

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І
ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ім. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»**

БЄЛАН ОКСАНА ВАСИЛІВНА

УДК 616.248-06:616-018.7:616.127-005.4]-08-021.383

**КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ З
УРАХУВАННЯМ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ НА ТЛІ ІШЕМІЧНОЇ
ХВОРОБИ СЕРЦЯ**

14.01.27 – пульмонологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2019

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Українській медичній стоматологічній академії МОЗ України

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор

Кайдашев Ігор Петрович,

Українська медична стоматологічна академія, проректор з наукової роботи, професор кафедри внутрішньої медицини № 3 з фтизіатрією

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор

Ячник Анатолій Іванович,

Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», головний науковий співробітник клініко-функціонального відділення

доктор медичних наук, професор

Гашинова Катерина Юрївна,

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», завідувач кафедри професійних хвороб та клінічної імунології

Захист відбудеться «01» липня 2019 р. о 10 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01 при Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10).

Автореферат розісланий «31» травня 2019 року

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради



О. О.Речкіна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Бронхіальна астма (БА) у поєднанні з ішемічною хворобою серця (ІХС) представляють глобальну проблему сучасної медицини, що обумовлено стійкою тенденцією до зростання захворюваності, зниження працездатності, якості життя (ЯЖ) хворих та смертності [Lee H. M. et al, 2012; Chung W. S. et al, 2014]. Частота поєднання БА та ІХС в популяції коливається від 13,2 % до 83,7 % [Tattersall M. C. et al., 2015], що сприяє взаємному обтяженню та розвитку ускладнень.

В патогенезі БА на тлі ІХС хронічне запалення та ендотеліальна дисфункція (ЕД) розглядаються як основні механізми ураження дихальних шляхів, гіперреактивності бронхів та судинних ускладнень [Kankaanranta H. et al., 2016]. Хронічне запалення є спільним патогенетичним компонентом, в органах мішенях набуває рис системного з участю імунних клітин, адгезивних молекул, медіаторів запалення, порушенням метаболізму оксиду азоту та ЕД, що сприяє розвитку бронхіальної обструкції і атеросклерозу [Liu Y. et al., 2014]. Проте, генетичні особливості регуляції запалення та ЕД можуть відрізнити пацієнтів з БА на тлі ІХС (ІХС) від здорових осіб.

Сімейство ядерних рецепторів, що активують проліферацію пероксисом γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ), відіграє важливу роль в підтриманні гомеостазу як регулятор метаболізму глюкози, ліпідів, запалення та атерогенезу [Biscetti F. et al., 2009]. В експериментальних дослідженнях показано, що активатор PPAR γ (піоглітазон) пригнічує зростання, проліферацію та міграцію гладком'язових клітин судин і може проявляти протизапальну та потенційно антиатерогенну дію через активацію ядерного фактору κB (NF- κB) в моноцитах та макрофагах [Dixon AE. et al., 2015]. Є дані що активація PPAR γ збільшує вивільнення простагландину E_2 , одного з ендогенних бронхопротекторних факторів [Donovan C. et al., 2012]. В експериментальній моделі БА у мишей виявлений протизапальний ефект піоглітазону за рахунок інгібування запалення, зниження інфільтрації еозинофілів в легенях і продукції прозапальних цитокінів інтерлейкіну-4 (ІЛ-4), інтерлейкіну-5 (ІЛ-5) і інтерлейкіну-17 (ІЛ-17) без участі імуноглобулін Е залежних механізмів [Park S. J. et al., 2009]. В мета-аналізі, проведеному Chiquette E. і колегами (2004) зареєстровано кардіопротективний ефект піоглітазону, пов'язаний зі зменшенням ступеня ЕД і зниженням артеріального тиску (АТ) [Chiquette E. et al., 2004]. Проте, досліджень по оптимізації протизапальної та ендотеліопротективної терапії пацієнтів БА на тлі ІХС проведено недостатньо.

Ген PPAR γ є поліморфним і є дані, які підтверджують взаємозв'язок між наявністю поліморфізму Pro12Ala гена PPAR- γ_2 і підвищенням ризику розвитку БА [Benayoun L. et al., 2001; Oh S. H et al., 2009], ІХС [Расин А. М., Кайдашев И. П., Расин М. С., 2006] та інфаркту міокарда [Li Let al., 2006]. Питання про роль поліморфізму Pro12Ala гена PPAR- γ_2 в розвитку до БА на тлі ІХС досі залишається дискусійним. Тому, дослідження, що спрямовані на ідентифікацію поліморфізму Pro12Ala гена PPAR- γ_2 є перспективними та дадуть можливість призначати лікарські засоби з персоніфікованим вибором, визначати прогноз перебігу поєднаної патології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом планових науково-дослідних робіт Української медичної стоматологічної академії «Вивчення генетичних особливостей розвитку алергічного запалення та формування органів-мішеней» (№ державної реєстрації 0110U003032), «Комплексне дослідження генетично обумовлених особливостей NF- κ B опосередкованої сигнальної трансдукції, що визначає розвиток хронічного системного запалення, у хворих на метаболічний синдром та цукровий діабет 2 типу» (№ державної реєстрації 0111U001774), «Розробка стратегії використання епігенетичних механізмів для профілактики та лікування хвороб, пов'язаних із системним запаленням» (№ державної реєстрації 0114U000784).

Мета дослідження – удосконалити комплексну терапію хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної хвороби серця з урахуванням ендотеліальної дисфункції шляхом застосування агоніста рецепторів, що активують проліферацію пероксисом γ_2 .

Завдання дослідження:

1. Вивчити особливості клініко-функціонального стану, функції зовнішнього дихання (ФЗД), системного запалення (СЗ), якості життя (ЯЖ) та ендотеліальної дисфункції (ЕД) хворих на БА на тлі ІХС.
2. Визначити розповсюдженість поліморфізму Pro12Ala гена PPAR- γ_2 та окреслити його взаємозв'язок з ФЗД, рівнем СЗ та ЕД у хворих на БА на тлі ІХС.
3. Дослідити динаміку показників зовнішнього дихання, СЗ, ЯЖ, ЕД, ЗХС та на підставі цього визначити клінічну ефективність агоністу PPAR- γ_2 піоглітазону на фоні стандартної терапії у хворих на БА на тлі ІХС.
4. Оцінити клінічну ефективність агоністу PPAR- γ_2 піоглітазону на фоні стандартної терапії в залежності від наявності поліморфних варіантів Pro12Ala гена PPAR- γ_2 , та розробити фармакогенетичний підхід до застосування цього препарату у хворих на БА на тлі ІХС.

Об'єкт дослідження: оптимізація комплексної терапії хворих на БА на тлі ІХС.

Предмет дослідження: ефективність протизапальної та ендотеліопротекторної дії агоністу PPAR- γ_2 рецепторів піоглітазона при комплексному лікуванні хворих на БА на тлі ІХС.

