

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І
ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ. Ф. Г. ЯНОВСКОГО
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Бєлан Оксана Василівна

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

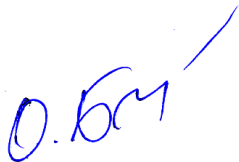
ДИСЕРТАЦІЯ

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

14.01.27 – пульмонологія
222 – медицина

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело



О. В. Бєлан

Науковий керівник: Кайдашев Ігор Петрович, професор, доктор медичних наук

Полтава – 2019

АНОТАЦІЯ

Бєлан О. В. Комплексне лікування хворих на бронхіальну астму з урахуванням ендотеліальної дисфункції на тлі ішемічної хвороби серця. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.27 – пульмонологія (222 – медицина). – Українська медична стоматологічна академія, Полтава, 2019. Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Київ, 2019.

В дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуального наукового і практичного завдання сучасної пульмонології – удосконалення комплексної терапії хворих на бронхіальну астму (БА) на тлі ішемічної хвороби серця (ІХС) з урахуванням ендотеліальної дисфункції шляхом застосування піоглітазону в комплексній терапії.

Сучасні дослідження спрямовані на пошуки шляхів оптимізації протизапальної та ендотеліопротективної терапії для хворих з БА на тлі ІХС. Особливий інтерес представляють фармакогенетичні дослідження спрямовані на ідентифікацію поліморфізму Pro12Ala гена PPAR- γ_2 , роль якого в розвитку БА на тлі ІХС досі залишається дискусійним, що є передумовою пошуку нових можливостей для оптимізації лікування даної патології – від емпіричного підходу до призначення протизапальних та ендотеліопротективних засобів з обґрунтованим, диференційованим і персоніфікованим вибором для кожного пацієнта, впливати на ризик розвитку та прогноз перебігу поєднаної патології.

Завданнями дослідження було вивчення особливостей функції зовнішнього дихання, клініко-функціонального стану, системного запалення, якості життя та ендотеліальної дисфункції; визначення розповсюдженості поліморфізму Pro12Ala гена PPAR- γ_2 та окреслення його взаємозв'язку з функцією зовнішнього дихання, рівнем системного запалення та ендотеліальної дисфункції; дослідження динаміки показників зовнішнього дихання, системного запалення, ліпідного обміну,

ендотеліальної дисфункції, якості життя під впливом агоністу PPAR- γ піоглітазону на фоні стандартної терапії; оцінка клінічної ефективності агоністу PPAR- γ піоглітазону на фоні стандартної терапії в залежності від наявності поліморфізму Pro12Ala гена PPAR- γ_2 , та розробка фармакогенетичного підходу до використання цього препарату у хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної хвороби серця.

Використовувались: 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 якості життя 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 методи.

Уперше поглиблене вивчення біомаркерів запалення та ендотеліальної дисфункції надало можливість встановити, 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 Pro12Ala гена PPAR- γ_2 серед хворих на БА у поєднанні з ІХС, які мешкають в Полтавській області. Виявлено, що поширеність генотипу Pro / Pro становить 78,0 %, генотипу Pro / Ala – 16,0 % і генотипу Ala / Ala – 6,0 %. Поширеність частоти алелі Pro у хворих БА на тлі ІХС склала 86 %, а частоти алелі Ala – 14,0 %. 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). Встановлено, що перебіг БА на тлі ІХС обтяжується у осіб з генотипом Pro/Ala та Ala/Ala гена PPAR- γ_2 .

На підставі вивчення модифікованих та немодифікованих факторів ризику виявлені ключові предиктори розвитку БА в поєднанні з ІХС, якими є такі показники, як жіноча стать, спадковість, артеріальна гіпертензія, ожиріння та дисліпідемія. 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.

За результатами проведеного дослідження отримані нові наукові дані, що включення піоглітазону впродовж 6 місяців 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), зниженню рівня системного запалення та позитивно впливає на якість життя пацієнтів. Виявлено, що в динаміці у пацієнтів БА на тлі ІХС після прийому піоглітазону в складі стандартної терапії, на відміну від прийому лише стандартної терапії, 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 % ($p < 0,05$), більш виражене покращення функціонального стану ендотелію при ЕЗВД (підвищення $\Delta\%$ діаметра ПА, досягав позитивних показників ІР) ($p < 0,0001$) та при ендотелій-незалежній вазодилатації (ЕНВД) (підвищення $\Delta\%$ діаметра ПА і ІР) ($p < 0,0001$), 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 на фоні комплексної терапії впродовж 6 місяців і наявністю поліморфізму Pro12Ala гена PPAR- γ_2 у пацієнтів БА на тлі ІХС. Вперше виявлено фармакогенетичний профіль терапевтичної ефективності агоніста PPAR- γ_2 піоглітазону 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), артеріального тиску. Прийом піоглітазону на фоні комплексної 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, на противагу пацієнтам, носіям аналогічних алелей, які приймали лише стандартну терапію. Аналіз лабораторних показників виявив, що після прийому піоглітазону впродовж 6 місяців на фоні комплексної терапії у пацієнтів, які несуть алель Pro (Pro/Pro) відбувалось вірогідне зниження рівня 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 ($p < 0,05$). 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 .

У роботі доведено необхідність оцінки якості життя хворих на БА у поєднанні з ІХС з використанням Європейського опитувальника EQ-5D (European Quality of Life Questionnaire) і спеціального респіраторного опитувальника Госпіталю святого Георгія (SGRQ) з метою контролю за перебігом захворювань. Показники ЯЖ за опитувальниками EQ-5D та SGRQ через 6 місяців лікування вірогідно покращились за всіма доменами обох опитувальників у пацієнтів після прийому піоглітазону на фоні комплексної терапії, на відміну від пацієнтів, які приймали лише стандартну терапію.

Ключові слова: бронхіальна астма, ішемічна хвороба серця, системне запалення, ендотеліальна дисфункція, рецептори, що активують проліферацію

пероксисом гамма, поліморфізм 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. – Qualification research work on the manuscript basis.

Thesis for the scientific degree of Candidate of Medical Sciences (Doctor of Philosophy) in specialty 14.01.27 – Pulmonology (222 – Medicine). – Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, 2018. State Institution «F. G. Yanovsky Institute of Phthysiology and Pulmonology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine, 2019.

The thesis provides theoretical generalization and a new solution for a relevant scientific and practical task of modern pulmonology – improving the comprehensive treatment of patients with bronchial asthma (BA) against the background of coronary heart disease (CHD) with the consideration of endothelial dysfunction by using pioglitazone in comprehensive therapy.

Modern studies of this issue are aimed at finding ways to optimize anti-inflammatory and endothelial protective therapies for patients with BA against the background of CHD. Among them, of particular interest are pharmacogenetic researches, focused on identification of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR- γ_2 gene, whose role in the development of asthma against the CHD is still controversial, which is a prerequisite for finding new opportunities for optimizing the treatment of this pathology – from the empirical approach to the appointment of anti-inflammatory and endothelial protective means with a reasonable, differentiated and personalized choice for each patient, influencing the risk of development and prognosis the course of combined pathology.

The objectives of the research were to study the features of the external respiration function, clinical and functional state, systemic inflammation and endothelial dysfunction, quality of life; to determine the prevalence of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR- γ_2

gene and define its relationship with the external respiration function, the level of systemic inflammation and endothelial dysfunction; to study the dynamics in the parameters of external respiration, systemic inflammation, lipid metabolism and endothelial dysfunction, quality of life under the influence of the PPAR- γ agonist, pioglitazone, against the background of standard therapy; to evaluate the clinical efficacy of the PPAR- γ_2 agonist, pioglitazone, against standard therapy depending on the presence of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR- γ_2 gene, and to develop the pharmacogenetic approach to the use of this medication in bronchial asthma patients with the concomitant coronary heart disease.

General clinical methods were used to determine the clinical condition of patients (questionnaire survey, examination, collecting anamnesis); anthropometric; instrumental (spirometry with bronchodilation test (with salbutamol), electrocardiogram, bicycle ergometry, ultrasound vessel examination for endothelium-dependent and endothelial-independent vasodilation); six-minute test of exercise tolerance; questionnaires for determining the quality of life using the European Questionnaire EQ-5D (European Quality of Life Questionnaire) and the specialized respiratory questionnaire of St. George's Hospital (SGRQ), the polymerase chain reaction method for determining the polymorphism of the PPAR- γ_2 gene, the laboratory methods (clinical blood analysis, blood test for glucose, biochemical blood test), immunoassay (high-sensitivity C-reactive protein), soluble vascular adhesion molecule 1 (sVCAM-1) and soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1)), as well as statistics methods.

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 hs-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 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. The distribution of Pro / Pro genotype was found to be 78.0 %, Pro / Ala genotype – 16.0 %, and genotype Ala / Ala – 6.0%. The frequency of the Pro allele in patients with asthma against the background

of CHD was 86 %, and the frequency the Ala allele – 14.0 %. An intragroup correlation analysis revealed the dependence of Pro / Pro genotype and Pro / Ala + Ala / Ala genotype on the degree of severity of BA with changes in the diameter of the BA in EDVD ($r = 0.4$, $r = 0.7$, respectively). It was determined that the course of asthma against the background of CHD is aggravated in persons with the Pro / Ala genotype and Ala / Ala of PPAR- γ_2 gene.

Based on the study of modified and unmodified risk factors, the key predictors of the development of asthma with the concomitant CHD were revealed, which are such indicators as: female sex, heredity, arterial hypertension, obesity and dyslipidemia. It has been shown 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 research yielded new data that inclusion of pioglitazone in the comprehensive therapy of bronchial asthma patients with the concomitant CHD for 6 months improves control of the disease (reduction of the frequency of attacks of asthma by 6 and more times a week (8 % vs. 44 %), contributes to the improvement of ERF by increasing the volume of forced exhalation in 1 second (FEV1) by 1.3 times, functional activity of the endothelium (increase of the index of reactivity (IR) and $\Delta\%$ BA diameter), decrease of systemic inflammation and positively affects the quality of life of patients. It was found that in the dynamics of BA patients against the background of CHD after taking pioglitazone as a part of standard therapy, in contrast to receiving standard therapy alone, the number of BA attacks after 6 months of treatment was reduced to 0 – 1 per week in 64 % of patients versus 32 %, and the use of salbutamol to 0 – 1 times a day in 84 % vs. 64 % ($p < 0.05$), a more pronounced improvement of the functional state of the endothelium in EDVD (an increase in $\Delta\%$ of the diameter of the BA, reaching positive IR) ($p < 0, 0001$) and with endothelial-independent vasodilatation (EDV) (increase of $\Delta\%$ BA and IR) ($p < 0.0001$), decrease of sVCAM-1, ESR and TC ($p < 0.0001$).

Administering pioglitazone for 6 months is not accompanied by the development of specific side effects, namely, increase in body weight, appearance of edema, increase in the HF class, development of anemia, which indicates the safety of taking the drug in BA against the background of CHD.

The study analyzed the relationship between the therapeutic effect of taking pioglitazone against the background of comprehensive therapy for 6 months and the presence of polymorphism Pro12Ala of the PPAR- γ_2 gene in BA patients against the background of CHD. The pharmacogenetic profile of the therapeutic efficacy of the PPAR- γ_2 agonist – pioglitazone, in patients with BA against the background of CHD was detected for the first time, which is determined by the fact that the long-term administration of pioglitazone against the background of comprehensive therapy in individuals with Pro / Pro genotype of PPAR- γ_2 gene promotes a significant improvement in the lung function parameters due to increase of FEV1 to $(75.5 \pm 3.7) \%$ against $(67.7 \pm 4.1) \%$ and FEV1 / FVC to $(85.3 \pm 4.0) \%$ against $(80.4 \pm 3.6) \%$, decrease in total cholesterol (TC), triglycerides (TG), and arterial pressure. Administering pioglitazone against the background of integrated therapy contributed to the improvement of functional endothelial activity in patients, both Pro (Pro / Pro) and allele carriers of Ala (Pro / Ala + Ala / Ala) due to the probable increase in IR and $\Delta\%$ BA in EIDVD and EDVD, as opposed to patients, carriers of similar alleles who only received standard therapy. The analysis of laboratory parameters showed that after taking pioglitazone for 6 months, patients with Pro (Pro / Pro allele) had a potentially lower CVD-s, VCAM-1 level ($p < 0.005$) on the background of complex therapy, whereas in patients treated with pioglitazone, the allele Ala (Pro / Ala + Ala / Ala) showed a reliable decrease in hs-CRP, sICAM-1, sVCAM-1 ($p < 0.05$). Thus, the obtained data showed different susceptibility to therapy in patients with BA against the background of CHD, which depends on the polymorphism Pro12Ala of the PPAR- γ_2 gene.

The necessity of assessing the quality of life of patients with asthma in combination with CHD with the use of the European Questionnaire for Quality of Life (EQ-5D) and the specialist respiratory questionnaire for St. George's Hospital (SGRQ) has been proved in order to control the course of the disease. The QOL measurements of the EQ-5D and SGRQ questionnaires after 6 months of treatment have reliably improved in all domains of both questioners in patients receiving pioglitazone in combination therapy, as opposed to patients receiving only standard therapy.

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.

Список публікацій:

1. Белан ОВ, Кайдашев ИП, Борzych 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. *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, активирующего пролиферацию пероксисом γ_2 определяет тяжесть течения бронхиальной астмы в сочетании с ишемической болезнью сердца. Медицинские новости Грузии. 2014;4(229):40–47. *Журнал включений до міжнародних наукометричних баз Scopus, Medline.*
3. Белан ОВ, Борzych 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. *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. *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. *Журнал*

zareєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus.

6. Белан ОВ, Шликова ОА, Мамонтова ТВ, Кайдашев ИП. Визначення поліморфізму Pro12Ala гена PPAR- γ 2 як предиктора ефективності протизапальної терапії піоглітазоном бронхіальної астми в поєднанні з ішемічною хворобою серця. Укр. пульмонол. журнал. 2018;1:65–70. *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.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	14
ВСТУП.....	17
РОЗДІЛ 1. Роль рецепторів, що активують проліферацію пероксисом у регуляції бронхіального запалення та ендотеліальної дисфункції.....	25
РОЗДІЛ 2. Матеріали та методи дослідження.....	47
2.1. Загальна характеристика дослідження і групи пацієнтів.....	47
2.2. Методи клінічного та інструментального обстеження.....	51
2.3. Лабораторні методи дослідження.....	57
2.4. Методи статистичної обробки отриманих даних.....	58
РОЗДІЛ 3. Вивчення ролі рецепторів, що активують проліферацію пероксисом γ_2 (PPAR γ_2), у розвитку бронхіальної астми та ендотеліальної дисфункції на тлі ішемічної хвороби серця.....	60
3.1. Клінічна характеристика хворих на бронхіальну астму та ендотеліальну дисфункцію на тлі ішемічної хвороби серця.....	60
3.2. Загальна характеристика сформованих груп хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної хвороби серця при рандомізації.....	70
3.3. Загальна характеристика хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної хвороби серця залежно від поліморфізму Pro12Ala гена PPAR- γ_2	83
РОЗДІЛ 4. Оцінка ефективності терапії із застосуванням піоглітазону у хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної хвороби серця....	92
РОЗДІЛ 5. Клініко-лабораторна оцінка ефективності включення в комплексну терапію піоглітазону у хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної хвороби серця залежно від поліморфізму Pro12Ala гена PPAR- γ_2	120

Аналіз і узагальнення результатів досліджень.....	141
ВИСНОВКИ.....	172
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	174
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	175
ДОДАТКИ	203

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія
АТ – артеріальний тиск
БА – бронхіальна астма
ВЕМ – велоергометрія
ВР – відношення ризиків
вч-СРБ – високочутливий С-реактивний білок
ВШ – відношення шансів
ГІМ – гострий інфаркт міокарда
ГКС – глюкокортикостероїди
ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка
ГМК – гладком'язові клітини
ГПШ – гіпертрофія правого шлуночка
ГР – глюкокортикоїдний ядерний рецептор
ДАТ – діастолічний артеріальний тиск
ДІ – довірчий інтервал
ДН – дихальна недостатність
ЕД – ендотеліальна дисфункція
ЕЗВД – ендотелійзалежна вазодилатація
ЕКГ – електрокардіограма
ЕНВД – ендотелійнезалежна вазодилатація
ЗХС – загальний холестерин
ІГКС – інгаляційні глюкокортикостероїди
ІЛ – інтерлейкін
ІМ – інфаркт міокарда
ІМТ – індекс маси тіла
ІР – індекс реактивності
ІХС – ішемічна хвороба серця

ЛПС – ліпополісахарид

мРНК – матрична РНК

МС – метаболічний синдром

НГ – нітрогліцерин

ОФВ₁ – об'єм форсованого видиху за 1 с

ПА – плечова артерія

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

РГ – реактивна гіперемія

САТ – систолічний артеріальний тиск

СЗ – системне запалення

СН – серцева недостатність

ТГ – тригліцериди

ФЖЕЛ – форсована життєва ємність легень

ФЗД – функція зовнішнього дихання

ФК – функціональний клас

ФНП- α – фактор некрозу пухлин- α

ФР – фактор ризику

ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень

ЦД – цукровий діабет

ЧДР – частота дихальних рухів

ЧСС – частота серцевих скорочень

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

ЯЖ – якість життя

EQ-5D – European Quality of Life Questionnaire

GINA – Глобальна стратегія лікування і профілактики бронхіальної астми

NF- κ B – ядерний фактор- κ B

NO – оксид азоту

NYHA – класифікація Нью-Йоркської асоціації кардіологів

PPAR γ – γ -рецептори, які активують проліферацію пероксисом

SGRQ – опитувальник Госпіталю святого Георгія

sICAM-1 – розчинна форма міжклітинної молекули адгезії-1

sVCAM-1 – розчинна форма внутрішньосудинної молекули адгезії клітини-1

TAMX – максимальна лінійна швидкість кровотоку

TEM – трансендотеліальна міграція

Th – Т-лімфоцити-хелпери

ВСТУП

Бронхіальна астма (БА) у поєднанні з ішемічною хворобою серця (ІХС) представляють глобальну проблему сучасної медицини, що обумовлено стійкою тенденцією до зростання захворюваності та соціальними втратами, зниженням працездатності, якості життя (ЯЖ) хворих та смертності [1, 2]. Поєднана патологія займає значну частку в структурі хвороб легеневої та серцево-судинної систем, оскільки середні показники сягають діапазону від 13,2 % до 83,7 % в популяції [3] та є важливим фактором, який вносить вагомий внесок у формування ситуації взаємного обтяження та розвитку ускладнень цих захворювань [4]. У зв'язку з цим, питання профілактики та лікування БА на тлі ІХС набувають особливої актуальності.

Сьогодні залишається відкритим питання щодо ролі хронічного системного запалення та порушення регуляції функціонування ендотелію в патогенезі БА на тлі ІХС [5], попри те, що вони розглядаються як основні механізми ураження дихальних шляхів, гіперреактивності бронхів та судинних ускладнень [6, 7]. Хронічне системне запалення є спільним патогенетичним компонентом БА та ІХС, проте перебіг має деякі відмінності. Хронічне запалення, яке розвивається при БА та ІХС в органах мішенях, набуває рис системного з участю імунокомпетентних клітин, факторів росту і хемоадгезивних молекул, медіаторів запалення, продукції прозапальних цитокінів, окислювальним стресом, порушенням метаболізму оксиду азоту та дисфункцією ендотелію. Це призводять до спазму та набряку слизової оболонки, гіперсекреції слизу, бронхіальної обструкції та розвитку атеросклерозу [8-11]. Показано, що БА на фоні серцево-судинних захворювань характеризується порушенням функції ендотелію, дисфункцією міокарда правого та лівого шлуночків серця [12]. Однак, генетичні особливості регуляції запалення та ендотеліальної дисфункції (ЕД) можуть відрізняти пацієнтів з БА на тлі ІХС від загальної популяції [13, 14].

Сімейство ядерних рецепторів, що активують проліферацію пероксисом γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ), відіграє важливу роль у підтримці процесів гомеостазу як регулятор метаболізму глюкози, ліпідного обміну та диференціації адипоцитів [15], запалення та атерогенезу [16]. Показано, що PPAR γ

також діє безпосередньо на локальну судинну систему протягом декількох критичних фаз атеротромбозу, що свідчить про те, що він може бути важливою детермінантою експресії генів при атерогенезі [17]. Порушення у функціонуванні гена PPAR γ можуть впливати на регулювання багатьох процесів, що призводить до розвитку та прогресії патогенетичних змін при поєднаній патології. Є дані про специфічний PPAR γ -опосередкований ефект, який селективно модулює медіатори запалення, збільшуючи вивільнення простагландину E₂, одного з найважливіших ендогенних бронхопротекторних факторів [18]. Роль PPAR γ у атерогенезі широко досліджувалась за допомогою їх активаторів, глітазонів, а саме – піоглітазону. Експериментальними дослідженнями доведено, що ці агенти пригнічують ріст, проліферацію та міграцію гладком'язових клітин (ГМК) судин, вони можуть проявляти протизапальну та потенційно антиатерогенну дію через NF-kB-залежні механізми в моноцитах та макрофагах [19]. PPAR γ також регулює макрофагальний ліпідний гомеостаз [20]. В клінічних випробуваннях показано, що лікування активатором PPAR γ піоглітазоном призводить до ослаблення поглинання інтимних та медіальних комплексів, збільшення прохідності коронарних артерій [21]. В той же час, цілеспрямованих крупномасштабних досліджень по оптимізації протизапальної та ендотеліопротективної терапії даного контингенту пацієнтів проведено недостатньо. Залишається недостатньо вивченим вплив піоглітазону на механізми запалення та ендотеліальну дисфункцію саме при поєднаній патології, що свідчить про перспективність подальших досліджень вивчення механізмів дії піоглітазону при лікуванні БА на тлі ІХС.

В гені PPAR γ виявлена поліморфна ділянка Pro12Ala (rs1801282), яка є місенс-мутацією PPAR γ_2 екзона В, де відбувається заміна цистеїну на гуанін в 34-му нуклеотиді і, як результат, пролін замінюється аланіном в 12-й ізоформі PPAR γ_2 . Є дані, які підтверджують взаємозв'язок між наявністю поліморфізму Pro12Ala гена PPAR- γ_2 і підвищенням ризику розвитку БА [13, 14], ІХС [22] та інфаркту міокарда (ІМ) [23], але є і протилежні відомості. Питання щодо ролі поліморфізму Pro12Ala у розвитку БА на тлі ІХС досі залишається дискусійним. Не дослідженою є роль поліморфізму Pro12Ala гена PPAR- γ_2 при поєднаній патології БА та ІХС у хворих, які

мешкають в Україні. На сьогоднішній день не викликає сумнівів, що однією з причин недостатньої ефективності лікарських засобів та наявності побічних ефектів може бути поліморфізм генів, які регулюють основні метаболічні процеси та є важливими факторами, які визначають індивідуальні особливості фармакологічної відповіді при БА на тлі ІХС. Тому, особливий інтерес представляють фармакогенетичні дослідження, спрямовані на ідентифікацію поліморфізму Pro12Ala гена PPAR- γ_2 у хворих з БА на тлі ІХС, які мешкають в Україні. В цих дослідженнях проведено пошук нових можливостей для оптимізації лікування БА на тлі ІХС від емпіричного підходу до призначення протизапальних та ендотеліопротективних засобів з обґрунтованим, диференційованим і персоніфікованим вибором для кожного пацієнта, впливати на ризик розвитку та 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-kB 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 та 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 поліморфізму Pro12Ala гена PPAR- γ_2 , та розробити фармакогенетичний підхід до застосування цього препарату у хворих на БА на тлі ІХС.

Об'єкт дослідження: 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 в 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.

Підтверджено, 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.

РОЗДІЛ 1

РОЛЬ РЕЦЕПТОРІВ, ЩО АКТИВУЮТЬ ПРОЛІФЕРАЦІЮ ПЕРОКСИСОМ В РЕГУЛЯЦІЇ БРОНХІАЛЬНОГО ЗАПАЛЕННЯ ТА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Останні десятиліття означено збільшенням показників алергічних захворювань та БА [24]. БА є одним з найбільш поширених хронічних запальних захворювань легень, яке часто поєднується з ІХС. Поєднання БА та ІХС є актуальною проблемою сучасної медицини з високим рівнем поширення, стійкою втратою працездатності, зниженням ЯЖ хворого та смертності [25, 26].

За даними клініко-епідеміологічних досліджень, оприлюдненими 2015 року, на БА страждає близько 300 мільйонів чоловік по всьому світу та, згідно прогнозу, за умови швидких темпів поширення процесу урбанізації, цей показник до 2025 року досягне 400 мільйонів чоловік [27]. В Україні також відзначається тенденція до збільшення захворюваності на БА і станом на кінець 2016 року становить близько 1,0–1,5 %, а за оцінками багатьох спеціалістів, чисельність хворих на БА перевищує дані офіційної статистики у 5 – 6 разів [28, 29].

Аналіз досліджень останніх років свідчить, що поєднання БА та ІХС у популяції в середньому становить 48 – 61,7 % [30], проте, є повідомлення про більш значні інтервали коливань – від 13,2 % до 83,7 % [3, 31]. Дослідження асоціації поєднаної патології вказує на високу силу зв'язку між БА та ІХС. Дещо слабшою є асоціація БА з артеріальною гіпертензією (АГ), серцевою недостатністю (СН), аритмією [3]. Різноманітні результати та широкий діапазон статистичних показників у численних дослідженнях вказує на існування різних способів життя в аналізованій популяції, наявність факторів ризику (нездорове харчування та, відповідно, ожиріння та гіпертонія), а також – на труднощі діагностики та недостатню вивченість цієї коморбідної патології [4, 32], що призводить до збільшення випадків ускладнень, інвалідизації, передчасної смертності.

Безсумнівним є існування загальних факторів ризику, етіологічних та патогенетичних механізмів розвитку цих захворювань [33, 34]. Сьогодні питання про

роль таких патогенетичних факторів, як хронічне системне запалення та ЕД у розвитку БА у поєднанні з ІХС залишається відкритим.

Хронічне СЗ є спільним патогенетичним компонентом БА та ІХС, проте перебіг має і деякі відмінності. Сучасна концепція патогенетичного розвитку БА розглядає хронічне запалення в бронхіальній стінці як процес, який незалежно від ступеня тяжкості захворювання, виникає у відповідь на вплив різних тригерів і призводить до спазму та/чи набряку слизової оболонки, гіперсекреції слизу та бронхіальної обструкції. Запалення, яке виникає при БА у трахеобронхіальному дереві, особливо при середній та важкій формах захворювання, набуває рис системного: окислювальний стрес, дисфункція ендотелію, порушення метаболізму оксиду азоту, продукції цитокінів та цитогенетичні розлади [27].

У результаті гострого та/або хронічного запалення в дихальних шляхах виникає ремоделювання бронхіального дерева, що супроводжується структурними та функціональними порушеннями: збільшенням маси гладких м'язів, застій в судинному руслі і гіпертрофія слизових залоз, а також підвищенням секреції слизу і запального ексудату, з подальшим потовщенням стінки та зменшенням діаметра просвіту бронхів [35]. У слизовій оболонці та просвіті бронхіального дерева збільшується кількість активованих еозинофілів, тучних клітин, макрофагів, лімфоцитів і нейтрофілів, а також дендритних клітин та тромбоцитів, які виділяють велику кількість біологічно активних речовин, сприяючи розвитку і персистенції запалення [36]. Ознаки запалення бронхів зберігаються навіть у безсимптомний період захворювання.

У основі розвитку ІХС лежить атеросклероз. Сьогодні атерогенез розглядається як системна хронічна запальна реакція з участю імунокомпетентних клітин, факторів росту і хемоадгезивних молекул, медіаторів запалення, прозапальних цитокінів [11]. Медіатори системного запалення при БА можуть бути факторами для розвитку і прогресування атеросклеротичного запалення.

Попри існуючі відмінності у патофізіологічних процесах між цими двома станами, є дані експериментальних досліджень, які доводять їх суттєву схожість. Запалення при астмі частково проходить за участю активації гідролітичного

ферментативного шляху 5-ліпооксигенази, що каталізує перетворення арахідонової кислоти з утворенням лейкотрієну A₄, який може конвертуватись у одну з чотирьох форм. Лейкотрієни - паракринні запальні речовини, які продукуються імунними клітинами і викликають як гостре, так і хронічне запалення [37]. У бронхіолах лейкотрієни діють як сильні констриктори гладкої мускулатури, викликаючи набряк тканин, що є сигналом для міграції еозинофілів. Атеросклеротичні бляшки також експресують 5-ліпооксигеназу і містять підвищені рівні лейкотрієнів [38]. У тваринних моделях блокада лейкотрієну B₄ призводить до пригнічення міграції моноцитів та зменшення прогресії атероми [39]. Шляхи 5-ліпооксигенази також пов'язані з перебігом серцево-судинних подій при ІХС, оскільки виявлені підвищені рівні 5-ліпооксигенази та лейкотрієнів пов'язані з нестабільністю атеросклеротичної бляшки [37, 40].

СЗ, яке підвищує ризик серцево-судинних подій, може також впливати на контроль астми. У дослідженнях виявлено зв'язок між концентрацією вч-СРБ, гіперреактивністю дихальних шляхів та об'ємом форсованого видиху за 1 с (ОФВ₁) серед людей без серцево-судинних захворювань, що свідчить про те, що СЗ також впливає на функцію легень [41]. Рівень вч-СРБ також використовують в якості сурогатного маркера контролю захворювання при БА: більш низькі рівні свідчать про поліпшення контролю захворювання [42]. Подальшими клінічними дослідженнями продемонстровано, що лікування астми з протизапальними препаратами, такими як інгаляційні кортикостероїди, призводить до зниження рівня маркерів СЗ [43, 44].

У дослідженні MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, 2015), серед 6792 учасників різних етнічних груп хворих на астму без відомих в анамнезі серцево-судинних захворювань, упродовж дев'ятирічного строку, було визначено зв'язок з рівнем системних запальних маркерів, зокрема вч-СРБ [3]. Виявлено градацію зв'язків: пацієнти з персистуючим перебігом астми мали найвищі показники рівня запальних маркерів (вч-СРБ, ІЛ-6 та фібриногену) та у 1,6 разів вищий ризик розвитку летальних серцево-судинних подій впродовж 10-ти років у порівнянні з пацієнтами з інтермітуючим перебігом астми або без астми; у пацієнтів без астми були найнижчі

показники рівня запалення; пацієнти з інтермітуючим перебігом БА мали помірний рівень маркера запалення вч-СРБ.

У подальшому дослідженні MESA (2016) було проаналізовано 130 маркерів запалення в крові та сечі для визначення ключових біологічних показників серцево-судинних захворювань, зокрема атеросклерозу [45]. Встановлено ключову роль вч-СРБ, як маркера СЗ та неспецифічного гострофазового білка, що продукується гепатоцитами, ГМК артерій та адипоцитами у відповідь на прозапальні цитокіни (ІЛ-6). Показано, що високий рівень вч-СРБ у пацієнтів з асимптоматичним перебігом атеросклерозу є незалежним предиктором серцево-судинного ризику, зокрема ІМ. Виявлено гендерні відмінності серед різних етнічних та расових груп, зокрема рівень вч-СРБ вище у чоловіків, ніж у жінок, що свідчить про гендерзалежність кінцевих клінічних крапок.

В основі запалення в бронхіальному дереві при БА лежить дисбаланс Т-лімфоцитів-хелперів (Th) з переважанням імунної відповіді, опосередкованої Th-лімфоцитами 2 типу. порушення імунного балансу відображається у порушенні клітинного, гуморального та неспецифічного імунітету: у хворих на БА виявлено зниження загальної популяції Т-лімфоцитів в крові і дисбаланс клітинної ланки імунітету, з розвитком вторинного імунодефіцитного стану, як за рахунок Т-хелперів, так і Т-супресорів, яке тим виражено, чим важче патологічний процес [46].

Дисбаланс клітинної ланки імунітету у вигляді істотного зниження співвідношення $CD4^+/CD8^+$ з одночасною депресією кількості клітин імунної системи був відзначений при ІХС та нестабільній стенокардії. У хворих з початковими проявами коронарного атеросклерозу мало місце пригнічення Th-2 (гуморальної) імунної відповіді при відсутності активації Th- (клітинних) імунних реакцій. Зокрема, є дані про те, що лімфоцити Th1 $CD4^+$ залучені у процес як проатерогенні клітини імунної ланки, тоді як Th2 клітини вважаються антиатерогенними. При вивченні маркерів запалення у дослідженні MESA (2016) [45] оцінювали 11 різних клітинних фенотипів, включаючи Th1 та Th2 клітини, а також $CD4^+$ клітини пам'яті та наївні клітини. Результати досліджень показали позитивний кореляційний зв'язок між рівнями Th1-клітин та інтерлейкін-6 (ІЛ-6), кальцинацією у коронарній артерії та

загальною товщиною внутрішньої сонної артерії, тоді як рівні Th2 клітин були негативно пов'язані з загальною товщиною внутрішньої сонної артерії. Ці результати доводять проатерогенну роль Th1-клітин та антиатерогенну роль Th2-клітин незалежно від етнічної приналежності пацієнта. Крім того, ступінь хронічної адаптивної імунної активації, що виявлено за високим рівнем фенотипів CD4⁺ клітин пам'яті та CD4⁺ наївних клітин, був пов'язаний з субклінічним атеросклерозом та цукровим діабетом (ЦД) 2 типу. За іншими даними, розвиток коронарної недостатності у хворих зі стабільною стенокардією супроводжується більш частим виявленням дисліпопротеїдемії ПА, ІІБ або ІV типу зі зменшенням в крові кількості Т-лімфоцитів супресорів, підвищенням кількості незрілих Т-лімфоцитів, активованих Т-лімфоцитів та В-лімфоцитів, зростанням індексу імунорегуляції, вмісту холестеринвмісних циркулюючих імунних комплексів, продукції вч-СРБ, фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α), ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8 і зменшенням секреції ІЛ-10 [47]. Виражений атеросклероз вінцевих артерій поєднувався з активацією клітинних та гуморальних імунних реакцій. Модуляція імунних реакцій з плином часу відіграє важливу роль у розвитку атеросклерозу.

Важливу роль у патогенезі обох захворювань відіграють макрофаги. Макрофаги за фенотипом розділяють на 2 основні групи: прозапальні, класично активований тип М1 та імунорегуляторні, в якості альтернативи активований тип М2. Класично активований тип М1 з'являється після початкової дії інтерферон- γ , за яким настає друга дія, наприклад ФНП- α , що призводить до високої презентації антигену на фоні підвищеного синтезу і вивільнення прозапальних медіаторів, оксиду азоту (NO) та посилення фагоцитозу. Зазвичай, переключення фенотипів чітко регулюється та контролюється, проте дисрегуляція фенотипу макрофагів призводить до дисбалансу між їх анти- та прозапальною реакцією на антигенне пошкодження. Нещодавні дослідження вказують на порушення ефективного переключення фенотипів при астмі, що свідчить про фактичну участь макрофагів у патогенезі цього захворювання [48]. В експериментальній моделі розвитку астми, викликаній домашнім пилом, виявлено високий рівень макрофагів М1 [49]. Підвищений сироватковий інтерферона- γ корелює з тяжкістю запалення дихальних шляхів при atopічній астмі.

Цей цитокін асоційований з механізмами, які викликають гіперреактивність дихальних шляхів [50]. Виявлено, що при астмі, як інтерферон- γ , так і ліпополісахарид (ЛПС) сприяють запаленню та гіперреактивності дихальних шляхів на моделі у мишей [51]. ФНП- α бере участь у багатьох аспектах патології астми, включаючи розвиток гіперреактивності дихальних шляхів та залучення еозинофілів та нейтрофілів [52]. Таким чином, як наявність стимулюючих фенотип M1 факторів (інтерферон- γ , ФНП- α та ЛПС), так і прозапальних медіаторів, що вивільняються макрофагами M1, можуть сприяти астмі. Дані вказують на те, що макрофаги M1 можуть бути корисними для запобігання алергічної сенсibiliзації, але у вже встановленому захворюванні вони сприяють розвитку макрофагів M2 та індують стійкість до кортикостероїдів. Роль M2 макрофагів у патогенезі БА є менш вивченою, але виявлено, що високий рівень цих клітин корелює з тяжкістю запалення дихальних шляхів, що може свідчити про їх участь в сприянні обтяжливого перебігу БА [53].

Одним із можливих механізмів запального процесу є активація ядерного транскрипційного фактора κB (NF- κB). На думку д.мед.н., професора Кайдашева І.П., саме активація даного ядерного фактора є молекулярною основою запального процесу при обох патологічних станах [54–56]. Зокрема, доведена підвищена активація NF- κB при запальних процесах в дихальних шляхах при БА, атеросклеротичному ураженні судин та ЕД при ІХС [57].

Таким чином, патогенетично БА – це двокомпонентне захворювання, обумовлене хронічним запаленням дихальних шляхів (набряк, ушкодження епітелію, інфільтрація клітинами запалення, потовщення базальної мембрани) та дисфункцією дихальних м'язів (бронхоконстрикція, гіперреактивність бронхів), яке призводить до формування хронічної гіпоксії, гіпоксемії. Аналіз літератури показав, що при БА активуються широкий спектр системних запальних маркерів, що може свідчити про залучення в патологічний процес серця і судин, розвиток коморбідної патології та підвищений ризик серцево-судинних ускладнень, а отже потребує подальшого більш поглибленого вивчення.

Дослідженнями останніх років показано, що БА на фоні серцево-судинних захворювань характеризується порушенням функції ендотелію, дисфункцією

міокарда правого та лівого шлуночків серця [12]. Серцево-судинна система є найбільш вразливою та чутливою до кисневої недостатності, порушення метаболізму NO та окислювального стресу, тому хронічна нестача кисню в міокарді може сприяти формуванню ЕД, дистрофії та ішемії міокарду [30]. Приєднання ІХС може не лише обтяжувати перебіг БА, а й сприяти виникненню ускладнень. Однак, механізми формування порушень функції ендотелію у хворих на БА при ІХС досі не вивчені.

Встановлено, що ЕД виникає на самих ранніх стадіях формування БА, коли ще немає суттєвих змін показників вентиляційної функції, але має місце порушення адгезивних, антикоагуляційних, метаболічних та інших функцій, властивих інтактному ендотелію. ЕД виступає в якості дебюту судинних ускладнень, що може посилювати наростаючу дихальну недостатність, гіпоксемію та гіпоксію тканин при БА. Обумовлено це тим, що розташування ендотелію на межі циркулюючої крові та бронхоальвеолярного простору робить його найбільш вразливим до різних патогенних факторів (тютюнового диму, оксидантних полютантів і т.д.), здатних викликати пошкодження ендотеліоцитів (переважно у дрібних артеріолах та капілярах), наслідком чого є їх зміна фенотипової активності та втрата основних функцій [58].

При БА порушені процеси синтезу та/або активності ендогенного NO, які вносять вклад в такі ланки патогенезу, як дисбаланс місцевих бронхорелаксуючих і бронхоконстрикторних факторів, зрив нейрональних механізмів регуляції тонусу бронхів, запалення та імунні реакції. У відповідь на активацію ендотелію, відбувається викид великої кількості судинних чинників, які, при впливі запальних медіаторів, сприяють прилипанню моноцитів і лейкоцитів до ендотелію та їх проникненню до інтими судин, сприяючи подальшому його пошкодженню та персистенції неспецифічного запалення [59].

Трансендотеліальна міграція (ТЕМ) - це механізм, за допомогою якого ендотелій відіграє важливу роль при астмі. Нейтрофіли та еозинофіли є ключовими у запальній реакції при БА. Для досягнення легеневої тканини клітини повинні зв'язатися з ендотелієм і мігрувати через нього [60]. Є різні шляхи міграції через ендотелій: механізм парацелюлярної міграції полягає у зв'язуванні нейтрофілів з

ендотеліальними клітинами через різні білки клітинної поверхні перед міграцією між ендотеліальними клітинами. Проте нейтрофіли можуть також трансмігрувати через ендотеліальні клітини в процесі, відомому як трансцелюлярна трансміграція, що супроводжується екстравазацією білків клітинної поверхні (або молекул клітинної адгезії) у запаленій тканині після TEM [61]. При цьому, рівні розчинних молекул адгезії клітин також корелюють із рівнями молекул клітинної адгезії, що дозволяє здійснювати непряму оцінку рівню процесу адгезії лейкоцитів [62].

Молекула ICAM-1 експресується на епітеліальних та дендритних клітинах, фібробластах та тканинних макрофагах, а VCAM-1 – на тканинних макрофагах, дендритних клітинах, фібробластах кісткової тканини, міобластах та м'язових волокнах. Проте, у фізіологічних умовах ендотеліоцити не експресують молекули адгезії (ICAM-1 погано виявляється на ендотелії у стані спокою, а VCAM-1 – відсутні). Зазвичай, рівень даних молекул зростає під впливом прозапальних цитокінів (ІЛ-4, ФНП- α , ІЛ-1 β), ЛПС або тютюнового диму [63]. Розчинні форми даних молекул (sICAM-1 та sVCAM-1) виявляються у сироватці здорових людей, а їх підвищена концентрація при запальних захворюваннях, зокрема серцево-судинної системи.

Дослідженнями показано, що у мишей, дефіцитних за молекулами адгезії клітин, L-селектином та внутрішньоклітинною молекулою адгезії (ICAM-1), відмічається зменшення міграції запальних клітин у легені та зменшення гіперреактивності бронхів при вдиханні овалбуміну [64]. Крім того, у дослідженнях *in vitro* встановлено збільшення експресії молекул ендотеліальної адгезії (наприклад, ICAM-1) у відповідь на експозицію алергену в тканинах бронхів сенсibilізованих людей [65]. Gosset та ін. (1995) також показали збільшення молекул адгезії при бронхіальній біопсії пацієнтів з астмою у порівнянні з контролем [66]. Встановлено високий рівень експресії молекул адгезії у еозинофілах при астмі. Ohkawara та ін. (1995) показали, що еозинофіли, отримані з бронхіальної біопсії від астматичних пацієнтів, мають високий рівень експресії макрофагального антигену-1 (Macrophage-1 Antigen, MAC-1), антигену, асоційованого з лімфоцитами-1 (Lymphocyte Function-associated Antigen 1, LFA-1) і антигену VLA-4 (Very Late Antigen-4, VLA-4) [67]. Встановлено, що

VCAM-1 бере участь у процесі регенерації після гострого інфаркту міокарда (ІМ), сприяючи адгезії мезенхімальних стовбурових клітин в ділянку пошкодженого судинного ендотелію. Окрім того, у практично здорових людей підвищений вміст sVCAM-1 асоціюється з високим ризиком розвитку ГІМ.

Біомаркерами ендотеліальної міграції є і розчинні форми клітинних білків адгезії, такі як sICAM-1 і Р-селектин. Показано, що більш високі рівні sICAM-1 пов'язані з прискореним прогресуванням емфіземи, що свідчить про те, що міграція нейтрофілів у легені опосередкована ICAM-1 і може відігравати роль у прогресії субклінічної емфіземи [68]. Відомо, що міграція еозинофілів у легені залежить від участі молекул VCAM-1 [69]. Показано, що sICAM-1 можуть стимулювати еозинофіли, виділяючи катіонний білок, який, у свою чергу, викликає токсичне пошкодження епітелію дихальних шляхів [70]. Висловлено припущення про участь ICAM-1 в трансдукції сигналів, оскільки блокування їх експресії в легеневих фібробластах викликало розвиток запалення легень при дієтично-індукованому панкреатиті [71, 72]. Подібно, більш високий рівень Р-селектину пов'язаний з захворюваннями периферичних артерій, що свідчить про те, що рекрутування лейкоцитів до ділянок пошкодження судин, опосередковане Р-селектином, може сприяти прогресуванню захворювання периферичних артерій. Отже, по мірі зростання ступеню тяжкості БА зростає концентрація маркерів ЕД, підвищується вміст ICAM-1. Ймовірно, що запалення та ЕД, які лежить в основі БА та ІХС, можуть потенційно забезпечити збільшення рівня молекул адгезії у пацієнтів з астмою.

Одне з провідних місць в патогенезі БА належить хронічному запаленню, ініціація і підтримка якого опосередковано підсилюють утворення вільних радикалів зі збільшенням ендотелій пошкоджуючих стимулів [73]. С.А. Борута з співавторами (2008) [74] встановили, що виразність ЕД у хворих залежить від статі, віку, ступеня порушення ФЗД, наявності легеневої гіпертензії і не залежить від етіологічної форми захворювання. Показано, що пошкодження ендотелію і порушення активності судинної стінки у хворих на БА передують формуванню АГ і можуть бути факторами, що сприяють її розвитку. На сьогоднішній день відсутні однозначні докази того, чому у пацієнтів з астмою може розвинути ЕД. Проте, є дані, що після 6-місячного курсу

інгальційних глюкокортикостероїдів (ІГКС) у пацієнтів з астмою зменшується васкуляризація у зразках бронхіальної біопсії. Це свідчить про те, що запалення може бути важливою причиною збільшення васкуляризації та реконструкції судин, що спостерігається у цих пацієнтів.

При ІХС розвиток атеросклерозу – це безперервний процес, що починається вже на ранньому етапі життя, має довгу безсимптомну початкову фазу, а повільна прогресія викликається і прискорюється наявністю різних факторів ризику [75]. Одним із основних механізмів, який сприяє атерогенезу є патологічні зміни функціонування ендотелію – ЕД. ЕД є ключовим механізмом раннього етапу розвитку атеросклерозу, бере участь в прогресії атеросклеротичних бляшок і виникненні атеросклеротичних ускладнень [76].

