / C. Vogelmeier, B. Hederer, T. Glaab [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2011. – Vol. 364, № 12. – P. 1093-10103.
444. Tkacova R. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: may adipose tissue play a role? Review of the literature and future perspectives / R.Tkacova // *Mediators of Inflammation*. – 2010. – Vol. 2010. –Article ID 585989. - Published online 2010 Apr 20. doi: 10.1155/2010/585989.
445. Transcriptional control of the glucocorticoid receptor: CpG islands, epigenetics and more / J. D. Turner, S. R. Alt, L. Cao [et al.] // *Biochemical Pharmacology*. – 2010. – Vol. 80, № 12.– P. 1860-1868.
446. Transcriptional control of the human glucocorticoid receptor: identification and analysis of alternative promoter regions / L. Cao-Lei, S. C. Leija, R. Kumsta [et al.] // *Human Genetics*.–2011. – Vol. 129, № 5.– P. 533-543.
447. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease and its comorbidities / F. Luppi, F. Franco, B. Beghé, L. M. Fabbri // *Proceedings of the American Thoracic Society*. – 2008. – Vol. 5, № 8. – P. 848-856.
448. Truncated recombinant human SP-D attenuates emphysema and type II cell

- changes in SP-D deficient mice / L. Knudsen, M. Ochs, R. Mackay [et al.] // *Respiratory Research*. – 2007. – Vol.8:70. - Published online 2007 Oct 3. doi: 10.1186/1465-9921-8-70.
449. Tse S.M. The pharmacogenetics and pharmacogenomics of asthma therapy / S. M. Tse, K. Tantisira, S. T. Weiss // *Pharmacogenomics Journal*. – 2011. – Vol. 11, № 6. – P. 383-392.
450. Turgut S. Genotype and allele frequency of human multidrug resistance (MDR1) gene C3435T polymorphism in Denizli province of Turkey / S.Turgut, G. Turgut, E. O. Atalay // *Molecular Biology Reports*. – 2006. – Vol. 33, № 4. – P. 295-300.
451. Unique association of adiponectin isoforms with serum cytokines and redox molecules in patients with chronic obstructive pulmonary disease / H. Liu, J. S. Liu, J. Huang, [et al.] // *Chinese Medical Journal (English Edition)*. – 2013. - Vol. 126, № 17. - P. 3383–3384.
452. Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial / E. Israel, V. M. Chinchilli, J. G. Ford [et al.] // *Lancet*. – 2004. – Vol. 364, № 9444. - P. 1505–1512.
453. Van Eden S. F. Chronic obstructive pulmonary disease: a chronic systemic inflammatory disease / S. F. Van Eden, D. D. Sin // *Respiration*. – 2008. – Vol. 75, № 2. – P. 224-238.
454. Van Rossum E. F. Glucocorticoid resistance / E. F. van Rossum, E. L. van den Akker // *Endocrine Development*. – 2011. – Vol. 20.– P. 127-136.
455. Versari D. Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease / D. Versari, E. Daghini, A. Viridis // *Diabetes Care*. – 2009. – Vol. 32. – P. 314-321.
456. Very important pharmacogene summary *ADRB2* / A. A. Litonjua, L. Gong, Q. L. Duana [et al.] // *Pharmacogenetic and Genomics*. – 2010. – Vol. 20, № 1. – P. 64–69.
457. Vogiatzis I. Strategies of muscle training in very severe COPD patients / I. Vogiatzis // *European Respiratory Journal*. – 2011. – Vol. 38, № 4. – P. 971-

975.

458. Vozoris N.T. Management of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: how well are we doing? / N. T. Vozoris // *Canadian Respiratory Journal*. – 2013. – Vol. 20, № 3. - P. 157-158.
459. Vozoris N.T. Prevalence, risk factors, activity limitation and health care utilization of an obese, population-based sample with chronic obstructive pulmonary disease / N. T. Vozoris, D. E. O'Donnell // *Canadian Respiratory Journal*. – 2012. – Vol. 19, № 3. – P. e18-e24
460. Wagner P.D. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD / P. D. Wagner // *European Respiratory Journal*. – 2008. – Vol. 31, № 3. – P. 492-501.
461. Wang C. Obesity, Inflammation, and Lung Injury (OILI): The Good / C. Wang // *Mediators of Inflammation*. – 2014. - Published online 2014 May 11. doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/978463>.
462. Weaver J. U. An association between a BclII restriction fragment length polymorphism of the glucocorticoid receptor locus and hyperinsulinaemia in obese women / J. U. Weaver, G. A. Hitman, P. G. Kopelman // *Journal of Molecular Endocrinology*. – 1992. - Vol. 9, № 3. – P. 295–300.
463. Wells C. E. Insulin resistance is associated with skeletal muscle weakness in COPD / C. E. Wells, M. I. Polkey, E. H. Baker // *Respirology*.- 2015. - Dec 18. doi: 10.1111/resp.12716. [Epub ahead of print].
464. Wells C. E. Metabolic syndrome and diabetes mellitus in COPD / C. E. Wells, E. H. Baker / *European Respiratory Monograph*. – 2013. – Vol. 59. – P. 117-134.
465. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies / B. L. Laube, H. M. Janssens, F. H. C. de Jongh [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2011. – Vol. 37, № 6. – P. 1308-1331.
466. When Obesity and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Collide: Physiological and Clinical Consequences / D. E. O'Donnell, C. E. Ciavaglia, J. A. Neder [et al.] // *Annals of the American Thoracic Society*. – 2014. – Vol.

- 11, № 4. – P. 635–644.
467. WHO. Global Database on Body Mass Index [Электронный ресурс]. - Режим доступа: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html
468. World Health Organization. Chronic Respiratory Diseases. Accessed November 2014. - Режим доступа: http://www.who.int/gard/publications/chronic_respiratory_diseases.pdf
469. Wouters E. F. M. Adiponectin: A Novel Link between Adipose Tissue and Chronic Obstructive Pulmonary Disease / E.F. M.Wouters // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2013. – Vol. 188, № 5. – P. 522-523.
470. Wouters E. COPD: from obstructive lung disease to chronic systemic inflammatory syndrome? / E. Wouters // Pneumologie. – 2009. – Vol. 63, Suppl. 2. – P. S107-S112.
471. Young R. P. Pharmacological actions of statins: potential utility in COPD / R. P. Young, R. Hopkins, T. E. Eaton // European Respiratory Review. - 2009. – Vol. 18, № 114. – P. 222–232.
472. Young R.P. Potential benefits of statins on morbidity and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a review of the evidence / R. P. Young, R. Hopkins, T. E. Eaton // Postgraduate Medical Journal. – 2009. – Vol. 85, № 1006. – P. 414–421.
473. Young R.P. Statins and small airways disease in COPD / R. P. Young, R. S. Hopkins // American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology. – 2013. – Vol. 49, №3. – P. 501.
474. Zhiyou Cai. Protein Oxidative Modifications: Beneficial Roles in Disease and Health / Cai Zhiyou, Yan Liang-Jun // Journal of Biochemical and Pharmacological Research. – 2013. – Vol. 1, № 1. – P. 15-26.
475. Zinc and zinc transporters in macrophages and their roles in efferocytosis in COPD / R. Hamon, C.C. Homan, H.B. Tran [et al.] // PLoS ONE.- 2015. – Vol. 9, №10. – This article is available in: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0110056>

476. Zinc- α_2 -glycoprotein, a lipid mobilizing factor, is expressed and secreted by human (SHBGS) adipocytes / Y. Bao, C. Bing, J. R. Hunter Jenkins [et al.] // FEBS Letters. – 2005. – Vol. 579. – P. 41–47.
477. Zinc-alpha₂-glycoprotein, a lipid mobilizing factor, is expressed in adipocytes and is upregulated in mice with cancer cachexia // C. Bing, Y. Bao, J. Jenkins [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences USA. – 2004. – Vol. 101. – P. 2500–2505.
478. Zinc- α_2 -glycoprotein: a multidisciplinary protein / M. I. Hassan, A. Waheed, S. Yadav, T. P. Singh, F. Ahmad // Molecular Cancer Research. – 2008. – Vol. 6, № 6. – P.892-906.
479. Zinc- α_2 -glycoprotein: an adipokine modulator of body fat mass? / C. Bing, T. Mracek, D. Gao, P. Trayhurn // International Journal of Obesity (London). – 2010. – Vol. 34, № 11. – P. 1559-1565.
480. Zinc-Alpha₂-Glycoprotein Gene Expression in Adipose Tissue Is Related with Insulin Resistance and Lipolytic Genes in Morbidly Obese Patients / L. Garrido-Sa´nchez, E. Garcı´a-Fuentes, D. Fern´andez-Garcı´a [et al.] // PLoS ONE. – 2012. – Vol. 7, № 3: e33264.- This article is available in: doi:10.1371/journal.pone.0033264.
481. Zinc-alpha₂-glycoprotein is involved in regulation of body weight through inhibition of lipogenic enzymes in adipose tissue / F. Y. Gong, S. J. Zhang, J. Y. Deng [et al.] // International Journal of Obesity (London). – 2009. – Vol. 33. – P. 1023–1030.