Методи дослідження: клінічні (опитування, огляд хворих, збір анамнезу); антропометричні; інструментальні (спірометрія з бронходилатаційним тестом, електрокардіографія, велоергометрія, ультразвукове дослідження судин для визначення ендотелій-залежної та ендотелій-незалежної вазодилатації); шестихвилинний тест оцінки толерантності до фізичного навантаження; анкетування для визначення ЯЖ з використанням Європейського опитувальника EQ-5D (European Quality of Life Questionnaire) і спеціального респіраторного опитувальника Госпіталю святого Георгія (SGRQ); лабораторні (загальний та біохімічний аналізи крові, загальний аналіз сечі, визначення поліморфізму гена PPAR- γ_2 методом полімеразної ланцюгової реакції, визначення високочутливого С-реактивного білку (вч-СРБ), розчинної форми внутрішньосудинної молекули адгезії клітини-1 (sVCAM-1) і міжклітинної молекули адгезії-1 (sICAM-1) за допомогою імуноферментного аналізу), статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше встановлено, що у пацієнтів з БА в поєднанні з ІХС характерними є підвищений рівень СЗ за рівнем показників вч-СРБ та порушення функціонального стану ендотелію за показниками ендотелій-залежної вазодилатації (ЕЗВД) ($\Delta\%$ діаметр плечової артерії (ПА) ($3,4 \pm 0,2$) см, у 14 % парадоксальний і у 86 % негативний тип реакції кровотоку).

Отримані нові дані, що поліморфізм Pro12Ala гена PPAR- γ_2 є важливим немодифікованим фактором патогенезу БА на тлі ІХС та має здатність впливати на фармакодинаміку піоглітазону.

Уперше досліджено розподіл поліморфізму гена PPAR- γ_2 серед хворих на БА у поєднанні з ІХС, які мешкають в Полтавській області. Виявлено, що перебіг БА на тлі ІХС обтяжується у осіб з генотипом Pro/Ala та Ala/Ala гена PPAR- γ_2 .

Отримані нові наукові дані, що включення піоглітазону в комплексну терапію хворих на БА на тлі ІХС сприяє покращенню контролю над захворюванням (зменшення частоти нападів БА 6 і більше разів на тиждень (8 % проти 44 %)), покращенню ФЗД за рахунок підвищення об'єму форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ₁) в 1,3 рази, функціональної активності ендотелію (підвищення індексу реактивності (ІР) та $\Delta\%$ діаметр ПА) та ЯЖ пацієнтів, зниженню рівня СЗ.

Вперше виявлено фармакогенетичний профіль терапевтичної ефективності агоніста PPAR- γ_2 піоглітазона у хворих на БА на тлі ІХС, який визначається тим, що тривалий прийом піоглітазону на фоні комплексної терапії у осіб з генотипом Pro/Pro гена PPAR- γ_2 сприяє достовірному покращенню показників функції легень за рахунок підвищення ОФВ₁ до ($75,5 \pm 3,7$) % проти ($67,7 \pm 4,1$) % та ОФВ₁/ФЖЄЛ до ($85,3 \pm 4,0$) % проти ($80,4 \pm 3,6$) %, зниженню загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), АТ. Тривалий прийом піоглітазону на фоні комплексної терапії у осіб з генотипами Pro/Pro, Pro/Ala та Ala/Ala сприяє прояву ендотеліопротективного та протизапального ефекту.

Доведено, що для оцінки перебігу БА на тлі ІХС ефективним є використання Європейського опитувальника EQ-5D і спеціального респіраторного опитувальника госпіталю святого Георгія.

Практичне значення одержаних результатів. Визначено, що БА на тлі ІХС характеризується переважанням персистуючого перебігу, зниженням рівня контролю над симптомами захворювання, розвитком СЗ та порушенням функціонального стану ендотелію, що також потребує лікування.

Встановлено, що при БА на тлі ІХС необхідно оцінювати функціональний стан ендотелію судин ультразвуковим методом та визначати рівень СЗ за показником вч-СРБ в комплексному обстеженні хворих.

Доведено необхідність оцінки ЯЖ з використанням Європейського опитувальника EQ-5D і спеціального респіраторного опитувальника SGRQ хворих на БА у поєднанні з ІХС з метою контролю за перебігом захворювань.

Встановлено, що включення піоглітазону в комплексну терапію хворих БА на тлі ІХС дозволяє зменшити клінічні прояви, забезпечити протизапальну та ендотеліопротективну ефективність, поліпшити контроль захворювання, толерантність до фізичного навантаження та ЯЖ пацієнтів.

Доведено, у хворих на БА на тлі ІХС наявність визначеного поліморфізму Pro12Ala гена PPAR- γ_2 необхідно враховувати для прогнозу перебігу захворювання та ефективності лікування піоглітазоном.

Впровадження результатів у практику. Результати дисертаційного дослідження впровадженні в роботу терапевтичних відділень 1-ої міської клінічної лікарні м. Полтави, 5-ї міської клінічної лікарні м. Полтави, Комунального закладу «Центр первинної медико-санітарної допомоги №3» м. Полтави, Івано-Франківського обласного фтизіопульмонологічного центру, та в навчальний процес на кафедрі внутрішньої медицини №1 Української медичної стоматологічної академії (УМСА), кафедрі внутрішньої медицини №2 з професійними хворобами УМСА, кафедрі сімейної медицини і терапії УМСА, кафедрі пропедевтики внутрішньої медицини з доглядом за хворими, загальної практики – сімейної медицини УМСА, кафедрі фтизіатрії і пульмонології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кафедрі внутрішньої медицини №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кафедрі пропедевтики внутрішньої медицини №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кафедрі внутрішньої медицини №4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, кафедрі внутрішньої медицини №3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, кафедрі клінічної імунології, алергології та ендокринології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», кафедрі фтизіатрії та пульмонології Харківського національного медичного університету, кафедрі пропедевтики внутрішньої медицини №2 та медсестринства Харківського національного медичного університету, кафедрі внутрішньої медицини №2 і клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету, кафедрі професійних хвороб та клінічної імунології Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», кафедрі внутрішньої медицини 1 Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України».

Особистий внесок здобувача. Дисертантом самостійно проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз даних наукової літератури з проблеми, що вивчалася, визначено мету і завдання дослідження, викладено основні положення дисертації. Особисто автором проведено відбір тематичних хворих, визначення провідних факторів ризику розвитку БА та ІХС, розподіл хворих на групи, призначення лікування, клініко-інструментальне обстеження хворих після нього та анкетування. Автор брала участь у проведенні інструментальних досліджень: спірометрії, ультразвукового дослідження. Особисто проведена статистична обробка матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження; написано всі розділи дисертаційної роботи та підготовані до друку наукові праці. У наукових розробках, які відображені у сумісних зі співавторами публікаціях, участь пошуковця є провідною. Автор не запозичував ідеї та розробки співавторів публікацій. Разом з науковим керівником сформульовано висновки та практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи доповідались та обговорювались на науково-практичній конференції, присвяченій

100-річчю Ю. О. Ахундова (м. Баку, 2016 р.), щорічному науковому засіданні Американської академії алергії, астми та імунології (м. Сан-Франциско, 2016 р.).

Публікації. Матеріали дисертації опубліковано у 8 наукових працях, з них 2 статті у провідному фаховому виданні, рекомендованому МОН України та 4 статті у провідних фахових закордонних виданнях, які входять до міжнародної наукометричної бази Scopus; 2 тез у матеріалах науково-практичних конференцій, які повністю відповідають змісту проведених досліджень.