Важливо відзначити, що ЕД є однією з перших впізнаваних ознак розвитку атеросклерозу та існує задовго до того, як з'являються його руйнівні наслідки [77]. ЕД є компонентом будь-якого фактора ризику атеросклерозу, зокрема гіпертонії, діабету, гіперліпідемії та віку. ЕД не тільки є маркером атеросклерозу, але вона сама по собі сприяє прогресуванню атеросклерозу різними механізмами: шляхом посилення коагуляції, вазоконстрикції та дефіциту або патологічної репарації судин. Цікаво, що сама по собі ЕД може викликати ішемію міокарда, навіть за відсутності відповідного коронарного стенозу [78].

Впродовж останніх років показано, що ендотелій є активним компонентом судинної стінки, який виконує роль регулятора тонуусу та підтримувача гомеостазу судин. У фізіологічних умовах ендотелій забезпечує адекватну вазодилатацію, контролює проліферацію ГМК, пригнічує активацію і адгезію тромбоцитів, факторів згортання крові та перешкоджає процесам запалення. Ендотелій, з одного боку, слугує бар'єром між циркулюючою кров'ю та судинною стінкою, а з іншого – є активною тканиною, яка продукує вазоактивні речовини, різні медіатори та інгібітори, баланс між якими захищає судинну стінку від пошкодження [79].

У пацієнтів з ІХС ЕД є незалежним предиктором симптомів та серцево-судинного ризику. При обстеженні 308 хворих з наявністю та без ІХС, було вивчено функціонування ендотелію коронарних судин та встановлено аномальну відповідь на

селективну інтракоронарну інфузію ацетилхоліну, як в епікарді, так і в мікросудинній циркуляції, що дозволило говорити про ЕД, як незалежний предиктор серцево-судинних ускладнень [80]. Ще у одному дослідженні у 281 пацієнта з документованим діагнозом ІХС показано, що ЕД також виявляється у суб'єктів з підвищеним ризиком серцево-судинних подій [81]. Таким чином, ЕД є однією з початкових стадій атеросклерозу та може мати прогностичне значення при серцево-судинних ускладненнях.

На сьогоднішній день відомо, що розвитку ЕД сприяють численні фактори, тому ймовірно, що невідповідність між виразністю структурно-функціональних змін, легеневої мікроциркуляції, підвищення тону та тиску в судинах може бути обумовлено певними компенсаторними механізмами судинного резерву при БА. Пошкодження ендотелію призводить до ендотелій залежної регуляції судинного тону та рухової активності стінки судин. Відомо, що ендотелій опосередковує внутрішньоорганну синхронізацію мікроциркуляторних реакцій, що забезпечує механізми зниженого тиску для поширення змінного мембранного потенціалу, що виникає локально вздовж стінок артеріол і здійснює поздовжній зв'язок ендотеліальних і ГМК через щільні контакти (коннексони). В дослідженні показано, що у пацієнтів з астмою нижчий рівень потік-залежної вазодилатації у порівнянні з контролем [82]. Потік-залежна вазодилатація також пов'язана з тяжкістю захворювання, що свідчить про те, що ендотеліальна функція погіршується при прогресуванні захворювання [82]. Встановлено, що з віком та ускладненням перебігу БА прояв ЕД стає більш вираженим, що визначається зниженням ендотелій-залежної та ендотелій-незалежної вазодилатації та свідчить про те, що ендотелій у дихальних шляхах також є дисфункціональним [83].

Таким чином, ендотелій відіграє важливу роль при посиленні міграційних процесів запальних клітин у вогнище запалення при БА та ІХС. Попри те, що ЕД може бути визначена як дисбаланс між релаксуючим та констрикторним факторами, які регулюють локальні процеси гомеостазу; процеси росту, міграції та проліферації клітин; порушення тону і структури стінки судин; контроль судинної проникності,

тромботичних і фібринолітичних параметрів, механізми її розвитку при БА на тлі ІХС залишаються повністю не вивченими, а тому потребують подальших досліджень.

Незважаючи на прогрес у розумінні механізмів розвитку БА, ІХС та успіхи фармакотерапії, проблема досягнення стійкого контролю над захворюванням, забезпечення хворим належної ЯЖ, попередження ускладнень є одними з пріоритетних завдань сучасної медицини [84, 85].

На сьогоднішній день, навіть при такій значній розповсюдженості поєднаної патології (від 48 % до 61,7 % хворих на БА з ІХС серед популяції), залишаються майже не дослідженими сучасні фармакотерапевтичні та фармакогенетичні аспекти протизапальної та ендотеліопротективної терапії.

Загальновизнаним золотим стандартом протизапальної терапії за рекомендацією GINA є застосування інгаляційних глюкокортикостероїдів (ГКС) особливо на початкових етапах лікування після надання невідкладної допомоги у хворих з персистуючим перебігом астми середнього та тяжкого ступеню [86].

Клінічними дослідженнями показано, що використання ГКС в середніх або високих дозах сприяє покращенню функції легень та контролю захворювання [87]. Більшість досліджень доводять, що застосування ГКС при БА викликає меншу частоту загострення захворювання, але є і протилежні дані. Не менш важливою є чутливість до терапії ГКС, а саме стероїдрезистентність. Характер запалення у дихальних шляхах в значній мірі визначається чутливістю до терапії ГКС – при нейтрофільному запаленні чутливість до терапії ГКС нижче, ніж при еозинофільному [88].

Протизапальний ефект ГКС здійснюється через активацію специфічного глюкокортикоїдного ядерного рецептора (ГР) його лігандом (молекулою глюкокортикоїду) з наступною транслокацією до ядра. Основні протизапальні ефекти ГР виникають внаслідок пригнічення ефектів прозапальних генів та факторів транскрипції, таких як AP-1 та NF- κ B, шляхом складних взаємодій всередині ядра.

Проте нещодавно було встановлено, що одним із механізмів протизапальної активності ГКС обумовлений впливом на регуляцію активності членів надсімейства ядерних рецепторів, таких як рецептори PPAR- γ та рецептор вітаміну D. Ядерний ГР

може стимулювати посилення ацетилювання гістонових ацетилтрансфераз, що підвищує індукцію PPAR- γ_2 , стаючи основним механізмом протизапального ефекту. Показано, що циклін D1 взаємодіє з коактиватором гістонових ацетилтрансфераз, де він інгібує їх активність, таким чином пригнічуючи активність PPAR- γ_2 [89, 90].

Механізм розвитку стероїдрезистентності у хворих на БА регулюється молекулярними механізмами рецепторної взаємодії ГКС рецептора. В результаті альтернативного сплайсингу матричної РНК (мРНК) гена рецептора ГКС – NR3C1, поряд з ізоформою ГКС-рецептора- α (опосередковує основні ефекти ГКС) формується ізоформа β , яка є природним інгібітором форми α [91, 92]. При розвитку запалення у клітині підвищується експресія форми β ГКС рецептора, що призводить до пригнічення активності форми α , розвитку стероїдрезистентності і у кінцевому рахунку – зниження протизапального ефекту ГКС.

Ефективність лікування ІХС залежить від своєчасного виявлення захворювання та вибору оптимально диференційованої терапії. Проте ряд препаратів, що є необхідними при лікуванні БА мають ряд обмежень при ІХС. Зокрема, пероральні стероїди, призначені при БА на тривалий термін, викликають гіперглікемію, яка є негативним фактором при ІХС [93]. Показано, що β_2 -агоністи, теофіліни та антихолінергічні препарати, що вводяться в терапію при БА на фоні серцевої дисфункції можуть мати негативний ефект, оскільки вони викликають тахікардію та аритмію. Варто відзначити, що гарний терапевтичний ефект забезпечують статини, які знижують смертність не лише при ІХС, але і при хронічному обструктивному захворюванні легень (ХОЗЛ), шляхом поліпшення функціонування ендотелію [94]. Існує також ряд загальновідомих чинників, що знижують хронічне запалення та ЕД, включаючи гіпокалорійну дієту, зниження ваги та підвищення фізичної активності, фармакологічні препарати. Тому, особливо актуальним є питання пошуку та розробки лікарських засобів, з спрямованою дією на попередження основних патогенетичних механізмів, зокрема запалення та ЕД, при БА на тлі ІХС.

Новою групою препаратів, які регулюють численні метаболічні процеси у клітині, зокрема проявляють протизапальний ефект та підвищують чутливість тканин до інсуліну (зменшують інсулінорезистентність), є інсулінові сенситайзери

(тіазолідиндіони, глітазони) [95]. Тіазолідиндіони відносяться до класу високоафінних агоністів ядерних рецепторів PPAR- γ .

У людини відомо три підтипи даних рецепторів: PPAR- α , PPAR- β/δ і PPAR- γ . Кожен підтип PPAR унікальний у своїй структурі та функції [15]. Всі три PPAR-рецептори зустрічаються у багатьох клітинах і тканинах по всьому тілу. Члени сімейства PPAR активуються деякими загальними лігандами, реагуючи при цьому на різні природні та синтетичні ліганди, що обумовлено їх конкретною біологічною активністю [96]. PPAR α може активуватися жирними кислотами та ейкозаноїдами (наприклад, 8(α)-гідроксіазотетраєновою кислотою та лейкотрієновим B₄), а також синтетичними похідними фібринової кислоти (наприклад, клофібратом і фенофібратом) та пірінгікокислотою [97]. Насичені та ненасичені жирні кислоти та ейкозаноїди, такі як простациклін, можуть активувати PPAR β/δ [98]. Крім того, були розроблені синтетичні сполуки з вищою афінністю для рецептора [96]. Природні ліганди PPAR γ включають насичені та ненасичені жирні кислоти, ейкозаноїдні похідні, такі як 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландин J₂ (15d-PGJ₂) та насичені жирні кислоти, такі як насичена лінолева кислота та насичена олеїнова кислота [99]. Синтетичні молекули, особливо тіазолідиндіони, такі як піоглітазон, розиглітазон, троґлітазон та циглітазон, є потужними агоністами PPAR γ [100]. При зв'язуванні з відповідними рецепторами, ці агоністи викликають дисоціацію корепресорів, які стримують PPAR у неактивному стані [15]. Розщеплення корепресора дозволяє рецепторам гетеродимеризуватися з ретиноїдними X-рецепторами та ініціювати транскрипцію шляхом зв'язування з специфічними елементами реакції PPAR у промоторних областях їх генів-мішеней [15]. Відомо, що PPAR γ регулює запальні реакції у багатьох типах клітин. Крім того, було повідомлено про експресію PPAR- γ у клітинах скелетних м'язів, печінки, серця, кишківника, активованих макрофагах, ендотеліоцитах, гладком'язових клітинах та адипоцитах. Є дві ізоформи PPAR- γ : PPAR- γ_1 і PPAR- γ_2 . Експресія PPAR- γ_2 обмежена лише жировою тканиною та макрофагами, тоді як PPAR- γ_1 експресується у багатьох тканинах. Таким чином, агоністи PPAR мають потенціал як нові протизапальні препарати та терапевтичні засоби для лікування як БА, так і ІХС, що потребує подальшого дослідження.

Широко відомо, що PPAR γ є регулятором диференціації адипоцитів, метаболізму глюкози та ліпідного гомеостазу [15]. Зовсім недавно роль PPAR γ у регуляції запалення та атерогенезі стала очевидною; PPAR γ перешкоджає розвитку та прогресуванню даних процесів, в більшості випадків шляхом модуляції диференціювання, проліферації, апоптозу та міграції клітин через різні молекулярні шляхи [15, 16]. Тому, враховуючи важливість їх ролі у патогенетичних механізмах БА та ІХС представляє особливий інтерес вивчення саме біологічних ефектів активованого PPAR γ , ніж PPAR α або PPAR β / δ .

Відомо, що при БА та ІХС ключову роль в запальних реакціях відіграють такі клітини органів мішеней, як макрофаги, нейтрофіли, еозинофіли, гладком'язові клітини, ендотеліальні клітини та фібробласти, які секретують фактори росту, цитокіни, хемокіни, реакційноздатні види кисню і матриксні металлопротеїнази. Вплив запального клітинного середовища є багатограним і часто включає сигнальний шлях NF- κ B [101, 102]. Наприклад, було показано, що запалення підвищує швидкість міграції через ендотеліальні клітини лейкоцитів, особливо макрофагів. Активовані макрофаги можуть сприяти атеросклеротичному процесу. Клітини, що опосередковують запальні реакції, такі як ГМК, сприяють секреції матриксних металлопротеїназ, ключовому регулятору реконструкції і порушення роботи позаклітинної матриці.

Основний механізм дії тіазолідиндіонів полягає у зниженні рівня глюкози крові в основному за рахунок підвищення чутливості периферичних тканин (переважно печінки, м'язової та жирової тканини) до ендогенного та екзогенного інсуліну. Тіазолідиндіони посилюють експресію гена GLUT-4, основного транспортера глюкози в м'язову та жирову тканини. Агоністи PPAR γ , збільшуючи диференціювання адипоцитів у жировій тканині, змінюють співвідношення дрібних та великих адипоцитів з перевагою перших, які мають більш високу чутливість до інсуліну у порівнянні з великими адипоцитами, що сприяє попередженню розвитку атеросклерозу [103]. Активація PPAR γ супроводжується зниженням продукції прозапальних цитокінів (ФНО- α і ІЛ-1 β), хемокінів, пригніченням проліферації клітин, запалення та експресії деяких адгезивних молекул [104, 105]. Активація

PPAR γ в ГМК та в макрофагах знижує рівень експресії матриксних металопротеїназ, тим самим перешкоджаючи міграції ГМК і попереджаючи розрив атеросклеротичної бляшки.

Найбільший інтерес серед представників тіазолідиндіонів викликає піоглітазон. Показано, що активація PPAR γ піоглітазоном впливає на різні клітини, які приймають участь в реалізації запалення. Агоністична активація PPAR γ посилює активацію макрофагів та моноцитів [15], пригнічує вироблення лейкоцитами таких медіаторів запалення, як індукована синтаза NO, ММП-9, скавенджер рецептору А, ФНП- α , ІЛ-1 β та ІЛ-6. Важливо відзначити, що ці молекули запалення сприяють розвитку легеневих та серцево-судинних ускладнень [106]. Негативна регуляція запальних реакцій опосередковується інгібуванням транскрипційних факторів, наприклад, NF- κ B, активатора-білка-1 (AP-1), членів сімейства білків транскрипції (STAT) та ядерного фактору активізованих Т-клітин (NFAT), часто за допомогою механізму трансрепресії [107]. Під час трансрепресії, PPAR γ взаємодіє з транскрипційними факторами та секвеструє їх від елементів відповіді, запобігаючи запальним реакціям [107]. PPAR γ також регулює сигнальні шляхи, необхідні для експресії та активності цих факторів транскрипції.

Троглітазон, циглітазон та розиглітазон, як конститутивні активатори PPAR γ , пригнічують диференціювання фіброblastів легень людини у міофіброblastи та попереджають розвиток їх фіброзу [108]. Агоністи PPAR γ також запобігають збільшенню секреції колагену міофіброblastами, що попереджає розвиток раку легень [109]. Крім того, агоністи PPAR γ проявляють супресивний вплив на хемотаксичну реакцію нейтрофілів та вироблення нейтрофілами цитокінів, блокуючи подальший розвиток запалення у легенях [110]. In vitro, агоніст PPAR γ піоглітазон знижує синтез та експресію генів TLR2, TLR4, ІЛ-1 β , ФНП- α , ІЛ-6 та моноцит-хемоаттрактантний-білок-1 в моноцитах крові людини. In vivo, піоглітазон зменшує експресію TLR2 та TLR4, викликаних ЛПС, на черевних макрофагах. У людей із діабетом 2 типу піоглітазон знижує у сироватці рівень вч-СРБ і ФНП- α , але підвищує рівень VEGF. Розиглітазон підвищує резистентність до інсуліну, збільшуючи вироблення протизапальної молекули адипонектину.

Потенційний протизапальний та імуномодуючий ефекти PPAR- γ були виявлені на моделі експериментальної астми у декількох дослідженнях. Показано, що активація PPAR- γ вірогідно пригнічує продукцію Th2 цитокінів та знижує функціональну активність еозинофілів, одного з провідних компонентів патогенезу астми [111, 112]. На клітинному рівні активація PPAR- γ пригнічує продукцію прозапальних цитокінів моноцитами, пригнічує активацію дендритних клітин та індукує апоптоз Т-лімфоцитів [113, 114]. Ефект PPAR- γ не обмежується регуляцією цитокінів, активація PPAR- γ може зменшувати підвищену гіперреактивність, еозинофільне запалення та накопичення колагену, які активуються при експозиції алергену в експериментальній моделі астми у мишей. Також, введення синтетичного PPAR- γ ліганду може зменшувати запалення легень та продукцію ІФН- γ , ІЛ-4 і ІЛ-2 при експериментальній алергічній астмі. Також в експериментальній моделі БА на мишах, індукованої толуол дізоціанатом [115], було виявлено, що терапія піоглітазоном зменшувала ознаки патофізіологічного запалення у легенях, зменшувала високий рівень Th2 цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-13), адгезивних молекул та хемокінів (ICAM-1, VCAM-1, RANTES і еотаксин), ТФР-1, а також активацію ядерного фактора NF- κ B, що свідчило про протективний ефект піоглітазону. В іншому дослідженні на експериментальній моделі алергічної астми на мишах було встановлено, що прийом піоглітазону більш ефективно, ніж ГКС (дексаметазон), знижує гіперреактивність бронхів та міграцію активованих запальних клітин у вогнище запалення, рівень IgE, рівень хемокінів та Th2 цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-13) [116].

Встановлено, що активація PPAR- γ пригнічує ФНП- α -індуковану продукцію еотаксину та MCP-1, хемокінів, які сприяють міграції еозинофілів, Т лімфоцитів та моноцитів у вогнище алергічного запалення при астмі. Подібний ефект відмічений і для ендogenous агоніста PPAR- γ , 15d-PGJ2, але не для синтетичного агоніста PPAR- γ WY-14643. Не виявлено впливу активації PPAR- γ на важливий хемоаттрактант нейтрофілів – ІЛ-8. Ці дані свідчать, що є специфічний PPAR- γ -опосередкований ефект, який селективно модулює медіатори алергічного запалення. Крім того, показано, що агоністи PPAR- γ збільшують вивільнення простагландину E₂, одного з

найважливіших ендогенних бронхопротекторних факторів, через індукцію ферменту циклооксигенази-2. Загалом, ці дослідження демонструють потенційно корисну протизапальну дію агоністів PPAR- γ у ключових структурних клітинах дихальних шляхів.

Вплив тіазолідиндіонів на перебіг БА при ІХС у клінічних дослідженнях вивчено недостатньо, існують на сьогоднішній день лише поодинокі дані. Так, показано, що введення в терапію агоністу PPAR- γ , розиглітазону, переважно добре переноситься пацієнтами. У подвійному сліпому, рандомізованому перехресному дослідженні, яке порівнювало вплив розиглітазону з плацебо при астмі, виявлено, що розиглітазон призвів до призупинення падіння ОФВ₁ впродовж 10 годин після вдихання алергену [117]. Виявлено зниження виділення оксиду азоту у порівнянні з плацебо, але не виявлено змін у пост-алергенній гіперреактивності дихальних шляхів. Покращення стану дихальних шляхів у цьому дослідженні не супроводжувалося поліпшенням у групі біомаркерів запалення, включаючи інтерферон- γ , вч-СРБ, ІЛ-13, ММР-9 або ФНП- α [117]. Друге рандомізоване контрольоване дослідження ефекту стимуляції PPAR- γ проводилось у хворих на БА з статусом курця. У цьому дослідженні розиглітазон порівнювали з інгаляційним беклометазоном впродовж 28 днів [118]. Результати не показали різниці на початковому етапі дослідження за показником ОФВ₁, було виявлено лише незначну різницю в FEV₂₅₋₇₅ після 28-денного лікування [118]. В цьому дослідженні не відмічено змін у маркерах запалення (кількість клітин мокротиння або ІЛ-8). Дані клінічні дослідження підтверджують потенційний біологічний ефект, хоча рівень клінічного ефекту, показаний до цих пір, невеликий. Можливо, це було пов'язано з короткою тривалістю лікування, лише 28 днів у обох дослідженнях. У рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні при дослідженні 68 пацієнтів БА середнього ступеню тяжкості, які приймали піоглітазон (30 мг—4 тижні, а потім 45 мг ще 8 тижнів) визначено незначне покращення клінічного перебігу за зниження вечірнього показника пікового експіраторного потоку [119].

Особливу перспективу представляє можливість подальшого дослідження синергічного ефекту активації PPAR- γ піоглітазоном та глюкокортикоїдного рецептора. Можливість синергізму посилюється спостереженням, що дексаметазон

підвищує експресію PPAR- γ у еозинофілах [120]. Крім того, було повідомлено, що агоністи PPAR- γ та ГКС додатково пригнічують продукування еотаксину та моноцитарного хемотаксичного білка-1 за допомогою ФНП- α та ГМК дихальних шляхів [121]. В разі підтвердження синергічного ефекту, це дасть можливість отримати оптимальну ефективність від обох препаратів, шляхом об'єднання низьких і, відповідно, більш безпечних доз ГКС з відповідним агоністом PPAR- γ . Є припущення, що виявлена достатня ефективність піоглітазону в моделі астми на мишах аналогічна ГКС, а тому дає можливість рекомендувати досліджувати її як потенційну терапію астми у людини.

На сьогоднішній день відомо, що однією з причин побічних ефектів або недостатньої ефективності лікарських засобів є поліморфізм генів, які забезпечують основні метаболічні процеси в клітині, зокрема ген PPAR γ . Тому, особливий інтерес представляють дослідження, спрямовані на ідентифікацію мутацій, які впливають на фармакокінетику та фармакодинаміку, на ризик розвитку патології та прогноз БА та ІХС.

Ген PPAR γ людини знаходиться у хромосомі 3 та охоплює геномний сегмент > 150 кб. Він складається з 9 екзонів (A1, A2, B і 1-6), з яких є дві різні ізоформи мРНК та білка PPAR γ , PPAR γ 1 та PPAR γ 2, які отримані за рахунок використання окремих промоторів та 5 'екзонів. PPAR γ 1 мРНК ізотип складається з екзонів A1, A2, та 1-6, і перекладається з P1 промотора, у той час як PPAR γ 2 мРНК являє собою комбінацію з екзонів B та 1-6, і перекладається з P2 промотора. Два білки відрізняються наявністю додаткових 28 амінокислот на NH₂-кінці PPAR γ 2, завдяки чому у 5–6 разів підвищується його транскрипційна активність.

Сучасними дослідженнями продемонстровано, що одним з найбільш вивчених і найбільш прогностично значущих поліморфізмів гена PPAR- γ ₂ є Pro12Ala. Поліморфізм Pro12Ala (rs1801282) є місенс-мутацією PPAR- γ ₂ екзона B другої ізоформи PPAR γ , завдяки якій відбувається заміна цистеїну на гуанін в 34-му нуклеотиді, і, як результат, пролін замінюється аланіном в 12-й ізоформі PPAR- γ ₂ [122].

В опублікованих дослідженнях виявлено збільшення частоти генотипу Pro / Pro гена PPAR- γ у хворих з ІХС та ЦД 2 типу, які мешкають в Полтавській області [123]. Ряд досліджень продемонструвало взаємозв'язок між наявністю поліморфізму Pro12Ala гена PPAR- γ_2 та підвищенням ризику розвитку БА [13, 14], ІХС [22], ЦД 2 типу [123], ожиріння [124], дисліпідемії [125] та ІМ [23]. Отже, порушення у функціонуванні гена PPAR- γ можуть глибоко зачіпати регулювання багатьох процесів, що призводять до розвитку та прогресії поєднаної патології. Проте, роль поліморфізму Pro12Ala гена PPAR- γ_2 при поєднаній патології БА та ІХС залишається не дослідженою серед населення України.

На сьогоднішній день у науковій літературі існують суперечливі дані про зв'язок поліморфного маркера Pro12Ala гена PPAR- γ_2 з розвитком БА, ІХС, АГ, ЦД 2 типу, ожиріння і метаболічного синдрому (МС). Вивчаючи кавказьку і корейську популяції ряд авторів виявили асоціацію поліморфізму Pro12Ala гена PPAR- γ_2 з підвищеним ризиком розвитку БА [124, 126]. Досліджуючи мексиканську і полтавську популяції, авторами виявлено достовірну асоціацію генотипу Ala / Ala з розвитком абдомінального ожиріння і МС, що, в свою чергу, є ризиком розвитку інсулінорезистентності [127, 128, 129]. Протилежну інформацію повідомили інші автори, які виявили асоціацію генотипу Pro / Ala гена PPAR- γ_2 з ожирінням [130, 131]. У той же час, в ряді робіт взагалі не виявлено ніякого взаємозв'язку [132-135].

Відповідно до літературних даних частота поліморфізма Pro12Ala гена PPAR- γ_2 варіює від 10 % до 18 % в залежності від досліджуваної популяції і патології. В кавказької популяції у хворих з ЦД 2 типу на тлі ІХС відзначено найбільш висока частота алелі Ala (11,6 %), тоді як в азіатській популяції тих же хворих зареєстрована найменша частота данної алелі (5,2 %) [136]. Horiki M. і співавтори (2004) повідомляють, що в японській популяції показники частоти алелі Ala значимо відрізняються серед пацієнтів з АГ і ЦД 2 типу. Так, більш високі частоти алелі Ala реєструються у пацієнтів з АГ без ЦД 2 типу – 7,8 %, у пацієнтів з ЦД 2 типу з нормотонією – 5,6 %, а у пацієнтів з ЦД 2 типу на тлі АГ – 3,9 % [137].

В англійській популяції G. D. Tan і співавт. (2006) виявили наявність певних асоціацій між носійством тих чи інших алелей поліморфного маркера Pro / Ala гена

PPAR- γ_2 і метаболічними процесами [138]. Носійство алелі Ala поліморфного маркера Pro/Ala гена PPAR- γ_2 асоціювалося з більш високою швидкістю кровообігу і чутливістю тканин до інсуліну в жировій та м'язовій тканинах, ніж носійство алелі Pro. У той же час, носійство алелі Pro характеризувалося більш високими концентраціями вільних жирних кислот, а також пригніченням в меншій мірі активності гормончутливої ліпази інсуліном в постпрандіальному періоді. М. М. Клименко (2010) у пацієнтів з АГ, які мешкають в Україні, виявлено, що носійство алелі Pro та генотипу Pro / Pro асоціювалося з ЕД та коливаннями добового діастолічного артеріального тиску (ДАТ) [139]. Цікаві дані В. J. Nicklas і співавт. (2001), які свідчать про те, що алель Pro поліморфного маркера Pro / Ala гена PPAR- γ_2 можна розглядати як своєрідний предиктор збільшення ваги у людей, які раніше знизили масу тіла [140].

Отже, питання про роль поліморфізму Pro12Ala в розвитку БА на тлі ІХС досі залишається дискусійним у багатьох дослідженнях. Розгляд молекулярно-генетичних аспектів дозволяє зробити висновок, що генетичний фактор має велике значення в утворенні кластера БА і ІХС. Детальний аналіз розподілів частот алелей та генотипів досліджуваного поліморфізму сприяє встановленню протекторних факторів поліморфізму Pro12Ala гена PPAR- γ_2 щодо розвитку БА і ІХС.

Очевидно, що особливий інтерес зосереджено на фармакогенетичних дослідженнях дії тіазолідиндіонів в залежності від поліморфізму Pro12Ala гену PPAR- γ , але поки що такі дослідження є поодинокими. Мета-аналіз, опублікований в 2010 році, який включав 66 досліджень, показав, що ризик розвитку ЦД 2 типу на 14 % нижче у носіїв алелі Ala поліморфізму [141]. Досліджено вплив тіазолідиндіонів на покращення вуглеводного обміну в залежності від поліморфізму Pro12Ala гену PPAR- γ_2 . У дослідженні Hsieh та співавт. 250 хворих на ЦД та у дослідженні Kang та співавт у 198 хворих на ЦД, які отримували піоглітазон або розиглітазон, у носіїв алелі Ala мало місце більш виражене зменшення рівня HbA1c та рівня глюкози в плазмі натще [142, 143]. Ці пацієнти отримували 30 мг/день піоглітазона впродовж 6 місяців. З них 154 (61,6 %) пацієнта відповіли на терапію позитивними результатами. Навпаки, інші дослідження не знайшли зв'язок між цим поліморфізмом і терапією

тіазолідиндіонами. У роботі Bluher та співавт. (131 пацієнт приймали піоглітазон) та Namvaran та співавт. (101 пацієнт отримував піоглітазон) не виявлено зв'язку між цим поліморфізмом та зниженням HbA1c, чутливістю до інсуліну і терапевтичною відповіддю відповідно [144, 145]. Чи є справжній зв'язок між поліморфізмом Pro12Ala гену PPAR- γ_2 і реакцією на терапію піоглітазоном залишається поки що не визначеним.

Таким чином, поліморфізм Pro12Ala гена PPAR- γ_2 є важливим регулятором патогенезу БА в поєднанні з ІХС.

Безперечно, що підвищена увага, яка приділяється фармакогенетиці, обумовлена необхідністю вибору ефективних і доступних препаратів, що дозволить уникнути небажаних побічних ефектів. На теперішній час отримано недостатньо переконливих даних, які б стосувались індивідуальних відмінностей в фармакотерапії при БА та ІХС.

Подальші дослідження, спрямовані на вивчення бронхіального запалення ендотеліальної дисфункції, розкриття участі у даних процесах ядерних рецепторів PPAR- γ , дослідження фармакогенетики піоглітазону дозволять стратифікувати пацієнтів на групи ризику, запобігти розвитку серйозних побічних ефектів і допоможуть пацієнтам в оптимальному виборі протизапальної та ендотеліопротективної терапії, що обґрунтовує перспективність здійснення індивідуалізованої тактики лікування шляхом створення «генетичного паспорта» для кожного пацієнта при БА на тлі ІХС.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика дослідження і групи пацієнтів

Дослідження проводили протягом 2011 - 2013 рр. на базі пульмонологічного, терапевтичного та амбулаторного відділень 1-ї міської клінічної лікарні м. Полтави і Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики УМСА. На етапі прескринінгу було обстежено 87 хворих на БА на тлі ІХС, 37 хворих були виключені з подальшого дослідження в зв'язку з наявністю критеріїв виключення.

В клінічне дослідження було включено 50 хворих на БА та ЕД на тлі ІХС. Середній вік хворих склав $55,6 \pm 1,2$ (від 40 до 75 років), серед яких чоловіків було 17 (34 %), жінок - 33 (66 %). На етапі генетичного дослідження була набрана група контролю, яку склало 46 практично здорових людей, які мешкають в Полтавській області.

Перед початком дослідження всі учасники підписали інформовану згоду, отримано схвалення комісії з біоетики УМСА (витяг з протоколу № 91 від 08.02.2011 р.). По результатам дослідження отримано схвалення комісії з біоетики УМСА (витяг з протоколу № 165 від 17.05.2018 р.).

До включення в клінічне дослідження всі хворі проходили скринінгове обстеження для верифікації діагнозу БА та ІХС, визначення функції ендотелія. Діагноз БА підтверджували відповідно до критеріїв Глобальної стратегії лікування і профілактики БА (Global Initiative for Asthma. (GINA, перегляду 2009 - 2012 р.) [27] та наказу МОЗ України № 868 від 08.10.2013 року. ІХС діагностували у пацієнтів по наявності стенокардії напруги I – III функціонального класу (ФК) відповідно до Європейських рекомендацій та наказу МОЗ України № 436 від 03.07.2006 року. Оцінку функції ендотелію проводили за методикою, запропонованою D.S. Celermajer і співавторами. (1994) [146].

Обстеження пацієнтів на етапі скринінгу включало збір анамнестичних даних, виявлення факторів ризику (ФР) (стать, спадковість БА і ІХС, ожиріння, куріння, професійна шкідливість) і супутніх хвороб, проведення первинного огляду пацієнтів та оцінку клінічних симптомів БА і ІХС, визначення антропометричних показників (вага, зріст, розраховували індекс маси тіла (ІМТ) ($\text{кг}/\text{м}^2$)). У пацієнтів проводили спірографію, реєстрували електрокардіограму (ЕКГ) у спокої в 12 відведеннях, проводили дворазове вимірювання АТ, велоергометрію (ВЕМ), ехокардіографію. Обсяг лабораторних досліджень включав визначення загальноклінічного аналізу крові, сечі, біохімічного аналізу крові (рівень глюкози, білірубину, АЛТ, АСТ, тимолової проби, загального білка, сечовини, креатиніну, залишкового азоту, тригліцеридів (ТГ), загального холестерину (ЗХС), СРБ уніфікованими методами. Проводили оцінку прийнятої пацієнтами базисної стандартної терапії. Пацієнт підписував інформовану згоду на участь у клінічному дослідженні.

Критерії включення пацієнтів в дослідження:

1. Підписана інформована згода;
2. Наявність БА різного ступеня тяжкості в період ремісії у відповідності до критеріїв GINA (перегляду 2009 - 2012 р.);
3. Наявність ІХС: стабільна стенокардія напруги I – III ФК відповідно до Європейських рекомендацій та наказу МОЗ України № 436 від 03.07.2006 року;
4. Наявність ЕД визначеної по методиці запропонованої D.S. Celermajer та співавторами (1994) [146].

Критерії виключення хворих з дослідження:

1. Наявність в анамнезі ХОЗЛ, ІМ, інтервенційного втручання, злоякісної АГ, гострого порушення мозкового кровообігу в гострому та підгострому періодах, ЦД, клінічно значимих порушень ритму і провідності, набряків різної етіології, системних захворювань сполучної тканини, онкологічних та онкогематологічних захворювань, важких інфекційних захворювань;
2. Серцева недостатність (СН) III – IV ФК відповідно до класифікації Нью-Йоркської асоціації кардіологів (NYHA) [147].

3. Швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв, визначеної за формулою Кокрофта-Голта;
4. Підвищення рівня трансаміназ в 3 та більше разів;
5. Нездатність виконувати протокол спірометричного дослідження;
6. Підвищена чутливість до піоглітазону в анамнезі.

Після скринінгового візиту пацієнтам призначали стандартну медикаментозну терапію відповідно до наказу МОЗ України № 128 від 19.03.2007р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія », наказу МОЗ України № 868 від 08.10.2013р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі», наказу МОЗ України № 436 від 03.07.2006р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія», що включала: інгаляційні глюкокортикостероїди (бекламетазон – 5 осіб, флютиказон – 28 осіб, будесонід – 12 осіб) в низьких, середніх або високих добових дозах відповідно до ступеня тяжкості БА, порушення бронхіальної прохідності в комбінації з інгаляційними β_2 -агоністами пролонгованої дії (формотерол, сальметерол), амлодипін 5 мг 1 раз на день, аторвастатин 10 мг 1 раз на день, ацетилсаліцилова кислота 75 мг 1 раз в день, ізосорбіда динітрат 20 мг 2 рази на день, сальбутамол та ннітрогліцерин 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 в залежності від динаміки рівня АТ 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 етапі рандомізації для виконання поставлених завдань клінічного дослідження пацієнти були розділені на 2 групи:

- група порівняння – 25 пацієнтів (7 чоловіків і 18 жінок), середній вік хворих склав ($56,6 \pm 1,7$) років. Хворі цієї групи продовжували приймати стандартний комплекс медикаментозної терапії.

- основна група – 25 пацієнтів (10 чоловіків і 15 жінок), середній вік хворих склав ($54,5 \pm 1,7$) років. У пацієнтів основної групи в комплексну терапію був включений піоглітазон в дозі 15 мг 1 раз на день впродовж 6 місяців.

За результатами генотипування пацієнти з БА на тлі ІХС в групі порівняння, які приймали стандартний комплекс терапії розподілилися наступним чином: генотип Pro/Pro визначений у 22 осіб (88 %) та об'єднаний генотип Pro/Ala + Ala/Ala – у 3 осіб (12 %); в основній групі пацієнтів з БА на тлі ІХС, що приймали піоглітазон на фоні стандартної терапії: генотип Pro/Pro - 17 осіб (68 %) та об'єднаний генотип Pro/Ala + Ala/Ala – 8 осіб (32 %). Пацієнти, що несуть аллель Ala в гомо- і гетерозиготному стані були об'єднані в одну підгрупу з огляду на малу частоту зустрічаємості алеля Ala.

Після включення в дослідження і рандомізації пацієнти перебували під наглядом та отримували відповідний курс терапії впродовж 6 місяців. При включенні в дослідження, а також через 3 та 6 місяців лікування, всім хворим проводили клініко-інструментальне та лабораторне обстеження з метою оцінки ефективності та безпечності лікування, оцінки ступеня бронхіальної обструкції, функціонального стану ендотелію, рівня фізичної активності. Клінічне обстеження хворих включало оцінку результатів опитування і огляду, що дало змогу оцінити перебіг поєднаної патології. Визначення ступеня тяжкості патології на етапі рандомізації та ефективності терапії БА та ІХС у процесі дослідження і на завершальному етапі визначали за такими показниками: частота нападів БА за тиждень, а також частота нападів БА вночі за місяць; необхідна кількість доз сальбутамола за день, тиждень, вночі за місяць; тривалість (хв), частота (кількість разів) ангінозних нападів; суб'єктивна оцінка болю в серці; необхідна кількість таблеток нітрогліцерину (НГ); динаміка АТ; динаміка глюкози крові; зміни антропометричних показників (вага, зріст, ІМТ); зменшення ступеня бронхіальної обструкції (згідно з результатами спірометрії); збільшення показників ендотелій-залежної вазодилатації (ЕЗВД) та індексу реактивності (ІР) (згідно з результатами проби реактивної гіперемії (РГ);

підвищення толерантності до фізичного навантаження (згідно з результатами ВЕМ, 6-хвилинного тесту); нормалізація показників ліпідного спектра крові; зниження рівня маркерів запалення (вч-СРБ, VCAM-1 та ICAM-1); зміни ЯЖ; кардіоваскулярних подій за час дослідження.

Оцінку ефективності та безпечності проведеної терапії проводили на завершальному етапі за даними клініко-лабораторного обстеження, відсутності побічних ефектів, випадків скасування препарату. Всю інформацію отриману на візитах записували в реєстраційні індивідуальні картки.

2.2. Методи клінічного та інструментального обстеження

Клінічне обстеження пацієнтів включало збір анамнестичних даних, оцінку клінічних симптомів БА і ІХС, виявлення ФР (стать, спадкова схильність до БА та ІХС, ожиріння, паління, професійна шкідливість) і супутніх захворювань, проведення первинного огляду хворих. У хворих визначали антропометричні показники (вага, зріст, розраховували ІМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$)), вимірювали показники АТ - систолічного і діастолічного артеріального тиску (САТ і ДАТ), частоту серцевих скорочень (ЧСС), реєстрували ЕКГ у 12 стандартних відведеннях. Діагностику клінічних форм ІХС виконували згідно до наказу МОЗ України № 436 від 03.07.2006 року.

Діагноз БА встановлювали відповідно до критеріїв Глобальної стратегії лікування і профілактики БА (GINA, перегляду 2009 – 2012 р.) [27] та наказу МОЗ України № 868 від 08.10.2013 року на підставі наявності у хворих таких симптомів, як епізоди задишки, свистячого дихання, кашлю і відчуття стиснення в грудях, які періодично повторюються, особливо в нічні або передранкові години. Дані симптоми, з високою ймовірністю підтверджують діагноз БА, характеризуються варіабельністю, сезонністю, виникають після контакту з алергенами, неспецифічними ірритантами (дим, газ, різкі запахи) або після фізичного навантаження. Ступінь тяжкості бронхіальної обструкції, оборотність її порушень встановлювали за допомогою спірометрії з бронходилатаційний тестом критеріями

згідно з руководством ATS і ERS, що дозволяло підтвердити діагноз БА [148]. Ступінь тяжкості БА визначали в залежності від вираженості симптомів, ступеня тяжкості бронхіальної обструкції та обсягу терапії, що потрібний для досягнення контролю.

Діагноз ІХС встановлювали за наявності у хворих типової стенокардії напруження у відповідності до Європейських рекомендацій [149, 150] та наказу МОЗ України № 436 від 03.07.2006 року за критеріями ВООЗ: стискаючий біль за грудиною з можливою іррадіацією в нижню щелепу, ліве плече, спину, тривалістю від 1 до 15 хвилин, який виникає після фізичного чи емоційного навантаження, проходить після припинення навантаження чи прийому нітрогліцерину [151].

ФЗД визначали за допомогою спірометрії на апараті спірограф Кардіоплюс (Україна) відповідно до стандартів ATS і ERS в положенні пацієнта сидячи. До проведення дослідження пацієнти не приймали пролонговані β_2 -адреноміметики протягом не менше 12 годин, β_2 -адреноміметики короткої дії (сальбутамол) - не менше 6 годин. Спірографія проводилася в 3 етапи. На першому етапі виконували вихідне спірографічне дослідження. На наступному етапі проводили бронходилатаційний тест (БДТ) для підтвердження оборотності бронхіальної обструкції: пацієнти приймали інгаляційно β_2 -адреноміметик короткої дії - сальбутамол у дозі 400 мкг, після чого через 15 хвилин виконували повторне спірографічне дослідження. Збільшення $ОФВ_1 \geq 12\%$, та 200 мл від показників до застосування бронхолітика свідчило про оборотність бронхіальної обструкції, що дозволяє підтвердити діагноз БА. За результатами проведеного дослідження оцінювали наступні показники: $ОФВ_1$, індекс Генслера (відношення $ОФВ_1$ / форсованої життєвої ємності легень (ФЖЕЛ) виражене у відсотках), оборотність бронхіальної обструкції (у відсотках, мл).

Діагноз ІХС верифікували за результатами проведення ЕКГ-тесту з дозованим фізичним навантаженням – ВЕМ [152], ехокардіографії.

Клінічну стадію СН встановлювали відповідно до критеріїв, розроблених у класифікації М.Д. Стражеска та В.Х. Василенка (1935) [155]. ФК СН визначали згідно з класифікацією NYHA (1964) [147].

АТ вимірювали за допомогою сфігмоманометра на обох руках у сидячому положенні хворого методом Короткова. АГ визначали, якщо у пацієнтів діагноз «АГ» був встановлений раніше, або при підвищенні САТ до 140 мм рт. ст. і більше або ДАТ до 90 мм рт. ст. і більше, якщо таке підвищення підтверджується при повторних вимірюваннях АТ (не менше 2 – 3 раз у різні дні протягом 4 тижнів) відповідно до рекомендацій Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіології [156], Української асоціації кардіологів [157], наказу МОЗ України № 54 від 14.02.2002 р. «Про затвердження класифікації захворювань органів системи кровообігу» [158], наказу МОЗ України від 24.05.2012 р. № 384 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії». Стадію АГ встановлювали згідно класифікації за ураженням органів-мішеней, яка розроблена експертами ВООЗ (1963–1993), рекомендується для застосування в Україні згідно з наказом № 247 від 1.08.98 р.

Усім хворим проводилось ЕКГ дослідження в стандартних 12 відведеннях при швидкості запису 50 мм/с на шестиканальному самописці «Юкард» (Україна). Визначали ЧСС, наявність порушень ритму та провідності, наявність загальноприйнятих ознак гіпертрофії лівого і правого шлуночків (ГЛШ, ГПШ) [159].

Серед скарг хворих реєстрували такі: частота нападів БА за тиждень, частота нападів БА в нічний час за місяць; прийнята кількість доз сальбутамола за день, тиждень, вночі за місяць; тривалість (хв), частота ангінозних нападів; суб'єктивна оцінка болю в серці; прийнята кількість таблеток нітрогліцерину за день.

Для виявлення симптомів стенокардії напруги на етапі скринінгу використовували рекомендований ВООЗ опитувальник Роуз (Rose angina questionnaire) [160].

Показники ЯЖ у пацієнтів досліджені за допомогою загального і спеціального опитувальників. В якості загального інструменту оцінки ЯЖ був використаний Європейський опитувальник EQ-5D [161]. Для більш точної оцінки впливу бронхо-легеневих симптомів на ЯЖ хворих на БА в поєднанні з ІХС застосовували спеціальний респіраторний опитувальник SGRQ [162].

EQ-5D оцінює загальний стан здоров'я на підставі 5 компонентів, пов'язаних із такими аспектами життя: рухливість, самообслуговування, активність у повсякденному житті, біль або дискомфорт, неспокій або депресія. Кожний компонент розділений на 3 рівня в залежності від ступеня виразності показника (відсутність проблеми, незначна проблема або значна проблема). Використовувалась візуально-аналогова шкала, яка включала показники від 0 (найгірший стан здоров'я, який можна собі уявити) до 100 (найкращий стан здоров'я, який можна собі уявити), де пацієнти оцінювали свій стан здоров'я.

Для оцінки ЯЖ за допомогою спеціалізованого респіраторного опитувальника SGRQ проводили підрахунок балів за трьома компонентами: симптоми (відображає ступінь виразності респіраторних симптомів, їх частоту та важкість), активність (характеризує ступінь обмеження фізичного навантаження внаслідок БА), вплив (оцінює вплив симптомів БА на емоційний стан пацієнтів) з підведенням підсумкової оцінки. Оцінка кожного компонента опитувальника виражалася у відсотках, при цьому, чим вище відсоток, тим більше негативний вплив має хвороба на ЯЖ респондента.

Толерантність до фізичних навантажень визначалася за результатами 6-ти хвилинного тесту, який проводився згідно затвердженого стандартом ATS [163], до та після навантаження у пацієнтів оцінювали ЧСС, ЧДР, а ступінь задишки, яку відчували хворі, вони відмічали на шкалі Борга. Належна дистанція розраховувалася за формулою P.L. Enright, P.L. Sherrill з урахуванням статі, зросту, віку та маси тіла хворого [164]. Згідно з тестом СН (за класифікацією NYHA) ФК 0 визначали за відстанню > 551 м за 6 хв, ФК I – 426–550 м, ФК II – 301–425 м, ФК III – 151–300 м, ФК IV – менше 150 м.