Додаток А.

Методика легеневої реабілітації хворих на хронічне обструктивне захворювання легень

Зважаючи на складність патогенезу та перебігу ХОЗЛ, часту наявність супутньої патології, легенева реабілітація розглядається як один із основних етапів лікування хворих на ХОЗЛ [118, 255].

За рекомендаціями Американського торакального товариства (ATS) і Європейського респіраторного товариства (ERS) 2013 року, легенева реабілітація є всеохоплюючим втручанням, яке ґрунтується на ретельній оцінці пацієнта, здійсненні навчання, освіти і змін поведінки, спрямованих на поліпшення фізичного і психологічного стану хворих із хронічними респіраторними захворюваннями та сприяє довгостроковій прихильності до оздоровчої поведінки [118].

В останніх документах наголошується на важливості низького ІМТ у прогнозі захворювання, на ролі ожиріння (збільшення жирової маси, особливо вісцерального жиру) і пов'язаного із ним системного запалення [263] та зниження чутливості до інсуліну [464], що потенційно спричиняє збільшення серцево-судинного ризику при ХОЗЛ і може стати важливим кроком для проведення легеневої реабілітації, зокрема, на початкових стадіях захворювання [118, 255, 386].

Легенева реабілітація – це програма ведення пацієнтів з хронічною респіраторною недостатністю, яка розробляється індивідуально для кожного пацієнта, а її метою є оптимізація функціонального і соціального статусу пацієнта.

Легенева реабілітація спрямована на усунення непереносимості фізичних навантажень, відносної соціальної ізоляції, погіршення ментального статусу (особливо депресії), виснаження м'язів, втрати маси тіла.

Легеневій реабілітації присвячена велика кількість клінічних досліджень, у результаті яких доведено збільшення порогу пікового

навантаження, піку споживання кисню та часу витривалості після її проведення. Покращання визначалось при застосуванні відповідних програм в умовах стаціонару, під час амбулаторного спостереження та вдома.

Ефективність реабілітаційних програм чітко залежить від їх тривалості. (мінімальна тривалість – 6 тижнів). Однак, ще немає програм, за допомогою яких можна було б отримати довготривалий позитивний результат.

Популярність легеневої реабілітації збільшується, оскільки вона допомагає хворому справлятися з хворобою, попереджує погіршення його фізичного стану і є досить ефективною за помірною та тяжкою ХОЗЛ. Більшість програм проводяться в умовах стаціонару та містять індивідуальні тренувальні програми та освітні бесіди.

Компоненти реабілітаційних програм різні, але всеохоплюючі програми вміщують навчання хворих, фізичні тренування, припинення паління та поради щодо харчування.

Навчання пацієнта із хронічним обструктивним захворюванням легень. Першим етапом реабілітаційної програми є навчання пацієнта шляхом роз'яснення причин хвороби; процесів, які відбуваються при цьому в легенях; проявів захворювання та його діагностики. При цьому важливо зазначити, що однією з основних причин даного захворювання є куріння. Потрібно звернути увагу хворого, що від куріння тютюну може розвиватися багато інших хвороб, зокрема рак легень, хвороби серця і судин.

Пацієнт повинен зрозуміти, що лікарі не можуть повністю вилікувати ХОЗЛ, але можуть допомогти зменшити симптоми хвороби і загальмувати процес ушкодження легень. Зазначається, що при дотриманні рекомендацій лікаря покращиться його настрій і самопочуття, менше турбуватиме кашель і задишка. Роз'яснюється суть терміну ХОЗЛ (слово «хронічне» - означає, що хвороба не може зникнути; слово «обструктивне» - означає, що вона спричиняє звуження дихальних шляхів; слово «легень» - підкреслює, що уражається вся дихальна система).

Доцільною є коротка інформація про функціонування дихальної системи

у здорової людини та про зміни функціонального стану органів дихання при ХОЗЛ. Прикладом може слугувати таке повідомлення: «Бронхи проводять повітря в легені, розгалужуючись, як гілки дерев. В кінці кожної найдрібнішої гілки є альвеоли - маленькі повітряні мішечки, схожі на крихітні повітряні кулі. У здорових людей дихальні шляхи чисті і відкриті. Кожна альвеола наповнюється повітрям. Потім при видиху повітря швидко виходить назад. Ушкодження легень при ХОЗЛ полягає у звуженні дихальних шляхів внаслідок потовщення і набрякості стінки бронха; спазму м'язів, що знаходяться в дихальних шляхах; виділення бронхами слизу, в результаті чого в легені проходить менше повітря. Водночас альвеоли не можуть повністю звільнитися від повітря при видиху».

Слід звернути увагу пацієнта на процеси, які відбуваються в легенях при потраплянні тютюнового диму в дихальні шляхи. Зокрема на те, що продукти горіння тютюну, які потрапляють в легені при курінні, спричиняють запалення в усіх відділах дихальної системи (бронхах, легеневій тканині, судинах). Враховуючи, що запалення відіграє важливу роль у розвитку та прогресуванні ХОЗЛ, хворим можна розповісти і пояснити що воно означає: «Запалення – це реакція на ушкодження тканини, органу, організму. Іноді воно буває захисним (наприклад, коли ми подряпаємо шкіру, запалення активізує захисні сили, не даючи мікробам проникнути глибоко в організм). При курінні тютюну запалення не несе нічого, окрім шкоди. Запалення в дихальних шляхах супроводжується накопиченням у них різних клітин, які починають виділяти шкідливі речовини. Ці речовини завдають величезної шкоди організму - вони призводять до вироблення великої кількості слизу у бронхах, спричиняють кашель, призводять до звуження дихальних шляхів, руйнують легеневу тканину і судини. Внаслідок цього порушується газообмін, легені перестають справлятися із забезпеченням організму киснем, і виникає найсерйозніший і найтяжчий симптом хвороби – задишка».

Наголошується на різних причинах розвитку хвороби і важливості виявлення у конкретного пацієнта, що стало можливою причиною розвитку

захворювання. Часто хворі запитують, у кого буває ХОЗЛ, чи можна заразитися, чи хвороба розвивається ще у дитинстві, хто хворіє на цю хворобу.

На ці питання можна відповісти таким чином:

- «Цією хворобою не можна заразитися».
- «На цю хворобу хворіють тільки дорослі».
- «Більшість тих, хто хворіє на ХОЗЛ - курці або колишні курці».
- «Деякі з них жили у будинках, наповнених кухонними парами або димом від обігрівачів або печей для обігріву будинку».
- «Окремі пацієнти з ХОЗЛ багато років працювали в забруднених і задимлених умовах».
- «Багатьом людям, які хворіють на ХОЗЛ, за 40 років, проте бувають випадки, коли молодші люди також хворіють на ХОЗЛ».

Після ознайомлення хворого із хворобою, слід розповісти про методи діагностики, які допомагають встановити діагноз.

Розповідається про необхідність заповнення хворим тесту оцінки ХОЗЛ з відповідною демонстрацією та про важливість спірометрії з коротким висвітленням методики її проведення.

Наступним етапом освіти пацієнта є ознайомлення його із методами лікування і профілактики ХОЗЛ.

Першочерговою є вимога про припинення куріння з поясненням, що повна відмова від куріння є можливою, але на початковому етапі потребує певних зусиль курця. Якщо хворий вирішив позбутися звички курити, для нього будуть корисними такі рекомендації, які доцільно використовувати у зазначеній нижче послідовності.

Крок 1. Визначення та фіксація статусу куріння.

Слід оцінити давність куріння, кількість цигарок за добу та особливості тютюну (кількість смол та нікотину). Окремо слід визначити причини, що спонукають хворого курити. Якщо хворий позбувається згубної звички під керівництвом лікаря, останній має зафіксувати отриману інформацію у медичній документації та розрахувати для нього індивідуальний ризик

розвитку серцево-судинної події.