Структура і обсяг дисертації. Дисертація викладена на 227 сторінках друкованого тексту і складається із анотації, вступу, переліку умовних скорочень, огляду літератури, розділу «Матеріали і методи дослідження», 3 розділів власних досліджень, обговорення отриманих результатів, висновків і практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який нараховує 269 найменувань (23 – вітчизняних, 246 – іноземних). Робота ілюстрована 43 таблицями, 6 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об'єкт та методи дослідження. Обстеження хворих проводились на базі 1-ї міської клінічної лікарні м. Полтави і Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики УМСА. Перед початком дослідження всі учасники підписали інформовану згоду, отримано схвалення комісії з біоетики УМСА (витяг з протоколу № 91 від 08.02.2011 р.).

В клінічне дослідження було включено 50 хворих БА на тлі ІХС, середній вік яких склав ($55,6 \pm 1,2$) років, серед них чоловіків було 17 осіб (34 %), жінок – 33 особи (66 %). Діагноз БА підтверджували відповідно до критеріїв Глобальної стратегії лікування і профілактики БА (GINA, перегляду 2009 – 2012 рр.) та наказу МОЗ України № 868 від 08.10.2013 року, ІХС – відповідно до Європейських рекомендацій та наказу МОЗ України № 436 від 03.07.2006 року. На етапі генетичного дослідження була набрана група контролю, яку складало 46 практично здорових людей, які мешкають в Полтавській області.

Обстеження пацієнтів на етапі скринінгу включало збір анамнестичних даних, оцінку даних антропометрії, клінічних симптомів БА та ІХС, первинний огляд, визначення функціонального стану ендотелію, проведення спірометрії, велоергометрії (ВЕМ), ехокардіографії, електрокардіографії, загального аналізу крові, сечі, біохімічного аналізу крові. Проводили оцінку прийнятої пацієнтами базисної терапії.

Критеріями включення пацієнтів в дослідження було підписання інформованої згоди на участь у дослідженні; наявність БА різного ступеня тяжкості в період ремісії; наявність ІХС: стабільної стенокардії напруги I - III функціонального класу (ФК); наявність ЕД визначеної за методикою, запропонованою D. S. Celermajer та співавт (1992). Критеріями виключення були: наявність в анамнезі хронічного обструктивного захворювання легень, інфаркту міокарда, зл�якісної артеріальної гіпертензії (АГ), серцевої недостатності (СН) III-IV ФК відповідно до класифікації Нью-Йоркської асоціації кардіологів (NYHA, 1994); гострого порушення мозкового кровообігу в гострому та підгострому періодах; цукрового діабету; клінічно значущих порушень ритму і провідності, набряків різної етіології, системних захворювань сполучної тканини, онкологічних та онкогематологічних захворювань, тяжких інфекційних захворювань; швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв,

визначеної за формулою Кокрофта-Голта; підвищення рівня трансаміназ в 3 та більше разів; нездатність виконувати протокол спірометричного дослідження; підвищена чутливість до піоглітазону в анамнезі.

Після скринінгового візиту пацієнтам призначали стандартну медикаментозну терапію, що включала: інгаляційні глюкокортикостероїди (бекламетазон – 5 осіб, флутиказон – 28 осіб, будесонід – 12 осіб) в низьких, середніх або високих дозах в комбінації з інгаляційними β_2 -агоністами тривалої дії (формотерол, сальметерол) в залежності від ступеня тяжкості БА, амлодипін 5 мг 1 раз на добу, аторвастатин 10 мг 1 раз на добу, ацетилсаліцилова кислота 75 мг 1 раз на добу, ізосорбіда динітрат 20 мг 2 рази на добу, сальбутамол та нітрогліцерин за потребою. Частина пацієнтів отримувала додатково ряд наступних препаратів за показаннями більше 1 місяця до включення: антилейкотрієни – 2 особи (монтелукаст 10 мг 1 раз на добу), 28 осіб приймали інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (еналаприл 5 мг 1 раз на добу). Також хворі отримували рекомендації щодо зміни способу життя і дієти. Призначене лікування пацієнти приймали впродовж місяця до досягнення стабільних показників перебігу БА та ІХС.

В перший день дослідження всі хворі проходили клініко-інструментальне та лабораторне дослідження, після чого пацієнти були рандомізовані за визначеними стратифікаційними показниками (стать, вік, ступінь тяжкості БА) на 2 групи: групу порівняння (25 пацієнтів якої продовжували прийом стандартного комплексу медикаментозної терапії), основну групу (25 пацієнтів якої отримували разом зі стандартною терапією піоглітазон в дозі 15 мг 1 раз на добу впродовж 6 місяців). З метою оцінки ефективності та безпечності лікування всім хворим проводили клініко-інструментальне та лабораторне обстеження через 3 та 6 місяців лікування.

Клініко-інструментальне обстеження включало оцінку результатів опитування і огляду, визначення ступеня бронхіальної обструкції за даними спірометрії, ЕЗВД, ЕНВД, антропометричних показників, толерантності до фізичного навантаження за даними ВЕМ та 6-хвилинного тесту, аналіз ЯЖ за даними опитувальників EQ-5D та SGRQ.

Лабораторне обстеження включало оцінку показників загального та біохімічного аналізу крові; маркерів запалення за рівнем вч-СРБ, молекул адгезії sVCAM-1, sICAM-1 у крові за допомогою імуноферментного аналізу. Для визначення алелей поліморфної ділянки гена PPAR γ_2 , проводили виділення геномної ДНК з цільної крові та наступної ампліфікації поліморфної ділянки гену PPAR γ_2 методом полімеразної ланцюгової реакції.

З метою оцінки терапевтичного ефекту піоглітазону залежно від генотипу Pro12Ala гена PPAR- γ_2 кожна група дослідження була розділена на дві підгрупи пацієнтів: носіїв алелі Pro (генотип Pro/Pro) та носіїв алелі Ala (об'єднаний генотип Pro/Ala + Ala/Ala). До групи порівняння з алелем Pro (генотип Pro/Pro) увійшло 22 особи (88 %) та з алелем Ala (об'єднаний генотип Pro/Ala + Ala/Ala) – 3 особи (12 %); до основної групи з алелем Pro (генотип Pro/Pro) увійшло 17 осіб (68 %) та з алелем Ala (об'єднаний генотип Pro/Ala + Ala/Ala) – 8 осіб (32 %). Пацієнти, які несуть алель Ala в гомо- і гетерозиготному стані були об'єднані в одну підгрупу з огляду на малу частоту зустрічаємості алелі Ala.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програми "STATISTICA 6.0" («StatSoftInc.», trialware). Для оцінки статистичної значимості відмінностей розраховували t-критерій Ст'юдента, критерій U Манна-Уїтні та метод Уїлкоксона, непараметричний критерій χ^2 з поправкою Йетса, точний критерій Фішера. Для аналізу взаємозв'язків показників визначали коефіцієнт парної кореляції r Пірсона, рангової кореляції R Спірмена. Статистично значущими вважали відмінності при імовірності помилки $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення. За результатами аналізу показників сформованої групи пацієнтів включених у дослідження виявлено, що за ступенем тяжкості БА переважав персистуючий перебіг тяжкого ступеня, який виявлений у 21 хворого (42 %), персистуючий перебіг середнього ступеня тяжкості встановлено у 12 осіб (24 %), легкого ступеня тяжкості – у 12 осіб (24 %), інтермітуючий – у 5 осіб (10 %).