Антропометричні методи дослідження включали вимірювання зросту за допомогою ростоміра з точністю до 0,5 см, ваги за допомогою терезів із точністю до 0,1 кг. Досліджуваний був у легкому одязі, без взуття. На основі проведених вимірювань підраховували ІМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$) за формулою Кетле – співвідношення ваги (кг) до зросту (м) у квадраті. За величиною ІМТ (норма 18,5 – 24,9 $\text{кг}/\text{м}^2$) діагностували надлишкову вагу тіла (ІМТ 25,0 – 29,9 $\text{кг}/\text{м}^2$) і ожиріння першого

ступеня (ІМТ 30 – 34,9 кг/м²), ожиріння другого ступеня (ІМТ 35,0 – 39,9 кг/м²), ожиріння третього ступеня (ІМТ 40,0 кг/м² і вище) [165].

З метою визначення ендотеліальної функції проводилося ультразвукове дослідження на УЗ-сканері Ultima PA expert (Родміль, Україна) в триплексному режимі лінійним датчиком робочою частотою 5–12 МГц у положенні пацієнта лежачи на спині [166]. Стан ендотелія оцінювався по ступеню дилатації плечової артерії (ПА) у відповідь на фізіологічний стимул (окклюзію артерії) - проба постокклюзійної РГ, та прийом нітрогліцерину (НГ) – проба з нітрогліцерином. Дослідження проводилось вранці натщесерце на правій руці. Перед проведенням дослідження хворий на протязі 15 хвилин знаходився в положенні лежачи. Для виключення впливу нітратів, антагоністів кальцію на результати діагностичних тестів (проби з РГ і НГ) за добу до їх проведення препарат був відмінений. В день проведення дослідження хворим рекомендували не палити.

Для дослідження ендотеліального механізму регуляції судинного тонузу використовували пробу постокклюзійної РГ за методикою запропонованою D.S. Celermajer і співавторами (1994) [146]. На початку дослідження проводилась локація кровообігу ПА на 2–5 см вище ліктьової западини і оцінювали діаметр ПА, максимальну лінійну швидкість кровообігу (ТАМХ). Далі на плече вище зони дослідження накладалася пневматична манжета, в яку нагніталось повітря тиском на 50 мм рт. ст. вище рівня САТ хворого, до припинення кровообігу в дистальних відділах артерії кінцівки. Час компресії - 5 хвилин. Динамічну оцінку діаметру ПА і ТАМХ в ПА проводили через 60 секунд, а також через 2, 3, 4, 5 хвилин після декомпресії.

Після відновлення показників кровообігу проводилась проба з НГ з метою визначення функціональної активності міогенного механізму регуляції судинного тонузу. При проведенні проби з НГ препарат вводили сублінгвально в дозі 0,5 мг. Оцінка показників кровообігу проводилася до прийому НГ та через 2, 3, 4 і 5 хвилин після введення препарату. При цьому досліджувалися наступні показники: діаметр ПА, ТАМХ.

Після проведення функціональних проб розраховували ІР, а також оцінювали ступінь вазодилатації ПА (показник $\Delta\%$) шляхом розрахунку відсотка зміни діаметру ПА у порівнянні з вихідними даними, відповідно до і після оклюзії ПА - ЕЗВД, або до і після прийому НГ – ЕНЗВД. При пробі постокклюзійної РГ дилатація ПА, яка вказує на збереження локальних механізмів регуляції судинного тонуусу становить 8 – 13 % від вихідного діаметра, при прийомі НГ – близько 17 %. Для розрахунку ІР в пробі РГ оцінювали відношення максимальної швидкості кровообігу після проби до аналогічного показника до проби. При проведенні проби з НГ оцінювали зворотне співвідношення. Величина ІР більше 1,1 розцінювалася як позитивна реакція кровообігу, що свідчить про збереження функції локальних механізмів регуляції судинного тонуусу. Негативний (величина ІР від 0,9 до 1,1) і парадоксальний (величина ІР менше 0,9) типи реакції вважалися патологічними і свідчать про ЕД.

Дозоване фізичне навантаження – ВЕМ проводили всім хворим на велоергометрі Велоерготест 05 (Україна) в положенні хворого сидячи в сідлі, за методикою безперервного ступінчасто зростаючого навантаження під контролем ЕКГ і АТ. Сила на I сходинці складала 150 кгм/хв (25 Вт), на II – 300 кгм/хв (50 Вт), на III – 450 кгм/хв (75 Вт), на IV – 600 кгм/хв (100 Вт), на V – 750 кгм/хв (125 Вт), на VI – 900 кгм/хв (150 Вт); тривалість кожної сходинки становила 3 хв. Толерантність хворих до фізичного навантаження розраховували за величиною порогової потужності навантаження й обсягу виконаної роботи. Порогова потужність навантаження 150 кгм/хв (25 Вт) вважалася дуже низькою і відповідає стенокардії IV ФК; 300 кгм / хв (50 Вт) – низька, III ФК; 450 - 600 кгм / хв (75–100 Вт) – середня, II ФК; 750 кгм / хв (125 Вт) і вище – висока толерантність до фізичного навантаження, I ФК. Перед проведенням проби було скасовано прийом антиангінальних препаратів (нітрати пролонгованої дії – за 6-8 годин), антагоністи кальцію; хворим рекомендували уникати надмірних фізичних навантажень як мінімум за 12 годин до проведення дослідження, в день проведення проби не курити, за 2 – 3 години до дослідження - легкий сніданок. Критеріями припинення ВЕМ була поява клінічних (загрудинного болю) чи ЕКГ (горизонтальна або косо-низхідна

депресія сегмента $ST \geq 0,1 \text{ mV}$ тривалістю, як мінімум, 0,06–0,08 с після точки J, у одному чи кількох ЕКГ-відведеннях) ознак ішемії міокарду або при досягненні субмаксимальних величин ЧСС (75 % або 85 % від вікової максимальної частоти). Оцінку навантажувальної проби проводили по ЕКГ, гемодинамічним і клінічним критеріям. Позитивною пробу вважали тоді, коли в процесі її проведення виявляли ЕКГ критерії ішемії міокарда з одночасним розвитком нападу стенокардії або без нього.

2.3. Лабораторні методи дослідження

Обсяг лабораторних досліджень включав визначення загального аналізу крові, сечі, аналізу крові на глюкозу натщесерце, біохімічного аналізу крові (білірубін, аланінамінотрансфераза (АлАТ) і аспартатамінотрансфераза (АсАТ), тимолова проба, загальний білок, сечовина, залишковий азот, креатинін, тригліцериди, загальний холестерин) уніфікованими методами. Всі методи були спрямовані на верифікацію та встановлення ступеню тяжкості основного захворювання, а також виявлення супутньої патології.

Рівень СЗ досліджували шляхом визначення основних медіаторів – високочутливий С-реактивний білок (вч-СРБ), розчинна форма внутрішньосудинної молекули адгезії клітини-1 (sVCAM-1) і міжклітинних молекул адгезії-1 (sICAM-1) відповідно до протоколів виробника. вч-СРБ (норма для дорослих людей 0,068–8,2 мг/л) у сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу за допомогою тест-системи «hsCRP ELISA» («DRG», США). Визначення концентрації активних молекул адгезії у сироватці крові – VCAM-1 (норма для дорослих людей 400,6 – 1340,8 нг/мл), ICAM-1 (норма для дорослих людей 302 – 1115 нг/мл), проводили за допомогою імуноферментного набору для кількісного визначення «Human sICAM-1 Platinum ELISA» та «Human sVCAM-1 Platinum ELISA» («eBioscience», Австрія).

Для визначення алелей поліморфної ділянки гена $PPAR\gamma_2$, проводили виділення геномної ДНК з цільної крові з використанням набору реагентів «ДНК-Експрес-кровь» (НПФ «ЛитТех», Росія).

Ампліфікацію поліморфної ділянки гену PPAR γ_2 проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на ампліфікаторі «Терцик» («ДНК-Технология», Росія), за допомогою програми ампліфікації: перший цикл – 94⁰С/3 хвилини; 35 циклів: 94⁰С/1 хвилина, 65⁰С/1 хвилина, 72⁰С/2 хвилини; останній цикл – 72⁰С/6 хвилин з використанням специфічних олігонуклеотидних праймерів (НВО «СибЭнзим», Росія):

5'-GCCAATTCAAGCCCAGTC-3' та

5'-GATATGTTTGCAGACAGTGTATCAGTGAAGGAATCGCTTTCCG-3'.

Для ідентифікації алелей Pro12Ala досліджуваного гену продукти ампліфікації інкубували з рестриктазою Bst FN I 2 од/мкл (НВО «СибЭнзим», Росія) з буфером Y (33 mM Tris-ацетат pH 7,9; 10 mM магнію ацетат; 66mM калію ацетат; 1mM DTT) (НВО «СибЭнзим», Росія). Проби витримували 12 годин при 65 ⁰С [168].

Продукти розщеплення поліморфної ділянки гену PPAR γ_2 виявляли методом горизонтального електрофорезу при напрузі 2 V на 1 см гелю в 2,5% агарозному гелі у 1 x TBE буфері (50 mM трис-Н₃ВО₃ та 2 mM ЕДТА, pH 8.0). Гелі фарбували етидіумом бромідом з наступною візуалізацією результатів в УФ-світлі. В якості маркеру молекулярної ваги ДНК використовували pBR322/Alu I.

2.4. Методи статистичної обробки отриманих даних

Отримані у процесі обстеження пацієнтів кількісні показники обробляли методами математичної статистики з розрахунком середніх значень (M), стандартних похибок середніх значень (m) у групах обстежених осіб за допомогою програми “STATISTICA 6.0” («StatSoftInc.», trialware). Для якісних та напівкількісних показників статистика наведена у вигляді частот та відсоткових співвідношень. Досліджувані величини представлені у вигляді середнє значення $\pm$ стандартна похибка середніх значень.

Для оцінки статистичної значимості відмінностей кількісних показників розраховували t-критерій Ст'юдента, для напівкількісних та якісних показників розраховували непараметричний критерій U Манна-Уїтні та метод Уїлкоксона,

критерій χ^2 з поправкою Йетса, точний критерій Фішера та критерій Колмогорова-Смірнова [169–171]. Відмінності вважали статистично значимими при загальноприйнятій у медико-біологічних дослідженнях імовірності помилки $p < 0,05$.

Для аналізу взаємозв'язків кількісних параметрів, які вивчалися, визначали коефіцієнт парної кореляції r Пірсона. Коефіцієнт кореляції вважали статистично значимими у разі імовірності помилки $p < 0,05$. Для визначення взаємозв'язків напівкількісних та якісних показників та їх зв'язків з кількісними показниками також розраховували коефіцієнт рангової кореляції R Спірмена.

Визначення діагностичної значимості досліджених показників проводили шляхом розрахунку відношення шансів (ВШ) та відношення ризиків (ВР) та їх 95 % довірчих інтервалів (ДІ). Міжгрупові розходження та взаємозв'язки у групах оцінювали також за допомогою дисперсійного аналізу (модуль ANOVA/MANOVA).

РОЗДІЛ 3

ВИВЧЕННЯ РОЛІ РЕЦЕПТОРІВ, ЩО АКТИВУЮТЬ ПРОЛІФЕРАЦІЮ ПЕРОКСИСОМ γ_2 (PPAR γ_2), В РОЗВИТКУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ТА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ НА ТЛІ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

3.1. Клінічна характеристика хворих на бронхіальну астму та ендотеліальну дисфункцію на тлі ішемічної хвороби серця

На початковому етапі дослідження у відповідності до першого завдання в клінічне дослідження було включено 50 пацієнтів з БА та ЕД на тлі ІХС після проведеного клінічного, інструментального та лабораторного обстеження.

За результатами аналізу показників сформованої групи пацієнтів (табл. 3.1.1) включених в дослідження виявлено, що середній вік хворих становив ($55,6 \pm 1,2$) року (від 40 до 75 років): серед чоловіків – ($55,9 \pm 1,2$) року (від 46 до 75 років) та серед жінок – ($55,4 \pm 1,2$) року (від 40 до 73 років). За статтю пацієнти в дослідженні розподілились таким чином – 17 чоловіків (34 %) і 33 жінки (66 %).

На етапі скринінгу показник маси тіла пацієнтів з БА та супутньою ІХС в середньому склав ($83,7 \pm 2,6$) кг (від 52 до 134 кг), а ІМТ становив ($30,0 \pm 0,3$) кг/м² (від 20 до 49). Відповідно до зазначених даних антропометричних показників нами встановлено, що більшість пацієнтів, включених в дослідження мали надмірну масу тіла, що відповідало ожирінню I ступеня та надлишкової масі тіла. Нормальну масу тіла мали 13 осіб (26 %), надлишкову масу тіла – 16 осіб (32 %), ожиріння I ступеня встановлено у 15 осіб (30 %), ожиріння II ступеня – у 3 осіб (6 %), ожиріння III ступеня – у 3 осіб (6 %).

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). При детальному аналізі анамнезу виявлено, що спадково обумовлену БА мали менша кількість пацієнтів - 20 осіб (40 %), проти 30 осіб (60 %). Тоді як, спадково

обумовлену ІХС мали 38 осіб (76 %), проти 12 осіб (24 %). Шкідливі звички, такі як паління, виявлено у 7 пацієнтів (14 %), вони були відсутні у 43 пацієнтів (86 %). Професійна шкідливість, що викликається впливом біологічного і мінерального пилу, шкідливих газів і випарів виявлена у 10 пацієнтів (20 %).

Таблиця 3.1.1

Загальна характеристика сформованої групи пацієнтів на бронхіальну астму в поєднанні з ішемічною хворобою серця на етапі скринінгу

Характеристика	Значення, абс. (%), (М ± m)
Стать: чоловіки / жінки	17 (34 %) / 33 (66 %)
Вік, роки	55,6 ± 1,2
Маса тіла, кг	83,7 ± 2,6
Зріст, см	166,8 ± 1,1
Індекс маси тіла, кг/м ²	30,0 ± 0,3
Нормальна маса тіла	13 (26 %)
Надлишкова маса тіла	16 (32 %)
ожиріння:	
1 ступеня	15 (30 %)
2 ступеня	3 (6 %)
3 ступеня	3 (6 %)
Тривалість перебігу, роки:	
БА	13,1 ± 1,4
ІХС	5,1 ± 0,4
БА в поєднанні з ІХС	4,6 ± 0,4
Спадкова обумовленість по:	
БА	20 (40 %)
ІХС	38 (76 %)
Паління	7 (14 %)
Професійна шкідливість	10 (20 %)

За даними опитувальника Роуза 100 % обстежених пацієнтів відзначали наявність епізодів дискомфорту або стискаючого, давлячого болю в ділянці серця при фізичних або психоемоційних навантаженнях, з них у 18 хворих (36 %) встановлений І ФК стенокардії напруження, у 32 осіб (64 %) – II ФК стенокардії напруження.

Клінічні показники у хворих з БА на тлі ІХС представлені в табл.3.1.2. Як видно з наведених даних середні показники частоти дихальних рухів (ЧДР) у пацієнтів

сформованої групи становили $(17,4 \pm 0,2)$ (від 16 до 21), показники ЧСС за 1 хв склали $(74,5 \pm 1,8)$ уд/хв (від 53 до 106 уд/хв), САТ – $(137,3 \pm 1,4)$ мм рт. ст. (від 115 до 160 мм рт. ст.), ДАТ – $(86,6 \pm 0,8)$ мм рт. ст. (від 75 до 100 мм рт. ст.).

Серед обстежених пацієнтів з БА в поєднанні з ІХС АГ була встановлена у 43 (86 %) обстежених, серед них 1 стадія – у 11 осіб (22 %), 2 стадія – у 31 особи (62 %), 3 стадія – у 1 особи (2 %).

Серед визначених анамнестично причинних факторів, що викликають розвиток нападів БА у обстежених пацієнтів, виявлено, що неспецифічні ірританти ініціюють напади у 50 осіб (100 %), фізичне навантаження є провокуючим фактором у 46 осіб (92 %), а алергени - у 40 осіб (80 %).

За ступенем тяжкості БА серед обстежених пацієнтів 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 %).

Кореляційний аналіз досліджуваних показників у хворих на БА на тлі ІХС дозволив виявити залежність між ступенем тяжкості перебігу БА і: тривалістю перебігу БА ($r = -0,4$, $p < 0,05$); кількістю прийнятого сальбутамолу в день / тиждень / ніч ($r = -0,6$, $p < 0,05$; $r = -0,6$, $p < 0,05$ $r = -0,4$, $p < 0,05$, відповідно); ГПШ ($r = -0,4$, $p < 0,05$); ОФВ₁ ($r = 0,6$, $p < 0,05$) і показником зміни діаметра ПА $\Delta\%$ при ЕЗВД ($r = 0,5$, $p < 0,05$).

На момент включення в дослідження у пацієнтів з БА на тлі ІХС було зареєстровано порушення ФЗД за обструктивним типом, що визначалось показниками ОФВ₁ та відношенням ОФВ₁/ФЖЕЛ. За результатами спірографії показники ОФВ₁ склали в середньому $(66,5 \pm 3,0)$ %, відношення ОФВ₁/ФЖЕЛ становило $(77,3 \pm 2,3)$ %. Середні показники оборотності бронхіальної обструкції по результатам БДТ склали $(20,2 \pm 1,5)$ % (від 7 до 53 %) і $(353,3 \pm 20,5)$ мл (від 166 до 740 мл), що підтверджує наявність БА у обстежених хворих.

При оцінці показників ВЕМ на початковому етапі відмітили, що у хворих на БА на тлі ІХС переважала стабільна стенокардія напруги I – II ФК. Так, I ФК виявлений

Таблиця 3.1.2

Клінічні показники хворих на бронхіальну астму в поєднанні з ішемічною хворобою серця на етапі скринінгу

Характеристика	Значення, абс. (%),(M ± m)
Частота дихальних рухів, за хвилину	17,4 ± 0,2
Частота серцевих скорочень, уд/хв.	74,5 ± 1,8
Артеріальний тиск, мм рт. ст.: систоличний діастолічний	137,3 ± 1,4 86,6 ± 0,8
Чинники, що викликають розвиток нападів БА: неспецифічні іританти фізичне навантаження алергени	50 (100 %) 46 (92 %) 40 (80 %)
Ступінь тяжкості БА: інтермітуюча персистуюча: легкого ступеня середнього ступеня тяжкого ступеня	5 (10 %) 12 (24 %), 12 (24 %), 21 (42 %)
ОФВ ₁ , %	66,5 ± 3,0
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	77,3 ± 2,3
Бронходилатаційний тест, мл	353,3 ± 20,5
Бронходилатаційний тест, %	20,2 ± 1,5
Артеріальна гіпертензія: 1 стадія 2 стадія 3 стадія	11 (22 %) 31 (62 %) 1 (2 %)
Серцева недостатність: 0 ФК за NYHA I ФК за NYHA II ФК за NYHA	22 (44 %) 17 (34 %) 11 (22 %)
Навантаження, що викликало напад стенокардії за даними ВЕМ, Вт Стенокардія: ФК I клас II клас III клас	91,0 ± 3,8 18 (36 %) 29 (58 %) 3 (6 %),
Зміни на ЕКГ: Екстрасистолія Гіпертрофія лівого шлуночка Гіпертрофія правого шлуночка	2 (4 %) 28 (56 %) 6 (12 %)

у 18 осіб (36 %), II ФК - у 29 осіб (58 %), III ФК – у 3 осіб (6 %). Показники порогового навантаження в середньому склали $(91,0 \pm 3,8)$ Вт. На етапі скринінгу всім хворим була проведена ехокардіографія, де було виключено наявність структурних змін в серці, порушення скоротливої здатності міокарда та СН.

За допомогою ЕКГ обстеження в спокої, в 12 стандартних відведеннях виявлені ЕКГ зміни у 64 % хворих. Серед пацієнтів порушення ритму по типу екстрасистолії встановлені у 2 осіб (4 %), ГЛШ – у 28 осіб (56 %), ГПШ – у 6 осіб (12 %).

Згідно з класифікацією NYHA серед обстежених пацієнтів з БА на тлі ІХС СН була виявлена у 28 осіб (56 %), із них I ФК встановлений у 17 осіб (34 %) та II ФК – у 11 осіб (22 %).

В ході дослідження на етапі скринінгу ми оцінили скарги обстежених хворих з БА на тлі ІХС (табл. 3.1.3). При аналізі скарг пацієнтів виявили, що найбільш часто, а саме 54 % хворих скаржились на напади БА та потребу у прийомі сальбутамола з частотою 6 та більше разів за тиждень, та лише 4 % пацієнтів відмічали 4 – 5 напади БА та відповідно прийом сальбутамолу за тиждень, 14 % хворих відмічали 2 – 3 напади БА за тиждень і 28 % 0 – 1 напади БА за тиждень з прийомом сальбутамола. Також часто хворі відзначали застосування сальбутамола 0 – 1 раз на день, а саме 24 особи (48 %), 2 – 3 та 4 – 5 доз сальбутамолу на день застосовували – 8 осіб (16 %) та 11 осіб (22 %) відповідно, а більше 6 доз сальбутамола в день приймали 7 хворих (14 %). Найменшу кількість нападів БА, а саме 1 – 2, з застосуванням сальбутамола вночі за місяць відмічали 24 пацієнтів (48 %), 3 – 4 та 5 – 6 нападів вночі було у 14 % та 2 % пацієнтів відповідно і 36 % пацієнтів застосовували сальбутамол для купування нічних нападів БА 7 та більше разів за місяць.

Аналізуючи частоту ангінозних нападів за день, нами виявлено, що більшість хворих відмічали 2 – 3 та 3 – 4 напади болю в серці за день, а саме 16 осіб (32 %) та 18 осіб (36 %) відповідно, а найменшу кількість нападів ангінозного болю, а саме 0 – 1 та 1 – 2 рази на день відчували 3 хворих (6 %) і 11 хворих (22 %), відповідно, і лише у 2 хворих (4 %) відзначали ангінозний біль 4 – 5 рази на добу.

Таблиця 3.1.3

Характеристика скарг обстежених пацієнтів з бронхіальною астмою в поєднанні з ішемічною хворобою серця на етапі скринінгу

Характеристика		Значення	
		Абс.	%
Частота нападів бронхіальної астми і застосування сальбутамолу в тиждень	0 - 1	14	28
	2 - 3	7	14
	4 - 5	2	4
	6 та більше	27	54
Частота нападів бронхіальної астми і застосування сальбутамолу вночі в місяць	1 - 2	24	48
	3 - 4	7	14
	5 - 6	1	2
	7 та більше	18	36
Частота застосування сальбутамолу в день	0 - 1	24	48
	2 - 3	8	16
	4 - 5	11	22
	6 та більше	7	14
Частота ангінозних нападів в день	0 - 1	3	6
	1 - 2	11	22
	2 - 3	16	32
	3 - 4	18	36
	4 - 5	2	4

На наступному етапі дослідження у пацієнтів з БА в поєднанні з ІХС вивчено лабораторні показники, які включали дані загальноклінічних, біохімічних аналізів та визначення маркера гострого запалення – СРБ (табл. 3.1.4).

При оцінці лабораторних даних хворих, включених в дослідження, ми виявили, що більшість показників загального та біохімічного аналізу крові були в межах референсних значень. Разом з тим, у цих пацієнтів виявлено позитивну реакцію на наявність біомаркера, який характеризує системне запалення – СРБ у 16 пацієнтів (32 %), який визначався напівкількісним методом, а також підвищення рівня ЗХС в

крові до $(5,6 \pm 0,1)$ ммоль/л, ТГ до $(1,4 \pm 0,1)$ ммоль/л, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) до $(13,1 \pm 1,2)$ мм/год та лейкоцитів до $(7,0 \pm 0,3) \times 10^9/\text{л}$.

Таблиця 3.1.4

Показники лабораторного обстеження сформованої групи хворих з бронхіальною астмою в поєднанні з ішемічною хворобою серця на етапі скринінгу

Показник	Значення	
	Референсне	Пацієнтів, $M \pm m$ (25/75 перцентіль)
Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,0 – 5,5	$4,3 \pm 0,1$ (4,0 – 4,5)
Гемоглобін, г/л	120 – 160	$135,3 \pm 2,0$ (125,8 – 142,8)
Кольоровий показник	0,85 – 1,1	$0,9 \pm 0,0$ (0,9 – 1,0)
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	4,0 – 9,0	$7,0 \pm 0,3$ (5,2 – 8,5)
ШОЕ, мм/год	2 – 15	$13,1 \pm 1,2$ (6,3 – 18,0)
Еозинофіли, %	0,5 – 5,0	$2,4 \pm 0,4$ (1,0 – 3,0)
Базофіли, %	0 – 1,0	$0,2 \pm 0,1$ (0,0 – 1,0)
Паличкоядерні, %	1,0 – 5,0	$3,2 \pm 0,3$ (2,0 – 4,0)
Сегментоядерні, %	47,0 – 72	$59,6 \pm 1,4$ (51,5 – 67,0)
Лімфоцити, %	19,0 – 37	$27,5 \pm 1,1$ (22,0 – 33,8)
Моноцити, %	2,0 – 10	$7,1 \pm 0,4$ (5,0 – 8,8)
Глюкоза крові, ммоль/л	3,3 – 5,5	$4,6 \pm 0,2$ (4,0 – 5,0)
Білірубін:	8 – 21	$11,37 \pm 0,7$ (8,0 – 12,0)
загальний, мкмоль/л		
прямий, % загального		
непрямий, % загального	25	$3,2 \pm 0,2$ (2,0 – 3,0)
	75	$8,2 \pm 0,5$ (6,0 – 9,0)
АлТ, од/л	5 – 35	$24,1 \pm 3,4$ (12,0 – 24,5)
АсТ, од/л	5 – 40	$21,0 \pm 2,1$ (12,0 – 21,0)
Тимолова проба, од	до 4	$1,9 \pm 0,1$ (1,6 – 2,2)
Загальний білок, г/л	65 – 85	$72,3 \pm 0,7$ (69,0 – 75,8)
ЗХС, ммоль/л	3,6 – 4,5	$5,6 \pm 0,1$ (4,8 – 6,2)
ТГ, ммоль/л	0,8 – 1,8	$1,4 \pm 0,1$ (0,9 – 1,9)
Сечовина, ммоль/л	2,5 – 8,3	$5,2 \pm 0,2$ (4,5 – 5,8)
Креатинін, мкмоль/л	50 – 120	$79,9 \pm 2,0$ (71,0 – 88,0)
Залишковий азот, ммоль/л	17,5 – 35	$25,4 \pm 0,5$ (23,0 – 26,0)
С-реактивний білок (напівкількісний метод)	негативний	16 (32 %)

За допомогою кореляційного аналізу досліджуваних показників виявили, що у обстежених хворих рівень глюкози в крові безпосередньо залежить від ваги ($r = 0,3$, $p < 0,05$), ІМТ ($r = 0,4$, $p < 0,05$) і САТ ($r = 0,4$, $p < 0,05$) пацієнтів. Рівень СРБ в крові пацієнтів залежить від: класу СН ($r = 0,5$, $p < 0,05$); ЧДР ($r = 0,4$, $p < 0,05$); кількості нападів стенокардії в день ($r = 0,4$, $p < 0,05$) і кількості прийнятого НГ на добу ($r = 0,4$, $p < 0,05$).

В ході дослідження були вивчені зміни функціональної активності ендотелію у пацієнтів з БА в поєднанні з ІХС (табл.3.1.5).

Таблиця 3.1.5

Показники функціонального стану ендотелію у пацієнтів з бронхіальною астмою в поєднанні з ішемічною хворобою серця

Характеристика	Значення, $M \pm m$
Ендотелій-залежна вазодилатація (проба реактивної гіперемії)	
Діаметр ПА до проби, мм	$4,1 \pm 0,0$
Діаметр ПА після проби, мм	$4,3 \pm 0,3$
Максимальна лінійна швидкість кровообігу до проби, см/сек	$6,0 \pm 0,3$
Максимальна лінійна швидкість кровообігу після проби, см/сек	$5,7 \pm 0,3$
ІР	$1,0 \pm 0,0$
$\Delta\%$ діаметр ПА	$3,4 \pm 0,2$
Ендотелій-незалежна вазодилатація (проба з нітрогліцерином)	
Діаметр ПА до проби, мм	$4,1 \pm 0,0$
Діаметр ПА після проби, мм	$4,5 \pm 0,0$
Максимальна лінійна швидкість кровообігу до проби, см/сек	$5,7 \pm 0,3$
Максимальна лінійна швидкість кровообігу після проби, см/сек	$6,1 \pm 0,3$
Індекс реактивності	$0,9 \pm 0,0$
$\Delta\%$ діаметр ПА	$9,8 \pm 0,3$

При оцінці функціонального стану ендотелію відзначено, що у пацієнтів з БА в поєднанні з ІХС виявлено значне порушення ендотеліальної функції. При первинному обстеженні хворих діаметр ПА в пробі РГ склав ($4,1 \pm 0,0$) мм, після

декомпресії манжети цей показник достовірно збільшувався до $(4,3 \pm 0,3)$ мм в порівнянні з вихідними даними ($p < 0,01$). ТАМХ до проби склала $(6,0 \pm 0,3)$ см/сек, після проби цей показник достовірно збільшився в порівнянні з вихідними даними до $(5,7 \pm 0,3)$ см/сек ($p < 0,01$). При НГ-індукованій вазодилатації діаметр ПА достовірно збільшувався до $(4,5 \pm 0,0)$ мм в порівнянні з вихідними показниками, які склали $(4,1 \pm 0,0)$ мм ($p < 0,01$). Проведення тесту міогенної спрямованості показало, що у хворих на БА в поєднанні з ІХС початково ТАМХ склала $(5,7 \pm 0,3)$ см/сек, при сублінгвальному прийомі НГ спостерігалось достовірне підвищення показника ТАМХ до $(6,1 \pm 0,3)$ см/сек у порівнянні з вихідними даними ($p < 0,01$).

У обстежених пацієнтів середні значення ІР при проведенні проби РГ склали $(1,0 \pm 0,0)$, а при пробі з НГ – $(0,9 \pm 0,0)$. При оцінці ІР у хворих на БА на тлі ІХС після проби РГ у 7 осіб (14 %) відзначався парадоксальний і у 43 осіб (86 %) негативний тип реакції кровообігу. Разом з тим, після проби з НГ відмічали аналогічні зміни ІР – у 10 осіб (20 %) спостерігався парадоксальний і у 39 осіб (78 %) негативний тип реакції кровообігу. Позитивний або посилений тип реакції кровообігу у відповідь на пробу постокклюзійної РГ або на прийом НГ не відзначений у жодного пацієнта.

За допомогою кореляційного аналізу встановлено, що показник зміни діаметра ПА $\Delta\%$ при ЕЗВД залежить від: тривалості перебігу БА ($r = -0,6$, $p < 0,05$), ЧДД ($r = -0,5$, $p < 0,05$); рівня ЗХС і ТГ в крові ($r = -0,4$, $p < 0,05$, $r = -0,4$, $p < 0,05$, відповідно).

Для визначення показників значущих в розвитку ступеня тяжкості БА на тлі ІХС було проведено лінійний регресійний аналіз. У покроковий дискримінантний аналіз були включені всі показники, що включались в дане дослідження і значущі при однофакторному аналізі. У обстеженої когорти був виявлений функціональний зв'язок між параметрами ступеня тяжкості БА і зміною діаметра ПА (показник $\Delta\%$) при ЕЗВД, які описуються рівнянням лінійної регресії: ступінь тяжкості БА = $33,6 + 0,5 \times \Delta\%$ ЕЗВД.

На момент включення в дослідження пацієнти з БА на тлі ІХС приймали такі групи препаратів: β -адреномиметики (сальбутамол) – 50 осіб (100 %); метилксантини – 12 осіб (24 %); антилейкотрієни – 3 особи (6 %); ГКС інгаляційно (беклометазону дипропіонат, будесонід, флутиказону пропіонат) 32 людини (64 %) і в таблетках 5

осіб (10 %); нітрати – 50 осіб (100 %); антиагреганти (аспірин) – 27 пацієнтів (54 %), діуретики – 22 пацієнта (44 %); інгібітори АПФ – 28 пацієнтів (56 %); блокатори кальцієвих каналів – 12 осіб (24 %). Для лікування БА підтримуючу (контролюючу) терапію приймали не всі пацієнти: 13 хворих (26 %) приймали тільки препарати невідкладної допомоги на вимогу, ІГКС в низьких дозах у поєднанні з β_2 -агоністами тривалої дії приймали 12 осіб (24 %), ІГКС в середніх дозах з БАТД – 16 осіб (32 %), ІГКС у високих дозах з БАТД – 4 людини (8 %), ГКС перорально – 5 осіб (10 %). Доза пероральних ГКС, яку приймали пацієнти на етапі скринінгу, була мінімальною, що дало змогу впродовж місяця їх відмінити та призначити ІГКС в адекватних дозах.

Досягнення і утримування контролю над захворюванням є основною метою лікування БА. Тому було проведено моніторинг стану пацієнтів шляхом оцінювання ними досягнення рівня контролю БА, що визначався по таким показникам: кількість нічних симптомів за тиждень, кількість денних симптомів за добу і за тиждень, добова кількість прийому β_2 – агоністів короткої дії, ОФВ₁. Виявлено, що всі пацієнти, для швидкого купірування симптомів захворювання приймали препарат сальбутамол в середньому в тиждень в мінімальних кількостях доз препарату ($14,0 \pm 2,4$) разів, в максимальних – ($18,8 \pm 3,1$) разів, з них чверть пацієнтів приймають понад 29,5 інгаляцій. Прийом сальбутамолу вночі протягом місяця в середньому склали ($5,3 \pm 1,0$) раз, максимальна кількість пробуджень і прийом препарату – ($6,2 \pm 0,9$) разів.

Контрольований перебіг БА на тлі ІХС відзначено не у всіх пацієнтів, оскільки денні та нічні симптоми менше 2 разів на тиждень / місяць реєстрували відповідно 19 (38 %) і 24 (48 %) пацієнтів. Тоді як, частково контрольовану або неконтрольовану БА, за наявності денних і нічних симптомів більше 2 разів на тиждень / місяць відзначали відповідно 31 (62 %) і 26 (52 %) пацієнтів. Нормальні рівні ОФВ₁ (> 80 % від належних) мали 15 осіб (30 %), тоді як рівні даного показника < 80 % від належних, що свідчать про наявність бронхіальної обструкції та неконтрольований перебіг БА встановили у 35 пацієнтів (70 %).

Отже, за результатами клініко-лабораторного та інструментального обстеження сформованої групи пацієнтів з БА та супутньою ІХС виявлено порушення ФЗД за обструктивним типом переважно середнього ступеня тяжкості, значні порушення

функціонального стану ендотелію, дисліпідемію, підвищення маркеру СЗ, та частково або неконтрольований рівні перебігу БА, наявність стенокардії напруги I - II ФК.

Таким чином, було обстежено 50 хворих на БА в поєднанні з ІХС, які відповідали всім критеріям включення та не мали критеріїв виключення.

3.2. Загальна характеристика сформованих груп хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної хвороби серця при рандомізації

На наступному етапі досліджень відповідно до поставлених у роботі завдань, після включення пацієнтів у дослідження та отримання ними призначеної терапії відповідно до чинних на момент включення у дослідження протоколів надання медичної допомоги впродовж місяця до досягнення стабільних показників, а також на основі проведеного клініко-інструментального і лабораторного обстеження та визначених стратифікаційних показників, всі хворі були рандомізовані на 2 групи (порівняння та основну).

Результати аналізу показників сформованих груп показали (табл.3.2.1), що на початковому етапі групи були урівноважені за віком та статтю. Зокрема, у дослідження було включено до групи порівняння – 7 чоловіків (18 %) та 18 жінок (72 %) ($p > 0,05$), а до основної групи – 10 чоловіків (40 %) та 15 жінок (60 %) ($p > 0,05$). Середній вік хворих групи порівняння становив ($56,6 \pm 1,7$) років, а основної групи – ($54,5 \pm 1,7$) роки ($p > 0,05$).

На етапі рандомізації групи були урівноважені за показниками маси, зросту, ІМТ та ступеня ожиріння. Так, надлишкову масу тіла мали 6 пацієнтів (24 %) групи порівняння та 7 осіб (28 %) основної групи ($p > 0,05$), ожиріння I ступеня виявлено у 7 осіб кожної групи (28 %; 28 %, відповідно; $p > 0,05$), ожиріння II ступеня – у 2 осіб (8 %) групи порівняння та у 3 осіб (12 %) основної групи ($p > 0,05$), ожиріння III ступеня – у 2 осіб (8 %) групи порівняння та у 1 особи (4 %) основної групи ($p > 0,05$). За анамнестичними даними не виявлено відмінностей між групами за показниками спадкової обумовленості, паління, професійною шкідливістю. Спадкову

обумовленість БА виявлено у 8 осіб (32 %) групи порівняння та у 12 осіб (48 %) основної групи ($p > 0,05$), а спадково обумовлену ІХС мали 19 осіб кожної групи (76 %, 76 %, відповідно; $p > 0,05$). Шкідливі звички, такі як паління, мали 3 пацієнта (12 %) у групі порівняння та 4 пацієнта (16 %) у основній групі ($p > 0,05$).

Таблиця 3.2.1

Загальна характеристика групи порівняння та основної групи хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної хвороби серця на етапі рандомізації

Характеристика	Група порівняння, абс. (%), (M ± m) (n=25)	Основна група, абс. (%), (M ± m) (n=25)	p
Стать: чоловіки жінки	7 (18 %)/ 28 (72 %)	10 (40 %)/ 15 (60 %)	> 0,05 > 0,05
Вік, роки	56,6 ± 1,7	54,5 ± 1,7	> 0,05
Маса тіла, кг	83,2 ± 3,7	84,8 ± 3,6	> 0,05
Зріст, см	166,4 ± 1,7	167,2 ± 1,4	> 0,05
Індекс маси тіла, кг/м ²	30,1 ± 1,4	30,2 ± 1,3	> 0,05
Нормальна маса тіла	8 (32 %)	7 (28 %)	> 0,05
Надлишкова маса тіла	6 (24 %)	7 (28 %)	> 0,05
Ожиріння:			
1 ступеня	7 (28 %)	7 (28 %)	0
2 ступеня	2 (8 %)	3 (12 %)	> 0,05
3 ступеня	2 (8 %)	1 (4 %)	> 0,05
Тривалість перебігу:			
БА	16,4 ± 2,2	9,7 ± 1,6	< 0,02
ІХС	5,9 ± 0,7	4,3 ± 0,5	> 0,05
БА на тлі ІХС	5,2 ± 0,6	3,9 ± 0,5	> 0,05
Спадкова обумовленість за:			
БА	8 (32 %)	12 (48 %)	> 0,05
ІХС	19 (76 %)	19 (76 %)	> 0,05
Паління	3 (12 %)	4 (16 %)	> 0,05
Професійна шкідливість	6 (24 %)	4 (16 %)	> 0,05

Примітка. p – статистична достовірність відмін між показниками групи порівняння і основної групи

Професійна шкідливість, обумовлена впливом біологічного та мінерального пилу, шкідливих газів і випарів встановлена у 6 хворих (24 %) групи порівняння та у 4 хворих (16 %) основної групи ($p > 0,05$).

Виявлено, що в групі порівняння показники тривалості БА вірогідно переважали дані показники в основній групі, які відповідно становили $(16,4 \pm 2,2)$ років та $(9,7 \pm 1,6)$ років ($p < 0,02$). Проте, за іншими показниками тривалості захворювань вірогідних відмін не відмічено. Середня тривалість перебігу ІХС в групі порівняння становила $(5,9 \pm 0,7)$ років, а в основній групі – $(4,3 \pm 0,5)$ років ($p > 0,05$), тривалість поєднаної патології БА і ІХС відповідно становила: $(5,2 \pm 0,6)$ років та $(3,9 \pm 0,5)$ роки ($p > 0,05$).

За ступенем тяжкості БА обидві групи вірогідно не відрізнялись за показниками, але переважав персистуючий перебіг тяжкого ступеня (рис. 3.2.1). У пацієнтів групи порівняння персистуючий перебіг тяжкого ступеня встановлено у 12 осіб (48 %), середнього ступеня – у 6 осіб (24 %), легкого ступеня – у 5 осіб (20 %), інтермітуючий – у 2 осіб (8 %). Серед пацієнтів основної групи персистуючий перебіг тяжкого ступеня виявлений у 9 хворих (36 %), середнього ступеня важкості – у 6 осіб (24 %), легкого ступеня – у 7 осіб (28 %), інтермітуючий – у 3 осіб (12 %).



Рис. 3.2.1. Показники ступеня тяжкості бронхіальної астми групи порівняння та основної групи на етапі рандомізації

Серед визначених анамнестично причинних факторів, які викликають напади БА у пацієнтів достовірної різниці між групами не виявлено. Встановлено, що неспецифічні ірританти та фізичне навантаження викликали розвиток нападів БА

порівну в обох групах у 25 осіб (100 %, 100 %; відповідно) та у 23 осіб (92 %, 92 %; відповідно); тоді як алергени ініціювали напади у 18 осіб (72 %) групи порівняння та у 22 осіб (88 %) основної групи ($p > 0,05$).

Аналіз клінічних показників виявив врівноваженість груп за показниками ЧДР, ЧСС, САТ та ДАТ (табл. 3.2.2). Показники ЧДР в групі порівняння становили ($17,4 \pm 0,3$) за хв., а в основній групі – ($17,2 \pm 0,2$) за хв. ($p > 0,05$), показники ЧСС відповідно становили ($71,5 \pm 2,2$) уд/хв та ($72,8 \pm 2,3$) уд/хв ($p > 0,05$). Середні показники САТ в групі порівняння становили ($134,0 \pm 2,9$) мм рт ст., а в основній групі – ($132,0 \pm 1,5$) мм рт ст. ($p > 0,05$), середні показники ДАТ відповідно становили ($85,4 \pm 1,7$) уд/хв та ($84,2 \pm 0,8$) уд/хв ($p > 0,05$).

Показники зовнішньої функції легень в групі порівняння були зіставними з показниками основної групи. За результатами спірографії у хворих з БА на тлі ІХС виявлені вентиляційні порушення за обструктивним типом, що характеризуються зниженням ОФВ₁. Показники ОФВ₁ в групі порівняння становили ($69,0 \pm 4,5$) %, а в основній групі – ($72,9 \pm 4,3$) % ($p > 0,05$), співвідношення ОФВ₁/ФЖЕЛ склало в групі порівняння – ($77,6 \pm 2,7$) %, а в основній групі – ($82,6 \pm 3,4$) % ($p > 0,05$). Підтвердження наявності БА у обстежених хворих була виявлена оборотність обструкції після проведення проби з сальбутамолом. Показники БДТ вірогідно між групами не відрізнялися: в групі порівняння вони відповідно становили ($357,2 \pm 39,7$) мл та ($20,2 \pm 2,1$) %, а в основній групі – ($347,4 \pm 37,0$) мл та ($17,3 \pm 2,0$) %, відповідно ($p > 0,05$, $p > 0,05$).

Наявність АГ встановлено у пацієнтів обох груп, але без вірогідних відмін між показниками. Численно переважали показники АГ 2 стадії в обох групах: у групі порівняння даний показник встановлено у 18 осіб (72 %), в основній групі – у 13 осіб (52 %; $p > 0,05$).

Серед пацієнтів включених у дослідження встановлено СН I –II ФК за НУНА. Виявлено вірогідно вищі показники СН I ФК у групі порівняння на відміну від пацієнтів основної групи ($p < 0,05$). Тоді як, у пацієнтів основної групи вірогідно частіше виявляли відсутність проявів СН на відміну від групи порівняння (15 осіб (60 %) проти 7 осіб (28 %); $p < 0,05$). Так, в групі порівняння СН I ФК визначено у 16

осіб (64 %), II ФК – у 2 осіб (8 %), а в основній групі виявлено лише СН I ФК у 10 осіб (40 %).

Таблиця 3.2.2

Клінічні показники групи порівняння та основної групи хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної хвороби серця на етапі рандомізації

Характеристика	Група порівняння, Абс.(%), М ± m, (n=25)	Основна група, Абс.(%), М ± m, (n=25)	p
Частота дихальних рухів, за хв.	17,4 ± 0,3	17,2 ± 0,2	> 0,05
Частота серцевих скорочень, уд/хв.	71,5 ± 2,2	72,8 ± 2,3	> 0,05
Артеріальний тиск, мм рт. ст.: систолический	134,0 ± 2,9	132,0 ± 1,5	> 0,05
діастолічний	85,4 ± 1,7	84,2 ± 0,8	> 0,05
ОФВ ₁ , %	69,0 ± 4,5	72,9 ± 4,3	> 0,05
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	77,6 ± 2,7	82,6 ± 3,4	> 0,05
Приріст ОФВ ₁ після БТ, мл	357,2 ± 39,7	347,4 ± 37,0	> 0,05
Приріст ОФВ ₁ після БТ, %	20,2 ± 2,1	17,3 ± 2,0	> 0,05
Артеріальна гіпертензія:			
1 стадія	5 (20 %)	6 (24 %)	> 0,05
2 стадія	18 (72 %)	13 (52 %)	> 0,05
3 стадія	0	1 (4 %)	> 0,05
Серцева недостатність:			
0 ФК за NYHA	7 (28 %)	15 (60 %)	< 0,05
I ФК за NYHA	16 (64 %)	10 (40 %)	< 0,05
II ФК за NYHA	2 (8 %)	0	> 0,05
Навантаження, що викликало напад стенокардії за даними ВЕМ, Вт	100,0 ± 4,9	107,0 ± 4,8	> 0,05
Стенокардія: ФК			
I клас	8 (32 %)	16 (64 %)	< 0,05
II клас	13 (52 %)	9 (36 %)	> 0,05
III клас	4 (16 %)	0	< 0,05
Зміни на ЕКГ:			
Екстрасистолія n (%)	0	1 (4 %)	> 0,05
Гіпертрофія лівого шлуночка	14 (56 %)	9 (36 %)	> 0,05
Гіпертрофія правого шлуночка	1 (4 %)	1 (4 %)	> 0,05

Примітка. p – статистична достовірність відмін між показниками групи порівняння і основної групи

У пацієнтів обох груп виявлено стенокардію напруження I – III ФК. Встановлено вірогідно нижчі показники стенокардії I ФК у групі порівняння, на відміну від основної групи, у 8 осіб (32 %) та у 16 осіб (64 %), відповідно ($p < 0,05$). Також, виявлено вірогідно вищі на 16 % показники стенокардії III ФК у групі порівняння, на відміну від показників основної групи ($p < 0,05$). Показники стенокардії II ФК вірогідно не відрізнялись між групами ($p > 0,05$).