Крок 2. Створення мотиваційної моделі відмови від куріння.

Для цього слід мати інформацію про ризики і негативний вплив куріння на здоров'я курця та його оточення, яку він може отримати у лікаря або з інших інформаційних джерел. Зверніть увагу на ризики, пов'язані з курінням (смерть від злоякісного новоутворення або від серцево-судинного захворювання, згубний вплив на дітей, які перебувають поруч тощо). Порадьте спробувати відмовитись від куріння прямо зараз.

Якщо хворий не готовий відмовитись від куріння відразу, ще раз оцінюють персональну відповідальність за здоров'я — власне та оточуючих. Слід спробувати зрозуміти причину відмови від припинення куріння та оцінити переваги, які це надасть.

Якщо хворий погоджується відмовитись від куріння, слід привітати його з правильним рішенням. Лікар може і повинен запропонувати хворому моральну підтримку та графік поступової відмови від куріння, рекомендувати медикаментозний супровід — надати інформацію про нікотинзамісну терапію, яка істотно полегшує процес відмови від куріння.

Доцільно, особливо на 1-2-му етапах, уникати «провокацій» з боку курців, по можливості не бути в місцях для куріння. Слід мати на увазі, що після такої відмови хворий швидко відчує покращання самопочуття та підвищення апетиту. Іноді можливе збільшення маси тіла, у зв'язку з чим у цей період рекомендовано підвищити фізичне навантаження. Доцільно вести щоденник, у якому відображати причини, що спонукали хворого до куріння, фіксувати рівень щоденного фізичного навантаження, дані щодо маси тіла, артеріального тиску та частоти серцевих скорочень. Для хворого складається план відвідувань та проводиться в подальшому систематичний контроль за даними щоденника і планом відмови від куріння (табл. А.1).

Водночас необхідним є своєчасне призначення та модифікація нікотинзамісної терапії (табл. А.2), а також надання моральної підтримки на шляху до повної відмови від куріння.

План поступової відмови від куріння

Етап	Тривалість	Мета
1	До 6 тиж	Скоротити кількість цигарок вдвічі
2	6 тиж - 6 міс	Поступово зменшувати кількість цигарок, наприкінці етапу відмовитись від цигарок взагалі
3	6-9 міс	Використовувати нікотинзамісну терапію за потреби
4	9-12 міс	Припинити використання нікотинзамісної терапії

Таблиця А.2

Лікарські форми та дозування нікотинзамісної терапії залежно від базового статусу курця

Лікарська форма	Кількість цигарок на добу	Рекомендовані доза та режим
Пластир (Nicorette')	Будь-яка	15 мг впродовж 16 год щоденно протягом 8 тиж, далі 10 мг впродовж 16 год щоденно протягом 2 тиж, далі 5 мг впродовж 16 год щоденно протягом 2 тиж
Пластир (Nicotinell)	Більше 20	21 мг впродовж 24 год щоденно протягом 3-4 тиж, далі 14 мг впродовж 24 год щоденно протягом 3-4 тиж, далі 7 мг впродовж 24 год щоденно протягом 3-4 тиж
Пластир (Nicotinell)	Менше 20	14 мг впродовж 24 год щоденно протягом 3-4 тиж, далі 7 мг впродовж 24 год щоденно протягом 3-4 тиж
Пластир (NiQuitin CQ')	більше 10	21 мг впродовж 24 год щоденно протягом 6 тиж, далі 14 мг впродовж 24 год щоденно протягом 2 тиж, далі 7 мг впродовж 24 год щоденно протягом 2 тиж
Пластир (NiQuitin CQ')	Менше 10	14 мг впродовж 6 тиж, далі 7 мг впродовж 2 тиж
Назальний спрей	Будь-яка	Одне впорскування в кожную ніздрю за потреби впродовж 8 тиж, надалі скоротити кількість впорскувань до повної відміни за 4 тиж
Інгалятор	Будь-яка	Вдихати, коли виникне потяг до куріння. Початково використовувати 6-12 картриджів щоденно до 9 тиж, потім скоротити кількість впорскувань до повної відміни за 4 тиж
Жувальна гумка	Більше 20	Жувати одну гумку (4 мг) повільно впродовж приблизно 30 хв, коли виникне потяг до куріння, потім скоротити кількість за 3 міс. Припинити, коли щоденне використання гумки становитиме 1-2 шт.

Продовження таблиці А.2

Лікарська форма	Кількість цигарок на добу	Рекомендовані доза та режим
Жувальна гумка	Менше 20	Жувати одну гумку (2 мг) повільно впродовж приблизно 30 хв, коли виникне потяг до куріння (якщо добова потреба перевищує 15 доз, перейти на гумку 4 мг). Скоротити кількість за 3 міс. Припинити, коли щоденне використання гумки становитиме 1-2 шт.
Льодяники	Будь-яка	Смоктати 1 льодяник кожні 1-2 год протягом 6 тиж, потім 1 льодяник кожні 2-4 год протягом 3 тиж, потім 1 льодяник кожні 4-8 год протягом 3 тиж, після чого поступово припинити прийом впродовж 3 міс
Сублінгвальні таблетки	Більше 20	По 2 таблетки (4 мг) сублінгвально щогодинно, продовжувати прийом принаймні протягом 3 міс, потім поступово відмінити, коли щоденне використання становитиме 1-2 таблетки

Крок 3. Контроль, робота над помилками, заохочення.

Хворий самостійно або разом із лікарем проводить аналіз записів щоденника, виявляючи причини, які провокували повернення до куріння, та розробляє шляхи їх усунення. Дуже важливо, щоб хворий відчув контроль та моральну підтримку з боку лікаря та близьких, зацікавленість у сумісному досягненні обраної мети – повної відмови від куріння.

Хворому також можна дати поради щодо контролю над хворобою:

- регулярне спостереження лікаря;
- відвідування лікаря як мінімум двічі на рік, навіть за непоганого самопочуття;
- дізнання у лікаря або медичної сестри, як зробити щорічне щеплення від грипу;
- обговорення питання про необхідні ліки під час кожного відвідування лікаря;
- звертання до лікаря з проханням написати назву кожного з медикаментів, скільки і коли його приймати;

- приносити ліки або їх список на кожен візит до лікаря;
- розповісти лікарю, як кожний з медикаментів впливає на самопочуття;
- після консультації лікаря показати список ліків членам сім'ї і тримати його вдома так, щоб кожен міг його знайти.

Пацієнтам з ХОЗЛ потрібно розповісти про форми доставкових пристроїв, як ними користуватися, які медикаменти використовують, з якою метою та в яких формах (інгаляторах, пігулках чи сиропі).

Оскільки **бронхорозширювальні засоби** – основний метод лікування ХОЗЛ, наголошується на тому, що їх застосовують за потребою (тобто коли виникає або підсилюється задишка, а також для попередження її виникнення) або для регулярного застосування, тобто як профілактичне лікування. Зазначається, що бронхорозширювальні ліки частіше призначають в інгаляціях, оскільки при цьому вони потрапляють прямо у бронхи і не впливають (чи майже не чинять впливу) на увесь організм.

Часто пацієнти бояться інгаляційних препаратів, розглядаючи їх як непорушний атрибут тяжкої хвороби. Але хворим слід роз'яснити, що ліки в інгаляційній формі – це препарат місцевої дії (як мазь для шкіри, так інгалятор - для слизової оболонки бронха) і добре, коли можна обмежитися тільки місцевими препаратами. Водночас зазначається і про те, що інгаляційні бронхорозширювальні ліки можуть бути у вигляді аерозолю або порошку для вдихання, з короткою і/або тривалою дією, з швидким ефектом або уповільненим початком дії. Наприклад, якщо лікар призначає β_2 -агоністи тривалої дії або холінолітики тривалої дії, слід наголосити на тому, що вони не приносять швидкого полегшення. Проте, якщо їх застосовувати регулярно, вони добре розширюють бронхи і допомагають зменшити задишку.

Хворим слід також знати, що іноді для лікування ХОЗЛ необхідно використовувати гормональні препарати. Зазвичай лікар спочатку проводить пробне лікування цими препаратами, і, якщо переконується в їх ефективності, то призначає тривале лікування інгаляційними гормонами. Іноді, за певними показами, лікар відразу призначає інгаляційні гормони для планового

лікування. Такі ліки є безпечними і не призводять до яких-небудь серйозних ускладнень, навіть при дуже тривалому застосуванні, тому їх можна використовувати без побоювань.