Аналізуючи загальну характеристику перебігу захворювань, нами виявлено, що середня тривалість самостійного захворювання БА в обстежених пацієнтів в середньому складала $(13,1 \pm 1,4)$ років (від 2 до 41 років), ІХС – $(5,1 \pm 0,4)$ (від 1 року до 12 років), а тривалість поєднаної патології БА і ІХС – $(4,6 \pm 0,4)$ (від 1 року до 12 років).

За результатами спірографії у пацієнтів з БА на тлі ІХС зареєстровано порушення ФЗД за обструктивним типом середнього ступеня (ОФВ₁ становило $(66,5 \pm 3,0)$ %, ОФВ₁/ФЖЕЛ – $(77,3 \pm 2,3)$ %). У 35 пацієнтів (70 %) часті симптоми БА та зниження рівня ОФВ₁ < 80 % від належних свідчило про неконтрольований перебіг БА.

При оцінці функціонального стану ендотелію у хворих виявлено значне порушення ендотеліальної функції за показниками ЕЗВД та ЕНВД. Так, при проведенні проби реактивної гіперемії (РГ) ІР склав $(1,0 \pm 0,0)$, $\Delta\%$ діаметр ПА – $(3,4 \pm 0,2)$ % (при необхідному показнику 8 – 13 %), після проби з НГ ІР – $(0,9 \pm 0,0)$, $\Delta\%$ діаметра ПА – $(9,8 \pm 0,3)$ % (при необхідному показнику близько 17 %). Аналізуючи рівень ІР, встановлено у 7 осіб (14 %) парадоксальний і у 43 осіб (86 %) негативний тип реакції кровообігу, що свідчить про ЕД.

При оцінці показників ВЕМ на початковому етапі відмітили, що у хворих на БА на тлі ІХС переважала стенокардія напруги I - II ФК (94 %).

За результатами лабораторних аналізів у 16 пацієнтів (32 %) виявлено позитивну реакцію на наявність СРБ.

На етапі рандомізації сформовані групи були урівноважені за віком, статтю, антропометричними показниками, ступенем тяжкості БА ($p > 0,05$). За показниками ФЗД групи були співставними. Так, ОФВ₁ в групі порівняння становив $(69,0 \pm 4,5)$ %, а в основній групі – $(72,9 \pm 4,3)$ % ($p > 0,05$), ОФВ₁/ФЖЕЛ в групі порівняння – $(77,6 \pm 2,7)$ %, а в основній групі – $(82,6 \pm 3,4)$ % ($p > 0,05$).

Оцінка ЯЖ за опитувальниками EQ-5D та SGRQ показала, що у хворих обох груп виявлено помірне зниження ЯЖ без достовірних відмінностей за показниками між групами ($p > 0,05$ для показників всіх доменів).

При визначенні функціональної активності ендотелію на момент рандомізації у пацієнтів обох груп виявлена ЕД. Так, $\Delta\%$ діаметра ПА після проби РГ в групі порівняння становив $(3,1 \pm 0,2)$ % та в основній групі – $(3,5 \pm 0,2)$ % ($p < 0,05$); $\Delta\%$

діаметра ПА після проби з НГ в групі порівняння – $(9,9 \pm 0,2)$ % та в основній групі – $(9,6 \pm 0,3)$ % ($p > 0,05$). Показник ІР після проби РГ та НГ в обох групах становив $(1,0 \pm 0,0)$.

За даними лабораторного обстеження групи хворих були співставними. Показники вч-СРБ та розчинних молекул клітинної адгезії sICAM-1 вірогідно між групами не відрізнялись ($p > 0,05$ для всіх). Так, рівень вч-СРБ у групі порівняння становив $(8,9 \pm 1,2)$ мг/мл, а в основній групі – $(10,1 \pm 1,3)$ мг/мл, а рівень sICAM-1 у групі порівняння становив $(418,6 \pm 25,4)$ нг/мл, а в основній групі – $(319,1 \pm 23,0)$ нг/мл. Але у пацієнтів групи порівняння були виявлені вірогідно вищі рівні розчинних молекул судинної адгезії sVCAM-1, ніж у пацієнтів основної групи: $(3273,6 \pm 133,7)$ нг/мл проти $(1488,2 \pm 74,5)$ нг/мл ($p < 0,0001$).

Аналіз поширеності генотипів виявив, що в групі хворих БА на тлі ІХС поширеність генотипу Pro / Pro становила 78,0 % ($n = 39$), генотипу Pro / Ala – 16,0 % ($n = 8$) і генотипу Ala / Ala – 6,0 % ($n = 3$), а в групі контролю – показники поширеності генотипу відповідно становили – 63,0 % ($n = 29$), 32,6 % ($n = 15$) і 4,4 % ($n = 2$). Поширеність частоти алелі Pro в групі хворих БА на тлі ІХС склала 86 % ($n = 86$), а в групі контролю – 79,4 % ($n = 73$), тоді як поширеність частоти алелі Ala в групі хворих БА на тлі ІХС склала 14,0 % ($n = 14$), а в групі контролю – 20,7 % ($n = 19$). Згідно з наведеними даними достовірних відмінностей між частотою генотипів та частотою алелей Pro і Ala групи хворих БА на тлі ІХС та групи контролю не виявлено.

Аналіз оцінки взаємозв'язків між досліджуваними показниками в залежності від виявленого генотипу показав, що у пацієнтів БА на тлі ІХС, носіїв алелі Ala (об'єднаний генотип Pro/Ala + Ala/Ala) на відміну від пацієнтів, носіїв алелі Pro (генотип Pro/Pro) відзначається достовірно частіше розвиток персистуючої БА легкого ступеня (45 % проти 18 %), АГ 3 стадії (9,1 % проти 0), більш низькі показники ЧСС ($(64,6 \pm 1,4)$ проти $(75,1 \pm 2,1)$ уд / хв) ($p < 0,01$), вищі рівні вч-СРБ ($(12,2 \pm 1,6)$ проти $(9,6 \pm 1,0)$ мг/л) ($p < 0,05$) і більш низькі показники рівня адгезивних молекул sICAM-1 ($(291,2 \pm 17,6)$ проти $(349,6 \pm 25,5)$ нг/мл), ЗХС ($(4,9 \pm 0,2)$ проти $(5,5 \pm 0,1)$ ммоль/л) ($p < 0,05$) у крові. Достовірних відмінностей за іншими клініко-лабораторними показниками в залежності від генотипу не виявлено. Внутрішньогруповий кореляційний аналіз виявив залежність у хворих з генотипом Pro/Pro та генотипом Pro/Ala + Ala/Ala між ступенем тяжкості перебігу БА з показниками зміни діаметра ПА при ЕЗВД ($r = 0,4$, $r = 0,7$, відповідно).