У пацієнтів обох груп виявлено такі зміни на ЕКГ: екстрасистолію встановлено у 1 особи (4 %) основної групи ($p > 0,05$), ГЛШ - у 14 осіб (56 %) групи порівняння та у 9 осіб (36 %) основної групи ($p > 0,05$), ГПШ – однаково у 1 особи кожної з груп (4 %, 4 %, відповідно; $p > 0,05$).

Таблиця 3.2.3

Показники тесту 6-хвилинної ходьби групи порівняння та основної групи хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної хвороби серця на етапі рандомізації

Показник	Група порівняння, $M \pm m$, (n=25)	Основна група, $M \pm m$, (n=25)	p
Пройдена дистанція, м	$369,3 \pm 17,6$	$430,7 \pm 19,2$	$< 0,05$
Належна дистанція, м	$520,3 \pm 15,2$	$542,6 \pm 16,8$	$> 0,05$
% пройденої дистанції від належної	$71,1 \pm 2,8$	$79,1 \pm 2,0$	$< 0,05$
Ступінь задишки до навантаження, бали	$1,7 \pm 0,2$	$1,8 \pm 0,2$	$> 0,05$
Частота дихальних рухів до навантаження	$17,2 \pm 0,3$	$17,3 \pm 0,2$	$> 0,05$
Частота серцевих скорочень до навантаження	$70,9 \pm 1,5$	$74,2 \pm 1,9$	$> 0,05$
Ступінь задишки після навантаження, бали	$2,7 \pm 0,2$	$2,9 \pm 0,2$	$> 0,05$
Частота дихальних рухів після навантаження	$19,7 \pm 0,3$	$19,6 \pm 0,2$	$> 0,05$
Частота серцевих скорочень після навантаження	$82,5 \pm 1,6$	$86,1 \pm 1,9$	$> 0,05$

Примітка. p – статистична достовірність відмін між показниками групи порівняння і основної групи

При визначенні толерантності до фізичного навантаження, яку оцінювали за результатами 6-ти хвилинного тесту нами виявлено її зниження та співставність показників в обох групах (табл. 3.2.3). Загалом, встановлено, що пацієнти групи порівняння під час даного тесту змогли пройти вірогідно меншу відстань та відсоток даної дистанції від належної, ніж пацієнти основної групи: $(369,3 \pm 17,6)$ м проти $(430,7 \pm 19,2)$ м, відповідно ($p < 0,05$); а також $(71,1 \pm 2,8)$ % проти $(79,1 \pm 2,0)$ %, відповідно ($p < 0,05$). Тому, отримані нами дані узгоджуються з представленими вище показниками ФК СН, оскільки, переважна більшість пацієнтів обох груп змогла пройти за 6 хв відстань від 426 до 550 м, яку відносять до I ФК, і лише пацієнти групи порівняння змогли пройти меншу відстань від 301 до 425 м, яку відносять до II ФК СН.

Аналіз виявлених скарг пацієнтів з БА на тлі ІХС обох груп представлений у таблиці 3.2.4, показав врівноваженість показників між обома групами. Відзначено вірогідно вищу у 4 рази частоту ангінозних нападів у кількості 4 - 5 разів на день серед пацієнтів групи порівняння ($p < 0,05$) на відміну від показників основної групи. Найбільш часто пацієнти обох груп скаржилися на частоту нападів БА і застосування сальбутамолу у кількості 0 – 1 раз за тиждень (показники становили 40 % однаково в обох групах; $p > 0,05$), вночі 1 – 2 рази за місяць (показники становили у групі порівняння 48 %, а в основній групі – 56 %; $p > 0,05$). Також часто пацієнти пред'являли скарги на незначну частоту застосування сальбутамолу в кількості 0 - 1 раз день: в групі порівняння – 40 % осіб та в основній групі – 56 % осіб ($p > 0,05$).

Пацієнти часто скаржились на помірний біль у серці: в групі порівняння - 72 % осіб, а в основній групі – 64 % осіб ($p > 0,05$). Тривалість больового нападу впродовж 5–7 хв. найбільш часто турбувала пацієнтів групи порівняння – 56 % осіб, основної групи – 60 % осіб ($p > 0,05$). 2 – 3 ангінозні напади в день та відповідне споживання 2 – 3 таблеток нітрогліцерину найбільш часто відзначали у своїх скаргах пацієнти групи порівняння (40 % та 40 %, відповідно; $p > 0,05$) та основної групи (48 % та 48 %, відповідно; $p > 0,05$).

Таблиця 3.2.4

Характеристика клінічних проявів і скарг групи порівняння та основної групи
хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної хвороби серця
на етапі рандомізації

Показник		Група порівняння, абс.(%), (n=25)	Основна група, абс.(%), (n=25)	p
Частота нападів бронхіальної астми і застосування сальбутамолу за тиждень	0 -1	10 (40 %)	10 (40 %)	> 0,05
	2 -3	0	3 (12 %)	> 0,05
	4 -5	0	1 (4 %)	> 0,05
	6 та більше	15 (60 %)	11 (44 %)	> 0,05
Частота нападів бронхіальної астми і застосування сальбутамолу вночі за місяць	1 - 2	12 (48 %)	14 (56 %)	> 0,05
	3 - 4	0	1 (4 %)	> 0,05
	5 - 6	5 (20 %)	2 (8 %)	> 0,05
	7 та більше	8 (32 %)	8 (32 %)	> 0,05
Частота застосування сальбутамолу в день	0 - 1	10 (40 %)	14 (56 %)	> 0,05
	2 - 3	8 (32 %)	4 (16 %)	> 0,05
	4 - 5	4 (16 %)	6 (24 %)	> 0,05
	6 та більше	3 (12 %)	1 (4 %)	> 0,05
Суб'єктивна оцінка болю в серці	помірна	18 (72 %)	16 (64 %)	> 0,05
	виражена	7 (28 %)	9 (36 %)	> 0,05
Тривалість болювого нападу, хвилини	3 - 5	7 (28 %)	5 (20 %)	> 0,05
	5 - 7	14 (56 %)	15 (60 %)	> 0,05
	7 - 10	4 (16 %)	5 (20 %)	> 0,05
Частота ангінозних нападів в день	1 - 2	6 (24 %)	8 (32 %)	> 0,05
	2 - 3	10 (40 %)	12 (48 %)	> 0,05
	3 - 4	5 (20 %)	5 (20 %)	> 0,05
	4 - 5	4 (16 %)	0	< 0,05
Кількість таблеток нітрогліцерина за добу	1 - 2	6 (24 %)	9 (36 %)	> 0,05
	2 - 3	10 (40 %)	12 (48 %)	> 0,05
	3 - 4	6 (24 %)	4 (16 %)	> 0,05
	4 - 5	3 (12 %)	0	> 0,05

Примітка. p – статистична достовірність відмін між показниками групи порівняння і основної групи

Таблиця 3.2.5

Показники якості життя за опитувальниками EQ-5D та SGRQ у групі порівняння та основній групі хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної хвороби серця на етапі рандомізації

Показники	Група порівняння, абс.(%), M ± m, (n=25)	Основна група, абс.(%), M ± m, (n=25)	p
Опитувальник EQ-5D			
Шкала 1 – 100	67,0 ± 3,4	64,8±3,6	> 0,05
Рухливість			
відсутність проблеми	8 (32 %)	5 (20 %)	> 0,05
незначна проблема	17 (68 %)	20 (80 %)	> 0,05
значна проблема	0	0	
Самообслуговування			
відсутність проблеми	19 (76 %)	15 (60 %)	> 0,05
незначна проблема	6 (24 %)	10 (40 %)	> 0,05
значна проблема	0	0	
Активність у повсякденному житті			
відсутність проблеми	10 (40 %)	8 (32 %)	> 0,05
незначна проблема	14 (56 %)	17 (68 %)	> 0,05
значна проблема	1 (4 %)	0	> 0,05
Біль або дискомфорт			
відсутність проблеми	4 (16 %)	4 (16 %)	> 0,05
незначна проблема	21 (84 %)	21 (84 %)	> 0,05
значна проблема	0	0	-
Тривога або депресія			
відсутність проблеми	8 (32 %)	9 (36 %)	> 0,05
незначна проблема	16 (64 %)	16 (64 %)	> 0,05
значна проблема	1 (4 %)	0	> 0,05
Опитувальник SGRQ			
Симптоми	45,6 ± 4,7	51,3 ± 4,0	> 0,05
Активність	49,7 ± 3,9	45,3 ± 4,2	> 0,05
Вплив	43,3 ± 5,2	37,6 ± 4,5	> 0,05
Підсумок	45,6 ± 4,2	42,2 ± 4,1	> 0,05

Примітка. p – статистична достовірність відмін між показниками групи порівняння і основної групи

Показники ЯЖ пацієнтів з БА на тлі ІХС (табл. 3.2.5), які визначались за допомогою опитувальника EQ-5D та спеціального респіраторного опитувальника SGRQ, обох груп були врівноважені. Встановлено, що пацієнти групи порівняння переважно відзначали незначні проблеми з рухливістю (68 % осіб) та активністю у повсякденному житті (56 % осіб), больові або дискомфортні відчуття (84 %), стан тривоги або депресії (64 % осіб). Аналогічно, незначні проблеми за тими ж показниками виявлено і у пацієнтів основної групи: відповідно 80 % осіб ($p > 0,05$); 68 % осіб ($p > 0,05$); 84 % осіб ($p > 0,05$) та 64 % осіб ($p > 0,05$). При цьому, пацієнти обох груп не мали жодних проблем з самообслуговуванням: в групі порівняння – 76 %, а в основній групі – 60 % ($p > 0,05$). Оцінка ЯЖ опитувальником SGRQ за кожним з компонентів показала їх помірний прояв у хворих та відсутність вірогідних відмін між показниками обох груп.

В ході дослідження вивчено стан функціональної активності ендотелію в обох досліджуваних групах хворих на БА на тлі ІХС (табл. 3.2.6). Встановлено, що на момент рандомізації група порівняння переважно не мала статистично достовірних відмінностей від основної групи. Аналіз характеру порушень реактивності ПА показав, в обох групах спостерігалось порушення вазодилатації після проведення обох проб з РГ та з НГ. Так, $\Delta\%$ діаметра ПА після проби з РГ в групі порівняння становив $(3,1 \pm 0,2) \%$ та в основній групі $(3,5 \pm 0,2) \%$, з вірогідною відміною між групами ($p < 0,05$); $\Delta\%$ діаметра ПА після проби з НГ в групі порівняння становив $(9,9 \pm 0,2) \%$ та в основній групі – $(9,6 \pm 0,3) \%$ ($p > 0,05$). Показник ІР після проби з РГ в групі порівняння становив $(1,0 \pm 0,0)$ та в основній групі – $(1,0 \pm 0,0)$ ($p > 0,05$); ІР після проби з НГ в групі порівняння становив $(1,0 \pm 0,0)$ та в основній групі – $(1,0 \pm 0,0)$ ($p > 0,05$).

Аналіз показників запального спектру (табл. 3.2.8) показав, що у пацієнтів групи порівняння були виявлені вірогідно вищі показники 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 ($p < 0,0001$).

Таблиця 3.2.6

Показники функціонального стану ендотелію у групі порівняння та основній групі хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної хвороби серця на етапі рандомізації

Характеристика	Група порівняння, $M \pm m$, (n=25)	Основна група, $M \pm m$, (n=25)	p
Ендотелій-залежна вазодилатація (проба реактивної гіперемії)			
Діаметр плечової артерії (ПА) до проби, мм	$4,2 \pm 0,1$	$4,2 \pm 0,1$	$> 0,05$
Діаметр плечової артерії (ПА) після проби, мм	$4,4 \pm 0,1$	$4,4 \pm 0,1$	$> 0,05$
Максимальна лінійна швидкість кровообігу до проби, см/сек	$6,3 \pm 0,4$	$6,0 \pm 0,3$	$> 0,05$
Максимальна лінійна швидкість кровообігу після проби, см/сек	$6,0 \pm 0,4$	$5,8 \pm 0,3$	$> 0,05$
Індекс реактивності (ІР)	$1,0 \pm 0,0$	$1,0 \pm 0,0$	$> 0,05$
$\Delta\%$ діаметр ПА	$3,1 \pm 0,2$	$3,5 \pm 0,2$	$< 0,05$
Ендотелій-незалежна вазодилатація (проба з нітрогліцерином)			
Діаметр плечової артерії (ПА) до проби, мм	$4,3 \pm 0,1$	$4,2 \pm 0,1$	$> 0,05$
Діаметр плечової артерії (ПА) після проби, мм	$4,7 \pm 0,1$	$4,7 \pm 0,1$	$> 0,05$
Максимальна лінійна швидкість кровообігу до проби, см/сек	$6,0 \pm 0,4$	$5,9 \pm 0,3$	$> 0,05$
Максимальна лінійна швидкість кровообігу після проби, см/сек	$6,2 \pm 0,4$	$6,2 \pm 0,4$	$> 0,05$
Індекс реактивності (ІР)	$1,0 \pm 0,0$	$1,0 \pm 0,0$	$> 0,05$
$\Delta\%$ діаметр ПА	$10,0 \pm 0,2$	$10,0 \pm 0,3$	$> 0,05$

Примітка. p – статистична достовірність відмін між показниками групи порівняння і основної групи

Показники маркера гострого запалення вч-СРБ та розчинних молекул клітинної адгезії sICAM-1 вірогідно між групами не відрізнялись ($p > 0,05$; $p > 0,05$; відповідно). 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.

Таблиця 3.2.8

Показники системного запалення та ендотеліальної дисфункції групи порівняння та основної групи хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної хвороби серця на етапі рандомізації

Показник	Група порівняння, $M \pm m, (n=25)$	Основна група, $M \pm m, (n=25)$	p
вч-СРБ, мг/л	$8,9 \pm 1,2$	$10,1 \pm 1,3$	$> 0,05$
sICAM-1, нг/мл	$418,6 \pm 25,4$	$319,1 \pm 23,0$	$> 0,05$
sVCAM-1, нг/мл	$3273,6 \pm 133,7$	$1488,2 \pm 74,5$	$< 0,0001$

Примітка. p – статистична достовірність відмін між показниками групи порівняння і основної групи

Аналіз показників лабораторного обстеження (табл. 3.2.7) показав врівноваженість показників обох груп дослідження хворих на БА на тлі ІХС. Важливо зазначити, що на етапі рандомізації показники вуглеводного та ліпідного обмінів між групами вірогідно не відрізнялись. Відповідно рівень глюкози у групі порівняння становив $(4,5 \pm 0,1)$ ммоль/л та в основній групі $(4,7 \pm 0,2)$ ммоль/л ($p > 0,05$), рівень ЗХС та ТГ в групі порівняння становив $(5,4 \pm 0,2)$ ммоль/л та $(1,3 \pm 0,1)$ ммоль/л, відповідно, а в основній групі – $(5,4 \pm 0,2)$ ммоль/л та $(1,4 \pm 0,1)$ ммоль/л ($p > 0,05$; $p > 0,05$; відповідно).

Таблиця 3.2.7

Показники лабораторного обстеження групи порівняння та основної групи
хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної хвороби серця
на етапі рандомізації

Показник	Група порівняння, $M \pm m$, (n=25)	Основна група, $M \pm m$, (n=25)	p
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	$4,2 \pm 0,1$	$4,22 \pm 0,1$	$> 0,05$
Гемоглобін, г/л	$129,6 \pm 2,7$	$133,3 \pm 2,2$	$> 0,05$
Кольоровий показник	$0,9 \pm 0,0$	$0,9 \pm 0,0$	$> 0,05$
Лейкоцити, $\times 10^9/л$	$6,3 \pm 0,3$	$6,5 \pm 0,4$	$> 0,05$
ШОЕ, мм/год	$13,1 \pm 1,7$	$12,1 \pm 1,5$	$> 0,05$
Еозинофіли, %	$2,1 \pm 0,3$	$2,2 \pm 0,4$	$> 0,05$
Базофіли, %	$0,2 \pm 0,1$	$0,2 \pm 0,1$	$> 0,05$
Паличкоядерні, %	$3,0 \pm 0,4$	$3,4 \pm 0,4$	$> 0,05$
Сегментоядерні, %	$57,8 \pm 1,9$	$57,0 \pm 1,8$	$> 0,05$
Лімфоцити, %	$29,3 \pm 1,6$	$31,3 \pm 1,6$	$> 0,05$
Моноцити, %	$7,3 \pm 0,6$	$6,0 \pm 0,5$	$> 0,05$
Глюкоза крові, ммоль/л	$4,5 \pm 0,1$	$4,7 \pm 0,2$	$> 0,05$
Білірубін: Загальний, мкмоль/л	$12,5 \pm 1,1$	$13,4 \pm 1,2$	$> 0,05$
Прямий, % загального	$3,6 \pm 0,4$	$3,9 \pm 0,4$	$> 0,05$
Непрямий, % загального	$8,8 \pm 0,7$	$9,5 \pm 0,9$	$> 0,05$
АлТ, од/л	$25,4 \pm 5,3$	$22,1 \pm 3,0$	$> 0,05$
АсТ, од/л	$24,5 \pm 4,3$	$20,9 \pm 1,9$	$> 0,05$
Тимолова проба, од	$1,7 \pm 0,1$	$1,9 \pm 0,1$	$> 0,05$
Загальний білок, г/л	$72,7 \pm 1,2$	$72,8 \pm 1,0$	$> 0,05$
Холестерин, ммоль/л	$5,4 \pm 0,2$	$5,4 \pm 0,2$	$> 0,05$
Тригліцериди, ммоль/л	$1,3 \pm 0,1$	$1,4 \pm 0,1$	$> 0,05$
Сечовина, ммоль/л	$5,5 \pm 0,3$	$5,0 \pm 0,3$	$> 0,05$
Креатинін, мкмоль/л	$80,5 \pm 2,8$	$80,32 \pm 3,00$	$> 0,05$
Залишковий азот, ммоль/л	$25,9 \pm 0,8$	$24,40 \pm 0,82$	$> 0,05$

Примітка. p – статистична достовірність відмін між показниками групи порівняння і основної групи

Таким чином, після проведення рандомізації групи пацієнтів з БА на тлі ІХС за антропометричними показниками, факторами ризику, клінічним перебігом, тривалістю поєднаної патології, ступенем тяжкості БА, клініко-інструментального та лабораторного обстеження суттєво не відрізнялися ($p > 0,05$). Встановлено вірогідність відмін між групами за показниками тривалості БА ($p < 0,02$), І ФК СН (p

$< 0,05$) та III ФК стенокардії напруги ($p < 0,05$), скарг на частоту ангінозних нападів у кількості 4 – 5 разів на день ($p < 0,05$) та показника sVCAM-1 ($p < 0,0001$), які були вірогідно вищими у групі порівняння, ніж в основній групі. А також встановлено, що показники пройденої дистанції при 6-ти хвилинному тесті ($p < 0,05$), стенокардії напруги I ФК ($p < 0,05$) та $\Delta\%$ діаметра ПА при після проби з РГ ($p < 0,05$) у групі порівняння були вірогідно нижчими за відповідні показники основної групи. В цілому ж, групи дослідження були співставні та споріднені між собою за основними критеріями та показниками БА та ІХС, і починали лікування за вищезгаданою схемою протягом 3-х та 6-ти місяців.

3.3. Загальна характеристика хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної хвороби серця залежно від поліморфізму Pro12Ala гена PPAR- γ_2

В наступній частині дослідження у відповідності до другого завдання на етапі рандомізації нами був проведений аналіз і порівняння розподілу частот генотипів і алелей гена PPAR γ_2 у практично здорових людей, які мешкають в Полтавській області, і популяцій різних країн світу (табл.3.3.1). Виявлено, що розподіл частот алелей Pro і Ala гена PPAR γ_2 практично здорових людей, які мешкають в Полтавській області, збігається з показниками розподілу частот алелей в інших популяціях, а саме в датській, голландській, американській, канадській та відрізняється в корейській, італійській, китайській.

Отримані нами дані послужили підставою для подальшого вивчення розподілу поліморфізму Pro12Ala гена PPAR γ_2 в групі хворих БА на тлі ІХС, які мешкають в Полтавській області (табл. 3.3.2 і табл. 3.3.3). Виявлено, що в групі хворих БА на тлі ІХС відзначаються статистично значущі відмінності між генотипами, що спостерігаються і очікуваними частотами генотипів ($\chi^2 = 5,6$ при $df = 1$, $p = 0,02$), що не відповідало теоретично очікуваному розподілу генотипів відповідно до закону Харді-Вайнберга. Навпаки, в групі контролю розподіл частот генотипів виявлених відповідало розподілу частот теоретично очікуваних при рівновазі Харді-Вайнберга

($\chi^2 = 0,001$ при $df = 1$, $p = 0,97$), що свідчило про рівновагу генетичної структури даних осіб.

При аналізі нормованого відхилення спостерігається гетерозиготність (H_{obs}) від очікуваної (H_{ex}), відзначено збільшення коефіцієнта інбридингу популяції ($F = 0,34$) в групі хворих на БА на тлі ІХС, що відображає тенденцію до надлишку особин гомозиготних по алелі Pro. У всіх досліджуваних групах спостерігалось нерівномірний розподіл алелей, на що вказує проведений аналіз показника обліку рідкісних алелей ($\mu = 1,69$) і частки рідкісних алелей ($h = 0,15$).

Аналіз поширеності показників генотипів виявив, що в групі хворих БА на тлі ІХС поширеність генотипу Pro / Pro становить 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 становлять – 63,0 % ($n = 29$), 32,6 % ($n = 15$) і 4,4 % ($n = 2$). Згідно з наведеними даними достовірних відмінностей між частотою генотипів групи хворих БА на тлі ІХС та групи контролю не виявлено ($\chi^2 = 3,64$ при $df = 1$, $p = 0,16$), але відзначалося деяке збільшення частоти алеля Pro.

Поширеність частоти алеля Pro в групі хворих БА на тлі ІХС склала 86 % ($n = 86$), а в групі контролю – 79,4 % ($n = 73$), тоді як поширеність частоти алеля Ala в групі хворих БА на тлі ІХС склала 14,0 % ($n = 14$), а в групі контролю – 20,7 % ($n = 19$). Аналіз поширеності частоти алеля Pro і алеля Ala не виявив достовірної різниці між групою хворих БА на тлі ІХС та групою контролю ($\chi^2 = 1,06$, ВШ = 0,63, ДІ від 0,29 до 1,33, $p = 0,3$).

Таблиця 3.3.1

Розподіл частот генотипів і алелей поліморфізму Pro12Ala гена PPAR γ 2 серед різних популяцій і їх відповідність закону Харді-Вайберга

Генотип , алель	Практично здорові люди								
	Мешканці Полтавськ ої області [123] (n =46)	Датська популяція [172] (n =1703)	Голландсь ка популяція [173] (n =1519)	Французсь ка популяція [174] (n =805)	Американс ь-ка популяція [175] (n=2092)	Канадська популяція [176] (n =150)	Корейська популяція [177] (n=117)	Італійська популяція [178] (n=295)	Китайська популяція [179] (n=626)
Pro/ Pro	29	1245	1143	605	1611	114	107	258	588
Pro/Ala	15	397	346	174	452	36	10	38	36
Ala/Ala	2	27	30	9	31	0	0	0	2
Pro (%)	79,4	86,5	86,6	87,8	87,8	88,0	91,5	94,0	96,8
Ala (%)	20,7	13,5	13,4	12,2	12,3	12,0	8,5	6,0	3,2
χ^2	0,001	0,47	0,52	0,37	0,91	2,79	0,63	0,24	0,08
ρ	0,999	0,53	0,4	0,81	0,012	0,09	0,23	1,39	3,09
χ^2_{-1}		4,23	3,99	6,59	6,04	8,33	20,74	25,67	56,86
ρ_1		0,12	0,14	0,037	0,048	0,01	0,0001	0,0001	0,0001
χ^2_{-2}		1,31	1,31	1,83	1,83	1,91	5,03	7,63	12,8
ρ_1		0,12	0,12	0,08	0,08	0,08	0,01	0,03	0,0002

Примітки:

1. χ^2 - при порівнянні між виявленими і очікуваними частотами розподілу генотипів відповідно до закону Харді- Вайнберга
2. χ^2_{-1} - при порівнянні генотипів мешканців Полтавської області з генотипами інших популяцій
3. χ^2_{-2} - при порівнянні алелей мешканців Полтавської області з алелями інших популяцій

Таблиця 3.3.2

Внутрішньогруповий аналіз розподілу частот генотипів і алелей гена PPAR γ 2 в групі контролю і групі хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної хвороби серця

Показник	Розподіл генотипів		Порівняння частот генотипів, виявлені з очікуваними (df = 1)		Коефіцієнт інбридинга популяції, F	Адекватний облік рідкісних алелей (μ)	Доля рідкісних алелей (h)
	виявлені	очікувані	χ^2	p			
Група контролю (n = 46)							
Pro/Pro	29	28,934	0,001	0,97	0,01	1,81	0,10
Pro/Ala	15	15,088					
Ala/Ala	2	1,978					
Хворі БА на тлі ІХС (n = 50)							
Pro/Pro	39	37,00	5,6	0,017	0,34	1,69	0,15
Pro/Ala	8	12,05					
Ala/Ala	3	1,00					

Таблиця 3.3.3

Розподіл частот генотипів і алелей поліморфізму Pro12Ala гена PPAR γ 2 серед хворих БА на тлі ІХС, %

Частота генотипа	Група контролю (n = 46)	Хворі БА на тлі ІХС (n = 50)	χ^2 Пірсона, df=1	p*	Частота алелі	Група контролю (n = 46)	Хворі БА на тлі ІХС, (n = 50)	χ^2 Пірсона, df=1	ВІШ (95% ДІ)	p**
Pro/Pro	63,0 (29)	78,0 (39)	3,64	0,16	Pro	79,4 (73)	86,0 (86)	1,06	0,63 (0,29-1,33)	0,303
Pro/Ala	32,6 (15)	16,0 (8)								
Ala/Ala	4,4 (2)	6,0 (3)			Ala	20,6 (19)	14,0 (14)			

Примітки:

1. p* – рівень значущості, отриманий точним тестом Фішера;
2. p** – рівень значущості, отриманий тестом χ^2 .

Таблиця 3.3.4

Клінічна характеристика обстежених хворих на бронхіальну астму на тлі
ішемічної хвороби серця

Характеристика	Pro/Pro, абс.(%),М ± m (n=39)	Pro/Ala+ Ala/Ala, абс.(%),М ± m (n=11)	p
Стать: чоловіки жінки	14 (35,9 %) 25 (64,1 %)	3 (27,3 %) 8 (72,7 %)	0,86
Вік, роки	54,9 ± 1,3	58,0 ± 3,4	0,12
Маса тіла, кг	83,2 ± 3,0	85,4 ± 6,0	0,74
Зріст, см	166,8 ± 1,1	165,9 ± 2,4	0,5
Індекс маси тіла, кг/м ²	29,9 ± 1,1	31,1 ± 2,4	0,5
Тривалість перебігу:			
БА	14,0 ± 1,7	9,9 ± 2,7	0,58
ІХС	4,7 ± 0,4	6,5 ± 1,1	0,18
БА в поєднанні з ІХС	4,4 ± 0,4	5,2 ± 1,0	0,17
Артеріальна гіпертензія:			
1 стадія	34 (87,2 %)	9 (81,8 %)	0,969
2 стадія	9 (23,1 %)	2 (18,2 %)	0,947
3 стадія	25 (64,1 %)	6 (54,5 %)	0,82
	--	1 (9,1 %)	0,0001
Нормальна маса тіла	12 (30,8 %)	2 (18,2 %)	0,66
Надлишкова маса тіла	8 (20,5 %)	5 (45,5 %)	0,2
Ожиріння:			
1 ступеня	12 (30,8 %)	2 (18,2 %)	0,66
2 ступеня	3 (7,7 %)	1 (9,1 %)	0,88
3 ступеня	4 (10,3 %)	1 (9,1 %)	0,91
Ступінь важкості БА:			
інтермітуюча	4 (10 %)	1 (9,1 %)	1.0
персистуюча:			
легкого ступеня	7 (18 %),	5 (45,5 %),	0.02
середнього ступеня	9 (23 %),	3 (27,3 %),	1.0
важкого ступеня	19 (49 %)	2 (18,2 %)	0.07
Частота дихальних рухів, за хв.	17,4 ± 0,2	17,0 ± 0,3	0,31
ОФВ ₁ , %	68,1 ± 3,6	78,1 ± 6,1	0,07
Стенокардія: ФК			
I клас	17 (43,6 %)	8 (72,7 %)	0.1706
II клас	18 (46 %)	3 (27,3 %)	0.3186
III клас	3 (8 %)	--	1.0
IV клас	1 (2,6 %)	--	1.0
Частота серцевих скорочень, уд/хв.	75,1 ± 2,1	64,6 ± 1,4	0,01
Артеріальний тиск, мм рт. ст.:			
систолический	133,8 ± 2,0	130,0 ± 2,1	0,34
діастолічний	85,4 ± 1,2	82,7 ± 1,2	0,26
Ендотелій-залежна вазодилатація			
Діаметр ПА до проби , мм	4,3 ± 0,1	4,2 ± 0,1	0,4
Діаметр ПА після проби , мм	4,4 ± 0,1	4,3 ± 0,1	0,5
Δ% діаметр ПА	3,2 ± 0,2	3,7 ± 0,2	0,1
Ендотелій-незалежна вазодилатація			
Діаметр ПА до проби , мм	4,3 ± 0,1	4,2 ± 0,1	0,5
Діаметр ПА після проби , мм	4,7 ± 0,1	4,6 ± 0,1	0,5
Δ% діаметр ПА	9,8 ± 0,2	9,3 ± 0,5	0,2

Примітка. p- порівняння груп з поліморфізмом Pro/Pro та Pro/Ala+ Ala/Ala

Таблиця 3.3.5

Дані лабораторного обстеження у пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі
ішемічної хвороби серця

Показник	Генотип		
	Pro/Pro, абс.(%), М ± m, (n = 39)	Pro/Ala+ Ala/Ala, абс.(%),М ± m, (n = 11)	p
вЧ-СРБ, мг/л	9,6 ± 1,0	12,2 ± 1,6	0,03
sICAM-1, нг/мл	349,6 ± 25,5	291,2 ± 17,6	0,01
sVCAM-1, нг/мл	2129,8 ± 206,8	2027,7 ± 299,4	0,8
Еритроцити, ×10 ¹² /л	4,2 ± 0,1	4,3 ± 0,1	0,22
Гемоглобін, г/л	130,6 ± 2,0	134,6 ± 3,5	0,35
Кольоровий показник	0,93 ± 0,0	0,93 ± 0,0	0,96
Лейкоцити, × 10 ⁹ /л	6,0 ± 0,2	7,6 ± 0,5	0,004
ШОЕ, мм/год	13,5 ± 1,4	9,6 ± 1,9	0,17
Еозинофіли, %	2,2 ± 0,3	1,9 ± 0,4	0,62
Базофіли, %	0,3 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,71
Палочкоядерні, %	3,0 ± 0,4	3,7 ± 0,7	0,3
Сегментоядерні, %	58,3 ± 1,5	54,4 ± 3,0	0,2
Лімфоцити, %	29,7 ± 1,2	32,3 ± 2,8	0,4
Моноцити, %	6,6 ± 0,5	6,7 ± 0,9	0,92
Глюкоза крові, ммоль/л	4,5 ± 0,1	4,9 ± 0,2	0,13
Білірубін:	14,0 ± 1,0	9,2 ± 0,4	0,01
загальний, мкмоль/л	4,1 ± 0,4	2,7 ± 0,1	0,05
прямий, % загального	10,0 ± 0,7	6,5 ± 0,4	0,009
непрямий, % загального			
АлТ, од/л	25,6 ± 3,8	17,3 ± 2,6	0,3
АсТ, од/л	23,4 ± 3,0	20,4 ± 2,7	0,6
Тимолова проба, од	1,8 ± 0,1	1,7 ± 0,1	0,4
Загальний білок, г/л	73,6 ± 1,0	69,8 ± 1,1	0,05
Холестерин, ммоль/л	5,5 ± 0,1	4,9 ± 0,2	0,01
Тригліцериди, ммоль/л	1,3 ± 0,1	1,4 ± 0,2	0,7
Сечовина, ммоль/л	5,2 ± 0,2	5,2 ± 0,7	0,9
Креатинін, мкмоль/л	80,4 ± 2,4	80,5 ± 4,6	1,0
Залишковий азот, ммоль/л	24,9 ± 0,5	26,0 ± 1,9	0,4

Примітка. p- порівняння груп з поліморфізмом Pro/Pro та Pro/Ala+ Ala/Ala

Для оцінки змін клініко-лабораторних характеристик і аналізу кореляційних взаємозв'язків між досліджуваними показниками пацієнти з БА на тлі ІХС були розділені в залежності від виявленого генотипу на дві групи, Pro / Pro (n=39) і Pro / Ala + Ala / Ala (n=11) (табл. 3.3.4 - 3.3.5). Відзначено, що у пацієнтів другої групи (носіїв алелі Ala в гомо- і гетерозиготному стані), на відміну від пацієнтів першої групи (носіїв алелі Pro в гомозиготному стані), відзначається достовірно частіше розвиток АГ 3 стадії (9,1 % проти 0, $p < 0,05$), персистоючої БА легкого ступеня (45 % проти 18 %, $p < 0,05$) і реєструються більш низькі показники ЧСС ($(64,6 \pm 1,4)$ уд/хв проти $75,1 \pm 2,1$ уд / хв, $p < 0,05$). У пацієнтів носіїв алелі Ala в гомо- і гетерозиготному стані, на відміну від пацієнтів носіїв алелі Pro в гомозиготному стані, виявляються достовірно вищі рівні показників, що характеризують СЗ – кількість лейкоцитів і вч-СРБ і більш низькі показники рівня адгезивних молекул sICAM-1, ЗХС, загального і непрямого білірубину. Згідно з наведеними даними достовірних відмінностей по іншим клініко-лабораторними показниками в залежності від генотипу не виявлено.

Внутрішньогруповий кореляційний аналіз дозволив встановити більш детальну картину існуючих залежностей між показниками у даної групи хворих. Так, у хворих, носіїв алелі Pro в гомозиготному варіанті, виявлено наявність взаємозв'язків між наступними показниками: ступінь тяжкості перебігу БА корелює з тривалістю перебігу БА ($r = 0,4$, $p < 0,05$), СН ($r = -0,3$, $p < 0,05$), ЧДР ($r = -0,5$, $p < 0,05$), рівнем ТГ ($r = -0,4$, $p < 0,05$), показником ОФВ₁ ($r = 0,6$, $p < 0,05$) і показниками зміни діаметра ПА (показник $\Delta\%$) при ЕЗВД ($r = 0,4$, $p < 0,05$) і при ЕНВД ($r = 0,4$, $p < 0,05$); стать корелює з наявністю АГ ($r = 0,4$, $p < 0,05$), курінням ($r = -0,5$, $p < 0,05$), кількістю еритроцитів і рівнем гемоглобіну ($r = -0,5$, $p < 0,05$; $r = -0,6$, $p < 0,05$), вч-СРБ ($r = 0,4$, $p < 0,05$); показник ІМТ корелює з наявністю АГ ($r = 0,4$, $p < 0,05$), рівнем ТГ ($r = 0,3$, $p < 0,05$); тривалість ІХС корелює з ступенем СН ($r = 0,4$, $p < 0,05$), рівнем ШОЕ ($r = 0,4$, $p < 0,05$), рівень sICAM-1 корелює з sVCAM-1 ($r = 0,6$, $p < 0,05$) і ГЛШ ($r = 0,3$, $p < 0,05$), наявність АГ корелює з курінням ($r = -0,4$, $p < 0,05$).

У хворих з БА на тлі ІХС, носіїв алелі Ala в гомо- і гетерозиготному стані, виявлено кореляційний взаємозв'язок показника ступеня тяжкості перебігу БА зі

спадковою обумовленістю по БА ($r = 0,9$, $p < 0,05$), показником ОФВ₁ ($r = 0,8$, $p < 0,05$), показником ОФВ₁ / ФЖЕЛ ($r = 0,8$, $p < 0,05$), кількістю нападів стенокардії в день ($r = -0,8$, $p < 0,05$), кількістю нападів БА, які відбуваються більше 2 разів на тиждень і більше 2 разів за ніч протягом місяця ($r = -0,8$, $p < 0,05$, $r = -0,8$, $p < 0,05$), ФК стенокардії ($r = -0,8$, $p < 0,05$), ДАТ ($r = -0,8$, $p < 0,05$), показником зміни діаметру ПА (показник $\Delta\%$) при ЕЗВД ($r = 0,7$, $p < 0,05$), рівнем гемоглобіну ($r = 0,7$, $p < 0,05$), кількістю лімфоцитів ($r = 0,8$, $p < 0,05$). Відзначено, що у пацієнтів, носіїв алелі Ala, тривалість перебігу ІХС асоціюється з кількістю нападів стенокардії ($r = 0,8$, $p < 0,05$) і рівнем концентрації адгезивної молекули sVCAM-1 в крові ($r = 0,9$, $p < 0,05$), стать корелює з рівнем ЗХС ($r = 0,8$, $p < 0,05$) і ТАМХ ($r = -0,8$, $p < 0,05$). Також у цих пацієнтів встановлено негативний високої сили кореляційний зв'язок між рівнем концентрації вч-СРБ і показником ІМТ ($r = -0,7$, $p < 0,05$), ДАТ ($r = -0,9$, $p < 0,05$), показником зміни діаметра ПА (показник $\Delta\%$) при ЕНВД ($r = -0,8$, $p < 0,05$).

Встановлено, що у хворих з БА на тлі ІХС носійство алелі Ala в гомо- і гетерозиготному стані асоційоване з ризиком розвитку надлишкової маси тіла (ВР = 1,47 при 95 % ДІ від 1,03 до 2,56, $p < 0,05$), персистуючої БА легкого ступеня (ВР = 1,8 при 95 % ДІ від 1,02 до 3,5, $p < 0,05$) і стенокардії І ФК (ВР = 2,07 при 95 % ДІ від 1,07 до 5,64).

Для оцінки вкладу впливу гомо- і гетерозиготного генотипу Pro / Ala + Ala / Ala гена PPAR- γ_2 в формування БА у поєднанні з ІХС застосували дисперсійний аналіз. Результати аналізу свідчать про статистично значущий вплив алелі 12Ala гена PPAR- γ_2 даних генотипів на показники ступеня тяжкості перебігу БА ($F = 5,17$; $p = 0,04$) і рівня ДАТ ($F = 5,53$; $p = 0,04$).

В цілому, поліморфізм Pro12Ala гена PPAR- γ_2 у хворих з БА на тлі ІХС достовірно значимо впливає на наявність таких факторів як: ЧСС ($F = 6,62$; $p = 0,01$), кількість лейкоцитів ($F = 8,91$; $p = 0,004$), рівень ЗХС ($F = 6,24$; $p = 0,01$) і непрямого білірубину ($F = 6,46$; $p = 0,01$). Отже, носійство алелі 12Ala гена PPAR- γ_2 може відображати її можливий виражений вплив на досліджувані показники.

Генетичний аналіз свідчить про те, що ВР розвитку БА на тлі ІХС у хворих, які мешкають в Полтавській області, не пов'язаний з носійством алелі Pro (ВР = 0,8; 95 %

ДІ: 0,62 – 1,05) і генотипу Pro/Pro (BP = 0,79; 95 % ДІ: 0,57 – 1,12) поліморфізму Pro12Ala гена PPAR- γ 2. Показана статистично значуща асоціація носійства генотипу Pro / Pro гена PPAR- γ 2 зі зниженням BP розвитку надлишкової маси тіла (20,51 % проти 45,45 %, BP = 0,45, ДІ 0,18 – 0,99), персистуючої БА легкого ступеня (18 % проти 45,5 %, BP = 0,39, ДІ 0,15 – 0,99) і стенокардії І ФК (43,6 % проти 72,7 %, BP = 0,59, ДІ 0,36 – 0,99) у хворих на БА в поєднанні з ІХС.

Таким чином, за результатами обстеження виявлено, що поширеність частоти алеля Pro в групі хворих БА на тлі ІХС склала 86 % (n = 86), тоді як поширеність частоти алеля Ala – 14,0 % (n = 14). Відзначено, що у пацієнтів носіїв алелі Ala в гомо- і гетерозиготному стані на відміну від пацієнтів, носіїв алелі Pro в гомозиготному стані, виявлено достовірно частіше АГ 3 стадії (p < 0, 05), персистуючої БА легкого ступеня (p < 0,05) і більш низькі показники ЧСС (p < 0,05), вищі рівні показників, що характеризують СЗ – кількість лейкоцитів і вч-СРБ і більш низькі показники рівня sICAM-1, ЗХС, загального і непрямого білірубину. Більш того, виявлено статистично значущий вплив алелі 12Ala гена PPAR- γ 2 генотипу Pro / Ala + Ala / Ala на показники ступеня тяжкості перебігу БА (F = 5,17; p = 0,04) і рівня ДАТ (F = 5,53; p = 0,04).

Дані, наведені в даному розділі опубліковані у таких роботах:

1. Белан ОВ, Шлыкова ОА, Мамонтова ТВ, Веснина ЛЭ, Кайдашев ИП. Полиморфизм 12Ala гена рецептора, активирующего пролиферацию пероксисом γ 2, определяет тяжесть течения бронхиальной астмы в сочетании с ишемической болезнью сердца. Грузинские медицинские новости. 2014;4(229): 40-47.
2. Белан ОВ, Кайдашев ИП, Борzych 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.
3. Белан ОВ, Борzych 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.

РОЗДІЛ 4

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТЕРАПІЇ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ПІОГЛІТАЗОНУ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ НА ТЛІ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

Всі пацієнти обох груп, порівняння ($n = 25$) та основної групи ($n = 25$), отримували медикаментозну терапію впродовж трьох (короткий курс) та шести (продовжений курс) місяців. Від етапу рандомізації пацієнти основної групи приймали піоглітазон в дозі 15 мг 1 раз на день на тлі стандартної терапії, а пацієнти групи порівняння продовжували прийом стандартної терапії.

У кожній групі по закінченню курсу терапії усім пацієнтам проведено клініко-інструментальне та лабораторне обстеження з метою оцінки ефективності та безпечності лікування.

Нами були розроблені критерії первинної та вторинної кінцевої точки дослідження. В якості первинних кінцевих точок використовували госпіталізацію з приводу загострення БА, загострення перебігу БА, що потребувало ін'єкційного введення ГКС, загальну і серцево-судинну смертність, серцево-судинні ускладнення (ІМ, гостре порушення мозкового кровообігу, нестабільна стенокардія, застійна СН), реваскуляризаційні втручання. Вторинними кінцевими точками були клінічна ефективність і безпечність вживання досліджуваного препарату.