Деякі хворі турбуються, що застосування кортикостероїдів може супроводжуватися побічними ефектами. Але хворим потрібно роз'яснити, що насправді при прийомі в рекомендованих дозах існує невеликий ризик появи болю в горлі, охриплості голосу і «молочниці» (кандидозу) порожнини рота. Якщо після інгаляції призначеного кортикостероїда, хворий чиститиме зуби і полоскатиме рот, як правило, він зможе уникнути цих побічних ефектів. Використання спейсера (резервуарної камери) також допоможе зменшити ризик «молочниці» порожнини рота.

При вдиханні ліків у вигляді порошку спейсер не використовують. Слід розпитати хворого, чи не приймає він гормональні препарати в пігулках впродовж тривалого часу, і тоді вирішити питання про поступову відмову від них або про перехід на лікування інгаляційними гормонами. Також розповідають хворим, що можна приймати комбіновані препарати, які містять інгаляційний гормон і бронхорозширювальні ліки тривалої дії, причому один препарат підсилює дію іншого.

Потрібно обов'язково наголосити на тому, що необхідні ліки повинен призначати тільки лікар. Самостійно призначати або міняти ліки на інші без консультації лікаря є не допустимим.

Слід також проконтролювати правильність використання хворими інгаляторів, звертаючи при цьому увагу на необхідність зняття ковпачка з мундштука, струшування інгалятора та повільного вдихання препарату.

Пацієнтів необхідно навчити послідовності дій при інгаляції медикаментів таким чином: «Встаньте або сядьте прямо, видихніть. Щільно обхопіть мундштук губами або тримайте його навпроти рота. Почніть робити вдих і тут же натисніть на дно балончика. Продовжуйте робити вдих. Затримайте дихання на 10 секунд. Видихніть через ніс. Якщо необхідно інгалювати ще одну дозу препарату, повторіть усе знову».

Обов'язково хворому потрібно зазначити, що при погіршенні дихання слід звертатися або до сімейного лікаря або в лікарню. Пацієнтів потрібно навчити, щоб вони були готовими до ситуацій, які можуть виникнути в майбутньому. Наприклад, скласти усі речі, які хворому можуть знадобитися, в одне місце, щоб він та його родичі могли діяти швидко.

Порадити викликати «швидку допомогу», якщо:

- важко говорити;
- важко йти;
- губи або кінчики пальців стали сірими або синіми;
- є сильне серцебиття або відчуються перебої в роботі серця;
- ліки допомагають все менше або не допомагають зовсім, а задишка, як і раніше, важка.

Слід також хворому розповісти про загострення ХОЗЛ, а саме що це тяжкий епізод в житті хворого, при якому підсилюється задишка, мокротиння може ставати гнійним, іноді підвищується температура. Загострення завжди погіршує постачання тканин організму киснем. Тяжке загострення може загрожувати життю. Тому дуже важливо вживати заходи з попередження загострень, а також з полегшення їх перебігу, якщо загострення все-таки настало.

Однією з основних причин загострення є вірусна інфекція. Можна запропонувати провести протигрипозну вакцинацію.

Зважаючи на те, що в період загострення нерідко виникає гнійне запалення у бронхах, яке спричиняється різними мікроорганізмами, слід зазначити, що в медичному арсеналі є спеціальні вакцини, які здатні попередити розвиток гнійного бронхіту або пневмонії.

Для попередження загострень важливо порадити пацієнту дотримуватися тих рекомендацій з лікування, які надав йому лікар. Регулярне і правильне застосування лікарських препаратів - дуже ефективний метод попередження загострень.

Нерідко лікар заздалегідь вчить пацієнта, що робити при появі таких

ознак. Може бути рекомендоване підсилення бронхорозширювального лікування, самостійне застосування гормональних препаратів, а також необхідність лікування антибіотиком. Можна скласти план дій на випадок загострення. Іноді при загостренні вимагається змінити спосіб доставки ліків у бронхи. Порадьте для цього мати вдома небулайзер - струменевий або ультразвуковий інгалятор, за допомогою якого можна інгалювати дуже великі дози ліків в тих випадках, коли задишка тяжка і людина не може вдихнути ні порошок для інгаляції, ні аерозоль з балончика.

Слід пояснити хворому, якщо, незважаючи на зроблені зусилля згідно з інструкцією, наданою лікарем, стан погіршується, не можна зволікати - необхідно викликати швидку допомогу. Загострення іноді можуть загрожувати життю.

Програма фізичної реабілітації хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. Окрім регулярного лікування, можна також зменшити задишку за допомогою фізичних вправ і зміцнення м'язів. Хворому слід розповісти, що задишка під час занять може спричинити страх. Може виникнути спокуса уникати тих видів навантажень, які призводять до задишки. Але треба наголосити, що якщо хворі не будуть активними, то втратять форму, а м'язи атрофуються. Це означає, що вони втратять силу і стануть млявими, і стане складніше витримувати фізичні навантаження. Внаслідок цього буде потрібно дихати ще частіше, що зробить складним виконання найпростіших дій. Це може також позначитися на настрої і призвести до депресії.

Це замкнене коло можна розімкнути на самому початку, дотримуючись активного способу життя. Якщо зберегти фізичну активність, легені і м'язи будуть працювати так добре, наскільки вони здатні, і здоров'я буде погіршуватися набагато повільніше. Окрім блага для загального стану здоров'я, підтримка активності також допоможе зменшити задишку при навантаженнях, втому ніг, підвищити енергійність, зміцнити м'язи та імунну систему, а також підвищити самооцінку і настрій.

У всіх програмах вправ навантаження повинно зростати поступово, щоб дати організму час на адаптацію. Важливо проводити заняття у відповідності з власним темпом. Якщо досягли такого стану, коли тяжко розмовляти через брак повітря, слід знизити темп або, якщо це необхідно, зробити невелику перерву.

Вправи з перервами також допоможуть впоратися з нестачею повітря. У цьому випадку слід використовувати «інтервальне тренування», короткі вправи, що тривають 1-2 хвилини, чергуються з періодами відпочинку (або вправами з меншим навантаженням). Якщо задишка несподівано погіршується або не проходить відразу ж після занять, необхідно порадити хворому звернутися до лікаря.

Слід наголосити, якщо тренувати м'язи рук, ніг і тіла, то хворий почуватиме себе краще. Гарним початком є хода впродовж 20 хвилин.

Окремі вправи допоможуть збільшити силу рук, ніг і тіла. Спочатку порадьте їх робити повільно. При виникненні задишки, хворому треба рекомендувати зупинитися і відпочити. Порадьте вибрати місце для тренувань, приємне для хворого, а також вид тренувань, який більше сподобається хворому. Можна порадити, щоб хтось із родичів або знайомих супроводжував його.

Збільшувати інтенсивність навантажень потрібно поступово. Ніколи не слід доводити до тяжкої задишки (табл. А.3). Якщо хворий втомився, підсилилася задишка, з'явився біль в ногах або руках, обов'язково слід відпочити або перервати заняття, прийняти бронхорозширювальні ліки. Для того, щоб зменшити задишку під час фізичного навантаження, іноді буває корисним використовувати бронхорозширювальний інгалятор до її початку.

Перед тим, як почати фізичні тренування, обов'язково треба визначитися чи немає протипоказань, особливо це стосується захворювань серця.

Можна хворим наголосити, що фізичні вправи можуть принести багато користі і задоволення навіть тим, хто страждає на хронічні захворювання.