На наступному етапі досліджень проведено аналіз клінічної ефективності піоглітазону через 3 місяці терапії у хворих БА на тлі ІХС. Включення піоглітазону в курс стандартної терапії в основній групі, на відміну від групи порівняння, сприяло достовірному зменшенню частоти нападів БА до 0 -1 в тиждень у 52 % проти 8 % хворих і прийому сальбутамолу до 0 – 1 в день у 72 % проти 40 % хворих ($p < 0,01$) та збільшенню ОФВ₁ в 1,3 рази ($p < 0,02$).

Показники ЯЖ за опитувальниками EQ-5D та SGRQ в основній групі, на відміну від групи порівняння, вірогідно покращились за всіма шкалами обох опитувальників.

За результатами 6-ти хвилинного тесту в основній групі, на відміну від групи порівняння, прийом піоглітазону на фоні стандартної терапії через 3 місяці призвів

до підвищення толерантності до фізичного навантаження за рахунок збільшення відстані пройденої дистанції, % пройденої дистанції від належної, зниження ЧДР та ступеню задишки ($p < 0,01$).

Аналіз функціональної активності ендотелію через 3 місяці лікування показав, що включення піоглітазону до стандартної терапії призвело до достовірного збільшення ІР і $\Delta\%$ діаметра ПА при ЕЗВД та ЕНВД ($p < 0,001$) з достовірною різницею між групами.

За результатами лабораторних аналізів крові в основній групі виявлено вірогідне зниження рівня вч-СРБ в 3,1 рази та ЗХС до $(4,9 \pm 0,1)$ ммоль/л проти $(5,4 \pm 0,2)$ ммоль/л ($p < 0,02$).

Аналіз клінічної ефективності піоглітазону через 6 місяців терапії показав (табл. 1), що у пацієнтів основної групи прийом піоглітазону в курсі стандартної терапії сприяв достовірному підвищенню ОФВ₁ і ОФВ₁/ФЖЕЛ ($p < 0,05$). В динаміці вірогідних відмін даних показників між групами не виявлено.

Таблиця 1

Динаміка показників функції зовнішнього дихання хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної хвороби серця після лікування впродовж 6 місяців, (М \pm m)

Показник	Група порівняння (n=25)			Основна група (n=25)			p ₃ , p ₄
	До лікування	Після лікування	p ₁	До лікування	Після лікування	p ₂	
ЧДР, за хв.	17,4 \pm 0,3	16,9 \pm 0,3	<0,01	17,2 \pm 0,2	16,5 \pm 0,1	< 0,01	p ₃ > 0,05, p ₄ > 0,05
ОФВ ₁ , %	69,0 \pm 4,6	74,4 \pm 3,1	<0,05	72,9 \pm 4,4	79,4 \pm 3,6	< 0,01	p ₃ > 0,05, p ₄ > 0,05
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	77,6 \pm 2,7	82,0 \pm 3,1	<0,05	82,6 \pm 3,5	87,9 \pm 3,8	< 0,05	p ₃ > 0,05, p ₄ > 0,05

Примітки: статистично достовірна різниця показника при порівнянні:

1. p₁ – до і після лікування в групі порівняння;
2. p₂ – до і після лікування в основній групі;
3. p₃ – між групами до лікування;
4. p₄ – між групами після лікування.

В динаміці у пацієнтів БА на тлі ІХС в основній групі, на відміну від групи порівняння, через 6 місяців лікування відбувалось зменшення кількості нападів нападів БА до 0 - 1 за тиждень у 64 % хворих проти 32 %, та застосування сальбутамолу до 0 - 1 разів на день у 84 % проти 64 % ($p < 0,05$).

Оцінка показників ЯЖ за допомогою опитувальників EQ-5D та SGRQ показала, що в основній групі, на відміну від групи порівняння, через 6 місяців лікування відбувалось більш виражене покращення ЯЖ. За результатами ВЕМ та 6-ти хвилинного тесту, включення піоглітазону в основній групі, на відміну від групи порівняння, сприяло покращенню толерантності до фізичного навантаження (збільшилась пройдена дистанція, знизився ступінь задишки) та зниженню ФК стенокардії ($p < 0,05$).

Більш виражене покращення функціонального стану ендотелію при ЕЗВД (табл.2) (підвищення $\Delta\%$ діаметра ПА, досягав позитивних показників ІР) ($p < 0,0001$) та при ЕНВД (підвищення $\Delta\%$ діаметра ПА і ІР) ($p < 0,0001$) відзначено у пацієнтів основної групи через 6 місяців терапії, на відміну від групи порівняння.

Таблиця 2

Динаміка показників функціональної активності ендотелію у хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної хвороби серця після лікування впродовж 6 місяців, ($M \pm m$)

Показник	Група порівняння (n=25)			Основна група (n=25)			p ₃ , p ₄
	До лікування	Після лікування	p ₁	До лікування	Після лікування	p ₂	
Ендотелій-залежна вазодилатація (проба з РГ)							
ІР	1,0 ± 0,0	1,0 ± 0,0	=1,0	1,0 ± 0,0	1,2 ± 0,0	< 0,0001	p ₃ > 0,5, p ₄ < 0,05
$\Delta\%$ діаметр ПА	3,1 ± 0,2	5,0 ± 0,3	<0,001	3,5 ± 0,2	8,5 ± 0,2	< 0,0001	p ₃ < 0,5, p ₄ < 0,05
Ендотелій-незалежна вазодилатація (проба з НГ)							
ІР	1,0 ± 0,0	1,0 ± 0,0	=1,0	1,0 ± 0,0	1,2 ± 0,0	< 0,0001	p ₃ > 0,5, p ₄ < 0,05
$\Delta\%$ діаметр ПА	9,9 ± 0,2	10,3 ± 0,1	<0,08	9,6 ± 0,3	14,9 ± 0,2	< 0,0001	p ₃ > 0,5, p ₄ < 0,05

Примітки: статистично достовірна різниця показника при порівнянні:

1. p₁ – до і після лікування в групі порівняння;
2. p₂ – до і після лікування в основній групі;
3. p₃ – між групами до лікування;
4. p₄ – між групами після лікування.

Аналіз лабораторних показників показав, що включення піоглітазону в стандартну терапію впродовж 6 місяців сприяло достовірному зниженню вч-СРБ і маркера адгезії sVCAM-1 ($p < 0,0001$), кількості лейкоцитів, ШОЕ, ЗХС, ТГ ($p < 0,05$). В динаміці в основній групі, на відміну від групи порівняння, встановлено зниження рівня sVCAM-1, ШОЕ і ЗХС ($p < 0,0001$).

Прийом піоглітазону впродовж 6 місяців не супроводжується розвитком специфічних побічних дій, а саме збільшенням маси тіла, появою набряків, підвищенням класу СН, розвитком анемії, що свідчить про безпечність прийому препарату при БА на тлі ІХС.

У дослідженні проаналізована залежність між терапевтичним ефектом прийому піоглітазону у складі стандартної терапії впродовж 6 місяців і наявністю поліморфізму Pro12Ala гена PPAR- γ_2 у пацієнтів БА на тлі ІХС. Обидві підгрупи з генотипами Pro/Pro і Pro/Ala+Ala/Ala кожної групи пацієнтів були переважно співставними за досліджуваними показниками.