Аналіз динаміки антропометричних та клінічних даних показав (табл. 4.1), що в групі порівняння прийом стандартної терапії через 3 місяці призвів до стабілізації основних показників: показники ваги становили $(83,0 \pm 3,8)$ кг, ІМТ – $(30,0 \pm 1,4)$ кг/м², ЧДР – $(17,8 \pm 0,0)$ за хв., ФЗД (ОФВ₁ – $(59,6 \pm 3,9)$ %, ОФВ₁/ФЖЕЛ – $(76,5 \pm 3,8)$ %), САТ – $(136,0 \pm 2,0)$ мм рт ст., ДАТ – $(88,6 \pm 2,4)$ мм рт ст та ЧСС – $(72,6 \pm 1,9)$ уд/хв. у порівнянні з початковим етапом. У основній групі прийом піоглітазону в курсі стандартної терапії через 3 місяці призвів лише до вірогідного зниження показників САТ – $(127,4 \pm 1,6)$ мм рт ст ($p < 0,05$) і ДАТ – $(81,0 \pm 0,9)$ мм рт ст ($p < 0,02$) у пацієнтів з БА на тлі ІХС у порівнянні з початковим етапом. При цьому, у пацієнтів основної групи через 3 місяці прийому піоглітазону не виявлено

Таблиця 4.1

Динаміка клінічних показників хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної хвороби серця
після лікування впродовж 3 місяців

Показник	Група порівняння, абс.(%), М ± m, (n=25)			Основна група, абс.(%), М ± m, (n=25)			p ₃ , p ₄
	До лікування	Після лікування	p ₁	До лікування	Після лікування	p ₂	
Вага, кг	83,2 ± 3,7	83,0 ± 3,8	> 0,05	84,9 ± 3,6	84,8 ± 3,7	> 0,05	p ₃ > 0,05 p ₄ > 0,05
Індекс маси тіла, кг/м ²	30,1 ± 1,4	30,0 ± 1,4	> 0,05	30,2 ± 1,3	30,2 ± 1,3	> 0,05	p ₃ > 0,05 p ₄ > 0,5
Нормальна маса тіла	8 (32 %)	8 (32 %)	0,5	7 (28 %)	5 (20 %)	0,37	p ₃ = 0,38; p ₄ = 0,26
Надлишкова маса тіла	6 (24 %)	6 (24 %)	0,5	7 (28 %)	7 (28 %)	0,5	p ₃ = 0,37; p ₄ = 0,37
Ожиріння: 1 ступеню	7 (28 %)	6 (24 %)	0,37	7 (28 %)	8 (32 %)	0,38	p ₃ = 0,38; p ₄ = 0,37;
2 ступеню	2 (8 %)	1 (4 %)	0,27	3 (12 %)	4 (16 %)	0,34	p ₃ = 0,32; p ₄ = 0,17;
3 ступеню	2 (8 %)	4 (16 %)	0,33	1 (4 %)	1 (4 %)	0,5	p ₃ = 0,27; p ₄ = 0,17;
Частота дихальних рухів, за хв.	17,4 ± 0,3	17,8 ± 0,0	> 0,05	17,2 ± 0,2	16,9 ± 0,1	> 0,05	p ₃ > 0,05 p ₄ < 0,01
ОФВ ₁ , %	69,0 ± 4,5	59,6 ± 3,9	> 0,05	72,9 ± 4,3	74,6 ± 4,0	> 0,05	p ₃ > 0,05 p ₄ < 0,02
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	77,6 ± 2,7	76,5 ± 3,8	> 0,05	82,6 ± 3,4	86,0 ± 3,9	> 0,05	p ₃ > 0,05 p ₄ > 0,05
Бронходилатаційний тест, %	20,2 ± 2,1	20,1 ± 1,8	> 0,05	17,3 ± 2,0	13,9 ± 1,4	> 0,05	p ₃ > 0,05 p ₄ < 0,02
Бронходилатаційний тест, мл	357,2 ± 39,7	363,9 ± 44,4	> 0,05	347,4 ± 37,0	279,2 ± 18,5	> 0,05	p ₃ > 0,05 p ₄ > 0,05
Систолічний артеріальний тиск, мм рт ст	134,0 ± 2,9	136,0 ± 2,0	> 0,05	132,0 ± 1,5	127,4 ± 1,6	< 0,05	p ₃ > 0,05 p ₄ < 0,01
Діастолічний артеріальний тиск, мм рт ст	85,4 ± 1,7	88,6 ± 2,4	> 0,05	84,2 ± 0,8	81,0 ± 0,9	< 0,02	p ₃ > 0,05 p ₄ < 0,01
Частота серцевих скорочень, уд/хв.	71,5 ± 2,2	72,6 ± 1,9	> 0,05	72,8 ± 2,3	69,4 ± 2,1	> 0,05	p ₃ > 0,05 p ₄ > 0,05

Примітки: статистично достовірна різниця у порівнянні показників:

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

Таблиця 4.2

Динаміка показників тесту 6-хвилинної ходьби хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної хвороби серця після лікування впродовж 3 місяців

Показник	Група порівняння, $M \pm m$, (n=25)			Основна група, $M \pm m$, (n=25)			p_3, p_4
	До лікування	Після лікування	p_1	До лікування	Після лікування	p_2	
Пройдена дистанція, м	$369,3 \pm 17,2$	$331,3 \pm 17,6$	$> 0,05$	$430,7 \pm 18,8$	$451,0 \pm 18,4$	$> 0,05$	$p_3 < 0,02$ $p_4 < 0,001$
Належна дистанція, м	$520,3 \pm 14,9$	$520,5 \pm 14,9$	$> 0,05$	$542,6 \pm 16,5$	$541,9 \pm 16,2$	$> 0,05$	$p_3 > 0,05$ $p_4 > 0,05$
% пройденої дистанції від належної	$71,1 \pm 2,8$	$63,5 \pm 2,7$	$> 0,05$	$79,1 \pm 1,9$	$83,0 \pm 1,8$	$> 0,05$	$p_3 < 0,05$ $p_4 < 0,001$
Ступінь задишки до навантаження, бали	$1,7 \pm 0,2$	$2,2 \pm 0,2$	$> 0,05$	$1,8 \pm 0,2$	$1,3 \pm 0,2$	$> 0,05$	$p_3 > 0,05$ $p_4 > 0,01$
Частота дихальних рухів до навантаження	$17,2 \pm 0,3$	$17,6 \pm 0,3$	$> 0,05$	$17,3 \pm 0,2$	$16,9 \pm 0,1$	$< 0,05$	$p_3 > 0,05$ $p_4 < 0,02$
Частота серцевих скорочень до навантаження	$70,9 \pm 1,5$	$71,8 \pm 1,6$	$> 0,05$	$74,2 \pm 1,8$	$70,7 \pm 1,4$	$> 0,05$	$p_3 > 0,05$ $p_4 > 0,05$
Ступінь задишки після навантаження, бали	$2,7 \pm 0,2$	$3,4 \pm 0,2$	$< 0,05$	$2,9 \pm 0,2$	$2,3 \pm 0,2$	$< 0,05$	$p_3 > 0,05$ $p_4 < 0,01$
Частота дихальних рухів після навантаження	$19,3 \pm 0,6$	$20,8 \pm 0,3$	$< 0,05$	$19,6 \pm 0,2$	$18,8 \pm 0,2$	$< 0,01$	$p_3 > 0,05$ $p_4 < 0,001$
Частота серцевих скорочень після навантаження	$82,5 \pm 1,6$	$85,7 \pm 1,6$	$> 0,05$	$86,1 \pm 1,9$	$82,2 \pm 1,5$	$> 0,05$	$p_3 > 0,05$ $p_4 > 0,05$

Примітки: статистично достовірна різниця у порівнянні показників:

1. p_1 - до і після лікування в групі порівняння;
2. p_2 - порівняння до і після лікування в основній групі;
3. p_3 - порівняння між групами до лікування;
4. p_4 - порівняння між групами після лікування

вірогідних змін у інших показниках, які становили: ваги – $(84,8 \pm 3,7)$ кг, ІМТ – $(30,2 \pm 1,3)$ кг/м², ЧДР – $(16,9 \pm 0,1)$ за хв., ФЗД (ОФВ₁ – $(74,6 \pm 4,0)$ %, ОФВ₁/ФЖЕЛ – $(86,0 \pm 3,9)$ %), ЧСС – $(69,4 \pm 2,1)$ уд/хв. у порівнянні з початковим етапом.

В динаміці, в основній групі, на відміну від групи порівняння, після прийому піоглітазону через 3 місяці терапії виявлено більш ефективне достовірне зменшення ЧДР ($p < 0,01$), об'єму БДТ ($p < 0,02$), САТ ($p < 0,01$) та ДАТ ($p < 0,01$), збільшення ОФВ₁ ($p < 0,02$) у хворих на БА на тлі ІХС.

Динаміку змін толерантності до фізичного навантаження оцінювали за результатами 6-ти хвилинного тесту (табл. 4.2). Встановлено, що в групі порівняння прийом стандартної терапії впродовж 3 місяців призвів до вірогідного підвищення ступеню задишки після навантаження до $(3,4 \pm 0,2)$ бали проти $(2,7 \pm 0,2)$ балів ($p < 0,05$) та ЧСС після навантаження до $(20,8 \pm 0,3)$ балів проти $(19,3 \pm 0,6)$ балів ($p < 0,05$) у хворих на БА на тлі ІХС у порівнянні з початковим етапом. В основній групі прийом піоглітазону впродовж 3 місяців сприяв вірогідному зниженню ЧДР до $(16,9 \pm 0,1)$ проти $17,3 \pm 0,2$; $p < 0,05$) та після навантаження до $18,8 \pm 0,2$ проти $19,6 \pm 0,2$; $p < 0,01$) та ступеню задишки після навантаження до $2,3 \pm 0,2$ проти $2,9 \pm 0,2$ ($p < 0,05$) у пацієнтів з БА на тлі ІХС у порівнянні з початковим етапом.

В динаміці, в основній групі прийом піоглітазону на фоні стандартної терапії через 3 місяці призвів до підвищення толерантності до фізичного навантаження за рахунок збільшення відстані пройденої дистанції ($p < 0,001$), % пройденої дистанції від належної ($p < 0,001$), зниження показників ЧДР до та після навантаження ($p < 0,02$; $p < 0,001$) та ступеню задишки ($p < 0,01$) на відміну від групи порівняння хворих на БА на тлі ІХС.

Таким чином, включення піоглітазону в курс стандартної терапії впродовж 3 місяців сприяло зниженню рівня САТ та ДАТ, покращенню ФЗД, толерантності до фізичного навантаження у хворих на БА на тлі ІХС.

Аналіз скарг на стан бронхолегеневої системи пацієнтів обох груп показав (табл. 4.3), що в групі порівняння прийом стандартної терапії впродовж 3 місяців призвів до достовірного підвищення на 28 % частоти нападів БА і необхідності вживання

сальбутамолу 2 – 3 рази на тиждень ($p < 0,01$), та зменшення до 8 % їх у кількості 0 – 1 разів на тиждень ($p < 0,01$).

Включення піоглітазону у курс стандартної терапії впродовж 3 місяців в основній групі сприяло зменшенню скарг пацієнтів з боку бронхо-легеневої системи: вірогідно зменшилась частота нападів БА і прийому сальбутамолу на тиждень від 6 разів і більше ($p < 0,05$), вночі за місяць від 7 разів і більше ($p < 0,05$), прийому сальбутамолу впродовж дня 4 – 5 разів ($p < 0,05$).

Аналогічно, в основній групі включення піоглітазону у курс стандартної терапії основної групи сприяло зменшенню скарг з боку серцево-судинної системи через 3 місяці (табл.4.4): вірогідно зменшилась частота вираженої суб'єктивної оцінки болю за рахунок збільшення сприйняття її як помірної ($p < 0,05$; $p < 0,05$, відповідно), тривалого больового нападу від 5 до 10 хв. за рахунок зростання частки більш короткотривалих нападів до 3 – 5 хв. ($p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,01$, відповідно), скоротилась частота ангінозних нападів від 3 – 4 до 2 – 3 разів в день ($p < 0,05$; $p < 0,05$, відповідно), зменшилась кількість споживання нітрогліцерину для купірування болю від 2 – 3 до 1 – 2 таблеток на добу ($p < 0,05$; $p < 0,01$, відповідно).

Варто відзначити, що в динаміці, включення піоглітазону до стандартної терапії в основній групі, на відміну від групи порівняння, сприяло більш ефективному вірогідному зменшенню скарг на частоту нападів БА і застосування сальбутамолу за тиждень від 6 та більше до 0 – 1 разів ($p < 0,01$; $p < 0,01$; відповідно), вночі за місяць від 7 та більше до 1 – 2 разів ($p < 0,01$; $p < 0,05$, відповідно), частоти застосування сальбутамолу від 6 та більше до 4 – 5 та 0 – 1 в день ($p < 0,05$; $p < 0,02$; $p < 0,01$, відповідно).

Також виявлено, що включення піоглітазону впродовж 3 місяців до стандартної терапії в основній групі сприяло більш ефективному вірогідному зменшенню скарг пацієнтів з боку серцево-судинної системи: зменшилась частота вираженої суб'єктивної оцінки болю за рахунок збільшення сприйняття її як помірної ($p < 0,01$; $p < 0,01$, відповідно), тривалість больового нападу від 7 – 10 хв., 5 – 7 хв. за рахунок зростання частки короткотривалих нападів – 3 – 5 хв. ($p < 0,01$; $p < 0,05$; $p < 0,01$, відповідно), високих показників частоти ангінозних нападів та прийнятих таблеток

нітрогліцерину для купірування болю від 4 – 5, 3 – 4 до 1 – 2 в день ($p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,01$, відповідно) на відміну від групи порівняння у хворих на БА на тлі ІХС.

Для визначення динаміки змін ЯЖ впродовж 3 місячного курсу терапії було проведено опитування усіх учасників дослідження за допомогою опитувальників EQ-5D та SGRQ (табл. 4. 5). Аналіз відповідей респондентів за опитувальником EQ-5D показав, що при стандартній терапії в групі порівняння через 3 місяці значення шкали загального показнику здоров'я вірогідно знизилося на 7 % ($p < 0,01$), відповіді респондентів на питання опитувальника SGRQ показали вірогідне підвищення значення шкали «симптоми» ($p < 0,05$).

Аналіз шкал опитувальника EQ-5D, показав що включення піоглітазону в курс стандартної терапії основної групи через 3 місяці сприяло вірогідному підвищенню показнику загального стану здоров'я ($p < 0,01$), вірогідному зниженню рівня показника рухливості ($p < 0,02$), самообслуговування ($p < 0,01$), активності у повсякденному житті ($p < 0,01$), болю або дискомфорту ($p < 0,01$), тривоги або депресії ($p < 0,01$). При цьому, в усіх категоріях, за винятком рухливості, значна частина респондентів відзначала покращення ЯЖ за рахунок вірогідного зменшення у них значних або незначних проблем, а решта – вказували на відсутність проблем. В опитаних респондентів за тестом SGRQ встановлено вірогідне зниження значення шкали «симптоми» ($p < 0,05$). В цілому, в динаміці, встановлено, що включення піоглітазону в курс стандартної терапії в основній групі, на відміну від групи порівняння, через 3 місяці сприяє більш ефективному вірогідному покращенню ЯЖ пацієнтів за всіма шкалами обох опитувальників.

В ході дослідження проаналізовано динаміку змін функціональної активності ендотелію в досліджуваних групах хворих (табл. 4.6). Встановлено, що у групі порівняння після прийому стандартної терапії достовірних змін показників ЕЗВД та ЕНЗВД не виявлено. Введення в схему стандартної терапії піоглітазону призвело до достовірного збільшення показників ЕЗВД (ТАМХ після проби з РГ, ІР і $\Delta\%$ діаметра ПА) і ЕНЗВД (ІР і $\Delta\%$ діаметр ПА).

Таблиця 4.3

Аналіз скарг хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної хвороби серця після лікування впродовж 3 місяців

Показник		Група порівняння, абс.(%),(n=25)			Основна група, абс.(%), (n=25)			p ₃ , p ₄
		До лікування	Після лікування	p ₁	До лікування	Після лікування	p ₂	
Частота нападів бронхіальної астми і застосування сальбутамолу за тиждень	0 - 1	10 (40 %)	2 (8 %)	< 0,01	10 (40 %)	13 (52 %)	> 0,05	p ₃ > 0,5, p ₄ < 0,01
	2 - 3	0	7 (28 %)	< 0,01	3 (12 %)	6 (24 %)	> 0,05	p ₃ > 0,05, p ₄ > 0,05
	4 - 5	0	2 (8 %)	> 0,05	1 (4 %)	2 (8 %)	> 0,05	p ₃ > 0,05, p ₄ > 0,5
	6 і більше	15 (60 %)	14 (56 %)	> 0,05	11 (44 %)	4 (16 %)	< 0,05	p ₃ > 0,05, p ₄ < 0,01
Частота нападів бронхіальної астми і застосування сальбутамолу вночі за місяць	1 - 2	12 (48 %)	8 (32 %)	> 0,05	14 (56 %)	16 (64 %)	> 0,05	p ₃ > 0,05, p ₄ < 0,05
	3 - 4	0	5 (20 %)	> 0,05	1 (4 %)	4 (16 %)	> 0,05	p ₃ > 0,05, p ₄ > 0,5
	5 - 6	5 (20 %)	3 (12 %)	> 0,05	2 (8 %)	3 (12 %)	> 0,05	p ₃ > 0,05, p ₄ > 0,5
	7 і більше	8 (32 %)	10 (40 %)	> 0,05	8 (32 %)	2 (8 %)	< 0,05	p ₃ > 0,5, p ₄ < 0,01
Частота застосування сальбутамолу в день	0 - 1	10 (40 %)	10 (40) %	> 0,5	14 (56 %)	18 (72 %)	> 0,05	p ₃ > 0,05, p ₄ < 0,01
	2 - 3	8 (32 %)	4 (16 %)	> 0,05	4 (16 %)	6 (24 %)	> 0,05	p ₃ > 0,05, p ₄ > 0,05
	4 - 5	4 (16 %)	5 (20 %)	> 0,05	6 (24 %)	0	< 0,01	p ₃ > 0,05, p ₄ < 0,02
	6 і більше	3 (12 %)	6 (24 %)	> 0,05	1 (4 %)	1 (4 %)	> 0,5	p ₃ > 0,05, p ₄ < 0,05

Примітки: статистично достовірна різниця у порівнянні показників:

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

Таблиця 4.4

Аналіз скарг хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної хвороби серця після лікування впродовж 3 місяців

Показник		Група порівняння, абс.(%), (n=25)			Основна група, абс.(%), (n=25)			p ₃ , p ₄
		До лікування	Після лікування	p ₁	До лікування	Після лікування	p ₂	
Суб'єктивна оцінка болю в серці	помірний	18 (72 %)	15 (60 %)	> 0,05	16 (64 %)	22 (88 %)	< 0,05	p ₃ > 0,05, p ₄ < 0,01
	виражений	7 (28 %)	10 (40 %)	> 0,05	9 (36 %)	3 (12 %)	< 0,05	p ₃ > 0,05, p ₄ < 0,01
Тривалість болювого нападу, хвилини	3 - 5	7 (28 %)	6 (24 %)	> 0,05	5 (20 %)	17 (68 %)	< 0,01	p ₃ > 0,05, p ₄ < 0,01
	5 - 7	14 (56 %)	13 (52 %)	> 0,05	15 (60 %)	7 (28 %)	< 0,01	p ₃ > 0,05, p ₄ < 0,05
	7 - 10	4 (16 %)	6 (24 %)	> 0,05	5 (20 %)	1 (4 %)	< 0,05	p ₃ > 0,05, p ₄ < 0,01
Частота ангінозних нападів в день	0 - 1	0	0	0	0	8 (32 %)	< 0,01	p ₄ < 0,01
	1 - 2	6 (24 %)	5 (20 %)	> 0,05	8 (32 %)	13 (52 %)	> 0,05	p ₃ > 0,05, p ₄ < 0,01
	2 - 3	10 (40 %)	8 (32 %)	> 0,05	12 (48 %)	5 (20 %)	< 0,05	p ₃ > 0,05, p ₄ > 0,05
	3 - 4	5 (20 %)	7 (28 %)	> 0,05	5 (20 %)	1 (4 %)	< 0,05	p ₃ > 0,5, p ₄ < 0,01
	4 - 5	4 (16 %)	5 (20 %)	> 0,05	0	0	-	p ₃ < 0,05, p ₄ < 0,05
Кількість таблеток нітрогліцерину за добу	1 - 2	6 (24 %)	5 (20 %)	> 0,05	9 (36 %)	19 (76 %)	< 0,01	p ₃ > 0,05, p ₄ < 0,01
	2 - 3	10 (40 %)	8 (32 %)	> 0,05	12 (48 %)	5 (20 %)	< 0,05	p ₃ > 0,05, p ₄ > 0,05
	3 - 4	6 (24 %)	7 (28 %)	> 0,05	4 (16 %)	1 (4 %)	> 0,05	p ₃ > 0,05, p ₄ < 0,01
	4 - 5	3 (12 %)	5 (20 %)	> 0,05	0	0	0	p ₃ > 0,05, p ₄ < 0,05

Примітки: статистично достовірна різниця у порівнянні показників:

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

Таблиця 4.5

Динаміка показників якості життя за опитувальниками EQ-5D та SGRQ хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної хвороби серця після лікування впродовж 3 місяців

Показник	Група порівняння, абс.(%), М ± m, (n=25)			Основна група, абс.(%), М ± m, (n=25)			p ₃ , p ₄
	До лікування	Після лікування	p ₁	До лікування	Після лікування	p ₂	
Опитувальник EQ-5D							
Шкала 1 – 100	67,0 ± 3,4	62,3 ± 2,9	< 0,01	64,9 ± 3,6	72,7 ± 3,1	< 0,01	p ₃ < 0,01, p ₄ < 0,01
Рухливість	0,7 ± 0,1	0,6 ± 0,1	> 0,05	0,8 ± 0,1	0,6 ± 0,1	< 0,02	p ₃ < 0,02; p ₄ > 0,05
відсутність проблеми	8 (32 %)	9 (36 %)	> 0,05	5 (20 %)	10(40 %)	> 0,05	p ₃ = 0,26; p ₄ > 0,05
незначна проблема	17 (68 %)	16 (64 %)	> 0,05	20 (80 %)	15(60 %)	> 0,05	p ₃ = 0,26; p ₄ > 0,05
значна проблема	-	-	-	-	-	-	-
Самообслуговування	0,2 ± 0,1	0,3 ± 0,1	> 0,05	0,4 ± 0,1	0,2 ± 0,1	< 0,01	p ₃ < 0,05, p ₄ < 0,05
відсутність проблеми	19 (76 %)	18 (72 %)	> 0,05	15 (60 %)	21 (84 %)	< 0,05	p ₃ = 0,18; p ₄ > 0,05
незначна проблема	6 (24 %)	7 (28 %)	> 0,05	10 (40 %)	4 (16 %)	< 0,05	p ₃ = 0,18; p ₄ > 0,05
значна проблема	-	-	-	-	-	-	-
Активність у повсякденному житті	0,6 ± 0,1	0,7 ± 0,1	> 0,05	0,7 ± 0,1	0,4 ± 0,1	< 0,01	p ₃ > 0,05, p ₄ < 0,05
відсутність проблеми	10 (40 %)	9 (36 %)	> 0,05	8 (32 %)	14 (56 %)	< 0,05	p ₃ = 0,38; p ₄ > 0,054
незначна проблема	14 (56 %)	15 (60 %)	> 0,05	17 (68 %)	11 (44 %)	< 0,05	p ₃ = 0,3; p ₄ > 0,05
значна проблема	1 (4 %)	1 (4 %)	> 0,5	0	0	-	p ₃ = 0,18; p ₄ = 0,18
Біль або дискомфорт	0,8 ± 0,1	1,0 ± 0,1	> 0,05	0,8 ± 0,1	0,6 ± 0,1	< 0,01	p ₃ > 0,05 , p ₄ < 0,05
відсутність проблеми	4 (16 %)	2 (8 %)	> 0,05	4 (16 %)	11 (44 %)	< 0,05	p ₃ = 0,5; p ₄ = 0,005
незначна проблема	21 (84 %)	22 (88 %)	> 0,05	21 (84 %)	14 (5 %)	< 0,05	p ₃ = 0,5; p ₄ = 0,01
значна проблема	0	1 (4 %)	> 0,05	-	-	-	p ₄ = 0,18
Тривога або депресія	0,7 ± 0,1	0,7 ± 0,1	> 0,5	0,6 ± 0,1	0,4 ± 0,1	< 0,01	p ₃ > 0,05, p ₄ < 0,05
відсутність проблеми	8 (32 %)	9 (36 %)	> 0,05	9 (36 %)	15 (60 %)	< 0,05	p ₃ = 0,4; p ₄ = 0,08
незначна проблема	16 (64 %)	14 (56 %)	> 0,05	16 (64 %)	10 (40 %)	< 0,05	p ₃ = 0,5; p ₄ = 0,2
значна проблема	1 (4 %)	2 (8 %)	> 0,05	-	-	-	p ₃ = 0,18; p ₄ = 0,23
Опитувальник SGRQ							
Симптоми	45,6 ± 4,6	58,0 ± 3,8	< 0,05	51,3 ± 4,0	38,9 ± 3,6	< 0,05	p ₃ > 0,05; p ₄ = 0,01
Активність	49,7 ± 3,8	56,8 ± 3,1	> 0,05	45,3 ± 4,2	37,4 ± 3,9	> 0,05	p ₃ > 0,05; p ₄ = 0,001
Вплив	43,3 ± 5,2	52,4 ± 4,2	> 0,05	37,6 ± 4,5	26,9 ± 3,8	> 0,05	p ₃ > 0,05; p ₄ = 0,001
Загалом	45,6 ± 4,2	54,7 ± 3,4	> 0,05	42,2 ± 4,1	32,2 ± 3,5	> 0,05	p ₃ > 0,05; p ₄ = 0,001

Примітки: статистично достовірна різниця у порівнянні показників:

5. p₁ - до і після лікування в групі порівняння;
6. p₂ - порівняння до і після лікування в основній групі;
7. p₃ – порівняння між групами до лікування;
8. p₄ – порівняння між групами після лікування

Таблиця 4.6

Динаміка показників функціонального стану ендотелію хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної хвороби серця після лікування впродовж 3 місяців

Показник		Група порівняння, М ± m, (n=25)			Основна група, М ± m, (n=25)			p ₃ , p ₄
		До лікування	Після лікування	p ₁	До лікування	Після лікування	p ₂	
Ендотелій-залежна вазодилатація (проба з РГ)	Діаметр плечової артерії (ПА) до проби, мм	4,2 ± 0,1	4,1 ± 0,1	> 0,05	4,2 ± 0,1	4,3 ± 0,1	> 0,05	p ₃ > 0,05 p ₄ > 0,05
	Діаметр плечової артерії (ПА) після проби, мм	4,4 ± 0,1	4,2 ± 0,1	> 0,05	4,4 ± 0,1	4,5 ± 0,1	> 0,05	p ₃ > 0,05 p ₄ < 0,01
	Максимальна лінійна швидкість кровотоку (ТАМХ) до проби, см/сек	6,3 ± 0,4	6,9 ± 0,5	> 0,05	6,0 ± 0,3	6,5 ± 0,3	> 0,05	p ₃ > 0,05 p ₄ > 0,05
	Максимальна лінійна швидкість кровотоку (ТАМХ) після проби, см/сек	6,0 ± 0,4	6,5 ± 0,4	> 0,05	5,8 ± 0,3	7,0 ± 0,3	< 0,01	p ₃ > 0,05 p ₄ > 0,05
	Індекс реактивності (ІР)	1,0 ± 0,0	1,0 ± 0,0	> 0,05	1,0 ± 0,0	1,1 ± 0,0	< 0,001	p ₃ > 0,05 p ₄ < 0,001
	Δ% діаметр ПА	3,1 ± 0,2	2,8 ± 0,2	> 0,05	3,5 ± 0,2	6,2 ± 0,2	< 0,001	p ₃ > 0,5 p ₄ < 0,001
Ендотелій-незалежна вазодилатація (проба з НГ)	Діаметр плечової артерії (ПА) до проби, мм	4,3 ± 0,1	4,1 ± 0,1	> 0,05	4,2 ± 0,1	4,3 ± 0,1	> 0,05	p ₃ > 0,05 p ₄ > 0,05
	Діаметр плечової артерії (ПА) після проби, мм	4,7 ± 0,1	4,5 ± 0,1	> 0,05	4,7 ± 0,1	4,8 ± 0,1	> 0,05	p ₃ > 0,05 p ₄ < 0,01
	Максимальна лінійна швидкість кровотоку (ТАМХ) до проби, см/сек	6,0 ± 0,4	6,9 ± 0,5	> 0,05	5,9 ± 0,3	6,5 ± 0,3	> 0,05	p ₃ > 0,05 p ₄ > 0,05
	Максимальна лінійна швидкість кровотоку (ТАМХ) після проби, см/сек	6,2 ± 0,4	7,2 ± 0,5	> 0,05	6,2 ± 0,4	6,0 ± 0,2	> 0,05	p ₃ > 0,05 p ₄ < 0,05
	Індекс реактивності (ІР)	1,0 ± 0,0	1,0 ± 0,0	> 0,05	1,0 ± 0,0	1,1 ± 0,0	< 0,001	p ₃ > 0,05 p ₄ < 0,001
	Δ% діаметр ПА	9,9 ± 0,2	9,2 ± 0,2	> 0,05	9,6 ± 0,3	12,2 ± 0,3	< 0,001	p ₃ > 0,05 p ₄ < 0,001

Примітки: статистично достовірна різниця у порівнянні показників:

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

В динаміці включення піоглітазону в курс стандартної терапії в основній групі, на відміну від групи порівняння, сприяло більш ефективному покращенню стану ЕЗВД та ЕНВД у пацієнтів, що відзначалось достовірним підвищенням рівня показників ЕЗВД (діаметр ПА після проби з РГ ($p < 0,01$), ІР ($p < 0,001$), $\Delta\%$ діаметра ПА ($p < 0,001$)) і ЕНВД (діаметр ПА після проби з НГ ($p < 0,01$), ІР ($p < 0,001$), $\Delta\%$ діаметра ПА ($p < 0,001$)), та відмічено зниження рівня ТАМХ після проби з НГ ($p < 0,05$) впродовж 3 місяців лікування хворих на БА на тлі ІХС.

Таким чином, включення піоглітазону в курс стандартної терапії через 3 місяці сприяє більш ефективному покращенню гемодинаміки та функціонального стану ендотелію у хворих на БА на тлі ІХС.

Дослідження динаміки показника запального спектру показало (рис. 4.1), що в групі порівняння стандартна терапія через 3 місяці викликала достовірне зниження рівня показника СЗ вч-СРБ в 5,25 рази ($p < 0,001$). В основній групі, включення піоглітазону до стандартної терапії, через 3 місяці аналогічно викликала достовірне зниження показника СЗ вч-СРБ в 3,1 рази ($p < 0,001$).

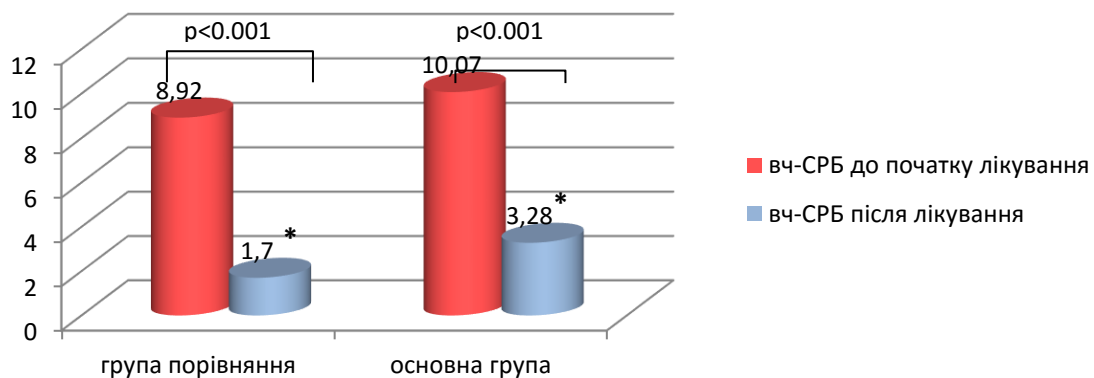


Рис. 4.1. Динаміка запального маркера вч-СРБ у крові хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної хвороби серця групи порівняння та основної групи після 3 місяців терапії

За даними загальноклінічного та біохімічного аналізу крові хворих на БА на тлі ІХС встановлено (табл. 4.7), що в основній групі прийом піоглітазону на фоні стандартної терапії впродовж 3 місяців сприяв вірогідному зниженню рівня ЗХС до $(4,9 \pm 0,1)$ ммоль/л, проти $(5,4 \pm 0,2)$ ммоль/л на початковому етапі ($p < 0,02$). В цілому, в динаміці в основній групі включення піоглітазону до стандартної терапії,

Таблиця 4.7

Динаміка показників лабораторного обстеження хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної хвороби серця після лікування впродовж 3 місяців

Показник	Група порівняння, М ± m, (n=25)			Основна група, М ± m, (n=25)			p ₃ , p ₄
	До лікування	Після лікування	p ₁	До лікування	Після лікування	p ₂	
Еритроцити, ×10 ¹² /л	4,15 ± 0,08	4,10 ± 0,06	> 0,05	4,22 ± 0,06	4,28 ± 0,07	> 0,05	p ₃ > 0,05; p ₄ > 0,05
Гемоглобін, г/л	129,60 ± 2,69	130,20 ± 1,88	> 0,05	133,32 ± 2,21	133,08 ± 2,25	> 0,05	p ₃ > 0,05; p ₄ > 0,05
Кольоровий показник	0,92 ± 0,01	0,93 ± 0,01	> 0,05	0,94 ± 0,01	0,94 ± 0,01	> 0,05	p ₃ > 0,05; p ₄ > 0,05
Лейкоцити, × 10 ⁹ /л	6,25 ± 0,30	6,32 ± 0,34	> 0,05	6,53 ± 0,35	6,14 ± 0,34	> 0,05	p ₃ > 0,05; p ₄ > 0,05
ШОЕ, мм/год	13,12 ± 1,74	10,96 ± 0,32	> 0,05	12,12 ± 1,50	10,36 ± 1,36	> 0,05	p ₃ > 0,05; p ₄ > 0,05
Еозинофіли, %	2,08 ± 0,33	1,84 ± 0,32	> 0,05	2,20 ± 0,37	2,2 ± 0,27	> 0,05	p ₃ > 0,05; p ₄ > 0,05
Базофіли, %	0,24 ± 0,13	0,12 ± 0,06	> 0,05	0,24 ± 0,10	0,32 ± 0,11	> 0,05	p ₃ > 0,05; p ₄ > 0,05
Паличкоядерні, %	2,96 ± 0,44	3,12 ± 0,48	> 0,05	3,36 ± 0,42	2,68 ± 0,29	> 0,05	p ₃ > 0,05; p ₄ > 0,05
Сегментоядерні, %	57,76 ± 1,90	57,40 ± 1,27	> 0,05	57,04 ± 1,78	56,88 ± 1,57	> 0,05	p ₃ > 0,05; p ₄ > 0,05
Лімфоцити, %	29,28 ± 1,58	30,76 ± 1,36	> 0,05	31,32 ± 1,58	31,12 ± 1,46	> 0,05	p ₃ > 0,05; p ₄ > 0,05
Моноцити, %	7,32 ± 0,60	7,08 ± 0,54	> 0,05	6,0 ± 0,46	6,84 ± 0,58	> 0,05	p ₃ > 0,05; p ₄ > 0,05
Глюкоза крові, ммоль/л	4,45 ± 0,13	4,44 ± 0,12	> 0,05	4,7 ± 0,16	4,63 ± 0,09	> 0,05	p ₃ > 0,05; p ₄ > 0,05
Білірубін: загальний, мкмоль/л прямий непрямий	12,48 ± 1,11	11,00 ± 0,71	> 0,05	13,42 ± 1,23	11,48 ± 0,78	> 0,05	p ₃ > 0,05; p ₄ > 0,05
	3,64 ± 0,41	3,12 ± 0,21	> 0,05	3,9 ± 0,40	3,24 ± 0,19	> 0,05	p ₃ > 0,05; p ₄ > 0,05
	8,84 ± 0,73	7,88 ± 0,52	> 0,05	9,52 ± 0,85	8,24 ± 0,61	> 0,05	p ₃ > 0,05; p ₄ > 0,05
АлТ, од/л	25,44 ± 5,29	22,52 ± 4,73	> 0,05	22,12 ± 2,96	23,08 ± 2,91	> 0,05	p ₃ > 0,05; p ₄ > 0,05
АсТ, од/л	24,48 ± 4,28	22,72 ± 4,42	> 0,05	20,92 ± 1,92	20,68 ± 2,16	> 0,05	p ₃ > 0,05; p ₄ > 0,05
Тимолова проба, од	1,72 ± 0,08	1,93 ± 0,13	> 0,05	1,90 ± 0,11	1,79 ± 0,13	> 0,05	p ₃ > 0,05; p ₄ > 0,05
Загальний білок, г/л	72,72 ± 1,23	73,08 ± 0,77	> 0,05	72,80 ± 1,00	72,36 ± 0,71	> 0,05	p ₃ > 0,05; p ₄ > 0,05
Холестерин, ммоль/л	5,37 ± 0,17	5,45 ± 0,19	> 0,05	5,37 ± 0,16	4,87 ± 0,11	< 0,02	p ₃ > 0,05; p ₄ < 0,02
Тригліцериди, ммоль/л	1,26 ± 0,09	1,38 ± 0,12	> 0,05	1,37 ± 0,12	1,15 ± 0,09	> 0,05	p ₃ > 0,05; p ₄ > 0,05
Сечовина, ммоль/л	5,46 ± 0,25	7,15 ± 1,68	> 0,05	4,98 ± 0,27	4,86 ± 0,23	> 0,05	p ₃ > 0,05; p ₄ > 0,05
Креатинін, мкмоль/л	80,48 ± 2,79	80,68 ± 4,32	> 0,05	80,32 ± 3,00	78,56 ± 2,52	> 0,05	p ₃ > 0,05; p ₄ > 0,05
Залишковий азот, ммоль/л	25,88 ± 0,76	25,60 ± 0,6	> 0,05	24,40 ± 0,82	24,16 ± 0,69	> 0,05	p ₃ > 0,05; p ₄ > 0,05

Примітки: статистично достовірна різниця у порівнянні показників:

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

Включення піоглітазону в курс стандартної терапії основної групи через 6 місяців викликало достовірне зниження ЧДР в 1,0 рази ($p < 0,01$), підвищення ОФВ₁ в 0,9 рази ($p < 0,01$) і ОФВ₁ / ФЖЕЛ в 0,9 рази ($p < 0,05$), а також зниження рівнів САТ в 1,1 рази ($p < 0,001$), ДАТ в 1,1 рази ($p < 0,001$) і зменшення частоти АГ 1 ступеня ($p < 0,05$) за рахунок підвищення частоти нормального рівня АТ ($p < 0,05$) у хворих на БА на тлі ІХС.

В динаміці виявлено, що включення піоглітазону до стандартної терапії основної групи, на відміну від групи порівняння, через 6 місяців сприяє більш ефективному зниженню рівня САТ в 1,1 рази ($p < 0,001$) і ДАТ в 1,1 рази ($p < 0,001$), частоти показників гіпертрофії ЛШ ($p < 0,05$) і АГ 1 ступеня ($p < 0,05$) у хворих на БА на тлі ІХС.

Таким чином, прийом стандартної терапії впродовж 6 місяців сприяє покращенню функціонального стану легень за рахунок зменшення обструкції дихальних шляхів. Включення піоглітазону до курсу стандартної терапії сприяє покращенню показників ФЗД за рахунок достовірного підвищення рівня ОФВ₁ та ОФВ₁/ФЖЕЛ, зниження рівня ЧДР, САТ та ДАТ, зменшенню ступеню АГ.

Аналіз динаміки показників ВЕМ та тесту 6-хвилинної ходьби показав (табл. 4.9, рис 4.2), що в групі порівняння прийом стандартної терапії через 6 місяців сприяв покращенню показників тесту 6-хвилинної ходьби за рахунок збільшення пройденої дистанції в 0,9 рази ($p < 0,05$), зниження ступеня задишки в 1,1 рази ($p < 0,05$) і ЧДР в 1,0 рази до і після навантаження ($p < 0,05$).

У пацієнтів основної групи прийом піоглітазону у складі стандартної терапії через 6 місяців сприяв зниженню ФК стенокардії за рахунок достовірного зниження показників частоти II ФК стенокардії ($p < 0,05$) із достовірним підвищенням показників частоти I ФК стенокардії ($p < 0,05$), підвищення порогової потужності виконаного навантаження ($p < 0,05$).

Таблиця 4.8

Динаміка клінічних показників хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної хвороби серця
після лікування впродовж 6 місяців

Показник	Група порівняння, абс.(%), М ±m,(n=25)			Основна група, абс.(%), М ±m, (n=25)			p ₃ , p ₄
	До лікування	Після лікування	p ₁	До лікування	Після лікування	p ₂	
Вага, кг	83,2 ± 3,7	82,8 ± 3,7	> 0,05	84,8 ± 3,6	84,6 ± 3,7	> 0,05	p ₃ > 0,05, p ₄ > 0,05
Індекс маси тіла, кг/м ²	30,1 ± 1,4	30,1 ± 1,4	> 0,05	30,2 ± 1,3	30,2 ± 1,3	> 0,05	p ₃ > 0,05, p ₄ > 0,05
Нормальна маса тіла	8 (32 %)	8 (32 %)	> 0,05	7 (28 %)	8 (32 %)	> 0,05	p ₃ > 0,05, p ₄ > 0,05
Надлишкова маса тіла	6 (24 %)	7 (28 %)	> 0,05	7 (28 %)	6 (24 %)	> 0,05	p ₃ > 0,05, p ₄ > 0,05
Ожиріння:							
1 ступеню	7 (28 %)	5 (20 %)	> 0,05	7 (28 %)	8 (32 %)	> 0,05	p ₃ > 0,05, p ₄ > 0,05
2 ступеню	2 (8 %)	2 (8 %)	> 0,05	3 (12 %)	2 (8 %)	> 0,05	p ₃ > 0,05, p ₄ > 0,05
3 ступеню	2 (8 %)	3 (12 %)	> 0,05	1 (4 %)	1 (4 %)	> 0,05	p ₃ > 0,05, p ₄ > 0,05
Частота дихальних рухів, за хв.	17,4 ± 0,3	16,9 ± 0,3	< 0,01	17,2 ± 0,2	16,5 ± 0,1	< 0,01	p ₃ > 0,05, p ₄ > 0,05
ОФВ ₁ , %	69,0 ± 4,6	74,4 ± 3,1	< 0,05	72,9 ± 4,4	79,4 ± 3,6	< 0,01	p ₃ > 0,05, p ₄ > 0,05
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	77,6 ± 2,7	82,0 ± 3,1	< 0,05	82,6 ± 3,5	87,9 ± 3,8	< 0,05	p ₃ > 0,05, p ₄ > 0,05
Бронходилатаційний тест, %	20,2 ± 2,1	20,5 ± 2,0	> 0,05	17,3 ± 2,0	16,4 ± 1,6	> 0,05	p ₃ > 0,05, p ₄ > 0,05
Бронходилатаційний тест, мл	357,2 ± 39,7	362,3 ± 38,4	> 0,05	347,4 ± 37,0	342,8 ± 30,7	> 0,05	p ₃ > 0,05, p ₄ > 0,05
Систолічний артеріальний тиск, мм рт ст	134,0 ± 2,9	132,2 ± 1,3	> 0,05	132,0 ± 1,5	125,6 ± 1,3	< 0,001	p ₃ > 0,05, p ₄ < 0,001
Діастолічний артеріальний тиск, мм рт ст	85,4 ± 1,7	83,8 ± 0,9	> 0,05	84,2 ± 0,8	79,2 ± 0,7	< 0,001	p ₃ > 0,05, p ₄ < 0,001
Частота серцевих скорочень, уд/хв.	71,5 ± 2,2	69,8 ± 1,9	> 0,05	72,8 ± 2,3	70,8 ± 2,5	> 0,05	p ₃ > 0,05, p ₄ > 0,05
Зміни на ЕКГ:							
Екстрасистолія	0	0	-	1 (4 %)	1 (4 %)	> 0,05	p ₃ > 0,05, p ₄ > 0,05
Гіпертрофія ЛЖ	14 (56 %)	16 (64 %)	> 0,05	9 (36 %)	9 (36 %)	> 0,05	p ₃ > 0,05, p ₄ < 0,05
Гіпертрофія ПЖ	1 (4 %)	2 (8 %)	> 0,05	1 (4 %)	1 (4 %)	> 0,05	p ₃ > 0,05, p ₄ > 0,05
Нормальний АТ	5 (20 %)	4 (16 %)	> 0,05	6 (24 %)	13 (52 %)	< 0,05	p ₃ > 0,05, p ₄ < 0,01
Високий нормальний АТ	11 (44 %)	15 (60 %)	> 0,05	13 (52 %)	12 (48 %)	> 0,05	p ₃ > 0,05, p ₄ > 0,05
Артеріальна гіпертензія:							
1 ступеню	8 (32 %)	6 (24 %)	> 0,05	6 (24 %)	0	< 0,05	p ₃ > 0,05, p ₄ < 0,05
2 ступеню	0	0	-	0	0	-	p ₃ -, p ₄ -
3 ступеню	1 (4 %)	0	> 0,05	0	0	-	p ₃ > 0,05, p ₄ -

Примітки: статистично достовірна різниця у порівнянні показників:

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

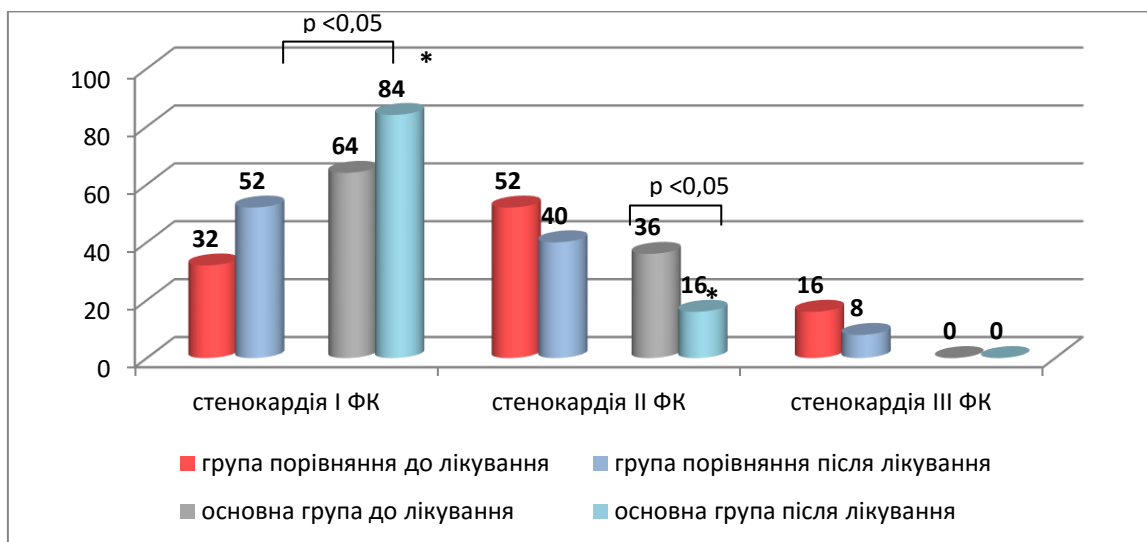


Рис. 4.2. Динаміка показників функціонального класу (ФК) стенокардії за даними велоергометрії хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної хвороби серця групи порівняння та основної групи через 6 місяців терапії

За даними тесту 6-хвилинної ходьби у хворих на БА на тлі ІХС основної групи, які приймали піоглітазон в курсі стандартної терапії через 6 місяців відмічалось вірогідне збільшення пройденої відстані в 1,1 рази ($p < 0,0001$), зниження ступеня задишки в 1,9 рази ($p < 0,0001$), ЧДР в 1,1 рази ($p < 0,0001$) і ЧСС в 1,1 рази до і після навантаження ($p < 0,001$), що загалом сприяло підвищенню толерантності до фізичного навантаження.