Поради, які можуть допомогти пацієнтам з ХОЗЛ справлятися із задишкою під час фізичної активності

Рівень задишки	Як підтримувати активний спосіб життя
<p>Задишка турбує тільки при істотному фізичному навантаженні</p>	<p>Дотримуйтеся плану регулярних занять, у т.ч. 30 хвилин середнього навантаження принаймні 5 разів на тиждень. Можна комбінувати лікувальну гімнастику з дозованою ходьбою на місцевості з кутами підйому 4-12⁰, темп ходи - від 80 до 120 кроків за хвилину (відстань від 2000 до 4000 м) або плаванням, велотренуванням, тренування бігом (інтервальні навантаження – 4 хв зі швидкістю 7-8 км/год, потім прискорення на 10-15 хв до 10 км/год, тривалість бігу – 30 хв 3 рази на тиждень або по 20 хв 4 рази на тиждень). Давайте собі достатньо часу на відновлення після навантаження.</p>
<p>Задишка при швидкій ході або при невеликому підйомі вгору</p>	<p>Можна комбінувати лікувальну гімнастику з дозованою ходьбою на місцевості з кутами підйому 4-12⁰, темп ходи - від 80 до 120 кроків за хвилину (відстань від 2000 до 4000 м) або плаванням, велотренуванням, тренування бігом (інтервальні навантаження – 4 хв зі швидкістю 7-8 км/год, потім прискорення на 10-15 хв до 10 км/год, тривалість бігу – 30 хв 3 рази на тиждень або по 20 хв 4 рази на тиждень). Проконсультуйтеся із лікарем перед початком тренувань. Плануйте свої справи заздалегідь, щоб не доводилося надто поспішати. Якщо у Вас мало часу, не панікуйте, тому що це підсилює задишку. Продовжуйте рух якомога розміреніше. За появи ознак задишки, можливо, варто скористатися інгалятором з препаратом для полегшення дихання, який прописав лікар.</p>
<p>Через задишку темп ходи більш повільний, ніж в однолітків, або доводиться зупинятися, щоб перевести дихання при ході в звичайному темпі</p>	<p>Фізичні тренування - лікувальна гімнастика, дозована хода в темпі від 80 до 120 кроків за хв (відстань від 2000 до 3000 м) 20-30 хв на день 5 разів на тиждень. Якщо Ви захекалися, не лякайтеся, оскільки помірна задишка є абсолютно безпечною і свідчить про ефективність вправ. Повільні глибокі вдихи ефективніші, ніж швидке поверхнєве дихання. Перепочиньте, якщо потрібно, і, за необхідності, скористайтеся інгалятором з препаратом для полегшення дихання.</p>

Продовження таблиці А.3

Рівень задишки	Як підтримувати активний спосіб життя
Зупинки, щоб перевести дихання приблизно через 100 м або після декількох хвилин ходи по рівній поверхні	Давайте собі побільше відпочинку при навантаженні. Досягайте мети у своєму власному режимі. У задишці немає нічого страшного. Проконсультуйтеся у лікаря щодо вправи, які Вам ще можна робити для підтримки фізичної форми (наприклад, лікувальна гімнастика, ходьба по рівній місцевості впродовж 30 хв на відстані від 2000 до 2500 м)
Задишка занадто сильна, щоб виходити з дому, або з'являється при одяганні або роздяганні	Не беріться за все одразу, робіть справи по черзі. Задишка лякає, але вона не несе шкоди. Ваше дихання прийде в норму після декількох хвилин відпочинку. Використовуйте відволікаючі фактори, щоб на 2 хвилини переключити увагу зі свого дихання на щось інше, поки ваше дихання не відновиться. Продовжуйте якомога більше займатися простими повсякденними справами. Можна використовувати лікувальну гімнастику при попередній пораді з лікарем.

Незважаючи на те, що поставлені завдання можуть здаватися складними на перший погляд, якщо хворі будуть справлятися з ними по черзі в своєму власному темпі, то ближчим часом помітять поліпшення свого стану.

Вправи покращують фізичний і психологічний стани. Вони можуть зменшити ризики розвитку інших захворювань, зокрема інсульту, хвороб серця і депресії. Регулярні заняття також є одним із найважливіших заходів щодо попередження цукрового діабету другого типу.

Один із найпростіших способів контролювати нестачу повітря - дихати через витягнуті губи, ніби хворий збирається свистіти. Якщо робити глибокі вдихи через ніс, а видихати через витягнуті губи, дихальні шляхи будуть довше залишатися відкритими, і це допоможе відновити нормальну частоту дихання.

Щоб підтримувати організм хворого на ХОЗЛ у формі, можна застосовувати різні види діяльності у власному розпорядку дня: садівництво; ходьба вгору і вниз по сходах; виходити з автобуса на одну зупинку раніше або здійснювати короткі прогулянки; спокійне плавання; виконання розминки

вдома, щоб зміцнити м'язи.

Можна дати наступні поради хворому при проведенні фізичних тренувань:

- завжди розігрівайтеся перед заняттями і дайте собі охолонути після них;
- візьміть із собою воду, щоб пити її до, під час і після занять;
- тримайте неподалік свої ліки;
- не виходьте за рамки своїх можливостей;
- дихайте через витягнуті губи;
- припиніть заняття, якщо відчуєте будь-який з таких симптомів: тяжкість в грудях; запаморочення або нудоту; холодний піт або холод; підсилення свистячого дихання; біль у суглобах або м'язах; надмірну втому.

Форми тренувань:

Тренажери загальної дії (велотренажер, бігова доріжка), ходьба, біг, фізичні вправи і плавання у басейні.

Навантаження застосовують в інтервальному режимі. Наприклад, біг 4 хв із швидкістю 7-8 км/год, потім прискорення на 10-15 сек до 10 км/год, після чого впродовж 2-3 хв дихальні вправи і вправи на розслаблення. Тривалість бігу - 30 хв 3 рази на тиждень або 20 хв 4 рази на тиждень.

Методика дихальної гімнастики при хронічному обструктивному захворюванні легень. Дихальна гімнастика - один з необхідних методів лікування захворювань органів дихання, спрямованих на підвищення функціональних можливостей дихального апарату шляхом відновлення вільнішого економічного дихання. При тривалій обструкції дихальних шляхів розвивається підвищена напруга усіх дихальних м'язів, в результаті може розвинути напруга усіх м'язів скелета. Діафрагма є основним інспіраторним м'язом, що забезпечує в стані спокою 60-90% дихального об'єму.

Основні вправи, які використовуються в лікувальній гімнастиці:

- дихальні вправи з подовженим видихом (через соломку та воду,

свисток Люкевича);

- діафрагмове дихання (на рахунок 1-3 потужний, тривалий, граничної глибини видих силою м'язів черевного пресу (живіт сильно втягнути), на рахунок 4 - діафрагмальний вдих, гранично випинаючи живіт, потім глухо, миттєвим скороченням м'язів черевного пресу кашлянути; цю вправу можна робити сидячи, лежачи, стоячи і без кашлю);
- дихальні вправи з вимовою голосних і приголосних букв, які сприяють рефлекторному зменшенню спазму бронхів; вправи на розслаблення м'язів поясу верхніх кінцівок; вправи для зміцнення м'язів черевного пресу (зовнішніх і внутрішніх косих м'язів живота, прямого м'яза живота), які призводять до поліпшення видиху; масаж.

Метод вольової ліквідації глибокого дихання за Бутейко К.П.

- Зменшення глибини дихання шляхом розслаблення діафрагми до відчуття нестачі повітря.
- Перед початком проводиться дихальна проба: збільшення та зменшення глибини дихання та відчуття хворого.
- Вимірюється контрольна (затримка дихання після звичайного видиху до першого бажання вдихнути), вольова (час від появи першої важкості до граничної тяжкості у затримці дихання) та максимальна паузи (сума двох попередніх).
- Нормальним диханням вважається затримка дихання від 50 до 80 с контрольної або максимальної паузи.
- Положення: сидячи в зручній позі.
- Дихати необхідно через ніс.
- Вдих повільний (2-3 с), якомога поверхневіший, майже не помітний.
- За вдихом слідує спокійний пасивний видих впродовж 3-4 с
- Частота дихання має бути 6-8 за хвилину
- Заняття мають бути постійними, не менше 3 годин, у спокої, а потім і при рухах.

- Три рази на день (вранці, в обід та на вечір перед сном) проводять 2-3 максимальні затримки дихання після видиху, бажано до 60 с і більше
- Максимальну затримку дихання роблять після спокійного видиху. Після кожної затримки дихання відпочинок 2-3 хвилини.

Методика Стрельнікової А.Н.

- Вдихи та видихи відбуваються одночасно із рухами.
- Активний тільки вдих, видих пасивний.
- Вдих відбувається тільки через ніс.
- Вдих повинен бути коротким, шумним, різким – як хлопок у долоні.
- Видих має бути після кожного вдиху самостійно та через рот.
- Видих має бути пасивним, щоб не було чути, не слід затримувати дихання.
- Рахунок у гімнастиці відбувається тільки на 8.

Ефекти дихальної гімнастики Стрельнікової А.Н.