Піврічний прийом піоглітазону на фоні стандартної терапії в основній групі у пацієнтів-носіїв алелі Pro (Pro/Pro) сприяв вірогідному підвищенню ОФВ₁ та ОФВ₁/ФЖЄЛ ($p < 0,03$), а у пацієнтів носіїв алелі Ala (Pro/Ala + Ala/Ala) зменшенню ЧДР ($p < 0,02$). Встановлено, що у пацієнтів основної групи, носіїв алелі Ala (Pro/Ala + Ala/Ala) відбувалось вірогідне зниження ЧДР ($p < 0,048$), на противагу пацієнтам, носіям аналогічних алелей, які приймали лише стандартну терапію.

Оцінка динаміки змін ЯЖ за опитувальниками EQ-5D та SGRQ через 6 місяців терапії показала, що в основній групі після прийому піоглітазону у пацієнтів, носіїв як алелі Pro (Pro/Pro), так і алелі Ala (Pro/Ala + Ala/Ala) відмічено достовірне покращення за всіма доменами опитувальників.

Прийом піоглітазону на фоні стандартної терапії сприяв покращенню функціональної активності ендотелію у пацієнтів, як носіїв алелі Pro (Pro/Pro), так і носіїв алелі Ala (Pro/Ala + Ala/Ala) за рахунок вірогідного підвищення показників ІР та $\Delta\%$ діаметру ПА при ЕЗВД та ЕНВД, у порівнянні з пацієнтами, які несуть відповідний алель групи порівняння.

Аналіз лабораторних показників виявив, що після прийому піоглітазону впродовж 6 місяців у пацієнтів, які несуть алель Pro (Pro/Pro) відбувалось вірогідне зниження рівня ЗХС, ТГ, вч-СРБ, sVCAM-1 ($p < 0,005$), тоді як у пацієнтів, які несуть алель Ala (Pro/Ala + Ala/Ala) виявлено вірогідне зниження вч-СРБ, sICAM-1, sVCAM-1 ($p < 0,05$). Встановлено, що в динаміці у пацієнтів основної групи, які несуть алель Pro (Pro/Pro), на відміну від групи порівняння, спостерігалось вірогідне зниження рівня ЗХС та адгезивної молекули sVCAM-1 ($p < 0,001$), тоді як у пацієнтів, які несуть алель Ala (Pro/Ala + Ala/Ala) – зниження рівня sVCAM-1 ($p = 0,0004$) у порівнянні з пацієнтами, які несуть відповідний алель групи порівняння.

Таким чином, отримані нами дані показали різну сприйнятливність до терапії у хворих БА на тлі ІХС, яка залежить від поліморфізму Pro12Ala гена PPAR- γ_2 .

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуального наукового і практичного завдання сучасної пульмонології – удосконалення комплексної терапії хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної хвороби серця з урахуванням ендотеліальної дисфункції шляхом застосування піоглітазону в комплексній терапії.

1. У хворих з БА на тлі ІХС спостерігається переважання персистуючого перебігу тяжкого ступеня (42 %), в 70 % частково або неконтрольований рівень перебігу БА з порушенням функції зовнішнього дихання за обструктивним типом (ОФВ₁ ($66,5 \pm 3,0$) %, ОФВ₁/ФЖЄЛ ($77,3 \pm 2,3$) %), значні порушення функціонального стану ендотелію ($\Delta\%$ діаметр ПА ($3,4 \pm 0,2$) см, у 14 % парадоксальний і у 86 % негативний тип реакції кровотоку при ЕЗВД), стенокардія напруги I – II ФК (94 %), підвищення концентрації СРБ (32 %).

2. У хворих БА на тлі ІХС розповсюдженість генотипу Pro / Pro становить 78,0 %, генотипу Pro / Ala – 16,0 % і генотипу Ala / Ala – 6,0 %. Ступінь тяжкості перебігу БА у хворих з генотипом Pro/Pro та Pro/Ala + Ala/Ala асоціюється з показником зміни діаметра ПА при ЕЗВД ($r = 0,4$, $r = 0,7$, відповідно). У пацієнтів носіїв алеля Ala (Ala/Ala + Pro/Ala) на відміну від пацієнтів, носіїв алеля Pro

(Pro/Pro), виявляється достовірно частіше розвиток персистоючої БА легкого ступеня, АГ 3 стадії, вищі рівні показника, що характеризує системне запалення – вч-СРБ і більш низькі показники рівня молекул адгезії sICAM-1, ЗХС ($p < 0,05$).

3. Включення піоглітазону до стандартної терапії хворих з БА в поєднанні з ІХС впродовж 3 місяців у порівнянні зі стандартною терапією сприяє достовірному підвищенню ОФВ₁ в 1,3 рази ($p < 0,02$), зменшенню частоти нападів БА до 0 – 1 в тиждень у 52 % проти 8 % хворих і прийому сальбутамолу до 0 – 1 в день у 72 % проти 40 % хворих ($p < 0,01$); підвищенню толерантності до фізичного навантаження та рівня ЯЖ; покращенню функціонального стану ендотелію ($p < 0,001$); зниженню рівня ЗХС ($p < 0,02$) та покращенню перебігу ІХС.

4. Прийом піоглітазону на фоні стандартної терапії впродовж 6 місяців в порівнянні зі стандартною терапією у хворих БА на тлі ІХС сприяє достовірному зменшенню кількості нападів БА та прийому сальбутамолу ($p < 0,05$), покращенню функціонального стану ендотелію та зменшенню ступеня ЕД ($p < 0,05$), підвищенню толерантності до фізичного навантаження та рівня ЯЖ ($p < 0,05$), зниженню ФК стенокардії та ступеня АГ ($p < 0,05$), зниженню рівня sVCAM-1, ШОЕ, ХС ($p < 0,05$) в крові.

5. У пацієнтів, носіїв алелі Pro (Pro/Pro) прийом піоглітазону на фоні стандартної терапії впродовж 6 місяців супроводжується покращенням функції зовнішнього дихання (підвищення ОФВ₁ до $(75,5 \pm 3,7)$ %, ОФВ₁/ФЖЄЛ до $(85,3 \pm 4,0)$ %) ($p < 0,0002$), функціонального стану ендотелію ($p < 0,0001$), зменшенню частоти нападів БА і застосування сальбутамолу, підвищенню толерантності до фізичного навантаження і рівня ЯЖ; зниженню ступеня АГ ($p < 0,01$) та клінічних проявів ІХС, зниженню рівня вч-СРБ, sVCAM-1, ЗХС, ТГ ($p < 0,005$), тоді як у пацієнтів, носіїв алелі Ala (Pro/Ala + Ala/Ala) відбувається покращення функціонального стану ендотелію, підвищення рівня ЯЖ, покращення перебігу ІХС, зниження рівня лейкоцитів, вч-СРБ, sICAM-1, sVCAM-1 ($p < 0,02$) в крові.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У хворих з БА перебіг захворювання обтяжується супутньою ІХС, що характеризується переважанням персистоючого перебігу важкого ступеня у 42 %, розвитком системного запалення, ураженням ендотелію та потребує додаткового лікування.

2. Для оцінки тяжкості перебігу БА у хворих з супутньою ІХС рекомендовано додатково проводити визначення функціонального стану ендотелію ультразвуковим методом та рівень системного запалення за показником вч-СРБ.