В динаміці, включення піоглітазону в курс стандартної терапії основної групи, на відміну від групи порівняння, через 6 місяців більш виражено сприяло зниженню ФК стенокардії, збільшенню пройденої дистанції в 0,8 рази ($p < 0,05$), зниженню ступеня задишки в 1,6 рази ($p < 0,05$), ЧДР в 1,6 рази ($p < 0,05$) у хворих на БА на тлі ІХС, покращуючи толерантність до фізичного навантаження.

Аналіз динаміки скарг, які пред'являли пацієнти у ході дослідження в групі порівняння та в основній групі через 6 місяців лікування представлений у табл. 4.10-4.11. Відзначено, що в процесі лікування пацієнти обох груп стали пред'являти достовірно менше скарг. Так, пацієнти групи порівняння через 6 місяців прийому стандартної терапії вірогідно менше скаржилися на стан бронхо-легеневої системи за показниками частоти нападів БА та застосування сальбутамолу (6 разів і більше; $p <$

0,05) за рахунок зменшення їх кількості до 4 – 5 або 2 – 3 разів за тиждень ($p < 0,05$; $p < 0,05$); скорочення їх частоти до 3 – 4 разів вночі за місяць ($p < 0,05$), скоротилася частота прийому швидкопомічного препарату сальбутамолу до 0 – 1 разів ($p < 0,05$).

Аналогічно, у пацієнтів даної групи знизилася частота скарг на стан серцево-судинної системи: зменшилась частота вираженої суб'єктивної оцінки болю за рахунок збільшення сприйняття її як помірної ($p < 0,05$; $p < 0,05$, відповідно), скоротилася тривалість больового нападу від 7 – 10 хв. до 3 – 5 хв. ($p < 0,05$; $p < 0,01$, відповідно) і частота ангінозних нападів з 4 – 5 до 0 – 1 або 1 – 2 разів ($p < 0,05$; $p < 0,05$; $p < 0,05$, відповідно), зменшилася кількість таблеток нітрогліцерину для купірування нападів з 3 – 4 до 1 – 2 шт. ($p < 0,05$; $p < 0,01$, відповідно).

Включення піоглітазону у курс стандартної терапії основної групи через 6 місяців призвело до зменшення кількості скарг пацієнтів: скоротилася частота нападів БА та прийому сальбутамолу в тиждень в максимальних кількостях (6 і більше разів) до 8 % проти 44 % ($p < 0,01$) та збільшилась кількість пацієнтів з частотою нападів БА 0 – 1 за день до 64 % проти 40 % ($p < 0,05$), зменшилася частота нічних нападів в максимальних кількостях (7 і більше) до 8 % проти 32 % ($p < 0,05$), скоротився прийом сальбутамолу до 0 – 1 раз в день у 84 % пацієнтів проти 56 % ($p < 0,05$).

Подібно, у пацієнтів, що приймали піоглітазон впродовж 6 місяців знизилася кількість скарг з боку серцево-судинної системи за рахунок зменшення тривалості больового нападу в серці протягом 5 – 7 хвилин до 12 % проти 60 % пацієнтів ($p < 0,01$) і до 3 – 5 хвилин у 88 % проти 20 % пацієнтів ($p < 0,01$), частота ангінозних нападів з кількістю 2 – 3 рази на день скоротилася до 12 % проти 48 % пацієнтів ($p < 0,01$) і з кількістю 0 – 1 в день зросла до 60 % пацієнтів проти 0 ($p < 0,05$), збільшилась кількість пацієнтів, які оцінювали біль в серці, як помірний до 100 % проти 64 % ($p < 0,05$) за рахунок зменшення кількості пацієнтів з вираженим болем в серці ($p < 0,05$), збільшилася кількість пацієнтів, які скоротили прийом

Таблиця 4.9

Динаміка показників велоергометрії та тесту 6-хвилинної ходьби хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної хвороби
серця після лікування впродовж 6 місяців

Показник	Група порівняння, М $\pm$ m, (n=25)			Основна група, М $\pm$ m, (n=25)			p ₃ , p ₄
	До лікування	Після лікування	p ₁	До лікування	Після лікування	p ₂	
Навантаження, Вт	100,0 $\pm$ 5,0	109,0 $\pm$ 4,2	> 0,05	107,0 $\pm$ 4,8	120,0 $\pm$ 2,5	< 0,05	p ₃ > 0,05, p ₄ < 0,05
Пройдена дистанція, м	369,3 $\pm$ 17,6	398,8 $\pm$ 20,4	< 0,05	430,7 $\pm$ 19,2	472,0 $\pm$ 18,8	< 0,0001	p ₃ < 0,05, p ₄ < 0,05
Належна дистанція, м	520,3 $\pm$ 15,2	520,3 $\pm$ 15,1	> 0,05	542,6 $\pm$ 16,8	542,3 $\pm$ 16,5	> 0,05	p ₃ > 0,05, p ₄ > 0,05
% пройденої дистанції від належної	71,1 $\pm$ 2,8	76,3 $\pm$ 2,9	< 0,05	79,1 $\pm$ 2,0	86,8 $\pm$ 1,7	< 0,0001	p ₃ < 0,05, p ₄ < 0,01
Ступінь задишки до навантаження, бали	1,7 $\pm$ 0,2	1,4 $\pm$ 0,2	< 0,05	1,8 $\pm$ 0,2	0,8 $\pm$ 0,2	< 0,0001	p ₃ > 0,5, p ₄ < 0,05
Частота дихальних рухів до навантаження	17,2 $\pm$ 0,3	16,9 $\pm$ 0,3	< 0,05	17,3 $\pm$ 0,2	16,6 $\pm$ 0,1	< 0,0001	p ₃ > 0,5, p ₄ > 0,05
Частота серцевих скорочень до навантаження	70,9 $\pm$ 1,5	69,4 $\pm$ 1,2	> 0,05	74,2 $\pm$ 1,9	68,7 $\pm$ 1,3	< 0,001	p ₃ > 0,05, p ₄ > 0,05
Ступінь задишки після навантаження, бали	2,7 $\pm$ 0,2	2,4 $\pm$ 0,2	< 0,05	2,9 $\pm$ 0,2	1,5 $\pm$ 0,2	< 0,0001	p ₃ > 0,5, p ₄ < 0,05
Частота дихальних рухів після навантаження	19,7 $\pm$ 0,3	19,2 $\pm$ 0,3	< 0,05	19,6 $\pm$ 0,2	18,3 $\pm$ 0,2	< 0,0001	p ₃ > 0,5, p ₄ < 0,05
Частота серцевих скорочень після навантаження	82,5 $\pm$ 1,6	80,6 $\pm$ 1,0	> 0,05	86,1 $\pm$ 1,9	79,3 $\pm$ 1,3	< 0,0001	p ₃ > 0,05, p ₄ > 0,05

Примітки: статистично достовірна різниця у порівнянні показників:

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

Таблиця 4.10

Аналіз скарг хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної хвороби серця після лікування впродовж 6 місяців

Показник		Група порівняння, абс.(%), (n=25)			Основна група, абс.(%), (n=25)			p ₃ , p ₄
		До лікування	Після лікування	p ₁	До лікування	Після лікування	p ₂	
Частота нападів бронхіальної астми і застосування сальбутамолу за тиждень	0 -1	10 (40 %)	8 (32 %)	> 0,05	10 (40 %)	16 (64 %)	< 0,05	p ₃ > 0,05, p ₄ < 0,05
	2 -3	0	4 (16 %)	< 0,05	3 (12 %)	5 (20 %)	> 0,05	p ₃ > 0,05, p ₄ > 0,05
	4 -5	0	4 (16 %)	< 0,05	1 (4 %)	2 (8 %)	> 0,05	p ₃ > 0,05, p ₄ > 0,05
	6 і більше	15 (60 %)	9 (36 %)	< 0,05	11 (44 %)	2 (8 %)	< 0,01	p ₃ > 0,05, p ₄ < 0,01
Частота нападів бронхіальної астми і застосування сальбутамолу вночі за місяць	1 - 2	12 (48 %)	12 (48 %)	> 0,05	14 (56 %)	18 (72 %)	> 0,05	p ₃ > 0,05, p ₄ < 0,05
	3 - 4	0	5 (20 %)	< 0,05	1 (4 %)	4 (16 %)	> 0,05	p ₃ > 0,05, p ₄ > 0,05
	5 - 6	5 (20 %)	2 (8 %)	> 0,05	2 (8 %)	1 (4 %)	> 0,05	p ₃ > 0,05, p ₄ > 0,05
	7 і більше	8 (32 %)	6 (24 %)	> 0,05	8 (32 %)	2 (8 %)	< 0,05	p ₃ > 0,05, p ₄ > 0,05
Частота застосування сальбутамолу в день	0 - 1	10 (40 %)	16 (64 %)	< 0,05	14 (56 %)	21 (84 %)	< 0,05	p ₃ > 0,05, p ₄ < 0,05
	2 - 3	8 (32 %)	5 (20 %)	> 0,05	4 (16 %)	3 (12 %)	> 0,05	p ₃ > 0,05, p ₄ > 0,05
	4 - 5	4 (16 %)	3 (12 %)	> 0,05	6 (24 %)	0	< 0,05	p ₃ > 0,05, p ₄ > 0,05

Примітки: статистично достовірна різниця у порівнянні показників:

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

Таблиця 4.11

Аналіз скарг хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної хвороби серця після лікування впродовж 6 місяців

Показник		Група порівняння, абс.(%) (n=25)			Основна група, абс.(%) (n=25)			p ₃ , p ₄
		До лікування	Після лікування	p ₁	До лікування	Після лікування	p ₂	
Суб'єктивна оцінка болю в серці	помірний	18 (72 %)	23 (92 %)	< 0,05	16 (64 %)	25 (100 %)	< 0,05	p ₃ > 0,05, p ₄ > 0,05
	виражений	7 (28 %)	2 (8 %)	< 0,05	9 (36 %)	0	< 0,05	p ₃ > 0,05, p ₄ > 0,05
Тривалість болювого нападу, хвилини	3 - 5	7 (28 %)	16 (64 %)	< 0,01	5 (20 %)	22 (88 %)	< 0,01	p ₃ > 0,05, p ₄ < 0,05
	5 - 7	14 (56 %)	9 (36 %)	> 0,05	15 (60 %)	3 (12 %)	< 0,01	p ₃ > 0,05, p ₄ < 0,05
	7 - 10	4 (16 %)	0	< 0,05	5 (20 %)	0	< 0,05	p ₃ > 0,05, -
Частота ангінозних нападів в день	0 - 1	0	5 (20 %)	< 0,05	0	15 (60 %)	< 0,05	p ₃ -, p ₄ < 0,01
	1 - 2	6 (24 %)	13 (52 %)	< 0,05	8 (32 %)	7 (28 %)	> 0,05	p ₃ > 0,05, p ₄ < 0,05
	2 - 3	10 (40 %)	5 (20 %)	> 0,05	12 (48 %)	3 (12 %)	< 0,01	p ₃ > 0,05, p ₄ > 0,05
	3 - 4	5 (20 %)	2 (8 %)	> 0,05	5 (20 %)	0	< 0,05	p ₃ > 0,05, p ₄ > 0,05
	4 - 5	4 (16 %)	0	< 0,05	0	0	-	p ₃ < 0,05, -
Кількість таблеток нітрогліцерину за добу	1 - 2	6 (24 %)	18 (72 %)	< 0,01	9 (36 %)	23 (92 %)	< 0,01	p ₃ > 0,05, p ₄ < 0,05
	2 - 3	10 (40 %)	6 (24 %)	> 0,05	12 (48 %)	2 (8 %)	< 0,01	p ₃ > 0,05, p ₄ > 0,05
	3 - 4	6 (24 %)	1 (4 %)	< 0,05	4 (16 %)	0	< 0,05	p ₃ > 0,05, p ₄ > 0,05
	4 - 5	3 (12 %)	0	> 0,05	0	0	-	p ₃ > 0,05, -

Примітки: статистично достовірна різниця у порівнянні показників:

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

нітрогліцерину до 1 – 2 таблеток – 92 % проти 36 % пацієнтів ($p < 0,01$) за рахунок зменшення кількості пацієнтів, які приймали нітрогліцерин 2 – 3 або 3 – 4 таблетки за добу ($p < 0,01$; $p < 0,05$, відповідно).

В динаміці включення піоглітазону у курс стандартної терапії основної групи, на відміну від групи порівняння, через 6 місяців сприяло покращенню самопочуття пацієнтів за рахунок зменшення скарг на частоту нападів БА та прийому сальбутамолу за тиждень ($p < 0,05$), вночі за місяць ($p < 0,05$), частоту застосування сальбутамолу ($p < 0,05$), скорочення тривалості ангінозного нападу, а також зменшення кількості таблеток нітрогліцерину для купірування болю.

Оцінка показників ЯЖ за допомогою загального опитувальника EQ-5D та респіраторного опитувальника SGRQ представлена в таблиці 4.12. Тестом EQ-5D виявлено, що в групі порівняння, в результаті прийому стандартної терапії через 6 місяців пацієнтів продовжували турбувати незначні проблеми з рухливістю 44 % осіб ($p < 0,05$); проблеми з больовими відчуттями або дискомфортом відчували 40 % пацієнтів ($p < 0,01$); тривожність або депресію відмічали 40 % пацієнтів ($p < 0,05$). Разом з тим, у 12 % хворих на БА на тлі з ІХС в ході прийому стандартної терапії відзначена поява больових відчуттів, що створюють пацієнтам значні проблеми ($p < 0,05$).

Продемонстровано, що включення до лікування піоглітазону, в основній групі, значно знижує прояви симптомів і покращує ЯЖ пацієнтами. Так, показники опитування EQ-5D свідчать, що на тлі прийому піоглітазону незначні проблеми з рухливістю відчували лише 20 % пацієнтів ($p < 0,01$), можливістю самообслуговування – 8 % пацієнтів ($p < 0,01$), звичної діяльності в повсякденному житті – 16 % пацієнтів, больові відчуття або дискомфорт – 12 % ($p < 0,01$), тривожність або депресію – 16 % пацієнтів ($p < 0,01$).

Аналіз відповідей респондентів на опитувальник SGRQ показав, що у групі порівняння прийом стандартної терапії через 6 місяців сприяє поліпшенню стану здоров'я, що обумовлено підвищенням активності і можливістю посилити фізичне навантаження в повсякденній життєдіяльності ($p < 0,05$).

Таблиця 4.12

Динаміка показників якості життя за опитувальниками EQ-5D та SGRQ хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної хвороби серця після лікування впродовж 6 місяців

Показник	Група порівняння, абс.(%), М ±m, (n=25)			Основна група, абс.(%), М ±m, (n=25)			p ₃ , p ₄
	До лікування	Після лікування	p ₁	До лікування	Після лікування	p ₂	
Опитувальник EQ-5D							
Шкала 1 – 100	67,0 ± 3,4	72,2 ± 3,2	> 0,05	64,9 ± 3,6	81,4 ± 3,0	< 0,0001	p ₃ > 0,5, p ₄ < 0,05
Рухливість							
відсутність проблеми	8 (32 %)	14 (56 %)	< 0,05	5 (20 %)	20 (80 %)	< 0,01	p ₃ > 0,05, p ₄ < 0,05
незначна проблема	17 (68 %)	11 (44 %)	< 0,05	20 (80 %)	5 (20 %)	< 0,01	p ₃ > 0,05, p ₄ < 0,05
значна проблема	0	0	-	0	0	-	-
Самообслуговування							
відсутність проблеми	19 (76 %)	20 (80 %)	> 0,5	15 (60 %)	23 (92 %)	< 0,01	p ₃ > 0,05, p ₄ > 0,05
незначна проблема	6 (24 %)	5 (20 %)	> 0,5	10 (40 %)	2 (8 %)	< 0,01	p ₃ > 0,05, p ₄ > 0,05
значна проблема	0	0	-	0	0	-	-
Активність у повсякденному житті							
відсутність проблеми	10 (40 %)	15 (60 %)	> 0,05	8 (32 %)	21 (84 %)	< 0,01	p ₃ > 0,05, p ₄ < 0,05
незначна проблема	14 (56 %)	10 (40 %)	> 0,05	17 (68 %)	4 (16 %)	< 0,01	p ₃ > 0,05, p ₄ < 0,05
значна проблема	1 (4 %)	0	> 0,05	0	0	-	p ₃ > 0,05
Біль або дискомфорт							
відсутність проблеми	4 (16 %)	12 (48 %)	< 0,01	4 (16 %)	22 (88 %)	< 0,01	p ₃ > 0,05, p ₄ < 0,01
незначна проблема	21 (84 %)	10 (40 %)	< 0,01	21 (84 %)	3 (12 %)	< 0,01	p ₃ > 0,05, p ₄ < 0,01
значна проблема	0	3 (12 %)	0,12	0	0	-	p ₄ > 0,05
Тривога або депресія							
відсутність проблеми	8 (32 %)	15 (60 %)	< 0,05	9 (36 %)	21 (84 %)	< 0,01	p ₃ > 0,05, p ₄ < 0,05
незначна проблема	16 (64 %)	10 (40 %)	< 0,05	16 (64 %)	4 (16 %)	< 0,01	p ₃ > 0,05, p ₄ < 0,05
значна проблема	1 (4 %)	0	> 0,05	0	0	-	p ₃ > 0,05
Опитувальник SGRQ							
Симптоми	45,6 ± 4,7	40,0 ± 3,3	>0,05	51,3 ± 4,0	28,2 ±3,3	< 0,0001	p ₃ > 0,05, p ₄ < 0,05
Активність	49,7 ± 3,9	39,9 ± 4,1	<0,05	45,3 ± 4,2	28,4 ± 3,7	< 0,0001	p ₃ > 0,05, p ₄ < 0,05
Вплив	43,3 ± 5,2	33,2 ± 3,9	>0,05	37,6 ± 4,5	20,4 ± 3,4	< 0,0001	p ₃ > 0,05, p ₄ < 0,05
Загалом	45,6 ± 4,2	36,4 ± 3,5	>0,05	42,2 ± 4,1	23,3 ± 3,0	< 0,0001	p ₃ > 0,05 , p ₄ < 0,05

Примітки: статистично достовірна різниця у порівнянні показників:

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

Більш значуще поліпшення ЯЖ відзначали пацієнти основної групи, яким до складу стандартної терапії включено прийом піоглітазону впродовж 6 місяців. Виявлено, що пацієнти основної групи відчували зниження ступеню виразності респіраторних симптомів ($p < 0,0001$), підвищення фізичної активності в повсякденному житті ($p < 0,0001$) і можливості соціальної реалізації, зниження впливу психологічної напруги і дистресу ($p < 0,0001$). В цілому, пацієнти основної групи в ході 6-ти місячного спостереження більш високо оцінили власну ЯЖ в порівнянні з пацієнтами групи порівняння за всіма досліджуваними показниками ($p < 0,05$).

Отже, результати нашого дослідження показали, що терапія піоглітазоном протягом 6 місяців у хворих на БА на тлі з ІХС сприяє більш ефективному поліпшенню клінічного перебігу захворювання, викликаючи зменшення ступеня бронхіальної обструкції, ФК стенокардії, підвищення контролю над захворюванням, толерантності до фізичного навантаження і рівня ЯЖ.

Аналіз показників функціональної активності ендотелію показав (табл. 4.13), що у групі порівняння прийом стандартної терапії через 6 місяців сприяє покращенню показників ЕЗВД (зростання на 10 % рівня ТАМХ після проби з РГ ($p < 0,05$), ІР ($p < 0,05$) та $\Delta\%$ діаметра ПА ($p < 0,05$)) та ЕНВД (зростання рівня ТАМХ до проби ($p < 0,01$), ІР ($p < 0,05$) та $\Delta\%$ діаметра ПА ($p < 0,05$)) у хворих на БА на тлі ІХС.

При включенні піоглітазону у курс стандартної терапії основної групи через 6 місяців виявлено більш виражене поліпшення функціональної активності ендотелію у хворих на БА на тлі ІХС. Зокрема, оцінка ЕЗВД показала достовірне збільшення діаметру ПА в середньому на 4 % ($p < 0,0001$), максимальної лінійної швидкості кровообігу в середньому на 40 % ($p < 0,0001$), підвищенню $\Delta\%$ діаметра ПА ($p < 0,0001$), досягав позитивних показників ІР ($p < 0,0001$); а аналіз ЕНВД виявив достовірне збільшення діаметра ПА в середньому на 5 % ($p < 0,0001$) після проби з НГ, підвищення $\Delta\%$ діаметра ПА ($p < 0,0001$) і ІР ($p < 0,0001$).

Таблиця 4.13

**Динаміка показників функціональної активності ендотелію у хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної хвороби
серця після лікування впродовж 6 місяців**

Показник		Група порівняння, М ± m, (n=25)			Основна група, М ± m, (n=25)			p ₃ , p ₄
		До лікування	Після лікування	p ₁	До лікування	Після лікування	p ₂	
Ендотелій-залежна вазодилатація (проба з РГ)	Діаметр плечової артерії (ПА) до проби, мм	4,2 ± 0,1	4,2 ± 0,0	> 0,05	4,2 ± 0,1	4,2 ± 0,1	> 0,5	p ₃ > 0,5, p ₄ > 0,05
	Діаметр плечової артерії (ПА) після проби, мм	4,4 ± 0,1	4,4 ± 0,1	> 0,05	4,4 ± 0,1	4,6 ± 0,1	< 0,0001	p ₃ > 0,5, p ₄ < 0,05
	Максимальна лінійна швидкість кровообігу (ТАМХ) до проби, см/сек	6,3 ± 0,4	6,7 ± 0,4	> 0,05	6,0 ± 0,3	6,9 ± 0,3	> 0,5	p ₃ > 0,5, p ₄ > 0,5
	Максимальна лінійна швидкість кровообігу (ТАМХ) після проби, см/сек	6,0 ± 0,4	6,7 ± 0,4	< 0,05	5,8 ± 0,3	8,1 ± 0,3	< 0,0001	p ₃ > 0,5, p ₄ < 0,05
	Індекс реактивності (ІР)	1,0 ± 0,0	1,0 ± 0,0	< 0,05	1,0 ± 0,0	1,2 ± 0,0	< 0,0001	p ₃ > 0,5, p ₄ < 0,05
	Δ% діаметр ПА	3,1 ± 0,2	5,0 ± 0,3	< 0,05	3,5 ± 0,2	8,5 ± 0,2	< 0,0001	p ₃ < 0,5, p ₄ < 0,05
Ендотелій-незалежна вазодилатація (проба з НГ)	Діаметр плечової артерії (ПА) до проби, мм	4,3 ± 0,1	4,2 ± 0,0	> 0,05	4,2 ± 0,1	4,2 ± 0,1	> 0,05	p ₃ > 0,5, p ₄ > 0,05
	Діаметр плечової артерії (ПА) після проби, мм	4,7 ± 0,1	4,6 ± 0,1	> 0,05	4,7 ± 0,1	4,9 ± 0,1	< 0,0001	p ₃ > 0,5, p ₄ < 0,05
	Максимальна лінійна швидкість кровообігу (ТАМХ) до проби, см/сек	6,0 ± 0,4	6,7 ± 0,3	< 0,01	5,9 ± 0,3	7,0 ± 0,3	< 0,0001	p ₃ > 0,5, p ₄ > 0,5
	Максимальна лінійна швидкість кровообігу (ТАМХ) після проби, см/сек	6,2 ± 0,4	6,7 ± 0,4	> 0,05	6,2 ± 0,4	6,0 ± 0,3	> 0,05	p ₃ > 0,5, p ₄ > 0,05
	Індекс реактивності (ІР)	1,0 ± 0,0	1,0 ± 0,0	< 0,05	1,0 ± 0,0	1,2 ± 0,0	< 0,0001	p ₃ > 0,5, p ₄ < 0,05
	Δ% діаметр ПА	9,9 ± 0,2	10,3 ± 0,1	< 0,05	9,6 ± 0,3	14,9 ± 0,2	< 0,0001	p ₃ > 0,5, p ₄ < 0,05

Примітки: статистично достовірна різниця у порівнянні показників:

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

Відзначено, що в динаміці за 6 місяців прийом піоглітазону в курсі стандартної терапії основної групи, на відміну від групи порівняння, сприяє більш ефективному покращенню стану кровообігу за рахунок достовірного підвищення рівня показників ЕЗВД (діаметр ПА після проби з РГ ($p < 0,05$), ТАМХ після проби з РГ ($p < 0,05$), ІР ($p < 0,05$) і $\Delta\%$ діаметра ПА ($p < 0,05$)) і ЕНВД (діаметр ПА після проби з НГ ($p < 0,05$), ІР ($p < 0,05$), $\Delta\%$ діаметра ПА ($p < 0,05$)). Отже, включення піоглітазону в курс стандартної терапії через 6 місяців сприяє більш ефективному покращенню функціонального стану ендотелію у хворих на БА на тлі ІХС.

На наступному етапі дослідження вивчено динаміку зміни маркерів гострого запалення і адгезії, показників загальноклінічного та біохімічного аналізу крові хворих на БА на тлі ІХС в обох групах дослідження через 6 місяців терапії (табл. 4.14—4.16).

Аналіз показників запального спектру показав, що у групі порівняння прийом стандартної терапії через 6 місяців викликав вірогідне зниження рівня маркера СЗ вч-СРБ ($p < 0,0001$) і адгезії sVCAM-1 ($p < 0,0001$). Аналогічний ефект викликало включення піоглітазону в стандартну терапію через 6 місяців, що призвело до достовірного зниження показника СЗ вч-СРБ ($p < 0,0001$) і маркера адгезії sVCAM-1 ($p < 0,0001$). Відзначено, що в динаміці в основній групі включення піоглітазону у стандартну терапію, на відміну від групи порівняння, викликає більш ефективне зниження в 1,94 рази показника sVCAM-1 в динаміці через 6 місяців лікування ($p < 0,0001$).

Згідно з представленими даними у таблицях 4.15 - 4.16, показано, що у групі порівняння прийом стандартної терапії через 6 місяців викликав вірогідне підвищення концентрації глюкози ($p < 0,05$), але у межах нормальних значень у хворих на БА на тлі ІХС.

Включення піоглітазону в стандартну терапію основної групи через 6 місяців призвело до достовірного зниження кількості лейкоцитів ($p < 0,01$), ШОЕ ($p < 0,05$), ЗХС ($p < 0,001$), ТГ ($p < 0,001$), тимолової проби ($p < 0,02$).

Таблиця 4.14

Динаміка маркерів запалення та ендотеліальної дисфункції хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної хвороби серця після лікування впродовж 6 місяців

Показник	Група порівняння, $M \pm m$, (n=25)			Основна група, $M \pm m$, (n=25)			p_3, p_4
	До лікування	Після лікування	p_1	До лікування	Після лікування	p_2	
вч-СРБ, мг/л	$8,9 \pm 1,2$	$1,4 \pm 0,3$	$< 0,0001$	$10,1 \pm 1,3$	$1,0 \pm 0,3$	$< 0,0001$	$p_3 > 0,05$, $p_4 > 0,05$
sICAM-1, нг/мл	$418,6 \pm 25,4$	$423,6 \pm 39,6$	$> 0,05$	$319,1 \pm 23,0$	$384,8 \pm 27,9$	$0,0507$	$p_3 < 0,058$, $p_4 > 0,05$
sVCAM-1, нг/мл	$3273,6 \pm 133,7$	$2132,2 \pm 69,8$	$< 0,0001$	$1488,2 \pm 74,5$	$1098,7 \pm 60,3$	$< 0,0001$	$p_3 < 0,0001$, $p_4 < 0,0001$

Примітки: статистично достовірна різниця у порівнянні показників:

1. p_1 - до і після лікування в групі порівняння;
2. p_2 - порівняння до і після лікування в основній групі;
3. p_3 - порівняння між групами до лікування;
4. p_4 - порівняння між групами після лікування

Таблиця 4.15

Динаміка показників загального аналізу крові хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної хвороби серця після лікування впродовж 6 місяців

Показник	Група порівняння, $M \pm m$, (n=25)			Основна група, $M \pm m$, (n=25)			p_3, p_4
	До лікування	Після лікування	p_1	До лікування	Після лікування	p_2	
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	$4,2 \pm 0,1$	$4,2 \pm 0,1$	$> 0,05$	$4,2 \pm 0,1$	$4,2 \pm 0,1$	$> 0,05$	$p_3 > 0,05$, $p_4 > 0,05$
Гемоглобін, г/л	$129,6 \pm 2,7$	$131,5 \pm 2,2$	$> 0,05$	$133,3 \pm 2,2$	$131,2 \pm 2,8$	$> 0,05$	$p_3 > 0,05$, $p_4 > 0,05$
Кольоровий показник	$0,9 \pm 0,0$	$0,9 \pm 0,0$	$> 0,05$	$0,9 \pm 0,0$	$0,9 \pm 0,0$	$> 0,05$	$p_3 < 0,05$, $p_4 > 0,05$
Лейкоцити, $\times 10^9/л$	$6,3 \pm 0,3$	$6,3 \pm 0,3$	$> 0,05$	$6,5 \pm 0,4$	$5,6 \pm 0,3$	$< 0,01$	$p_3 > 0,05$, $p_4 > 0,05$
ШОЕ, мм/год	$13,1 \pm 1,7$	$14,0 \pm 2,0$	$> 0,05$	$12,1 \pm 1,5$	$8,6 \pm 1,2$	$< 0,05$	$p_3 > 0,05$, $p_4 < 0,05$
Еозинофіли, %	$2,1 \pm 0,3$	$2,4 \pm 0,5$	$> 0,05$	$2,2 \pm 0,4$	$2,2 \pm 0,3$	$> 0,05$	$p_3 > 0,05$, $p_4 > 0,05$
Базофіли, %	$0,2 \pm 0,1$	$0,2 \pm 0,1$	$> 0,05$	$0,2 \pm 0,1$	$0,2 \pm 0,1$	$> 0,05$	$p_3 > 0,05$, $p_4 > 0,05$
Паличкоядерні, %	$3,0 \pm 0,4$	$3,1 \pm 0,3$	$> 0,05$	$3,4 \pm 0,4$	$2,6 \pm 0,2$	$> 0,05$	$p_3 > 0,05$, $p_4 > 0,05$
Сегментоядерні, %	$57,8 \pm 1,9$	$61,2 \pm 1,8$	$> 0,05$	$57,0 \pm 1,8$	$57,8 \pm 1,9$	$> 0,05$	$p_3 > 0,05$, $p_4 > 0,05$
Лімфоцити, %	$29,3 \pm 1,6$	$27,6 \pm 1,6$	$> 0,05$	$31,3 \pm 1,6$	$29,7 \pm 1,6$	$> 0,05$	$p_3 > 0,05$, $p_4 > 0,05$
Моноцити, %	$7,0 \pm 0,5$	$6,3 \pm 0,3$	$> 0,05$	$6,0 \pm 0,5$	$7,1 \pm 0,5$	$> 0,05$	$p_3 > 0,05$, $p_4 > 0,05$

Примітки: статистично достовірна різниця у порівнянні показників:

1. p_1 - до і після лікування в групі порівняння;
2. p_2 - порівняння до і після лікування в основній групі;
3. p_3 - порівняння між групами до лікування;
4. p_4 - порівняння між групами після лікування

В динаміці включення піоглітазону у курс стандартної терапії основної групи, на відміну від групи порівняння, через 6 місяців сприяло більш ефективному достовірному зниженню рівня ШОЕ ($p < 0,05$), і ЗХС ($p < 0,0001$) в крові хворих на БА на тлі ІХС.

Таблиця 4.16

Динаміка показників біохімічного аналізу крові хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної хвороби серця після лікування впродовж 6 місяців

Показник	Група порівняння, $M \pm m$, (n=25)			Основна група, $M \pm m$, (n=25)			p ₃ , p ₄
	До лікування	Після лікування	p ₁	До лікування	Після лікування	p ₂	
Глюкоза, ммоль/л	4,4 ± 0,1	4,7 ± 0,1	< 0,05	4,7 ± 0,2	4,4 ± 0,1	> 0,05	p ₃ < 0,05, p ₄ > 0,05
Холестерин, ммоль/л	5,4 ± 0,2	5,2 ± 0,1	> 0,5	5,4 ± 0,2	4,7 ± 0,1	< 0,001	p ₃ > 0,05, p ₄ < 0,0001
Тригліцериди, ммоль/л	1,3 ± 0,1	1,2 ± 0,1	> 0,5	1,4 ± 0,1	1,0 ± 0,1	< 0,001	p ₃ > 0,05, p ₄ > 0,05
Білірубін: загальний, мкмоль/л прямий непрямий	12,5 ± 1,1	12,0 ± 0,8	> 0,05	13,4 ± 1,2	12,6 ± 1,1	> 0,05	p ₃ > 0,05, p ₄ > 0,05
	3,6 ± 0,4	3,3 ± 0,2	> 0,05	3,9 ± 0,4	3,6 ± 0,4	> 0,05	p ₃ > 0,05, p ₄ > 0,05
	8,8 ± 0,7	8,7 ± 0,6	> 0,05	9,5 ± 0,9	8,8 ± 0,8	> 0,05	p ₃ > 0,05, p ₄ > 0,05
АлТ, ед/л	25,4 ± 5,3	23,6 ± 2,5	> 0,05	22,1 ± 3,0	19,4 ± 2,1	> 0,05	p ₃ > 0,05, p ₄ > 0,05
АсТ, ед/л	24,5 ± 4,3	22,0 ± 1,8	> 0,05	20,9 ± 1,9	20,1 ± 2,0	> 0,05	p ₃ > 0,05, p ₄ > 0,05
Загальний білок, г/л	72,7 ± 1,2	73,6 ± 0,9	> 0,05	72,8 ± 1,0	72,7 ± 0,7	> 0,05	p ₃ > 0,05, p ₄ > 0,05
Тимолова проба	1,7 ± 0,1	1,8 ± 0,1	> 0,05	1,9 ± 0,1	1,6 ± 0,1	< 0,02	p ₃ > 0,05, p ₄ > 0,05
Сечовина, ммоль/л	5,5 ± 0,3	5,5 ± 0,4	> 0,05	5,0 ± 0,3	5,1 ± 0,3	> 0,05	p ₃ > 0,05, p ₄ > 0,05
Креатинін, мкмоль/л	80,5 ± 2,8	83,1 ± 3,2	> 0,05	80,3 ± 3,0	83,5 ± 2,9	> 0,05	p ₃ > 0,05, p ₄ > 0,05
Залишковий азот, ммоль/л	25,9 ± 0,8	25,4 ± 1,2	> 0,05	24,4 ± 0,8	24,4 ± 0,8	> 0,05	p ₃ > 0,05, p ₄ > 0,05

Примітки: статистично достовірна різниця у порівнянні показників:

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

Отже, включення піоглітазону в курс стандартної терапії через 6 місяців більш ефективно забезпечує ендотеліопротекцію, пригнічення рівня маркерів запалення та дисліпідемії у хворих на БА на тлі ІХС.

Аналогічно, через 6 місяців лікування аналіз первинних кінцевих точок не виявив випадків госпіталізації з приводу загострення БА, загострення перебігу БА, що потребувало ін'єкційного введення ГКС, загальної і серцево-судинної смертності, серцево-судинних ускладнень (ІМ, гострого порушення мозкового кровообігу, нестабільної стенокардії, застійної СН), реваскуляризаційних втручань. Аналіз вторинних кінцевих точок на даному етапі довів клінічну ефективність і безпечність вживання піоглітазону на фоні стандартної терапії.

Таким чином, через 6 місяців пролонгованого курсу терапії нами виявлено, що прийом стандартної терапії не забезпечував у повній мірі контроль над захворюванням, належний рівень регуляції функціонального стану ендотелію, що не дозволяло цілком ефективно покращити ЯЖ пацієнтів. Включення в стандартну терапію піоглітазону впродовж 6 місяців більш ефективно покращувало клінічний перебіг, самопочуття та контроль над захворюванням за рахунок зменшення ступеня бронхіальної обструкції, ФК стенокардії, зниження рівня ЧДР, САТ та ДАТ, зменшення ступеня АГ, забезпечення ендотеліальної протекції, пригнічення запалення та гіперхолестеринемії, що цілком дозволило підвищити толерантність до фізичного навантаження і ЯЖ хворих на БА на тлі ІХС.

Нами відзначено, що в період усього дослідження через 3 та 6 місяців простежувалася добра переносимість терапії піоглітазону, не встановлено жодних проявів побічних ефектів або випадків припинення вживання препарату або відмови від прийому. Не зареєстровано в ході дослідження розвитку летальних наслідків унаслідок ІМ, інсульту, проведення реваскуляризаційних коронарних втручань чи госпіталізації внаслідок загострень БА, ГКС.

Отримані нами в ході дослідження дані переконливо свідчать, що прийом піоглітазону в комбінації зі стандартною терапією коротким або пролонгованим курсом є новою, патогенетично виправданою, ефективною схемою лікування хворих на БА на тлі з ІХС, яка дає можливість значно зменшити клінічні прояви, підвищити

толерантність до фізичного навантаження і ЯЖ пацієнтів, подолати розвиток ЕД та запальних процесів, встановити контроль над перебігом захворювання, не викликаючи негативних проявів і може бути рекомендована до застосування в клінічній практиці.

Наведені в цьому розділі дані опубліковані в таких працях:

1. Белан ОВ, Борzych 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.
2. 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.
3. 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.

РОЗДІЛ 5

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ВКЛЮЧЕННЯ В КОМПЛЕКСНУ ТЕРАПІЮ ПІОГЛІТАЗОНУ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ НА ТЛІ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ ЗАЛЕЖНО ВІД ПОЛІМОРФІЗМУ Pro12Ala ГЕНА PPAR- γ_2

У процесі подальшого дослідження була проаналізована залежність між терапевтичним ефектом прийому піоглітазону у складі стандартної терапії впродовж 6 місяців і наявністю поліморфізму Pro12Ala гена PPAR- γ_2 у пацієнтів з БА на тлі ІХС.

Кожна група дослідження залежно від генотипу Pro12Ala гена PPAR- γ_2 була розділена на дві підгрупи пацієнтів з БА на тлі ІХС – носіїв алелю Pro (генотип Pro/Pro) та носіїв алелю Ala (об'єднаний генотип Pro/Ala + Ala/Ala):

- до групи порівняння, пацієнти якої приймали стандартний комплекс терапії, 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, пацієнти якої приймали піоглітазон на фоні стандартної терапії, 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, що несуть алель Ala в гомо- і гетерозиготному стані були об'єднані в одну підгрупу з огляду на малу частоту зустрічаємості алеля Ala.

Вихідні показники кожної підгрупи на етапі рандомізації представлені у таблиці 5.1. В групу порівняння було включено пацієнтів, носіїв алелі Pro (Pro/Pro) віком ($55,4 \pm 1,7$) років, середньою тривалістю БА – ($17,1 \pm 2,4$) роки, тривалістю ІХС – ($5,1 \pm 0,6$) роки, тривалістю БА на тлі ІХС – ($4,9 \pm 0,5$) роки, а також пацієнтів, носіїв алелі Ala (Pro/Ala + Ala/Ala) віком ($66,0 \pm 4,5$) років, середньою тривалістю БА – ($11,3 \pm 5,6$) роки, тривалістю ІХС – ($11,3 \pm 0,6$) роки, тривалістю БА на тлі ІХС – ($8,0 \pm 4,6$) роки.

Таблиця 5.1

Клінічна характеристика обстежених хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної хвороби серця на етапі рандомізації з урахування поліморфізму Pro12Ala гена PPAR- γ_2

Показник	Група порівняння (n =25) абс. (%),M $\pm$ m		Основна група (n =25) абс. (%),M $\pm$ m		P ₁	P ₂	P ₃	P ₄
	Pro/Pro (n=22)	Pro/Ala+Ala/Ala (n=3)	Pro/Pro (n=17)	Pro/Ala+Ala/Ala (n=8)				
Стать: чоловіки / жінки	6 (27 %) / 16 (73 %)	1 (33 %) / 2 (64 %)	8 (47 %) / 9 (53 %)	2 (25 %) / 6 (75 %)	0,64/0,64	0,27/0,27	0,17/0,17	0,76/0,76
Вік, роки	55,4 $\pm$ 1,7	66,0 $\pm$ 4,5	54,3 $\pm$ 1,9	55,0 $\pm$ 3,9	0,04	0,8	0,7	0,03
Тривалість перебігу:								
БА	17,1 $\pm$ 2,4	11,3 $\pm$ 5,6	9,9 $\pm$ 1,9	9,4 $\pm$ 3,3	0,04	0,9	0,03	0,8
IXC	5,1 $\pm$ 0,6	11,3 $\pm$ 0,6	4,2 $\pm$ 0,7	4,1 $\pm$ 0,9	0,07	0,8	0,21	0,03
БА на тлі IXC	4,86 $\pm$ 0,5	8,0 $\pm$ 4,6	3,8 $\pm$ 0,7	4,6 $\pm$ 0,8	0,001	0,7	0,3	0,0001
Ступінь тяжкості БА:								
інтермітуюча	2 (9 %)	0	2 (12 %)	1 (12,5 %)	0,3	0,5	0,4	0,3
персистуюча:								
легкого ступеню	4 (18 %)	1 (33,3 %)	3 (18 %)	4 (50 %)	0,3	0,1	0,5	0,3
середнього ступеню	5 (23 %)	1 (33,3 %)	4 (23 %)	2 (25 %)	0,3	0,5	0,5	0,4
важкого ступеню	11 (50 %)	1 (33,3 %)	8 (47 %)	1 (12,5 %)	0,3	0,1	0,4	0,2
Серцева недостатність:								
0 ступінь	6 (27 %)	1 (33,3 %)	10 (59 %)	5 (62,5 %)	0,4	0,4	0,04	0,4
1 ступінь	14 (64 %)	2 (66,7 %)	7 (41 %)	3 (37,5 %)	0,4	0,3	0,1	0,4
2 ступінь	2 (9 %)	0	0	0	0,3	0,4	0,3	-

Примітки:

1. p₁- порівняння між генотипами Pro/Pro і Pro/Ala+Ala/Ala в групі порівняння;
2. p₂ - порівняння між генотипами Pro/Pro і Pro/Ala+Ala/Ala в основній групі;
3. p₃ – порівняння між генотипами Pro/Pro групи порівняння і основної групи;
4. p₄ – порівняння між генотипами Pro/Ala+Ala/Ala групи порівняння і основної групи

До основної групи увійшли пацієнти, носії алелі Pro (Pro/Pro) віком ($54,3 \pm 1,9$) р., середньою тривалістю БА – ($9,9 \pm 1,9$) р., тривалістю ІХС – ($4,2 \pm 0,7$) р., тривалістю БА на тлі ІХС – ($3,8 \pm 0,7$) р., а також пацієнти з генотипом Pro/Ala + Ala/Ala віком ($55,0 \pm 3,9$) р., середньою тривалістю БА – ($9,4 \pm 3,3$) р., тривалістю ІХС – ($4,1 \pm 0,9$) р., тривалістю БА на тлі ІХС – ($4,6 \pm 0,8$) р.

Виявлено, що пацієнти, носії алелі Pro (Pro/Pro) групи порівняння, на відміну від пацієнтів, носіїв аналогічної алелі основної групи, мали вірогідно вищий показник тривалості БА ($p < 0,03$). Тоді як, пацієнти, носії алелі Ala (Pro/Ala + Ala/Ala) групи порівняння, на відміну від пацієнтів, носіїв аналогічної алелі основної групи, мали вірогідно вищі показники віку ($p < 0,03$), тривалості ІХС ($p < 0,03$) та тривалості БА у поєднанні з ІХС ($p < 0,0001$).

Обидві підгрупи кожної групи пацієнтів були переважно урівноважені за досліджуваними показниками, оскільки не виявлено вірогідної відмінності між ними. Виключення склали лише показники СН, зокрема, виявлено вірогідно нижчі показники частоти СН 0 ступень у пацієнтів, носіїв алелі Pro (Pro/Pro) групи порівняння, на відміну від пацієнтів, носіїв аналогічного алелю основної групи.

Аналіз динаміки показників ФЗД хворих на БА на тлі ІХС показав (табл. 5.2), що після піврічного прийому стандартної терапії у групі порівняння у пацієнтів, носіїв алелі Pro (Pro/Pro) відмічено вірогідне зниження ЧДР ($p < 0,0003$), тоді як у пацієнтів, носіїв алелі Ala (Pro/Ala + Ala/Ala) вірогідних змін у показниках ФЗД не відмічено.