- Відновлення носового дихання.
- Покращання дренажної функції бронхів.
- Сприяє розсмоктуванню запальних утворень, відновлюється нормальний лімфо та кровообіг.
- Позитивно впливає на обмінні процеси.
- Сприяє відновленню регуляції дихання з боку ЦНС.

Звукова гімнастика:

- вдих через ніс, тривалістю 1-2 с, пауза – 1 с, активний видих через рот 2-4 с, знову пауза 4-6 с;
- видих повинен бути в 2 рази більше вдиху;
- заняття починають з очищувального видиху – ПФФ – вимовляють через губи, які складають у трубочку і має бути до та після кожної звукової вправи.
- друге обов'язкова вправа – закриті стогнання (МММ) – виконується сидячи, нахилиючись уперед та поклавши кисті на

колiна долоньями вниз.

Тривалiсть занять – починаючи з 5-6 хв, в подальшому збiльшуючи час занять, але не бiльше 25-30 хв.

Комплекс лiкувальної дихальної гiмнастики полiпшить вентиляцiю легень. Виконується стоячи або сидячи. Упродовж процедури можна виконувати усi сiм фiзичних вправ або деякi з них.

1. Початкове положення (ПП): стоячи, руки опущенi вниз, прямi ноги на ширинi плечей. Фiксацiя пози: вiдведiть назад руки з пiднятими вгору кистями, нахилiться вперед, прогнiть поперек, пiдведiть голову, збережiть положення декiлька хвилин. Дихайте вiльно.
2. ПП: стоячи, руки пiднятi вгору, кистi в замку, ноги трохи ширшi за плечi. Фiксацiя пози: нахилiть корпус вперед, кистi в замку, прогнiть поперек, пiдведiть голову, збережiть положення декiлька хвилин.
3. ПП: те ж. Фiксацiя пози: нахилiть корпус в правий бiк на декiлька хвилин, потiм — в лiвий.
4. ПП: те ж. Фiксацiя пози: поворот корпусу вправо на декiлька хвилин, потiм — влiво.
5. ПП: стоячи, ноги прямi на ширинi плечей. Фiксацiя пози: нахил в правий бiк. Кисть правої руки ковзає по правому стегну, потiм по гомiлцi. Повторiть позу, але з нахилом в лiвий бiк.
6. ПП: стоячи, ноги прямi широко в сторони. Корпус нахилений вперед. Пальцi однiєї руки торкаються пiдлоги. Інша рука вiдведена у бiк. Фiксацiя пози: поворот корпусу вправо з опорою на лiву руку, права рука вiдведена вгору. Повторiть ту ж позу, але з нахилом в лiвий бiк. Полегшений варiант: при нахилi корпусу вперед руку опустiть на сидiння стiльця.
7. ПП: стоячи, руки опущенi вниз, ноги розставленi в сторони. Фiксацiя пози: нахилiться назад, з поворотом вправо. Правою рукою торкнiться задньої поверхнi гомiлки або п'яти. Лiву руку пiднiмiть вгору, збережiть положення декiлька хвилин. Повторiть ту ж позу, але з

нахилом в лівий бік.

Інший комплекс вправ для покращення вентиляції легень

Перший комплекс вправ:

1. Сидячи на стільці, проводити згинання і розгинання рук в ліктьових суглобах 4-6 разів. Темп середній.
2. Сидячи на стільці, проводити згинання і розгинання стоп з одночасним згинанням пальців в кулак 6-8 разів. Темп середній.
3. Стоячи, з опорою руками об столик або спинку ліжка проводити дихальну вправу з вимовою «ш» 4-6 разів. Темп повільний, видих подовжений.
4. Стоячи, ноги на ширині плечей, кисті рук на потилиці. Проводити нахили тулуба в сторони 4-6 разів. При нахилі - видих, темп середній.
5. Стоячи, ноги на ширині плечей, руки опущені. Відводити рук в сторони (вдих) з подальшим стисканням грудної клітки в нижній її частині (видих) 4-6 разів. Темп повільний, видих подовжений. Стоячи, в руках м'яч. Підняти руки вгору з м'ячем - вдих, опустити вниз - видих 4-6 разів. Темп повільний, видих подовжений.
6. Стоячи, права рука на грудях, ліва - на животі. Діафрагмове дихання 4-6 разів. На вдиху - черевна стінка піднімається, на видиху - опускається.
7. Стоячи, в руках набивний м'яч. Передача м'яча партнерові від грудей 6-8 разів. Виконується на видиху.
8. Стоячи, відвести руки в сторони під кутом 45 градусів - вдих, опустити вниз - видих, 4-6 разів. Максимально розслабити м'язи поясу верхніх кінцівок і грудної клітки.
9. Стоячи, ходьба звичайна 1 хв. Дихання вільне.
10. Сидячи на стільці, кисті до плечей. Підняття зігнутих рук в сторони (вдих) з подальшим поступовим стисканням грудної клітки (видих) 4-8 разів. Максимально розслабити м'язи поясу верхніх кінцівок.

11. Сидячи на стільці, проводити згинання і розгинання стоп з одночасним згинанням пальців в кулак 6-8 разів. Дихання вільне.

Другий комплекс вправ:

1. Сидячи на стільці, проводити згинання і розгинання рук в ліктьових суглобах 4-6 разів. Темп середній.
2. Згинання і розгинання стоп з одночасним згинанням пальців в кулак 6-8 разів. Темп середній.
3. Стоячи, 1 - руки в сторони - вдих, 2-3 - розслабити пояс верхніх кінцівок, опустити руки і голову - видих. Повторити 4-6 разів. Темп повільний.
4. Стоячи у гімнастичної стінки, руки на рейці на рівні грудей. Руку убік - назад з поворотом тулуба - вдих, початкове положення, видих. Повторити 8-10 разів в кожную сторону. Темп середній.
5. Те ж. Повне дихання 4-5 разів. У акті дихання беруть участь діафрагма і грудна клітка.
6. Стоячи боком до гімнастичної стінки: 1-рука дугою через сторону вгору - вдих, 2-3 - нахил убік - видих. Повторити 6-8 разів в кожную сторону. Темп повільний.
7. Стоячи спиною до гімнастичної стінки, руки на рейці на рівні поясу 1-2-прогнуться, голову назад - вдих, 3-4 - видих. Повторити 4-6 разів. Темп середній.
8. Стоячи, в руках волейбольний м'яч. Кидки м'яча від грудей 8-10 разів. Кидати м'яч на видиху.
9. Те ж. Кидки м'яча однією рукою від плеча 6-8 разів кожною рукою. Кидки робити на видиху по черзі кожною рукою.
10. Те ж. Кидки м'яча із-за голови 8-10 разів. Кидки робити на видиху. Основна стійка: руки в сторони - вниз, лікті назад - вдих, опустити руки і голову, потрясти руками - видих 4-6 разів. На видиху розслабляти пояс верхніх кінцівок.
11. Стоячи, ноги нарізно, руки перед грудьми 1 - руки в сторони з

поворотом тулуба - вдих, 2 - в.п. - видих 6-8 разів. Рухи виконувати по черзі в кожную сторону.

12. Стоячи, руки до плечей. 1-2-праву руку і ліву ногу в сторони - вдих, 3-4 - видих, по 6-8 разів в кожную сторону. Темп середній.
13. Стоячи. Ходьба на повільному темпі 1-2 хв. Дихання вільне.
14. Стоячи, ноги нарізно, руки на поясі 1-2 - лікті назад, прогнутися - вдих, 3-4-5-6 - лікті вперед, голову опустити - видих. Повторити 4-6 разів. Темп повільний. На видиху розслабляти верхні кінцівки.
15. Стоячи, праву руку на груди, ліві на живіт. Повне дихання 4-6 разів. На видиху черевну стінку втягувати.