3. У хворих на БА на тлі ІХС резистентних до стандартної терапії доцільно визначати поліморфізм Pro12Ala гена PPAR- γ_2 . У разі встановлення генотипу Pro/Ala та Ala/Ala хворі потребують збільшення об'єму базисного лікування.

4. Призначення до стандартної терапії піоглітазону в дозі 15 мг 1 раз на добу впродовж 6 місяців пацієнтам з БА на тлі ІХС сприяє зменшенню клінічних симптомів БА, покращанню функціонального стану ендотелію.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ

1. Белан ОВ, Кайдашев ИП, Борзых ОА. Особенности факторов риска, системного воспаления и дисфункции эндотелия у пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с ишемической болезнью сердца. Терапевтический архив. 2014; 3: 34-39. *(Здобувачем самостійно здійснено збір матеріалу, статистичну обробку, аналіз отриманих результатів та підготовлена стаття до друку). Журнал включений до міжнародних інформаційних наукометричних баз: Web of Science, PubMed/Medline, Index Medicus, Scopus/EMBASE, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar.*
2. Белан ОВ, Шлыкова ОА, Мамонтова ТВ, Веснина ЛЭ, Кайдашев ИП. Полиморфизм 12Ala гена рецептора, активующего пролиферацию пероксисом $\gamma 2$ определяет тяжесть течения бронхиальной астмы в сочетании с ишемической болезнью сердца. Медицинские новости Грузии. 2014; 4(229): 40-47. *(Здобувачем здійснено збір матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів). Журнал включений до міжнародних наукометричних баз Scopus, Medline.*
3. Белан ОВ, Борзых ОА, Мамонтова ТВ, Кайдашев ИП. Особенности клинической эффективности пиоглитазона в комплексной терапии больных, страдающих бронхиальной астмой в сочетании с ишемической болезнью сердца. Терапевтический архив. 2015; 9: 44-51. *(Здобувачем самостійно проведений набір пацієнтів, статистична обробка, аналіз отриманих результатів та підготовлена стаття до друку). Журнал включений до міжнародних інформаційних наукометричних баз: Web of Science, PubMed/Medline, Index Medicus, Scopus/EMBASE, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar.*
4. Byelan OV, Mamontova TV, Vesnina LE, Borzykh OA, Kaidashev IP. Anti-inflammatory and endothelium protective effect of long-term pioglitazone intake in patients suffering from bronchial asthma concurrent with ischemic heart disease. Wiadomosci Lekarskie. 2017; 4(LXX): 712-720. *(Дисертантом самостійно проведений набір пацієнтів, статистична обробка, аналіз отриманих результатів та підготовлена стаття до друку). Міжнародне видання.*
5. Белан ОВ, Кайдашев ИП. Влияние длительной терапии пиоглитазоном на клиническое состояние пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с ишемической болезнью сердца. Укр. пульмонол. журнал. 2017; 3: 43–48. *(Здобувачем самостійно проведений набір пацієнтів, виконані клінічні дослідження, статистична обробка та підготовлена стаття до друку). Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus.*
6. Белан ОВ, Шлыкова ОА, Мамонтова ТВ, Кайдашев ИП. Визначення поліморфізму Pro12Ala гена PPAR- $\gamma 2$ як предиктора ефективності протизапальної терапії піоглітазоном бронхіальної астми в поєднанні з ішемічною хворобою серця. Укр. пульмонол. журнал. 2018;1:65-70. *(Здобувачем самостійно проведений набір пацієнтів, літературний пошук, статистична обробка та підготовлена стаття до друку). Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus.*
7. Белан ОВ, Борзых ОА, Кайдашев ИП. Современные аспекты комплексной терапии пациентов, страдающих бронхиальной астмой, в сочетании с

ишемической болезнью сердца. В: Матеріали науково-практичної конференції, присвяченої 100-річчю Ю.О. Ахундова, Баку, Азербайджан, 2016, с. 87.

8. Belan O, Kaidashev I, DuBuske L. Pioglitazone improves pulmonary function and decreases inflammation in asthma patients. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 2016; 117(5):S62-S63.

АНОТАЦІЯ

Бєлан О.В. Комплексне лікування хворих на бронхіальну астму з урахуванням ендотеліальної дисфункції на тлі ішемічної хвороби серця. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.27 – пульмонологія. – Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Київ, 2019.

Дисертацію присвячено удосконаленню комплексної терапії хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної хвороби серця з урахуванням ендотеліальної дисфункції шляхом застосування агоніста рецепторів, що активують проліферацію пероксисом γ_2 .

Уперше встановлено, що у пацієнтів з БА в поєднанні з ІХС спостерігається підвищений рівень системного запалення за рівнем показників вч-СРБ та порушення функціонального стану ендотелію за показниками ендотелій-залежної вазодилатації (ЕЗВД) ($\Delta\%$ діаметр плечової артерії (ПА) ($3,4 \pm 0,2$), у 14 % парадоксальний і у 86 % негативний тип реакції кровотоку).

Уперше досліджено розподіл поліморфізму гена PPAR- γ_2 серед хворих на БА у поєднанні з ІХС, які мешкають в Полтавській області. Виявлено, що перебіг БА на тлі ІХС обтягується у осіб з генотипом Pro/Ala та Ala/Ala гена PPAR- γ_2 .

Отримані нові дані, що генетичний поліморфізм Pro12Ala гена PPAR- γ_2 є важливим немодифікованим фактором патогенезу БА на тлі ІХС та має здатність впливати на фармакодинаміку піоглітазону.

Отримані нові дані, що включення піоглітазону в комплексну терапію хворих БА на тлі ІХС дозволяє зменшити клінічні прояви, забезпечити протизапальну та ендотеліопротективну ефективність, поліпшити контроль захворювання, толерантність до фізичного навантаження та якість життя пацієнтів.

Уперше виявлено фармакогенетичний профіль терапевтичної ефективності агоніста PPAR γ піоглітазона у хворих на БА на тлі ІХС, який визначається тим, що тривалий прийом піоглітазону на фоні комплексної терапії у осіб з генотипом Pro/Pro гена PPAR- γ_2 сприяє достовірному покращенню показників функції легень за рахунок підвищення ОФВ₁ до ($75,5 \pm 3,7$) % проти ($67,7 \pm 4,1$) % та ОФВ₁/ФЖЄЛ до ($85,3 \pm 4,0$) % проти ($80,4 \pm 3,6$) %, зниженню ЗХС, ТГ, АТ. Тривалий прийом піоглітазону на фоні комплексної терапії у осіб з генотипами Pro/Pro, Pro/Ala та Ala/Ala сприяє прояву ендотеліопротективного та протизапального ефекту.

Доведено необхідність оцінки якості життя з використанням Європейського опитувальника EQ-5D і спеціального респіраторного опитувальника SGRQ хворих на БА у поєднанні з ІХС, з метою контролю за перебігом захворювань.

Ключові слова: бронхіальна астма, ішемічна хвороба серця, системне запалення, ендотеліальна дисфункція, рецептори, що активують проліферацію пероксисом гамма, поліморфізм Pro12Ala гена PPAR- γ 2.