Навпаки, після піврічного прийому піоглітазону на фоні стандартної терапії в основній групі у пацієнтів, носіїв алелі Pro (Pro/Pro) відмічено покращення функції легень за рахунок вірогідного зниження показника ЧДР ($p < 0,0002$) та підвищення показників ОФВ₁ ($p < 0,0003$) та ОФВ₁/ФЖЄЛ ($p < 0,03$), а також зниження рівня САТ ($p < 0,0001$) та ДАТ ($p < 0,0001$), а у пацієнтів носіїв алелі Ala (Pro/Ala + Ala/Ala) відмічено лише вірогідне зниження ЧДР ($p < 0,02$). Встановлено, що прийом піоглітазону на фоні стандартної терапії впродовж

Таблиця 5.2

Динаміка змін показників функції зовнішнього дихання хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної хвороби серця з урахуванням поліморфізму Pro12Ala гена PPAR- γ_2

Показник	Група порівняння, М ±m, (n=25)						Основна група, М ±m, (n=25)						p5	p6	p7	p8
	Pro/Pro (n=22)			Pro/Ala+Ala/Ala (n=3)			Pro/Pro (n=17)			Pro/Ala+Ala/Ala (n=8)						
	До лікування	Після лікування	p1	До лікуванн я	Після лікування	p2	До лікуванн я	Після лікування	p3	До лікування	Після лікування	p4				
Частота дихальних рухів	17,5 ± 0,3	16,9 ± 0,3	0,000 3	17,0 ± 0,2	17,0 ± 0,2	1,0	17,3 ± 0,2	16,7 ± 0,1	0,000 2	17,0 ± 0,2	16,1 ± 0,1	0,0 2	0, 7	0,6	1,0	0,04 8
Об'єм форсованого видиху за 1 с, %	68,4 ± 4,6	74,1 ± 3,0	0,06	73,7 ± 3,2	76,0 ± 2,8	0,5	67,7 ± 4,1	75,5 ± 3,7	0,000 3	84,1 ± 4,0	87,8 ± 2,6	0,4	0, 9	0,8	0,5	0,3
ОФВ1/ФЖЕЛ (індекс Генслера)	77,7 ± 2,7	81,7 ± 3,1	0,06	76,7 ± 2,5	84,7 ± 3,1	0,5	80,4 ± 3,6	85,3 ± 4,0	0,03	87,1 ± 2,7	93,5 ± 3,0	0,4	0, 6	0,5	0,3	0,4
Бронходилатаційний тест, %	20,4 ± 2,2	20,0 ± 2,0	0,9	18,7 ± 1,8	24,7 ± 2,2	0,5	16,6 ± 1,8	17,1 ± 1,8	0,9	18,7 ± 2,4	15,1 ± 1,3	0,5	0, 3	0,3	0,9	0,1
Бронходилатаційний тест, мл	372,2 ± 41,4	360,0 ± 37,8	0,8	247,3 ± 5,1	379,3 ± 42,5	0,4	325,5 ± 39,1	338,0 ± 53,4	0,8	394,0 ± 29,9	353,1 ± 23,6	0,6	0, 5	0,7	0,2	0,8
Систолічний артеріальний тиск, мм рт ст	133,9 ± 3,1	132,1 ± 1,3	0,5	135,0 ± 0,8	133,3 ± 0,9	0,7	133,8 ± 1,4	125,3 ± 1,5	0,000 1	128,1 ± 1,3	126,3 ± 0,7	0,4	0, 9	0,00 7	0,0 8	0,03
Діастолічний артеріальний тиск, мм рт ст	85,5 ± 1,8	83,4 ± 0,9	0,3	85,0 ± 0,8	86,7 ± 0,5	0,7	85,3 ± 0,8	78,8 ± 0,7	0,000 1	81,9 ± 0,7	80,0 ± 0,5	0,3	0, 9	0,00 2	0,3	0,00 5
Частота серцевих скорочень	72,6 ± 2,2	71,1 ± 1,8	0,5	63,7 ± 0,5	60,0 ± 1,7	0,7	76,5 ± 2,4	72,8 ± 2,7	0,1	65,0 ± 0,9	66,5 ± 1,6	0,5	0, 3	0,6	0,7	0,3

- Примітки: 1. Примітки: P1 – порівняння до і після лікування пацієнтів з генотипом Pro/Pro в групі порівняння,
 2. P2 – порівняння до і після лікування пацієнтів з генотипом Pro/Ala+Ala/Ala в групі порівняння,
 3. P3 – порівняння до і після лікування пацієнтів з генотипом Pro/Pro в основній групі,
 4. P4 – порівняння до і після лікування пацієнтів з генотипом Pro/Ala+Ala/Ala в основній групі,
 5. P5 – порівняння до лікування пацієнтів з генотипом Pro/Pro між групою порівняння і основною групою,
 6. P6 – порівняння після лікування Pro/Pro між групою порівняння і основною групою,
 7. P7 – порівняння до лікування пацієнтів з генотипом Pro/Ala+Ala/Ala між групою порівняння і основною групою,
 8. P8 – порівняння після лікування пацієнтів з генотипом Pro/Ala+Ala/Ala між групою порівняння і основною групою.

6 місяців викликав у пацієнтів, носіїв алелі Pro (Pro/Pro) вірогідне зниження рівня САТ ($p < 0,007$) та ДАТ ($p < 0,002$), а у пацієнтів носіїв алелі Ala (Pro/Ala + Ala/Ala) – вірогідне зниження показників ЧДР ($p < 0,048$), САТ ($p < 0,03$) та ДАТ ($p < 0,005$), на противагу пацієнтам, носіям аналогічних алелів, які приймали лише стандартну терапію.

Оцінка динаміки клінічних даних хворих на БА на тлі ІХС показала (табл. 5.3), що після піврічного прийому стандартної терапії у групі порівняння, у пацієнтів, носіїв алелі Pro (Pro/Pro) на фоні прийому стандартної терапії відмічено вірогідне підвищення показників навантаження при ВЕМ ($p = 0,03$), тоді як у пацієнтів, носіїв алелі Ala (Pro/Ala + Ala/Ala) – лише вірогідне підвищення ваги ($p = 0,01$).

Після піврічного прийому піоглітазону на фоні стандартної терапії в основній групі у пацієнтів, носіїв алелі Pro (Pro/Pro) відмічено вірогідне зниження частоти показників АГ 1 ступеню ($p = 0,01$) та підвищення показників навантаження при ВЕМ ($p = 0,01$), тоді як у пацієнтів, носіїв алелі Ala (Pro/Ala + Ala/Ala) вірогідних змін у досліджуваних показниках не відмічено.

Встановлено, що у пацієнтів, які несуть алель Pro (Pro/Pro) після прийому піоглітазону відбулось вірогідно більш ефективне зниження частоти показнику АГ 1 ступеню ($p = 0,03$) та ГЛШ ($p = 0,01$), ніж у пацієнтів, носіїв відповідної алелі після прийому лише стандартної терапії. Варто зазначити, що лише після прийому піоглітазону у пацієнтів, які несуть алель Pro (Pro/Pro) було відмічено зменшення частоти показника стенокардії напруги II ФК ($p = 0,03$) за рахунок збільшення частоти стенокардії I ФК ($p = 0,04$) у порівнянні з пацієнтами, які несуть відповідний алель після прийому стандартної терапії.

Отже, прийом піоглітазону на фоні стандартної терапії викликав більш ефективне покращення ФЗД, зниження АТ та зниження ФК стенокардії у пацієнтів, носіїв алелі Pro (Pro/Pro), ніж у пацієнтів, носіїв алелі Ala (Pro/Ala + Ala/Ala) за рахунок зменшення ЧДР, САТ та ДАТ, підвищення ОФВ₁ та ОФВ₁/ФЖЄЛ, зниження ФК стенокардії.

Таблиця 5.3

Динаміка змін клінічних показників у хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної хвороби серця з урахуванням поліморфізму Pro12Ala гена PPAR- γ_2

Показник	Група порівняння, абс.(%), М ±m, (n=25)						Основна група, абс.(%), М ±m, (n=25)						p5	p6	p7	p8
	Pro/Pro (n=22)			Pro/Ala+Ala/Ala (n=3)			Pro/Pro (n=17)			Pro/Ala+Ala/Ala (n=8)						
	До лікування	Після лікування	p1	До лікування	Після лікування	p2	До лікування	Після лікування	p3	До лікування	Після лікування	p4				
Вага, кг	84,0 ± 3,9	83,3 ± 3,9	0,2	77,7 ± 1,2	80,0 ± 1,2	0,01	83,3 ± 3,3	82,8 ± 3,2	0,5	88,3 ± 4,3	88,3 ± 4,4	1,0	0,9	0,9	0,5	0,6
Індекс маси тіла, кг/м² (18,5 – 24,99)	30,3 ± 1,5	30,2 ± 1,4	0,7	28,7 ± 0,9	29,7 ± 1,0	0,2	29,4 ± 1,1	29,2 ± 1,0	0,3	32,0 ± 1,7	32,1 ± 1,7	0,7	0,7	0,6	0,6	0,7
Нормальна маса тіла	7 (31,8 %)	7 (31,8 %)	0,5	1 (33,3 %)	1 (33,3 %)	0,5	5 (29,4 %)	6 (35,3 %)	0,3	2 (25 %)	2 (25 %)	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Надлишкова маса тіла	5 (22,7 %)	6 (27,3 %)	0,4	1 (33,3 %)	1 (33,3 %)	0,5	4 (23,5 %)	4 (23,5 %)	0,5	3(37,5 %)	3 (37,5 %)	0,5	0,3	0,4	0,4	0,4
Ожиріння: 1 ступеню	6 (27,3 %)	5 (22,7 %)	0,4	1 (33,3 %)	0	0,2	6 (35,3 %)	6 (35,3 %)	0,5	1 (12,5 %)	1 (12,5 %)	0,5	0,4	0,5	0,2	0,2
2 ступеню	2 (9,1 %)	1 (4,5 %)	0,3	0	1(33,3 %)	0,2	2 (11,8 %)	1 (5,9 %)	0,3	1 (12,5 %)	1 (12,5 %)	0,5	0,3	0,2	0,2	0,2
3 ступеню	2 (9,1 %)	3 (13,6 %)	0,3	0	0	-	0	0	-	1 (12,5 %)	1 (12,5 %)	0,5	0,2	0,4	0,3	0,3
Порушення ритму:																
Екстрасистолія	0	0	-	0	0	-	1 (5,9 %)	1 (5,9 %)	0,5	1 (12,5 %)	0	0,1	0,1	0,1	0,1	-
Гіпертрофія ЛЖ	13 (59,0 %)	14 (63,6 %)	0,4	1 (33,3 %)	2 (66,7 %)	0,2	6 (35,3 %)	6 (35,3 %)	0,5	3 (37,5 %)	3 (37,5 %)	-	0,03	0,01	0,2	0,1
Гіпертрофія ПЖ	1 (4,5 %)	1	0,5	0	0	-	1 (5,9 %)	1 (5,9 %)	0,5	0	0	-	0,5	0,5	-	-
Нормальний АТ	5 (22,7 %)	4 (18,2 %)	0,3	0	0	--	3 (17,6 %)	8 (47 %)	0,07	3 (37,5 %)	5 (62,5 %)	--	0,4	0,1	0,05	0,0
Високий нормал. АТ	9 (40,9 %)	13 (59,0 %)	0,2	2 (66,7 %)	2 (66,7 %)	0,5	8 (47 %)	9 (52,9 %)	0,4	5 (62,5 %)	3 (37,5 %)	--	0,4	0,1	1	51
АГ:1 ступеню	7 (31,8 %)	5(22,7 %)	0,4	1 (33,3 %)	1 (33,3 %)	0,5	6 (35,3 %)	0	0,01	0	0	--	0,4	0,03	0,1	0,1
2 ступеню	0	0	-	0	0	--	0	0	--	0	0	--	--	--	--	--
3 ступеню	1 (4,5 %)	0	0,1	0	0	--	0	0	--	0	0	--	0,1	--	--	--
Навантаження, Вт	98,9 ± 5,1	108,0 ± 4,4	0,03	108,3 ± 2,4	116,7 ± 2,4	0,4	104,4 ± 4,9	119,1 ± 2,7	0,01	112,5 ± 4,3	121,9 ± 1,6	0,2	0,5	0,8	0,8	0,5
Стенокардія: ФК І клас	7 (31,8 %)	11 (50,0 %)	0,2	1(33,3 %)	2(66,7 %)	0,2	10 (58,8 %)	14 (82,3 %)	0,1	6 (75 %)	7 (87,5 %)	0,3	0,08	0,04	0,3	0,2
II клас	11 (50,0 %)	9 (40,9 %)	0,4	2 (66,7 %)	1(33,3 %)	0,2	7 (41,2 %)	3 (17,6 %)	0,1	2 (25 %)	1 (12,5 %)	0,3	0,08	0,5	0,3	0,2
III клас	4 (18,2 %)	2 (9,1 %)	0,3	0	0	--	0	0	-	0	0	--	0,2	0,5	-	-

- Примітки: 1. Примітки: P1 – порівняння до і після лікування пацієнтів з генотипом Pro/Pro в групі порівняння,
 2. P2 - порівняння до і після лікування пацієнтів з генотипом Pro/Ala+Ala/Ala в групі порівняння,
 3. P3 – порівняння до і після лікування пацієнтів з генотипом Pro/Pro в основній групі,
 4. P4 – порівняння до і після лікування пацієнтів з генотипом Pro/Ala+Ala/Ala в основній групі,
 5. P5 – порівняння до лікування пацієнтів з генотипом Pro/Pro між групою порівняння і основною групою,
 6. P6 – порівняння після лікування Pro/Pro між групою порівняння і основною групою,
 7. P7 – порівняння до лікування пацієнтів з генотипом Pro/Ala+Ala/Ala між групою порівняння і основною групою,
 8. P8 – порівняння після лікування пацієнтів з генотипом Pro/Ala+Ala/Ala між групою порівняння і основною групою

При визначенні толерантності до фізичного навантаження, яку оцінювали за результатами 6-ти хвилинного тесту виявлено (табл. 5.4), що після піврічного прийому стандартної терапії у групі порівняння, у пацієнтів, носіїв алелі Pro (Pro/Pro) відмічено вірогідне підвищення показників пройденої дистанції ($p = 0,006$), % пройденої дистанції від належної ($p = 0,008$), вірогідне зниження показників ступеню задишки до та після навантаження ($p = 0,01$; $p = 0,01$, відповідно), ЧДР до та після навантаження ($p = 0,001$; $p = 0,001$, відповідно), тоді як у пацієнтів, носіїв алелі Ala (Pro/Ala + Ala/Ala) не відмічено жодних вірогідних змін.

Після піврічного прийому піоглітазону на фоні стандартної терапії в основній групі у пацієнтів, носіїв алелі Pro (Pro/Pro) відмічено вірогідно підвищення показників пройденої дистанції ($p = 0,0001$), % пройденої дистанції від належної ($p = 0,0001$) та вірогідне зниження показників ступеню задишки до та після навантаження ($p = 0,0001$; $p = 0,0002$, відповідно), ЧДР до та після навантаження ($p = 0,0005$; $p = 0,0001$, відповідно), а також ЧСС до та після навантаження ($p = 0,0003$; $p = 0,0001$, відповідно). Тоді як у пацієнтів, носіїв алелі Ala (Pro/Ala + Ala/Ala) також відбулось вірогідне підвищення показників пройденої дистанції ($p = 0,007$), % пройденої дистанції від належної ($p = 0,002$) та вірогідне зниження показників ступеню задишки до та після навантаження ($p = 0,0008$; $p = 0,001$, відповідно), ЧДР після навантаження ($p = 0,001$).

Виявлено, що після піврічного прийому піоглітазону у пацієнтів, які несуть алель Pro (Pro/Pro) відбулось вірогідне більш ефективне підвищення % пройденої дистанції від належної ($p = 0,02$) та зниження ступеню задишки після навантаження ($p = 0,04$), ніж у пацієнтів, носіїв відповідної алелі після прийому лише стандартної терапії. Встановлено, що після прийому піоглітазону у пацієнтів, які несуть алель Ala (Pro/Ala + Ala/Ala) відмічено вірогідно більш ефективне зменшення ЧДР до навантаження та ступеню задишки після навантаження ($p = 0,009$; $p = 0,048$, відповідно) у порівнянні з пацієнтами, які несуть відповідний алель після прийому стандартної терапії.

Таблиця 5.4

Динаміка показників теста 6-хвилинної ходьби у хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної хвороби серця з урахуванням поліморфізму Pro12Ala гена PPAR- γ_2

Показник	Група порівняння, M ±m, (n=25)						Основна група, M ±m, (n=25)						p5	p6	p7	p8
	Pro/Pro (n=22)			Pro/Ala+Ala/Ala (n=3)			Pro/Pro (n=17)			Pro/Ala+Ala/Ala (n=8)						
	До лікування	Після лікування	p1	До лікування	Після лікування	p2	До лікування	Після лікування	p3	До лікування	Після лікування	p4				
Пройдена дистанція, м	369,9 ± 18,0	405,6 ± 20,5	0,006	364,7 ± 9,6	348,7 ± 11,6	0,2	433,5 ± 16,9	478,8 ± 15,9	0,0001	424,6 ± 22,2	457,6 ± 22,7	0,007	0,03	0,02	0,4	0,2
Необхідна дистанція, м	526,9 ± 15,3	527,8 ± 15,1	0,6	471,6 ± 4,1	465,4 ± 4,1	0,2	555,1 ± 14,1	555,4 ± 13,5	0,9	516,0 ± 19,6	514,4 ± 19,7	0,4	0,2	0,2	0,5	0,5
% пройденої дистанції від необхідної	70,2 ± 2,8	76,4 ± 2,8	0,008	77,6 ± 2,2	75,4 ± 2,8	0,4	77,9 ± 2,0	86,1 ± 1,7	0,0001	81,7 ± 1,8	88,3 ± 1,5	0,002	0,07	0,02	0,6	0,1
Ступінь задишки до навантаження	1,8 ± 0,2	1,3 ± 0,2	0,01	1,5 ± 0,2	1,7 ± 0,2	0,4	1,9 ± 0,2	0,9 ± 0,2	0,0001	1,5 ± 0,2	0,6 ± 0,1	0,0008	0,6	0,1	1,0	0,08
Частота дихальних рухів до навантаження	17,3 ± 0,3	16,9 ± 0,3	0,001	17,0 ± 0,2	17,3 ± 0,1	0,7	17,4 ± 0,2	16,8 ± 0,1	0,0005	17,1 ± 0,2	16,3 ± 0,1	0,02	0,7	0,8	0,8	0,009
Частота серцевих скорочень до навантаження	71,9 ± 1,5	70,2 ± 1,1	0,1	64,0 ± 0,3	63,3 ± 1,2	0,9	77,2 ± 1,9	69,5 ± 1,3	0,0003	68,0 ± 0,8	67,0 ± 1,0	0,5	0,06	0,7	0,2	0,4
Ступінь задишки після навантаження	2,7 ± 0,2	2,3 ± 0,2	0,01	2,3 ± 0,3	2,7 ± 0,2	0,4	3,1 ± 0,2	1,7 ± 0,2	0,0002	2,5 ± 0,2	1,3 ± 0,2	0,001	0,3	0,04	0,8	0,048
Частота дихальних рухів після навантаження	19,8 ± 0,3	19,1 ± 0,3	0,001	19,0 ± 0,2	19,3 ± 0,1	0,7	19,8 ± 0,2	18,4 ± 0,2	0,0001	19,3 ± 0,2	18,0 ± 0,1	0,001	0,9	0,1	0,7	0,2
Частота серцевих скорочень після навантаження	83,3 ± 1,6	81,1 ± 1,0	0,1	76,7 ± 0,7	77,3 ± 1,2	0,9	89,1 ± 2,0	80,4 ± 1,4	0,0001	79,8 ± 0,8	77,0 ± 0,7	0,09	0,06	0,7	0,3	0,9

- Примітки: 1. Примітки: P1 – порівняння до і після лікування пацієнтів з генотипом Pro/Pro в групі порівняння,
 2. P2 - порівняння до і після лікування пацієнтів з генотипом Pro/Ala+Ala/Ala в групі порівняння,
 3. P3 – порівняння до і після лікування пацієнтів з генотипом Pro/Pro в основній групі,
 4. P4 – порівняння до і після лікування пацієнтів з генотипом Pro/Ala+Ala/Ala в основній групі,
 5. P5 – порівняння до лікування пацієнтів з генотипом Pro/Pro між групою порівняння і основною групою,
 6. P6 – порівняння після лікування Pro/Pro між групою порівняння і основною групою,
 7. P7 – порівняння до лікування пацієнтів з генотипом Pro/Ala+Ala/Ala між групою порівняння і основною групою,
 8. P8 – порівняння після лікування пацієнтів з генотипом Pro/Ala+Ala/Ala між групою порівняння і основною групою

Таким чином, після піврічного прийому піоглітазону відмічено вірогідне покращення клінічних показників та підвищення толерантності до фізичного навантаження у пацієнтів, носіїв як алелі Pro (Pro/Pro), так і алелі Ala (Pro/Ala + Ala/Ala). Проте, прийом стандартної терапії впродовж 6 місяців здійснив подібний ефект у пацієнтів, носіїв алелю Pro (Pro/Pro), але зовсім не вплинув на хворих на БА на тлі ІХС, носіїв алелю Ala (Pro/Ala + Ala/Ala).

Аналіз зібраних скарг з боку бронхо-легеневої системи пацієнтів з БА на тлі ІХС показав (табл. 5.5), що після піврічного прийому стандартної терапії у групі порівняння, у пацієнтів, носіїв алелі Pro (Pro/Pro) відмічено вірогідне покращення показників за рахунок зменшення частоти нападів БА і застосування сальбутамолу вночі у місяць (3 – 4 рази; $p = 0,02$), тоді як у пацієнтів, носіїв алелі Ala (Pro/Ala + Ala/Ala) вірогідних змін не виявлено.

Після піврічного прийому піоглітазону на фоні стандартної терапії в основній групі у пацієнтів, носіїв алелі Pro (Pro/Pro) відмічено вірогідне зниження частоти нападів БА і застосування сальбутамолу у тиждень (6 і більше разів; $p = 0,01$), тоді як у пацієнтів, носіїв алелі Ala (Pro/Ala + Ala/Ala) не відмічено змін у скаргах на стан бронхо-легеневої системи.

При опитуванні пацієнтів з БА на тлі ІХС визначено зменшення скарг з боку серцево-судинної системи після піврічного прийому стандартної терапії у групі порівняння, у хворих, носіїв алелі Pro (Pro/Pro) (табл. 5.6). Зокрема, у даних пацієнтів відмічено вірогідне покращення показників за рахунок зменшення тривалості больового нападу (3 – 5 хв.; $p = 0,007$), частоти ангінозних нападів у день (0 – 1 разів; $p = 0,02$), кількості таблеток нітрогліцерину прийнятих впродовж доби (1 – 2 табл.; $p = 0,003$) та вірогідне зменшення вживання цих таблеток у більшій кількості (3 – 4 табл.; $p = 0,04$), тоді як у пацієнтів, носіїв алелі Ala (Pro/Ala + Ala/Ala) вірогідних змін не виявлено.

Таблиця 5.5

Динаміка скарг хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної хвороби серця з урахуванням поліморфізму Pro12Ala гена PPAR- γ ₂

Показник		Група порівняння, абс.(%) (n=25)						Основна група, абс.(%) (n=25)						p5	p6	p7	p8
		Pro/Pro (n=22)			Pro/Ala+Ala/Ala (n=3)			Pro/Pro (n=17)			Pro/Ala+Ala/Ala (n=8)						
		До лікуван ня	Після лікування	p1	До лікуванн я	Після лікуванн я	p2	До лікуванн я	Після лікуванн я	p3	До лікува ння	Після лікуванн я	p4				
Частота нападів БА і прийому сальбутамолу в тиждень	0 -1	8 (36,3 %)	7(31,8 %)	0,4	2(66,7 %)	1(33,3 %)	0,2	5(29,4 %)	9(52,9 %)	0,1	5(62,5 %)	7(87,5 %)	0,4	0,4	0,2	1,0	0,1
	2 -3	0	3(13,6 %)	0,1	0	1(33,3 %)	0,1	2(11,8 %)	4(23,5 %)	0,3	1(12,5 %)	1(12,5 %)	0,5	0,2	0,7	1,0	0,5
	4 -5	0	4(18,2 %)	0,06	0	0	-	1(5,9 %)	2(11,8 %)	0,3	0	0	-	0,4	0,7	-	-
	6 і >	14(63,6 %)	8(36,3 %)	0,06	1(33,3 %)	1(33,3 %)	0,5	9(52,9 %)	2(11,8 %)	0,01	2(25 %)	0	0,2	0,5	0,1	1,0	0,5
Частота нападів БА і прийому сальбутамолу вночі у місяць	1 - 2	10 (45,4 %)	10(45,4 %)	0,5	2(66,7 %)	2(66,7 %)	0,5	8 (47 %)	11 (64,7 %)	0,2	6(75 %)	7(87,5 %)	0,1	1,0	0,3	1,0	0,5
	3 - 4	0	5(22,7 %)	0,02	0	0	0	1(5,9 %)	3(17,6 %)	0,3	0	1(12,5 %)	0,1	0,4	1,0	-	0,5
	5 - 6	5(22,7 %)	2(9,1 %)	0,2	0	0	0	2(11,8 %)	1 (5,88 %)	0,3	0	0	-	0,4	1,0	-	-
	7 і >	7(31,8 %)	5(22,7 %)	0,4	1(33,3 %)	1(33,3 %)		6(35,3 %)	2(11,8 %)	0,1	2(25 %)	0	0,2	1,0	0,4	1,0	0,5
Частота прийому сальбутамолу в день	0 - 1	8(36,3 %)	14(63,6 %)	0,6	2(66,7 %)	2(66,7 %)	0,5	8(47 %)	13(76,4 %)	0,07	6(75 %)	8(100 %)	0,2	0,5	0,5	1,0	0,3
	2 - 3	8(36,3 %)	5(22,7 %)	0,2	0	0	-	4(23,5 %)	3(17,6 %)	0,3	0	0	-	0,5	1,0	-	-
	4 - 5	3(13,6 %)	2 (9,1 %)	0,3	1(33,3 %)	1(33,3 %)	0,5	4(23,5 %)	0	0,55	2(25 %)	0	0,2	0,7	0,5	1,0	0,5
	6 і >	3(13,6 %)	1(4,5 %)	0,3	0	0	-	1(5,88 %)	1(5,88 %)	0,5	0	0	-	0,6	0,6	-	-

- Примітки: 1. Примітки: P1 – порівняння до і після лікування пацієнтів з генотипом Pro/Pro в групі порівняння,
 2. P2 - порівняння до і після лікування пацієнтів з генотипом Pro/Ala+Ala/Ala в групі порівняння,
 3. P3 – порівняння до і після лікування пацієнтів з генотипом Pro/Pro в основній групі,
 4. P4 – порівняння до і після лікування пацієнтів з генотипом Pro/Ala+Ala/Ala в основній групі,
 5. P5 – порівняння до лікування пацієнтів з генотипом Pro/Pro між групою порівняння і основною групою,
 6. P6 – порівняння після лікування Pro/Pro між групою порівняння і основною групою,
 7. P7 – порівняння до лікування пацієнтів з генотипом Pro/Ala+Ala/Ala між групою порівняння і основною групою,
 8. P8 – порівняння після лікування пацієнтів з генотипом Pro/Ala+Ala/Ala між групою порівняння і основною групою

Таблиця 5.6

Динаміка скарг хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної хвороби серця з урахуванням
поліморфізму Pro12Ala гена PPAR- γ_2

Показник		Група порівняння, абс.(%)(n=25)						Основна група, абс.(%) (n=25)						p5	p6	p7	p8
		Pro/Pro (n=22)			Pro/Ala+Ala/Ala (n=3)			Pro/Pro (n=17)			Pro/Ala+Ala/Ala (n=8)						
		До лікування	Після лікування	p1	До лікуванн я	Після лікування	p2	До лікуванн я	Після лікування	p3	До лікуванн я	Після лікуванн я	p4				
Суб'єктивна оцінка болю в серці	помірна	15 (68,2 %)	20(90,8 %)	0,07	3 (100 %)	3 (100 %)	-	10 (58,8)	17 (100 %)	0,005	6(75 %)	8(100 %)	0,2	0,7	0,5	1,0	-
	виразна	7(31,8 %)	2(9,1 %)	0,07	0	0	-	7 (41,2)	0	0,005	2(25 %)	0	0,2	0,7	0,5	1,0	-
Тривалість болювого нападу, хв.	3 - 5	5(22,7 %)	14(63,6 %)	0,007	2(66,7 %)	2(66,7 %)	0,5	2(11,8%)	14 (82,3 %)	0,0001	3(37,5 %)	8(100 %)	0,01	0,4	0,3	0,5	0,3
	5 - 7	13 (59 %)	8(36,3 %)	0,1	1(33,3 %)	1(33,3 %)	0,5	11(64,7)	3(17,6 %)	0,007	4(50 %)	0	0,04	0,7	0,3	1,0	0,3
	7 - 10	4(18,2 %)	0	0,06	0	0	-	4(23,5%)	0	0,055	1(12,5%)	0	0,1	0,7	-	0,5	-
Частота ангінозних нападів у день	0 - 1	0	5(22,72 %)	0,02	0	0	-	0	10(58,8 %)	0,0004	0	5(62,5 %)	0,01	-	0,04	-	0,2
	1 - 2	6(27,2 %)	11(49,9 %)	0,1	0	2(66,7 %)	0,2	5(29,4%)	4(23,5 %)	0,4	3(37,5 %)	3(37,5 %)	0,5	1,0	0,1	0,5	0,5
	2 - 3	8(36,3 %)	4(18,2 %)	0,1	2(66,7 %)	1(33,3 %)	0,2	9(52,9%)	3(17,6 %)	0,03	3(37,5%)	0	0,1	0,7	1,0	0,5	0,3
	3 - 4	5(22,7 %)	2(9,1 %)	0,2	0	0	-	3(17,6%)	0	0,1	2(25 %)	0	0,2	1,0	0,5	1,0	-
	4 - 5	3(13,6 %)	0	0,1	1(33,3 %)	0	0,1	0	0	-	0	0	-	0,2	-	0,5	0
Кількість таблеток нітрогліцерину, що приймаються за добу	1 - 2	6(27,2 %)	16 (72,6 %)	0,003	0	2(66,7 %)	0,2	5(29,4%)	15(88,2 %)	0,0009	4(50 %)	8(100 %)	0,04	1,0	0,4	0,2	0,3
	2 - 3	8(36,3 %)	5(22,72 %)	0,2	2(66,7 %)	1(33,3 %)	0,2	9(52,9%)	2(11,8 %)	0,01	3(37,5 %)	0	0,1	0,3	0,4	0,5	0,5
	3 - 4	6(27,2 %)	1(4,54 %)	0,04	0	0	-	3(17,6%)	0	0,1	1(12,5%)	0	0,1	0,7	1,0	0,5	-
	4 - 5	2(9,1 %)	0	0,2	1(33,3 %)	0	0,1	0	0	-	0	0	-	0,5	0,5	0,5	-

Примітки:

1. P₁ – порівняння до і після лікування пацієнтів з генотипом Pro/Pro в групі порівняння,
2. P₂ – порівняння до і після лікування пацієнтів з генотипом Pro/Ala+Ala/Ala в групі порівняння,
3. P₃ – порівняння до і після лікування пацієнтів з генотипом Pro/Pro в основній групі,
4. P₄ – порівняння до і після лікування пацієнтів з генотипом Pro/Ala+Ala/Ala в основній групі,
5. P₅ – порівняння до лікування пацієнтів з генотипом Pro/Pro між групою порівняння і основною групою,
6. P₆ – порівняння після лікування Pro/Pro між групою порівняння і основною групою,
7. P₇ – порівняння до лікування пацієнтів з генотипом Pro/Ala+Ala/Ala між групою порівняння і основною групою,
8. P₈ – порівняння після лікування пацієнтів з генотипом Pro/Ala+Ala/Ala між групою порівняння і основною групою

Прийом впродовж 6 місяців піоглітазону на фоні стандартної терапії в основній групі у пацієнтів, носіїв алелі Pro (Pro/Pro) відмічено вірогідне зменшення виразного болю за суб'єктивною оцінкою ($p = 0,005$) за рахунок верифікації його як помірною ($p = 0,005$), скорочення тривалості больового нападу з 5 – 7 хв ($p = 0,007$) до 3 – 5 хв ($p = 0,0001$), зменшення частоти ангінозних нападів у день до 0 – 1 разу ($p = 0,0004$) та прийнятих таблеток нітрогліцерину у більших дозах (2 – 3 таб., $p = 0,01$) за рахунок скорочення кількості їх прийому до 1 – 2 таблеток ($p = 0,00009$), тоді як у пацієнтів, носіїв алелі Ala (Pro/Ala + Ala/Ala) також відмічено подібний ефект, але менш виразний, що відображалось у вірогідному скороченні тривалості больового нападу з 5 – 7 хв. до 3 – 5 хв. ($p = 0,01$; $p = 0,04$), частоти ангінозних нападів у день до 0 – 1 разів ($p = 0,01$), кількості прийнятих таблеток нітрогліцерину за добу ($p = 0,04$).

Разом з тим, встановлено, що прийом піоглітазону, на відміну від стандартної терапії, впродовж 6 місяців викликав більш ефективне меншення частоти ангінозних нападів до 0 – 1 разів на добу у пацієнтів, носіїв алелі Pro (Pro/Pro; $p = 0,04$) при БА на тлі ІХС.

Оцінка динаміки змін ЯЖ за опитувальником EQ-5D пацієнтів з БА на тлі ІХС показала (табл. 5.7), що після піврічного прийому стандартної терапії у групі порівняння, у пацієнтів, носіїв алелі Pro (Pro/Pro) реєструється зменшення кількості скарг на больові відчуття або дискомфорт з визначенням цих відчуттів із переходом розряду проблеми з незначної ($p = 0,003$) у повну її відсутність ($p = 0,02$), тоді як у пацієнтів, носіїв алелі Ala (Pro/Ala + Ala/Ala) не виявлено вірогідних змін.

Після піврічного прийому піоглітазону на фоні стандартної терапії в основній групі у пацієнтів, носіїв алелі Pro (Pro/Pro) відмічено вірогідне покращення як загального стану здоров'я ($p = 0,0001$), так і кожного окремого компонента, а саме респонденти реєстрували відсутність проблем з рухливістю ($p = 0,0003$; $p = 0,0003$, відповідно), самообслуговуванням ($p = 0,04$; $p = 0,04$, відповідно), звичною повсякденною діяльністю ($p = 0,002$; $p = 0,002$, відповідно), больовими відчуттями або дискомфортом ($p = 0,0001$; $p = 0,0001$, відповідно), тривогою або депресією ($p = 0,002$; $p = 0,006$, відповідно), але у пацієнтів, носіїв алелі Ala (Pro/Ala + Ala/Ala) відмічено лише вірогідне покращення загального стану здоров'я ($p = 0,04$) та

зменшення скарг респондентів на незначні проблеми або ж їх повну відсутність на больові або дискомфортні відчуття ($p = 0,006$; $p = 0,006$, відповідно).

Разом з тим, лише після піврічного прийому піоглітазону, на противагу від стандартної терапії, відмічено у пацієнтів, носіїв алелі Pro (Pro/Pro) вірогідне зникнення проблем, пов'язаних з відчуттям болю / дискомфорту та тривоги / депресії ($p = 0,01$; $p = 0,05$, відповідно).

Аналіз ЯЖ респондентів, що відповідали на запитання спеціального опитувальника SGRQ показав (рис. 5.1), що піврічний прийом стандартної терапії у групі порівняння, у пацієнтів, носіїв алелі Pro (Pro/Pro) викликав вірогідне покращення показників повсякденної активності ($p = 0,02$), впливу ($p = 0,04$) та загального стану здоров'я ($p = 0,02$), тоді як у пацієнтів, носіїв алелі Ala (Pro/Ala + Ala/Ala) не виявлено жодних вірогідних змін у показниках.

Після піврічного прийому піоглітазону на фоні стандартної терапії в основній групі у пацієнтів, носіїв як алелі Pro (Pro/Pro), так і алелі Ala (Pro/Ala + Ala/Ala) відмічено покращення всіх показників даного опитувальника: симптомів ($p = 0,0001$; $p = 0,004$, відповідно), активності ($p = 0,0001$; $p = 0,006$, відповідно), впливу ($p = 0,0005$; $p = 0,048$, відповідно), загального стану здоров'я ($p = 0,0001$; $p = 0,002$, відповідно) при БА на тлі ІХС.

При цьому, піврічний прийом піоглітазону, на відміну від стандартної терапії, викликав більш ефективно покращення показників впливу ($p = 0,002$) та загального стану здоров'я ($p = 0,07$) у пацієнтів, носіїв алелі Ala (Pro/Ala + Ala/Ala).

Таким чином, після піврічного прийому піоглітазону відмічено зменшення скарг та покращення ЯЖ переважно у пацієнтів, носіїв алелі Pro (Pro/Pro), тоді як відмічено незначні зміни вищезазначених показників у пацієнтів, носіїв алелі Ala (Pro/Ala + Ala/Ala). Проте, встановлено, що прийом стандартної терапії впродовж 6 місяців також справляє подібний позитивний ефект у пацієнтів, носіїв алелі Pro (Pro/Pro), але зовсім не впливає на стан пацієнтів, носіїв алелі Ala (Pro/Ala + Ala/Ala) при БА на тлі ІХС.

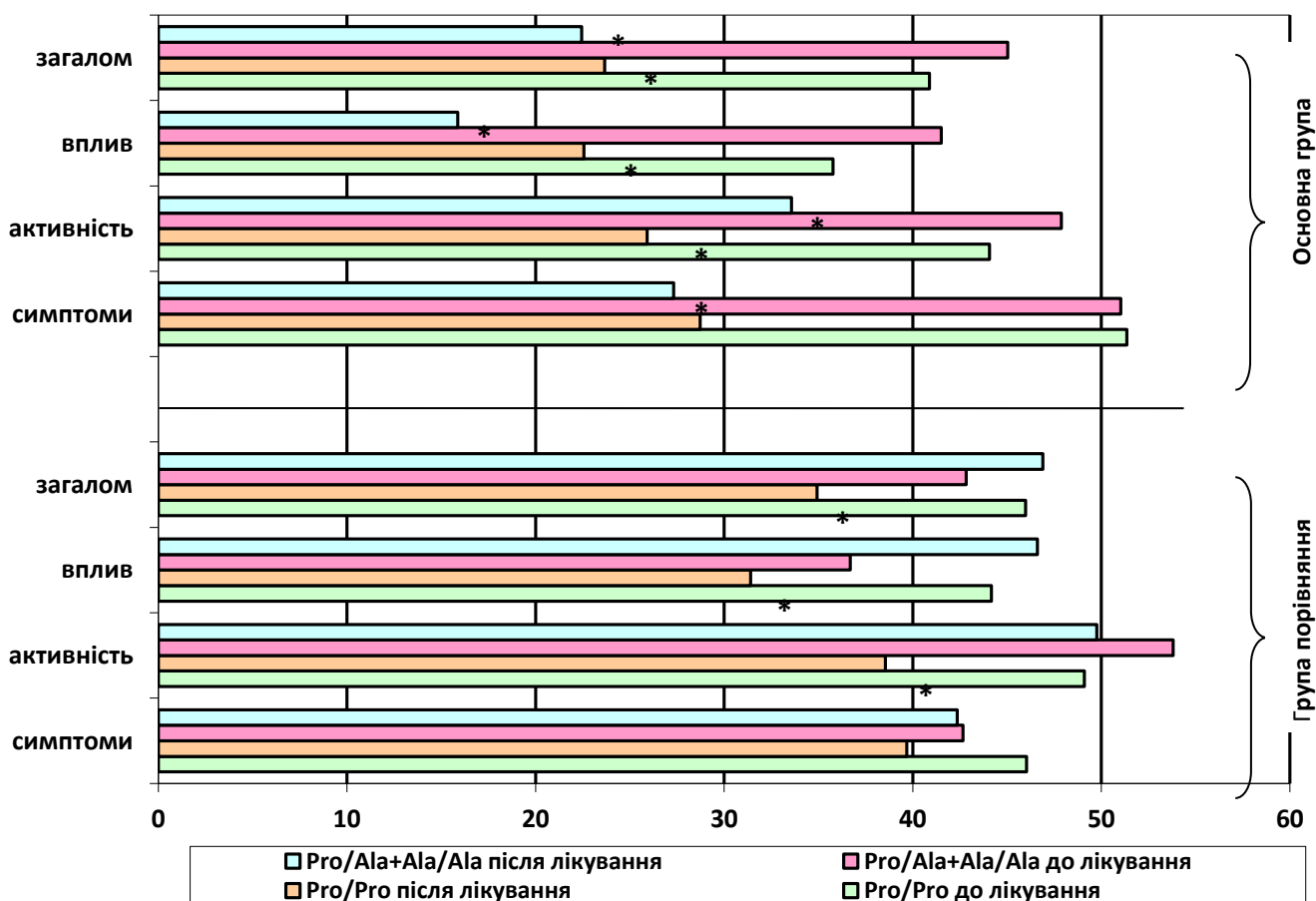


Рис. 5.1. Динаміка показників якості життя за опитувальником EQ-5D у хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної хвороби серця з урахуванням поліморфізму Pro12Ala гена PPAR- γ_2

Примітка: * $p < 0,05$ – при порівнянні груп до і після лікування пацієнтів

Визначення стану функціональної активності ендотелію пацієнтів з БА на тлі ІХС показало (табл. 5.8), що після піврічного прийому стандартної терапії у групі порівняння, у пацієнтів, носіїв алелі Pro (Pro/Pro) відмічалось вірогідне покращення ряду показників ЕЗВД, а саме: підвищення показника ТАМХ після проби ($p = 0,03$), ІР ($p = 0,04$) та $\Delta\%$ діаметру ПА ($p = 0,0001$); покращення показників ЕНВД відбувалось за рахунок підвищення показника ТАМХ до проби ($p = 0,008$) та ІР ($p = 0,006$), тоді як у пацієнтів, які несуть алель Ala (Pro/Ala + Ala/Ala) встановлено лише вірогідне підвищення $\Delta\%$ діаметру ПА ($p = 0,03$) при ЕНВД.

Таблиця 5.7

Динаміка показників якості життя за опитувальником EQ-5D у хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної хвороби серця з урахуванням поліморфізму Pro12Ala гена PPAR- γ_2

Показник	Група порівняння, абс.(%), М ±m (n=25)						Основна група, абс.(%), М ±m (n=25)						p5	p6	p7	p8
	Pro/Pro (n=22)			Pro/Ala+Ala/Ala (n=3)			Pro/Pro (n=17)			Pro/Ala+Ala/Ala (n=8)						
	До лікування	Після лікування	p1	До лікування	Після лікування	p2	До лікування	Після лікування	p3	До лікуванн я	Після лікуванн я	p4				
Стан здоров'я, %	67,1 ± 3,6	72,5 ± 3,1	0,1	66,7 ± 0,9	70,0 ± 3,6	0,8	64,7 ± 3,5	81,8 ± 2,7	0,0001	65,3 ± 3,9	80,63 ± 3,69	0,004	0,7	0,06	0,9	0,4
Рухливість відсутність проблеми незначна проблема значна проблема	8 (36,3 %)	12 (54,4 %)	0,2	0	2 (66,7 %)	0,2	3 (17,6 %)	14 (82,3%)	0,0003	2 (25 %)	6(75 %)	0,07	0,2	0,02	0,4	0,4
	14 (63,6 %)	10 (45,4 %)	0,2	3 (100 %)	1 (33,3 %)	0,1	14 (82,3 %)	3 (17,7 %)	0,0003	6 (75 %)	2(25 %)	0,07	-	0,002	0,5	0,4
	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0	0	-	-	-	-	-
Самообслуговування відсутність проблеми незначна проблема значна проблема	16(72,6%)	17 (77,2 %)	0,4	3 (100 %)	3 (100 %)	-	11 (64,7 %)	16(94,1 %)	0,04	4 (50 %)	7(87,5%)	0,2	0,4	0,2	0,3	0,3
	6 (27,2 %)	5 (22,7 %)	0,4	0	0	-	6 (35,3 %)	1 (5,9 %)	0,04	4 (50 %)	1(12,5%)	0,1	0,4	0,2	0,3	0,3
	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0	0	-	-	-	-	-
Звична повсякденна діяльність відсутність проблеми незначна проблема значна проблема	9 (40,9 %)	13 (59 %)	0,2	1 (33,3 %)	2 (66,7 %)	0,2	6 (35,3 %)	15 (88,2%)	0,002	2 (25 %)	6(75 %)	0,07	0,5	0,1	0,4	0,4
	12(49,9%)	9 (40,9 %)	0,3	2 (66,7 %)	1 (33,3 %)	0,2	11 (64,7 %)	2(11,8 %)	0,002	6(75 %)	2(25 %)	0,07	0,4	0,1	0,4	0,4
	1 (4,5 %)	0	0,5	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0,2	-	-	-
Біль / дискомфорт відсутність проблеми незначна проблема значна проблема	4 (18,2 %)	11 (49,9 %)	0,02	0	1 (33,3 %)	0,1	3 (17,6 %)	15 (88,2 %)	0,0001	1(12,5 %)	7(87,5%)	0,00	0,3	0,01	0,3	0,1
	18(81,7%)	8 (36,3 %)	0,00	3 (100 %)	2 (66,7 %)	0,1	14 (82,3 %)	1(12,5 %)	0,0001	7(87,5 %)	1(12,5 %)	6	0,3	0,08	0,3	0,1
	0	3 (13,6 %)	3	0	0	-	0	2(11,8 %)	-	0	0	0,006	-	0,2	-	-
Тривога / депресія відсутність проблеми незначна проблема значна проблема	6 (27,2 %)	13 (59 %)	0,03	2(66,7 %)	2 (66,7 %)	-	7 (41,2 %)	15(88,2%)	0,002	2(25 %)	6(75 %)	0,07	0,3	0,05	0,3	0,4
	15(68,1%)	9 (40,9 %)	0,06	1(33,3 %)	1 (33,3 %)	-	10 (58,8 %)	2(11,8 %)	0,006	6(75 %)	2(25 %)	0,07	0,4	0,3	0,30	0,4
	1 (4,5%)	0	0,5	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0,2	-	-	-

9. Примітки: P₁ – порівняння до і після лікування пацієнтів з генотипом Pro/Pro в групі порівняння,

10. P₂ – порівняння до і після лікування пацієнтів з генотипом Pro/Ala+Ala/Ala в групі порівняння,

11. P₃ – порівняння до і після лікування пацієнтів з генотипом Pro/Pro в основній групі,

12. P₄ – порівняння до і після лікування пацієнтів з генотипом Pro/Ala+Ala/Ala в основній групі,

13. P₅ – порівняння до лікування пацієнтів з генотипом Pro/Pro між групою порівняння і основною групою,

14. P₆ – порівняння після лікування Pro/Pro між групою порівняння і основною групою,

15. P₇ – порівняння до лікування пацієнтів з генотипом Pro/Ala+Ala/Ala між групою порівняння і основною групою,

16. P₈ – порівняння після лікування пацієнтів з генотипом Pro/Ala+Ala/Ala між групою порівняння і основною групою

Після піврічного прийому піоглітазону на фоні стандартної терапії в основній групі у пацієнтів, носіїв алелі Pro (Pro/Pro) аналогічно відбувалось покращення показників ЕЗВД та ЕНВД у більш широкому аспекті за рахунок вірогідного підвищення показників діаметру ПА після проби ($p = 0,0006$; $p = 0,001$, відповідно), ТАМХ до та після проби ($p = 0,0007$; $p = 0,0001$; $p = 0,0003$, відповідно), ІР ($p = 0,0001$; $p = 0,0001$, відповідно) та $\Delta\%$ діаметру ПА ($p = 0,0001$, $p = 0,0003$, відповідно), тоді як у пацієнтів, які несуть алель Ala (Pro/Ala + Ala/Ala) виявлено аналогічні вірогідні зміни за винятком впливу на показники ТАМХ при ЕНВД.