Комплекс дихальних вправ для тренування дихальних м'язів:

1. Початкове положення: руки зігнуті в ліктях, долоні повернуті одна до одної, пальці – доверху. Зробіть глибокий вдих і видих. При видиху з'єднайте долоні і надавіть щосили одною долонею на іншу на рівні грудей. Видих постарайтеся зробити якомога тривалішим.
2. Початкове положення: теж саме. Зробіть глибокий вдих, а потім повільно видихайте, рухаючи руки вверх над головою, потім за голову і в боки (ніби штовхаючи стінки по бокам). Повторити 4-6 разів.
3. Початкове положення: візьміть палицю в руки і підніміть її вгору над головою одночасно з повільним вдихом, потім палицю за голову одночасно з повільним видихом. Потім піднімайте палицю догори і робіть вдих, потім опустіть донизу і зробіть видих. Повторити 3-4 рази.
4. Початкове положення: візьміть гантелі в руки. На вдиху повільно піднімайте гантелі доверху до плечей, потім повільно на видиху опустіть гантелі донизу. Повторити 4-6 разів.
5. Початкове положення: гантелі в руках, опущені по бокам. Зробіть кругові рухи руками вперед 8 разів і назад 8 разів. Дихання довільне. Повторити 3-4 рази.
6. Початкове положення: встаньте спиною до стіни, постарайтеся

- з'єднати лопатки, в руках гантелі. На вдиху підніміть догори до плечей, потім на видиху гантелі направте донизу. Повторити 3-4 рази.
7. Хо́да. При ході потрібно слідкувати за диханням, на два кроки – вдих, на три-чотири кроки – видих. Можливий інший ритм, але потрібно, щоб видих був тривалішим за вдих. Повторити 4-6 разів.
 8. Початкове положення: можете стояти або сидіти. Витягніть перед собою руки і почніть проводити кругові рухи кистями рук, потім кругові рухи у ліктьових та плечових суглобах скільки ви зможете.
 9. Початкове положення: візьміть в руки металічні кульки і перебирайте пальцями та катайте по долоні.
 10. Початкове положення: сядьте на стілець і візьміть м'яч та почніть катати його по підлозі круговими рухами ногою, переходячи при цьому з носка на п'ятку. Повторити 4-6 разів впродовж 5-7 хвилин.
 11. Початкове положення: сядьте на стілець з випрямленою спиною. При вдиху направте живіт вперед (ніби живіт наповнюється повітрям), при видиху живіт втягніть всередину. Повторити 6-8 разів.
 12. Початкове положення: стоячи, ноги на ширині плечей. Повільно сядьте на стілець, а потім встаньте. Зробіть 10-12 разів.
 13. Початкове положення: сядьте на стілець. На рахунок «раз» підніміть витягнуті ноги над підлогою, на рахунок «два» опустіть ноги. Зробіть 10-15 разів.

Лікувальне харчування при хронічному обструктивному захворюванні легень на тлі ожиріння або дефіциту маси тіла. Хворим слід наголосити на здоровому харчуванні. Варто відзначити, що масу тіла потрібно тримати в нормі. За індексом маси тіла (ІМТ) (класифікація ВООЗ, 1997 р), який розраховується як співвідношення маси тіла / ріст м², розрізняють недостатню масу тіла – менше 18,5; нормальну масу тіла – 18,5-24,9; надлишкову масу тіла – 25-29,9; ожиріння I ст. – 30-34,9; ожиріння II ст. – 35-39,9 та ожиріння III ст. – більше 40.

Хворим з ІМТ меншим за 18,5, рекомендовано збільшити масу тіла за

рахунок харчового та фізичного режиму, тому що при низькій масі існує підвищений ризик інших захворювань, зменшується м'язова сила і тим самим може погіршуватися задишка. Найкращим методом визначення м'язової маси, індексу маси тіла, рівня вісцерального жиру є метод біоімпендансометрії. Хворим на ХОЗЛ рекомендований ІМТ не менше 21.

Рекомендації щодо харчового режиму при недостатній масі тіла.

Першочерговим є з'ясування причини недостатньої маси тіла (ІМТ<18,5). Обов'язково в раціон потрібно включити фрукти, але виділити їх в окремий прийом їжі (другий сніданок, полуденок). Фрукти і овочі допомагають перетравлювати їжу і уникати запорів, які часто супроводжують людей із зниженою масою тіла. Необхідно з'їдати трохи солоних огірків, помідорів, але доведеться виключити з раціону гостру, жирну і смажену їжу. Рекомендовано їсти часто, але потроху. Ідеальний варіант - прийом їжі 6-8 разів на день (включаючи основні прийоми їжі та перекушування), з інтервалом в 2-3 години.

Сприяє поліпшенню апетиту і невелика прогулянка на свіжому повітрі перед їжею.

Обов'язково включають в раціон продукти, *багаті на білок*, до яких відносяться *м'ясо, риба, яйця, бобові і горіхи*. Крім білкової їжі, як гарнір можна їсти крупи (гречана, вівсяна), тушковані овочі (кабачки, кольорова капуста, буряк, морква). Краще встановити суворий режим харчування, їсти щодня в одні й ті ж години. До посиленого харчування неодмінно додаються *фізичні навантаження*. Підійдуть вправи, які не вимагають великих енергетичних витрат. Увечері після вечері і незадовго перед сном можна з'їсти що-небудь поживне, але небагато. Останній прийом їжі не повинен негативно позначитися на сні. Підвищити апетит допомагають спеції (каррі, чилі, імбир, чорний перець) і ароматні трави (лавровий лист, чебрець, базилік), їх можна використовувати при приготуванні їжі.

Приклад добового раціону.

Сніданок

1. Каша з крупи (обмежень немає), приправлена вершковим маслом. У кашу, зварену на воді, обов'язково додають за смаком шматочки фруктів, горішки, сухофрукти.
2. Солодкі фрукти – виноград, банани, дині, груши або сухофрукти.
3. Теплий напій через 15-20 хвилин після їжі. Це може бути трав'яний чай із ложкою меду.

Сніданок для хворого із дефіцитом маси тіла є найбільш важливою частиною прийому їжі. Обов'язково рекомендують додавати у раціон пластівці висівок та цільної пшениці. Це може бути горяча вівсяна каша з додаванням фруктів.

Другий сніданок

1. Тост, або підсушений білий хліб із джемом, варенням або фруктами з цукром. Надається перевага не білому хлібу, а сірому, зі злаками або висівками.
2. Склянка кефіру, йогурту, ряжанка.

Обід

1. Салат, заправлений соняшниковим олією.
2. Суп, борщ із багатьма інгредієнтами (картопля, квасоля, крупи за смаком, макарони тощо).
3. Шматок вареного м'яса (якщо рівень холестерину в нормі — варена свинина).
4. Фруктовий десерт, приправлений збитими вершками (або йогуртом за смаком).

Полуденок

Повинен бути неважким (наприклад, два печені яблука, фаршировані сиром з ізіюмом або рисом із сухофруктами та медом).

Вечеря

1. Обов'язково овочева страва (вінегрет, варений буряк із чорносливом,

овочева рагу, гарбузова каша з рисом тощо).

2. Дозволена випічка з дріжджового або листкового тіста — пиріжок, булочка, слойка.

Загальні рекомендації:

Сон повинен бути міцним і тривалим (не менше 8 годин).

До харчування можна додати:

- ненасичені жирні кислоти Омега-3 (нормальна робота ендокринної системи і поліпшення постачання тканин киснем і поживними речовинами);
- екстракт родіоли рожевої - захист організму від стресу, підтримка високого рівня імунітету;
- сік алое - при порушеннях травлення забезпечує 100% засвоєння білків;
- пробіотичні добавки - покращують травлення, стимулюють розвиток корисних бактерій.

Рекомендується виключити із раціону такі страви:

- жирні сорти м'яса та птиці;
- гострі та жирні соуси;
- торти та тістечка з великою кількістю крему;
- яловичий та кулінарний жири;
- підвищене споживання чаю, кави та соди.

Не тільки дефіцит маси тіла впливає на задишку, але й **надлишкова маса тіла**.

Найбільш несприятливим для здоров'я є абдомінальний тип ожиріння, що поєднується з комплексом гормональних і метаболічних порушень.

Актуальні показники нормальної маси тіла – обхват талії (ОТ) і стегон, індекс «обхват талії / обхват стегон». Обхват талії вважається нормальним у жінок до 88 см, у чоловіків — до 102 см. Якщо показники більші – необхідно зменшити масу тіла.

Надмірна маса тіла та ожиріння (ІМТ понад 30 кг/м²) підвищують ризик виникнення цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, артриту, серцево-судинних і деяких онкологічних захворювань.

Рекомендовано пацієнтам із ІМТ 25–35 кг/м² зменшити енергетичну цінність раціону на 300–500 ккал/добу, що призводить до зниження маси тіла за тиждень на 0,25–0,5 кг, а при ІМТ \geq 35 кг/м² дефіцит енергії — 500–1000 ккал/добу, зниження маси тіла на 0,5–1,0 кг/тиждень, протягом 6 місяців у цих пацієнтів маса тіла повинна зменшитись на 10 % від початкової. Після досягнення потрібних результатів основною метою залишається підтримання рівня зниженої маси тіла, запобігання стрімкому її збільшенню.