АННОТАЦІЯ

Белан О.В. Комплексное лечение больных бронхиальной астмой с учетом эндотелиальной дисфункции на фоне ишемической болезни сердца. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.27 – пульмонология. – Государственное учреждение «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского Национальной академии медицинских наук Украины», Киев, 2019.

Диссертация посвящена совершенствованию комплексной терапии больных бронхиальной астмой на фоне ишемической болезни сердца с учетом эндотелиальной дисфункции путем применения агониста рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом γ 2.

Впервые установлено, что у пациентов с БА в сочетании с ИБС наблюдается повышенный уровень системного воспаления по уровню показателей вч-СРБ и нарушение функционального состояния эндотелия по показателям эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) ($\Delta\%$ диаметр плечевой артерии (ПА) ($3,4 \pm 0,2$), у 14 % парадоксальный и у 86 % отрицательный тип реакции кровотока).

Впервые исследовано распределение полиморфизма гена PPAR- γ 2 среди больных БА в сочетании с ИБС, проживающих в Полтавской области. Выявлено, что течение БА на фоне ИБС отягощается у лиц с генотипом Pro / Ala и Ala / Ala гена PPAR- γ 2.

Получены новые данные, что генетический полиморфизм Pro12Ala гена PPAR- γ 2 является важным немодифицированным фактором патогенеза БА на фоне ИБС и имеет способность влиять на фармакодинамику пиоглитазона.

Получены новые данные, что включение пиоглитазона в комплексную терапию больных БА на фоне ИБС позволяет уменьшить клинические проявления, обеспечить противовоспалительную и эндотелиопротективную эффективность, улучшить контроль заболевания, толерантность к физической нагрузке и качество жизни пациентов.

Впервые выявлено фармакогенетический профиль терапевтической эффективности агониста PPAR γ пиоглитазона у больных БА на фоне ИБС, который определяется тем, что длительный прием пиоглитазона на фоне комплексной терапии у лиц с генотипом Pro / Pro гена PPAR- γ 2 способствует достоверному улучшению показателей функции легких за счет повышения ОФВ1 до ($75,5 \pm 3,7$) % против ($67,7 \pm 4,1$) % и ОФВ1 / ФЖЕЛ до ($85,3 \pm 4,0$) % против ($80,4 \pm 3,6$) %, снижению ОХС, ТГ, АД. Длительный прием пиоглитазона на фоне комплексной терапии у лиц с генотипами Pro / Pro, Pro / Ala и Ala / Ala способствует проявлению эндотелиопротективного и противовоспалительного эффекта.

Доказана необходимость оценки качества жизни с использованием Европейского опросника EQ-5D и специального респираторного опросника SGRQ больных БА в сочетании с ИБС, с целью контроля за течением заболеваний.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ишемическая болезнь сердца, системное воспаление, эндотелиальная дисфункция, рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом гамма, полиморфизм Pro12Ala гена PPAR- γ 2.

SUMMARY

Byelan O.V. Comprehensive treatment of bronchial asthma patients taking into consideration endothelial dysfunction with the concomitant coronary heart disease. – A manuscript.

The thesis for the candidate of medical science degree in specialty 14.01.27 – Pulmonology. – State Institution «Institute of phthiology and pulmonology named by F.G. Yanovsky of National Academy of Medical Science of Ukraine», Kyiv, 2019.

The thesis is devoted to improving the comprehensive treatment of bronchial asthma against the background of coronary heart disease taking into consideration endothelial dysfunction using the agonist of peroxisome proliferate-activated receptors gamma.

The research yielded new data that inclusion of pioglitazone in the comprehensive therapy of bronchial asthma patients with the concomitant CHD decreases clinical manifestations, provides anti-inflammatory and endothelial protective effect, improves management of the disease, enhances tolerance to physical exertion and the quality of life of patients.

It has been shown for the first time that in patients with BA with the concomitant CHD, increased systemic inflammation is observed in the level of vc-CRP indices and disrupted functional state of the endothelium in terms of endothelium dependent vasodilatation (EDVD) ($\Delta\%$ diameter of the brachial artery (3.4 ± 0.2), in 14 % paradoxical and in 86 % negative blood flow type).

The study provided the evidence that the Pro12Ala genetic polymorphism of the PPAR- γ 2 gene is an important unmodified factor in the pathogenesis of BA with the concomitant CHD and has the ability to influence the pharmacokinetics of pioglitazone.

The distribution of the PPAR- γ 2 gene polymorphism among BA patients with the concomitant CHD in the Poltava region was studied for the first time. It has been found that the course of among BA with the concomitant CHD is aggravated in subjects with genotypes Pro / Ala and Ala / Ala of the PPAR- γ 2 gene.

The pharmacogenetic profile of the therapeutic efficacy of the PPAR- γ 2 agonist, pioglitazone, in BA patients with the concomitant CHD was detected for the first time, and it is determined by the fact that prolonged intake of pioglitazone against the background of comprehensive therapy in subjects with the Pro / Pro genotype of the PPAR- γ 2 gene significantly improves clinical parameters of the lung function due to the increase of FEV1 up to (75.5 ± 3.7) % versus (67.7 ± 4.1) % and FEV1 / FVC up to (85.3 ± 4.0) % versus (80.4 ± 3.6) %, reduction of TSC, TG, and BP. Prolonged intake of pioglitazone against the background of comprehensive therapy in subjects with genotypes Pro / Pro, Pro / Ala and Ala / Ala of the PPAR- γ 2 gene contributes to the manifestation of endothelial protective and anti-inflammatory effect.

The work demonstrated the significance of life quality assessment in BA patients with the concomitant CHD using the European Quality of Life Questionnaire (EQ-5D) and

the specialized respiratory questionnaire of St. George's Hospital (SGRQ) in order to control the course of the disease.

Key words: bronchial asthma, coronary heart disease, systemic inflammation, endothelial dysfunction, peroxisome proliferate-activated receptors gamma, the Pro12Ala polymorphism of the PPAR- γ_2 gene.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

БА	– бронхіальна астма
ІХС	– ішемічна хвороба серця
вч-СРБ	– високочутливий С-реактивний білок
ЕД	– ендотеліальна дисфункція
ЕЗВД	– ендотелійзалежна вазодилатація
ЕНВД	– ендотелійнезалежна вазодилатація
ЗХС	– загальний холестерин
ІР	– індекс реактивності
НГ	– нітрогліцерин
ОФВ ₁	– об'єм форсованого видиху за 1 с
ПА	– плечова артерія
РГ	– реактивна гіперемія
СЗ	– системне запалення
СН	– серцева недостатність
ТГ	– тригліцериди
ФЖЕЛ	– форсована життєва ємність легень
ФЗД	– функція зовнішнього дихання
ФК	– функціональний клас
ЧДР	– частота дихальних рухів
ШОЕ	– швидкість осідання еритроцитів
ЯЖ	– якість життя
EQ-5D	– European Quality of Life Questionnaire
GINA	– Глобальна стратегія лікування і профілактики бронхіальної астми
PPAR- γ_2	– рецептори, що активують проліферацію пероксисом γ_2
sICAM-1	– розчинна форма міжклітинної молекули адгезії-1
sVCAM-1	– розчинна форма внутрішньосудинної молекули адгезії клітини-1