Надходження енергії відбувається за рахунок жиру (часто прихованого), білків, вуглеводів і алкоголю (1 г містить 7 ккал). Для зменшення надходження енергії, насамперед, рекомендується обмежене споживання жиру й алкоголю.

Потрібно обмежити в раціоні вуглеводи, що швидко перетворюються в організмі в жир, та жири тваринного походження за збільшення в ньому рослинних жирів. Слід вживати малокалорійну, але збільшену за об'ємом їжу (сирі овочі, фрукти). Рекомендовано також багаторазове (до 6 разів/добу) харчування з відміною продуктів, що збуджують апетит (гострі приправи, прянощі тощо); зменшення кількості рідини та солі в їжі; використання в харчуванні розвантажувальних днів.

Обов'язковою складовою добового раціону мають бути сирі фрукти й ягоди (яблука, лимони, червона смородина, агрус тощо) до 200 г/день або у вигляді компотів без цукру.

Рекомендовано вживати чорний, білково-пшеничний, білково-вівсяний хліб (150 г/добу); супи на овочевому відварі або слабкому м'ясному, рибному, грибному бульйоні (не більше тарілки); страви з м'яса (яловичина, нежирна баранина чи свинина) у відвареному, заливному вигляді до 150 г/день, нежирну птицю, кролика, дієтичні сосиски; страви з нежирних сортів риби (судак, щука, сазан та ін.), бажано відварені або заливні; яйця (1–2 шт/тиждень).

Добовий раціон повинен містити не менше 400–500 г білкових продуктів (м'ясо, риба, сир), страви з овочів і листяної зелені (капуста), редиска, огірки, кабачки, томати сирі, варені або печені, а також страви з картоплі, буряка,

моркви (не більше 200 г/день).

Окрім основної дієти, доцільно періодично, щотижня, проводити один або два розвантажувальних дні з обмеженою енергоцінністю раціону. Розвантажувальні дні за хімічним складом харчових продуктів, що споживаються, розділяють на білкові (сирні, молочні, м'ясні, рибні), вуглеводні (цукрові, картопляні, яблучні, огіркові тощо), жирові (вершкові) та комбіновані. Із перелічених найефективнішими є огірковий, яблучний, м'ясний, молочний та вершковий розвантажувальні дні.

За незначного фізичного навантаження рекомендуються м'ясні розвантажувальні дні — 280–350 г відвареного м'яса без солі з овочевим (краще капустяним) гарніром; сирні — 500–600 г сиру з 2–3 склянками чаю чи кави з молоком без цукру. У вільні від роботи дні доцільно призначати такі розвантажувальні дні, як яблучні (1500 г яблук), кавунні (1,5–2 кг м'якоті кавуна), кефірні (1,5 л), молочні (5–6 склянок), вершкові (200–400 г вершків). Їжа розподіляється рівномірно протягом доби на 5 прийомів.

Регуляторами обмінних процесів є агрус та шовковиця, суниця лісова, коріння кульбаби, цикорію, лопуха, оману, морська капуста, спіруліна тощо. Для профілактики та лікування ожиріння використовують також продукти, які містять йод: морську капусту та інші морські водорості; плоди аронії чорноплодної, горобини звичайної, журавлини; коренеплоди буряка, усі сорти капусти, салатів тощо.

Для хворих з ожирінням, надмірною масою тіла, цукровим діабетом принциповим є максимальне обмеження вуглеводів, що легко засвоюються, за рахунок відмови від цукру (глюкоза та фруктоза), цукровмісних продуктів (шоколад, цукерки, торти, солодкі напої та ін.), меду, продуктів із пшеничного борошна (хліб білий та чорний, манна крупа, печиво, вермішель та ін.).

Ці продукти містять велику кількість простих вуглеводів, що потребують мінімального перетравлювання та швидко всмоктуються. Хліб типу «Український» містить пшеничне борошно, типу «Бородинський» - містить житнє борошно, а й багато жирів і тому є висококалорійним.

Щотижня рекомендується вживати такі продукти:

- хліб, пластівці або рис - 6-8 порцій;
- свіжі фрукти - 2-4 порції;
- свіжі або морожені овочі - 3-5 порцій;
- нежирне молоко, йогурт, сир - 2-3 порції;
- нежирне м'ясо, птиця, риба або квасоля - 2-3 порції.

Для готування краще використовувати оливкову олію. Вона містить жири зі зниженим рівнем холестерину. Надавати перевагу рибі лососевій, макрелі, озерній форелі, оселедцю, сардині та тунцю. Наявність в них омега-3 жирні кислоти сприяють зниженню рівня певних жирів у крові.

На сніданок вживати переважно крупи, фрукти та цільнозерновий хліб. На обід до м'яса додаються овочі або салат, соєві продукти, квасоля, листовий салат, які сприяють зниженню рівня холестерину в крові.

Необхідно також займатися вправами хоча б 30 хвилин в день. Фізична активність допоможе знизити кров'яний тиск, а також, водночас з дієтою, контролювати масу тіла.

Необхідними є пішохідні прогулянки, заняття аеробікою, плаванням, їзда на велосипеді. Роботу серцево-судинної системи може поліпшити швидка хода.

Приклад добового раціону при наявності ожиріння.

Перший сніданок

1. Творог нежирний – 100 гр.
2. Морква тушкована – 200 гр.
3. Кава з молоком без цукру – 200 гр.

Другий сніданок

Салат з капусти – 170 гр.

Обід

1. Щі вегетаріанські – 200 гр.
2. М'ясо відварне – 90 гр.
3. Горошок зелений без масла – 50 гр.

4. Яблуко свіже – 100 гр.

Полуденок

1. Творог нежирний – 100 гр.

2. Відвар шипшини – 180 гр.

Вечеря

1. Риба відварна – 100 гр.

2. Рагу із овочів – 125 гр.

На ніч

1. Кефір – 180 гр.

На весь день хліб ржаний – 150 гр.

Поради пацієнту при тяжкому перебігу ХОЗЛ. Якщо у людини на ХОЗЛ є серйозна дихальна недостатність, можна порадити постійне вдихання кисню, яке проводиться цілодобово або майже цілодобово. Пацієнт може сам придбати концентратор кисню - прилад, який концентрує з атмосферного повітря кисень.

Іноді при ХОЗЛ настає дуже тяжка задишка, яка заважає повсякденному життю.

Декілька порад для пацієнта:

- робіть все повільно, займайтеся справами сидячи;
- уникайте справ, які спричиняють задишку;
- уникайте підйому по сходах;
- кладіть ліки і необхідні речі в одне і те ж місце, оскільки хвилювання при їх пошуку посилює задишку;
- користуйтеся палицею або щипцями на довгій ручці, щоб дістати речі;
- використовуйте столик або візок на колесах для переміщення речей;
- носіть просторий одяг, щоб було легше дихати;
- носіть такий одяг і взуття, які легко надівати;
- якщо їжа спричиняє задишку, їжте малими порціями, але частіше;
- якщо ранішній туалет спричиняє задишку, здійснюйте його повільно, відпочивайте частіше

- якщо Ви вирішили прогулятися, плануйте прогулянку на ті години, коли відчуваєте себе краще, прийміть бронхорозширювальні ліки до виходу на повітря, плануйте свій маршрут так, щоб на шляху було місце для відпочинку, уникайте людних місць, підйому по сходах, завжди майте із собою бронхорозширювальні ліки, записку з телефонами лікаря або друзів, які зможуть вам допомогти; зважте, чи варто сьогодні виходити на вулицю.
- спробуйте знайти прості способи приготування їжі, прибирання, інших видів домашніх занять, використовуючи столик або візок на колесах для пересування речей.
- плануйте заздалегідь Ваші дії, якщо Ви хочете вийти на повітря або прогулятися;
- після їжі, перед виходом на вулицю відпочиньте;
- розплануйте час так, щоб повернутися додому до того часу, як потрібно приймати наступну дозу ліків;
- краще залишитися вдома, якщо самопочуття неважне;
- якщо Ви збираєтеся в далекі поїздки або будете відсутні вдома більше одного дня, запитайте лікаря про те, що необхідно буде зробити, якщо з'являться будь-які проблеми.

Комплекс реабілітаційних програм має тривати не менше 6 тижнів.