Встановлено, що у пацієнтів, які несуть алель Pro (Pro/Pro) після піврічного прийому піоглітазону відбувалось вірогідне більш ефективне підвищення показників ТАМХ після проби ($p = 0,006$), ІР ($p = 0,0001$) та $\Delta\%$ діаметру ПА ($p = 0,0001$) при ЕЗВД та ІР ($p = 0,0001$) та $\Delta\%$ діаметру ПА ($p = 0,0001$) при ЕНВД, у порівнянні з пацієнтами, які несуть відповідний алель після прийому стандартного курсу лікування. У пацієнтів, які несуть алель Ala (Pro/Ala + Ala/Ala) після прийому піоглітазону було виявлено більш ефективний вплив на показники ЕЗВД та ЕНВД у порівнянні з пацієнтами, які несуть відповідний алель після прийому стандартного курсу лікування за рахунок підвищення показників діаметра ПА до та після проби ($p = 0,06$; $p = 0,0005$; $p = 0,006$; $p = 0,0003$, відповідно), ІР ($p = 0,0007$; $p = 0,0001$, відповідно) та $\Delta\%$ діаметру ПА ($p = 0,0006$; $p = 0,0001$, відповідно).

Отже, прийом піоглітазону на фоні стандартної терапії викликав більш ефективне покращення функціонального стану ендотелію та збереження локальних механізмів регуляції судинного тонууса у пацієнтів, як носіїв алелі Pro (Pro/Pro), так і носіїв алелі Ala (Pro/Ala + Ala/Ala) за рахунок підвищення показників діаметра ПА, ТАМХ, ІР та $\Delta\%$ діаметру ПА при ЕЗВД та ЕНВД.

Проведений аналіз лабораторних показників хворих на БА на тлі ІХС виявив (табл. 5.9), що після піврічного прийому стандартної терапії у групі порівняння, у пацієнтів, які несуть алель Pro (Pro/Pro) відбувалось вірогідне підвищення рівня глюкози ($p = 0,004$) та зниження рівня маркера гострого запалення вч-СРБ ($p = 0,0001$) та адгезивної молекули sVCAM-1 ($p = 0,0001$), тоді як у пацієнтів, які несуть алель

Ala (Pro/Ala + Ala/Ala) встановлено вірогідне зниження рівня креатиніну ($p=0,002$) та рівня адгезивної молекули sVCAM-1 ($p = 0,03$).

Після прийому піоглітазону впродовж 6 місяців у пацієнтів, які несуть алель Pro (Pro/Pro) реєструється вірогідне зниження рівня тимолової проби ($p = 0,03$), ЗХС ($p = 0,0001$) та ТГ ($p = 0,005$), вч-СРБ ($p = 0,0003$) та адгезивної молекули sVCAM-1 ($p = 0,002$), тоді як у пацієнтів, які несуть алель Ala (Pro/Ala + Ala/Ala) виявлено вірогідне зниження запальних маркерів – лейкоцитів ($p = 0,009$), вч-СРБ ($p = 0,0004$), sICAM-1 ($p = 0,04$) та sVCAM-1 ($p = 0,02$) у крові.

Встановлено, що у пацієнтів, які несуть алель Pro (Pro/Pro) після прийому піоглітазону, на відміну від стандартної терапії, відбувалось більш ефективне вірогідне зниження рівня ЗХС ($p = 0,0007$) та адгезивної молекули sVCAM-1 ($p = 0,001$) у крові. У пацієнтів, які несуть алель Ala (Pro/Ala + Ala/Ala) після прийому піоглітазону було виявлено більш ефективне пригнічення запалення, що відзначалось зниженням рівня лейкоцитів ($p = 0,02$), ШОЕ ($p = 0,005$) та sVCAM-1 ($p = 0,0004$) у порівнянні з пацієнтами, які несуть відповідний алель після прийому стандартного курсу лікування.

Таким чином, після піврічного прийому піоглітазону відмічено більш ефективне пригнічення дисліпідемії та запалення у пацієнтів, носіїв алелі Pro (Pro/Pro), також препарат проявляв лише подібний протизапальний ефект у пацієнтів, носіїв алелі Ala (Pro/Ala + Ala/Ala). Нами відзначено, що після прийому стандартної терапії відбувається зниження рівня глюкози та маркерів запалення у пацієнтів, носіїв алелі Pro (Pro/Pro). Виявлено зниження рівня креатиніну (проте із збереженням показнику у межах норми) після прийому стандартної терапії саме у пацієнтів, носіїв алелі Ala (Pro/Ala + Ala/Ala).

Таблиця 5.8

Динаміка стану функціональної активності ендотелію у хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної хвороби серця з урахуванням поліморфізму Pro12Ala гена PPAR- γ_2

Показник		Група порівняння, M ±m (n=25)						Основна група, M ±m (n=25)						p ₅	p ₆	p ₇	p ₈
		Pro/Pro (n=22)			Pro/Ala+Ala/Ala (n=3)			Pro/Pro (n=17)			Pro/Ala+Ala/Ala (n=8)						
		До лікування	Після лікування	p ₁	До лікування	Після лікування	p ₂	До лікування	Після лікування	p ₃	До лікування	Після лікування	p ₄				
Ендотелій-залежна вазодилатація (проба з РГ)	діаметр ПА до проби, см	4,3 ± 0,1	4,2 ± 0,0	0,4	3,9 ± 0,0	3,9 ± 0,0	0,9	4,2 ± 0,1	4,2 ± 0,1	0,9	4,3 ± 0,0	4,2 ± 0,0	0,5	0,6	0,9	0,0 3	0,0 06
	діаметр ПА після проби, см	4,4 ± 0,1	4,5 ± 0,0	0,4	4,0 ± 0,0	4,1 ± 0,0	0,4	4,4 ± 0,1	4,6 ± 0,1	0,0006	4,4 ± 0,0	4,6 ± 0,0	0,00 9	0,7	0,1	0,0 2	0,0 005
	TAMX до проби, см/сек	6,3 ± 0,4	6,7 ± 0,3	0,1	6,7 ± 0,5	6,6 ± 0,4	0,6	5,8 ± 0,2	6,9 ± 0,3	0,0007	6,2 ± 0,4	7,1 ± 0,3	0,03	0,4	0,8	0,8	0,6
	TAMX після проби, см/с	6,0 ± 0,4	6,7 ± 0,3	0,03	6,4 ± 0,5	6,5 ± 0,4	0,7	5,7 ± 0,3	8,2 ± 0,3	0,0001	6,0 ± 0,4	8,0 ± 0,3	0,00 04	0,6	0,0 06	0,8	0,3
	IP	1,0 ± 0,0	1,0 ± 0,0	0,04	1,0 ± 0,0	1,0 ± 0,0	0,2	1,0 ± 0,0	1,2 ± 0,0	0,0001	1,0 ± 0,0	1,1 ± 0,0	0,00 04	0,3	0,0 001	0,9	0,0 007
	Δ% діаметр ПА	3,0 ± 0,2	5,0 ± 0,3	0,00 01	3,5 ± 0,3	4,9 ± 0,3	0,1	3,4 ± 0,2	8,7 ± 0,2	0,0001	3,9 ± 0,1	8,1 ± 0,0	0,00 01	0,3	0,0 001	0,5	0,0 006
Ендотелій-незалежна вазодилатація (проба з НГ)	діаметр ПА до проби, см	4,3 ± 0,1	4,2 ± 0,0	0,4	4,0 ± 0,0	3,9 ± 0,0	0,5	4,2 ± 0,1	4,2 ± 0,1	0,9	4,3 ± 0,0	4,2 ± 0,0	0,7	0,6	0,9	0,0 9	0,0 06
	діаметр ПА після проби, см	4,7 ± 0,1	4,7 ± 0,0	0,7	4,4 ± 0,0	4,3 ± 0,0	0,7	4,6 ± 0,1	4,9 ± 0,1	0,001	4,7 ± 0,1	4,9 ± 0,0	0,02	0,6	0,0 6	0,0 7	0,0 003
	TAMX до проби, см/сек	5,9 ± 0,4	6,7 ± 0,3	0,00 8	6,4 ± 0,5	6,5 ± 0,4	0,6	5,8 ± 0,3	6,9 ± 0,3	0,0003	6,2 ± 0,4	7,1 ± 0,3	0,06	0,8	0,7	0,9	0,6
	TAMX після проби, см/с	6,2 ± 0,4	6,7 ± 0,3	0,1	6,5 ± 0,5	6,7 ± 0,4	0,7	6,0 ± 0,3	5,8 ± 0,3	0,3	6,7 ± 0,5	6,4 ± 0,2	0,5	0,8	0,0 7	0,9	0,8
	IP	1,0 ± 0,0	1,0 ± 0,0	0,00 6	1,0 ± 0,0	1,0 ± 0,0	0,5	1,0 ± 0,0	1,2 ± 0,0	0,0001	0,9 ± 0,0	1,1 ± 0,0	0,00 01	0,6	0,0 001	0,1	0,0 001
	Δ% діаметр ПА	9,9 ± 0,2	10,4 ± 0,3	0,06	9,4 ± 0,1	10,2 ± 0,1	0,03	9,7 ± 0,2	15,0 ± 0,2	0,0001	9,3 ± 0,3	14,9 ± 0,1	0,00 03	0,6	0,0 001	0,9	0,0 001

- Примітки: 1. Примітки: P1 – порівняння до і після лікування пацієнтів з генотипом Pro/Pro в групі порівняння,
 2. P2 – порівняння до і після лікування пацієнтів з генотипом Pro/Ala+Ala/Ala в групі порівняння,
 3. P3 – порівняння до і після лікування пацієнтів з генотипом Pro/Pro в основній групі,
 4. P4 – порівняння до і після лікування пацієнтів з генотипом Pro/Ala+Ala/Ala в основній групі,
 5. P5 – порівняння до лікування пацієнтів з генотипом Pro/Pro між групою порівняння і основною групою,
 6. P6 – порівняння після лікування Pro/Pro між групою порівняння і основною групою,
 7. P7 – порівняння до лікування пацієнтів з генотипом Pro/Ala+Ala/Ala між групою порівняння і основною групою,
 8. P8 – порівняння після лікування пацієнтів з генотипом Pro/Ala+Ala/Ala між групою порівняння і основною групою

Таблиця 5.9

Динаміка лабораторних показників у хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної хвороби серця
з урахуванням поліморфізму Pro12Ala гена PPAR- γ_2

Показник	Група порівняння, M ±m (n=25)						Основна група, M ±m (n=25)						p5	p6	p7	p8
	Pro/Pro (n=22)			Pro/Ala+Ala/Ala (n=3)			Pro/Pro (n=17)			Pro/Ala+Ala/Ala (n=8)						
	До лікування	Після лікування	p1	До лікування	Після лікування	p2	До лікування	Після лікування	p3	До лікування	Після лікування	p4				
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Еритроцити, ×10 ¹² /л	4,1 ± 0,1	4,2 ± 0,1	0,6	4,3 ± 0,0	4,5 ± 0,1	0,6	4,2 ± 0,1	4,3 ± 0,1	0,3	4,3 ± 0,1	4,2 ± 0,1	0,3	0,8	0,5	0,9	0,3
Гемоглобін, г/л	129,7 ± 2,8	131,0 ± 2,2	0,7	128,7 ± 2,0	135,3 ± 1,8	0,2	131,7 ± 2,2	130,7 ± 3,1	0,8	136,9 ± 2,1	132,1 ± 1,9	0,2	0,6	0,9	0,3	0,6
Кольоровий показник	0,93 ± 0,0	0,93 ± 0,0	0,6	0,9 ± 0,0	0,92 ± 0,0	0,8	0,94 ± 0,0	0,94 ± 0,0	0,9	0,95 ± 0,0	0,94 ± 0,0	0,6	0,1	0,3	0,1	0,5
Лейкоцити, х 10 ⁹ /л	6,1 ± 0,3	6,3 ± 0,4	0,6	7,7 ± 0,1	6,9 ± 0,2	0,5	6,0 ± 0,3	5,6 ± 0,3	0,09	7,6 ± 0,3	5,4 ± 0,1	0,00 9	0,9	0,2	0,9	0,02
ШОЕ, мм/год	13,2 ± 1,7	13,9 ± 2,1	0,8	12,3 ± 1,8	15,3 ± 1,1	0,6	13,8 ± 1,7	9,6 ± 1,3	0,07	8,6 ± 0,7	6,4 ± 0,4	0,2	0,8	0,1	0,4	0,00 5
Еозинофіли, %	2,1 ± 0,3	2,6 ± 0,5	0,4	2,0 ± 0,3	1,0 ± 0,0	0,4	2,4 ± 0,4	2,1 ± 0,3	0,6	1,9 ± 0,2	2,3 ± 0,4	0,6	0,7	0,4	0,9	0,3
Базофіли, %	0,3 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,8	0,00	0,00	-	0,2 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,7	0,3 ± 0,1	0,1 ± 0,1	0,6	0,8	0,7	0,4	0,6
Паличкоядерні, %	2,9 ± 0,5	3,1 ± 0,3	0,6	3,7 ± 0,2	3,00 ± 0,0	0,4	3,2 ± 0,4	2,5 ± 0,2	0,2	3,8 ± 0,5	2,9 ± 0,2	0,4	0,6	0,1	0,9	0,8
Сегментоядерні, %	58,6 ± 1,9	61,1 ± 1,6	0,4	51,7 ± 0,8	62,0 ± 2,8	0,4	57,8 ± 1,6	58,5 ± 2,1	0,7	55,4 ± 2,1	56,5 ± 1,5	0,6	0,8	0,4	0,6	0,5
Лімфоцити, %	29,1 ± 1,7	27,6 ± 1,5	0,5	30,3 ± 0,9	27,0 ± 2,3	0,8	30,5 ± 1,3	29,1 ± 1,9	0,4	33,0 ± 2,0	30,9 ± 0,8	0,5	0,6	0,6	0,7	0,5
Моноцити, %	6,7 ± 0,5	6,2 ± 0,3	0,5	9,3 ± 0,2	6,7 ± 0,5	0,2	6,1 ± 0,4	6,9 ± 0,6	0,4	5,8 ± 0,5	7,4 ± 0,4	0,2	0,4	0,3	0,06	0,6
Глюкоза крові, ммоль/л	4,5 ± 0,1	4,8 ± 0,1	0,004	4,4 ± 0,1	4,5 ± 0,1	0,4	4,5 ± 0,2	4,5 ± 0,1	0,7	5,1 ± 0,1	4,4 ± 0,1	0,06	0,8	0,09	0,09	0,7
Білірубін: Загальний, мкмоль/л	13,0 ± 1,1	12,4 ± 0,8	0,7	9,0 ± 0,4	9,7 ± 0,3	0,4	15,4 ± 1,3	13,8 ± 1,3	0,4	9,3 ± 0,2	10,00±0,44	0,4	0,2	0,4	0,8	0,8
Прямий,	3,8 ± 0,4	3,4 ± 0,2	0,5	2,7 ± 0,1	2,7 ± 0,1	1,0	4,4 ± 0,4	4,0 ± 0,4	0,5	2,8 ± 0,1	2,88±0,16	0,8	0,4	0,3	0,8	0,7
Непрямий	9,2 ± 0,7	9,0 ± 0,6	0,8	6,3 ± 0,4	7,0 ± 0,3	0,2	10,9 ± 0,9	9,6 ± 0,9	0,2	6,5 ± 0,1	7,13±0,35	0,4	0,2	0,6	0,8	0,9
АлТ, од/л	27,1 ± 5,6	24,4 ± 2,6	0,5	13,67±0,81	18,00±1,73	0,7	23,76±3,31	19,71±2,3	0,2	18,6 ± 1,8	18,88±1,54	0,9	0,7	0,2	0,4	0,9
АсТ, од/л	24,6 ± 4,4	22,3 ± 1,8	0,5	23,33±2,88	19,67±1,75	0,8	21,71±2,23	20,06±2,33	0,6	19,3 ± 0,9	20,13±1,21	0,7	0,6	0,5	0,5	0,9

Продовження таблиці 5.9

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Загальний білок, г/л	73,3 ± 1,3	74,1 ± 0,9	0,5	68,6 ± 0,2	70,3 ± 0,3	0,4	74,0 ± 1,0	72,8 ± 0,8	0,4	70,3 ± 0,8	72,4 ± 0,6	0,09	0,7	0,4	0,5	0,3
Тимолова проба	1,7 ± 0,1	1,9 ± 0,1	0,5	1,5 ± 0,1	1,8 ± 0,1	0,5	2,0 ± 0,1	1,6 ± 0,1	0,03	1,7 ± 0,1	1,6 ± 0,1	0,2	0,2	0,1	0,4	0,6
Холестерин, ммоль/л	5,4 ± 0,2	5,2 ± 0,1	0,2	4,9 ± 0,1	4,9 ± 0,1	0,9	5,6 ± 0,2	4,8 ± 0,1	0,00 01	4,8 ± 0,1	4,5 ± 0,1	0,05 3	0,5	0,0007	0,8	0,2
Тригліцериди, ммоль/л	1,3 ± 0,1	1,2 ± 0,1	0,09	1,0 ± 0,1	1,1 ± 0,1	0,9	1,3 ± 0,1	1,0 ± 0,1	0,00 5	1,5 ± 0,1	1,1 ± 0,1	0,9	0,9	0,8	0,2	0,8
Сечовинана, ммоль/л	5,3 ± 0,1	5,2 ± 0,3	0,9	7,0 ± 0,6	7,3 ± 0,5	0,7	5,2 ± 0,3	5,1 ± 0,3	0,9	4,5 ± 0,3	5,1 ± 0,4	0,05 7	0,8	0,8	0,09	0,2
Креатинін, мкмоль/л	78,0 ± 2,4	83,4 ± 3,4	0,1	99,0 ± 2,4	81,3 ± 2,2	0,00 2	83,5 ± 3,3	82,0 ± 3,1	0,7	73,5 ± 1,6	86,6 ± 2,4	0,1	0,2	0,8	0,00 4	0,6
Залишковий азот, ммоль/л	25,0 ± 0,5	24,6 ± 1,0	0,6	31,7 ± 1,3	31,0 ± 1,7	0,7	24,7 ± 0,8	24,3 ± 0,6	0,8	23,9 ± 0,9	24,8 ± 1,1	0,4	0,7	0,8	0,07	0,2
вч-СРБ, мг/л	8,7 ± 1,2	1,4 ± 0,3	0,00 01	10,6 ± 1,1	0,9 ± 0,1	0,1	8,8 ± 1,3	1,1 ± 0,4	0,00 03	12,8 ± 1,0	0,7 ± 0,2	0,00 04	0,9	0,6	0,5	0,7
sICAM-1, нг/мл	434,4 ± 36,5	433,1 ± 45,2	0,9	318,7 ± 16,5	364,0 ± 31,2	0,5	341,0 ± 24,8	370,5 ± 22,4	0,4	280,9 ± 7,3	409,8 ± 29,7	0,04	0,5	0,9	0,4	0,7
sVCAM-1, нг/мл	3241,8 ± 252,7	2129,2 ± 158,9	0,00 01	3475,0 ± 55,0	2151,1 ± 37,9	0,03	1490,0 ± 67,0	1040,8 ± 54,9	0,00 2	1485,0 ± 70,5	1200,0 ± 49,7	0,02	0,00 07	0,001	0,00 002	0,00 04

- Примітки: 1. Примітки: P1 – порівняння до і після лікування пацієнтів з генотипом Pro/Pro в групі порівняння,
2. P2 - порівняння до і після лікування пацієнтів з генотипом Pro/Ala+Ala/Ala в групі порівняння,
3. P3 – порівняння до і після лікування пацієнтів з генотипом Pro/Pro в основній групі,
4. P4 – порівняння до і після лікування пацієнтів з генотипом Pro/Ala+Ala/Ala в основній групі,
5. P5 – порівняння до лікування пацієнтів з генотипом Pro/Pro між групою порівняння і основною групою,
6. P6 – порівняння після лікування Pro/Pro між групою порівняння і основною групою,
7. P7 – порівняння до лікування пацієнтів з генотипом Pro/Ala+Ala/Ala між групою порівняння і основною групою,
8. P8 – порівняння після лікування пацієнтів з генотипом Pro/Ala+Ala/Ala між групою порівняння і основною групою

Таким чином, отримані нами дані вперше показали різну сприйнятливість до терапії у хворих на БА на тлі ІХС, яка залежить від поліморфізму Pro12Ala гена PPAR- γ 2. Нами показано, що пацієнти, носії алелі Pro (Pro/Pro), на відміну від пацієнтів, носіїв алелі Ala (Pro/Ala + Ala/Ala) є більш сприйнятливими як до стандартної терапії, так і до терапії з додаванням піоглітазону. Проте, лише прийом піоглітазону на фоні стандартної терапії впродовж шести місяців дозволяє ефективно поліпшити клінічний перебіг та стан хворих на БА на тлі ІХС, носіїв алелі Pro (Pro/Pro) за рахунок покращення ФЗД, зниження АТ, ФК стенокардії напруги, підвищення толерантності до фізичного навантаження, зменшення скарг на стан здоров'я та покращення ЯЖ, підвищення функціонального стану ендотелію та збереження локальних механізмів регуляції судинного тонууса при ЕНВД та ЕЗВД, пригнічення дисліпідемії та запалення на відміну від прийому самої тільки стандартної терапії.

Наведені в цьому розділі дані опубліковані в таких працях:

Бєлан ОВ, Шликова ОА, Мамонтова ТВ, Кайдашев ІП. Визначення поліморфізму Pro12Ala гена PPAR- γ 2 як предиктора ефективності протизапальної терапії піоглітазоном бронхіальної астми в поєднанні з ішемічною хворобою серця. Укр. пульмонол. журнал. 2018;1:65-70.

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

На сьогоднішній день лікування БА в поєднанні з ІХС досі залишається актуальним мультидисциплінарним завданням пульмонології та кардіології [180]. Обумовлено це ще й розвитком нового напрямку медицини – персоніфікованої (персоналізованої, індивідуалізованої) медицини, яка тісно пов'язана з відкриттями у галузі генетичних та епігенетичних досліджень, що підтверджують роль поліморфізму генів у розвитку захворювань та особливості реакцій організму на сприйняття терапії. Основними засадами на яких ґрунтується медицина майбутнього – це передбачуваність, превентивність, персоналізація і партисипативність [181-183]. Це означає, що медицина буде спрямована на прогнозування захворювання ще до початку її клінічних проявів; на попередження розвитку захворювання; будуть враховуватись індивідуальні (в першу чергу, генетичні) особливості пацієнта; це також має на увазі активну участь пацієнта у виявленні його генетичних особливостей і превентивних мірах [184]. Саме тому даний напрямок набуває особливої медичної та соціально-економічної значущості з огляду на можливість в цілому продовжити життя, підтримати та зберегти здоров'я та ЯЖ.

БА – хронічне прогресуюче захворювання, яке має несприятливий та обтяжливий прогноз, особливо у поєднанні з ІХС. Клінічна значущість порушень, об'єднаних рамками цих двох захворювань, полягає у тому, що коморбідність в значній мірі прискорює як розвиток обструкції дихальних шляхів, так і розвиток атеросклеротичних змін в судинах, яке за оцінками експертів, займає перше місце серед причин смертності та інвалідизації населення індустріально розвинених країн. Науково й клінічно підтверджено, що БА та ІХС є взаємообумовленими та послідовними стадіями єдиного запального процесу [185].

На сьогоднішній день БА визнається за фенотипами на основі об'єктивного групування пацієнтів з подібними клінічними характеристиками у відповідні кластери з варіабельними складовими, такими як тяжкість, історія хвороби та реакція на лікування [186]. Лікування астми у відповідності до фенотипів, які формуються на основі характеристики групи, без прямого співвідношення із механізмами

захворювання, є субоптимальними, враховуючи мінливість реакції на лікування. Ендотипування, що стосується визначення субпопуляцій захворювання на основі молекулярних механізмів або реакції на лікування, показало певний успіх у розробці більш ефективної схеми лікування [187]. Lotvall J і співавт. (2011), запропонували ендотипізацію астми на сім класів: чутливу до аспірину, алергічний бронхолегеневий мікоз (ABPM), алергія дорослих, прогностична астма з позитивним показником задишки у дошкільнят, тяжка з пізнім початком, гіпереозинофільна та гірськолижна астма [189]. Нещодавно Wenzel S. (2012) описав п'ять інших ендотипів астми: раннє настання алергії, стійка еозинофілія, ABPM, жінка з ожирінням та нейтрофільна важка астма [190].

Ендотипування астми слугує кроком для майбутньої практичної вартісності персоналізованої медицини. Принцип персоналізованої або індивідуалізованої медицини полягає в тому, щоб "привести правильний препарат до потрібного пацієнта у правильній дозі", таким чином, щоб терапевтична ефективність була максимальною, а побічні ефекти були зведені до мінімуму [191, 192]. З розвитком омис- епохи, лікарі наближаються до здатності "адаптувати" схеми лікування на основі унікальних біологічних даних людини, таких як геномні, транскриптомні та протеологічні профілі, на додаток до звичайних клінічних даних, таких як історія сім'ї, симптоми та результати лабораторних досліджень. У випадку астми, які нещодавно розглянув Weiss ST. (2012), близько 11 генів мають варіанти послідовності, пов'язані з реакцією на ліки, але тільки п'ять реплікуються, принаймні в одному іншому дослідженні, і тільки один має підтверджений функціональний ефект [193]. Хоча точні молекулярні механізми, що лежать в основі патогенезу астми та реакції на лікування, далекі від розуміння, терапія націлювання на основі ендотипів астми хоча б дозволить лікарям орієнтуватися на лікування на основі знань про біологію людини. Це підкреслює важливість розкриття патогенетичних механізмів, пошуку ефективних методів діагностики та лікування БА на тлі ІХС.

Аналіз останніх наукових публікацій показав, що виключна роль у формуванні етіопатогенетичних механізмів БА на тлі ІХС належить запальному процесу, ЕД та поліморфізму генів [2, 194]. Запальний процес має фундаментальне значення у

ремоделюванні та розвитку гіперреактивності бронхів, ЕД та атеросклерозу, формуванні атеросклеротичної бляшки, її пошкодженні з наступною тромботичною окклюдією і розвитком серцево-судинних ускладнень при БА на тлі ІХС. ЕД, як патологічний процес, характеризується порушенням тонусу судин, розвитком атеросклерозу, запалення, порушенням коагуляції та імуно-опосередкованих пошкоджень [195]. В ході досліджень встановлено важливу роль поліморфізму генів рецепторів PPAR- γ_2 , у молекулярному регулюванні формування запалення та ЕД, визначенні сприйнятливості до терапії при БА на тлі ІХС [54-56, 196-198]. Ці факти визначають важливість участі даних процесів у розвитку БА на тлі ІХС, вивчення яких надасть можливість розробити комплекс ефективних терапевтичних заходів.

Враховуючи вищезазначене, нами в роботі була поставлена мета - 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 .

Для досягнення даної мети у відповідності до поставлених завдань нами було вивчено особливості ФЗД, клініко-функціонального стану, СЗ та ЕД, а також визначено розповсюдженість поліморфізму Pro12Ala гена PPAR- γ_2 з окресленням його взаємозв'язку з ФЗД, рівнем СЗ та ЕД у 50 хворих БА на тлі ІХС віком (40 – 75) років, обох статей, серед яких було 17 чоловіків (34 %) і 33 жінки (66 %).

Для верифікації та підтвердження діагнозів нами було застосовано комплексний підхід із застосуванням загальноклінічних, інструментальних методів (спірометрія, ЕКГ, ВЕМ, 6-хвилинний тест, ультразвукове дослідження); анкетування для визначення ЯЖ з використанням опитувальників EQ-5D і SGRQ, метод ПЛР для визначення поліморфізму гена PPAR- γ_2 , лабораторних методів (для визначення стану показників запального, ліпідного та вуглеводного спектру).

Значний інтерес представляє вивчення ФР при БА на тлі ІХС. Аналіз літературних джерел показав, що головними ФР розвитку БА та ІХС є генетична схильність, жіноча стать, вік молодше 46 років, наявність спадкових алергічних захворювань в анамнезі, ожиріння, АГ, ЦД 2 типу, дисліпідемія, паління і застосування в курсі лікування ГКС [33]. Це знаходить підтвердження і в нашому

дослідженні, де виявлено, що розвиток БА у поєднанні з ІХС прямо пов'язаний з ФР і факторами, що характеризують ступінь тяжкості захворювання. Отримані нами дані підтвердили положення про те, що розвиток БА на тлі ІХС асоціюється з такими ФР як жіноча стать (66 %), спадковий характер БА (40 %) і ІХС (76 %), АГ (86 %), ожиріння (42 %), паління (7 %), професійна шкідливість (20 %) і дисліпідемія [194].

На сьогоднішній день більшість біомаркерів запалення розцінюється як незалежні предиктори високого ризику бронхо-легеневих та серцево-судинних подій. Дослідження останніх років переконливо доводять, що висока частота коморбідної патології обумовлена спільністю ФР і патогенетичних механізмів, СЗ і ЕД [33]. Встановлено, що у пацієнтів, спадково обтяжених ранніми серцево-судинними захворюваннями вірогідно більш високий рівень sVCAM-1 у порівнянні з пацієнтами без даного ФР [199].

Проведений нами аналіз базового стану контролю над захворюванням та ЯЖ пацієнтів з БА на тлі ІХС, дозволив зауважити, що прийом стандартної терапії не був оптимальним і досить ефективним, оскільки у 70 % пацієнтів не було досягнуто контролю над захворюванням. Отримані нами дані підтверджують дані контрольованих клінічних досліджень про те, що хоча гарний контроль БА може бути досягнутий у більшості пацієнтів, це не відповідає реальній ситуації як в Україні, так і в загальносвітовій практиці. Так, в дослідженні AIRE, в якому було опитано 2803 хворих БА з 7 європейських країн, встановлено, що 55 % пацієнтів відзначали денні, а 37 % - нічні симптоми БА. При цьому, 43 % пацієнтів розцінили свою хворобу як "добре контрольовану", 34 % - як "повністю контрольовану", 17 % - як "частково контрольовану" і лише 5 % - як "погано контрольовану" або "повністю неконтрольовану". 60 % хворих використовували для лікування БА тільки швидкодіючі бронхолітики і лише 23 % – ІГКС [200]. Це дослідження показало, що пацієнтам не вдається досягти і підтримати оптимальний контроль над захворюванням, оскільки більшість з них має часті симптоми хвороби, підвищену частоту загострень, порушення ФЗД і відчуває потребу в "швидкопомічних" бронхолітиках.

На початковому етапі дослідження нами було вивчено особливості клініко-функціонального стану хворих БА на тлі ІХС. Серед усіх включених пацієнтів виявлено за ступенем тяжкості БА наступний розподіл: 42 % хворих мали персистуючий перебіг важкого ступеню, персистуючий перебіг середнього та легкого ступеню важкості – по 24 %, інтермітуючий – у 10 % пацієнтів.

Кореляційним аналізом виявлено залежність між ступенем тяжкості перебігу БА і: тривалістю перебігу БА ($r = -0,4$, $p < 0,05$); ГПШ ($r = -0,4$, $p < 0,05$); ОФВ₁ ($r = 0,6$, $p < 0,05$) і показником зміни діаметра ПА $\Delta\%$ при ЕЗВД ($r = 0,5$, $p < 0,05$).

На момент включення у дослідження за даними спірографії у пацієнтів з БА на тлі ІХС зареєстровано порушення ФЗД за обструктивним типом: показники ОФВ₁ склали в середньому ($66,5 \pm 3,0$) %, відношення ОФВ₁/ФЖЕЛ – ($77,3 \pm 2,3$) %.

Серед включених хворих БА на тлі ІХС переважала стабільна стенокардія напруження І - ІІ ФК. Згідно з класифікацією за NYHA СН була виявлена 56 % пацієнтів, АГ була встановлена у 86 % обстежених. Отже, проведене обстеження дозволило верифікувати діагноз БА з супутнім перебігом ІХС та дало підстави на наступних етапах дослідження провести рандомізацію включених пацієнтів.

У хворих на БА на тлі ІХС перед початком терапії проводилось визначення та аналіз показників, які характеризують СЗ, ліпідний обмін. Відомо, що основним маркером гострої фази запалення є СРБ, який стимулює хемотаксис і адгезію моноцитів до ендотелію, секрецію прозапальних цитокінів і пригнічує ендотеліальну NO-синтазу [201-203]. Наші дослідження показали позитивну реакцію на наявність біомаркера СРБ у 16 пацієнтів (32 %) та підвищення рівня ЗХС в крові до ($5,6 \pm 0,1$) ммоль/л у хворих БА на тлі ІХС, що свідчить про наявність СЗ і дисліпідемії. У даному дослідженні нами встановлено, що рівень СРБ в крові пацієнтів залежить від: ФК СН ($r = 0,5$, $p < 0,05$); ЧДР ($r = 0,4$, $p < 0,05$); кількості нападів стенокардії в день ($r = 0,4$, $p < 0,05$) і кількості прийнятого НГ на добу ($r = 0,4$, $p < 0,05$).

Отримані нами результати узгоджуються з даними інших авторів у пацієнтів при БА і ІХС [204, 205]. Окрім того, в інших роботах встановлено, що високий рівень СРБ корелює з рівнем ОФВ₁ і кількістю еозинофілів в легенях при БА, рівнем запальних цитокінів ФНП- α , ІЛ-6, ІЛ-18 та адгезивних молекул (ICAM-1), тяжкістю перебігу та

летальністю при ІХС, що вказує на взаємозв'язок рівня СРБ з виразністю системних запальних проявів в легеневій і серцево-судинній системах. Проте, сьогодні роль СРБ при астмі розглядається лише як маркера запального процесу низької інтенсивності, і все ж залишається мало вивченою його участь як медіатора запалення. Але, відомо, що СРБ може сприяти активації макрофагів, через взаємодію з Fc рецепторами для антитіл [206]. СРБ сприяє поляризації макрофагів у бік проліферації прозапальної популяції M1 фенотипу за участю активації ядерного фактору NF-κB, тим самим виступаючи проатерогенним фактором [207, 208]. Показано, що СРБ може безпосередньо сприяти пошкодженню стінки судин за рахунок посилення експресії та синтезу макрофагами проатерогенної молекули ліпопротеїн ліпази [209]. СРБ пригнічує зв'язування Т-клітинного рецептора з антигеном. Показано, що СРБ безпосередньо діє на моноцити та нейтрофіли через розпізнавання СРБ-рецепторів на їх поверхні, а також описана популяція моноцитів із специфічною поверхневою антигенною детермінантою з афінністю до СРБ [206], що дозволяє поглянути на СРБ як на неспецифічний маркер алергічного запалення.

Найбільш раннім етапом запалення характерного для атеросклерозу є адгезія моноцитів до активованих клітин ендотелію внаслідок надмірної експресії на їх поверхні молекул адгезії (ICAM-1 та VCAM-1). В нашому дослідженні показано, що середній рівень показників молекул адгезії становить на момент рандомізації: sICAM – $(1324,6 \pm 25,6)$ нг/мл та sVCAM-1 – $(2095,2 \pm 169,4)$ нг/мл., а рівень вч-СРБ – $(9,5 \pm 1,0)$ мг/л. В експериментальних дослідженнях доведена роль молекул адгезії VCAM-1 в ініціюванні патологічного каскаду запального руйнування тканин при ішемічно-реперфузійному пошкодженні [210]. Відмічено підвищення концентрації sICAM-1 та sVCAM-1 у хворих з ГКС та хронічною ІХС. У хворих на ІХС після епізодів нестабільної стенокардії або ГКС без зубця Q високий рівень sICAM-1 та sVCAM-1 зберігався впродовж 6 місяців, що свідчить про персистування судинного запалення [211]. Не менший інтерес представляє роль молекул адгезії у патогенезі БА. Виявлено залежність рівня експресії ICAM-1 на ендотеліоцитах від ступеня тяжкості перебігу БА. Встановлено, що рівень експресії ICAM-1 при легкому перебігу БА незначний або відсутній, а при тяжкому перебігу – надмірний [70]. Рівень як прозапальних

цитокінів (ІЛ-4, ФНП- α), так і молекул адгезії (ICAM-1 та VCAM-1) значно вище у період загострення БА, тоді як у період дебюту ремісії рівень їх значно знижується, що асоціюється із зниженням алергічного запалення [212]. Рівень sICAM-1 у сироватці крові значно вище при стабільному перебігу БА у порівнянні з здоровими людьми, та значно зростає при загостренні БА. Отже, молекули адгезії відіграють ключову роль у регулюванні запалення дихальних шляхів та атеросклеротичного процесу.

Не менш важливою в патогенезі БА є участь різних клітин, які регулюють процеси запалення. Відповідно до сучасних уявлень, при хронічному запаленні в організмі хворого на БА відзначається дисбаланс імунної відповіді за рахунок активації ряду клітин, зокрема Th2-лімфоцитів, базофілів, еозинофілів і макрофагів. Імунна відповідь характеризується збільшенням популяції лімфоцитів Th2 типу, які посилено синтезують цитокіни Th2-профілю: ІЛ-4 – прискорює вивільнення ІgE, а ІЛ-5 - сприяє рекрутингу еозинофілів. Нещодавно виявлено нову популяцію лімфоїдних клітин вродженої ланки 2 групи (group 2 innate lymphoid cells, ILC2), яка, як вважають, є відповідальною за ініціювання активації Th2 лімфоцитів і синтез цитокінів Th2 профілю та відіграє важливу роль у формуванні негайної імунної відповіді на зовнішні алергени [213].

У патогенезі БА також беруть участь інші типи клітин та посередників, зокрема епітеліоцити. Епітеліальні клітини повітроносних шляхів захищають слизові оболонки легень, перебуваючи на першій лінії захисту, але при патологічному порушенні або дисрегуляції сприяють запаленню, секреції слизу, стимулюючи продукцію вазоактивних факторів, прозапальних агентів, факторів росту та матриксних металлопротеїназ. Порушення епітеліального бар'єру провокує дисбаланс інтерстицію, що призводить до посилення фібробластичної проліферації та диференціювання, накопичення колагену, гіпертрофії та гіперплазії ГМК дихальних шляхів, які також продукують прозапальні фактори [214, 215], що порушує реактивність бронхів.

Відомо, що міграція еозинофілів у легені залежить від участі молекул VCAM-1 [69]. Показано, що sICAM-1 можуть стимулювати еозинофіли, виділяючи катіонний

білок, який, у свою чергу, викликає токсичне пошкодження епітелію дихальних шляхів [70].

Не менш важливу роль в патогенезі БА відіграють клітини вродженої ланки імунної системи, зокрема моноцити, макрофаги і дендритні клітини. Альвеолярні макрофаги разом з епітеліальними клітинами беруть участь у забезпеченні гомеостазу легень, поглинають і нейтралізують чужорідні антигени, секретують відповідні молекули і пригнічують запалення, тим самим створюючи первинну захисну структуру дихальних шляхів [216]. Показано, що при БА у пацієнтів високі рівні M1-індукованих макрофагів (ІФН- γ , ЛПС або ФНП- α), при цьому особливо вищі у тих, хто має важкі форми захворювання [217].

Таким чином, виявлений нами високий рівень прозапальних маркерів, вч-СРБ, sICAM-1 та sVCAM-1 у пацієнтів з БА та ІХС, свідчить, що триваючий локальний запальний процес при БА на тлі ІХС може ініціювати системну запальну реакцію, яка підсилює і стимулює прогресування бронхіального ремоделювання, зниження легеневої функції і підвищує ризик маніфестації позалегеневих уражень кровоносних судин та серця, сприяє розвитку ЕД та атеросклерозу.

Ендотелію належить важлива роль в регуляції судинного тону, запальних реакцій, коагуляції та адгезії тромбоцитів [218]. При цьому, ендотелій не просто утворює бар'єр між кров'ю та інтимою судин, але і виробляє ряд вазоактивних речовин, які регулюють процеси місцевого гомеостазу, проліферації, міграції клітин крові в судинну стінку [219]. Вважають, що ендотелій є найважливішим джерелом оксиду азоту, який продукує його у відповідь на так звану «напругу зсуву», тобто деформацію ендотеліальних клітин під впливом протікаючої по судинам крові. Гемодинамічні сили можуть безпосередньо діяти на люмінальну поверхню ендотеліоцитів і викликати просторові зміни протеїнів, частина яких представлена трансмембранними інтегринами, що зв'язують елементи цитоскелета з клітинною поверхнею. В результаті може змінюватися цитоскелетна архітектура з подальшою передачею інформації на різні внутрішньо- і позаклітинні утворення. Більшість процесів в ендотелії забезпечується в основному збалансованим вивільненням факторів релаксації ендотелію, такими як NO, простагліцин або гіперполяризуючий

фактор, одержаний з ендотелію [220]. Попри те, що роль ендотелію при ІХС вивчена достатньо добре, його значення при БА залишається досі недостатньо дослідженим.

З метою визначення функціонального стану ендотелію у досліджуваних хворих на початковому етапі проводилось визначення показників ЕЗВД та ЕНВД. У обстежених нами пацієнтів середні значення ІР при проведенні проби РГ склали ($1,0 \pm 0,0$), а при пробі з НГ – ($0,9 \pm 0,0$). При оцінці ІР у хворих з БА на тлі ІХС після проби РГ відзначався у 14 % хворих парадоксальний і у 86 % - негативний тип реакції кровообігу. Разом з тим, після проби з НГ відмічали аналогічні зміни ІР – у 20 % хворих спостерігався парадоксальний і у 78 % – негативний тип реакції кровообігу. Отримані нами дані підтвердили положення про значне порушення ендотеліальної функції у хворих БА на тлі ІХС.

За допомогою кореляційного аналізу встановлено, що показник зміни діаметра ПА $\Delta\%$ при ЕЗВД залежить від: тривалості перебігу БА ($r = -0,6$, $p < 0,05$), ЧДР ($r = -0,5$, $p < 0,05$); рівня ХС і ТГ в крові ($r = -0,4$, $p < 0,05$, $r = -0,4$, $p < 0,05$, відповідно). Кореляційним аналізом виявлено залежність між ступенем тяжкості перебігу БА і показником зміни діаметра ПА $\Delta\%$ при ЕЗВД ($r = 0,514$, $p < 0,05$), що підтверджує вплив тяжкості перебігу БА на ступінь ЕД.

Проведені нами дослідження показали, що ЕД є обов'язковим компонентом не лише ІХС та атеросклерозу, але і БА. ЕД визначається як патологічний процес та розглядається як провідний фактор судинних ускладнень, що характеризується порушенням регуляції судинного тонуусу в результаті зниження активності eNOS, відсутності кофакторів для синтезу, ослаблення виділення NO або збільшення деградації NO з провідних факторів судинних ускладнень. Прискорення кровообігу веде до зростання напруги зсуву на ендотелії, посилення продукції оксиду азоту і розширенню судини. Так функціонує механізм ЕЗВД - один з найважливіших механізмів ауторегуляції кровообігу. Порушенню цього механізму відводять важливу роль у розвитку цілого ряду захворювань серцево-судинної системи, в тому числі і ІХС.

В останні роки з'явилися дані про участь ендотелію легеневих судин у формуванні легеневої гіпертензії і ЕЗВД, а також порушення цього стану у пацієнтів

з хронічною бронхолегеневою патологією, зокрема при астмі та ХОЗЛ [221]. Встановлений нами взаємозв'язок між порушенням ЕЗВД і ступенем тяжкості і тривалістю перебігу БА, дисліпідемією у пацієнтів з БА на тлі ІХС узгоджується з даними інших дослідників [222]. Авторами виявлений ряд ключових моментів у механізмі розвитку запалення та ЕД, а саме: посилення вироблення «компенсаторних» вазодилаторів і дефіцит NO; активація прозапальної хемокінової ланки цитокінів; пошкоджуючий вплив прозапальних цитокінів на судинний ендотелій, що супроводжується надмірним вивільненням вазоконстриктора ендотеліну-1, тісний взаємозв'язок між вазодилатуючою функцією ендотелію і запальною активністю (підвищений рівень СРБ), що спричиняє розвиток ЕД [223]. Є дані про порушення реактивності судин малого кола кровообігу та мікроциркуляторного русла при ЕЗВД ПА при БА на тлі ІХС.

Відомо, що здатність судин до ЕЗВД порушується при загостренні БА і відновлюється в період ремісії. Це може бути пов'язано зі зниженням здатності ендотеліальних клітин реагувати на напругу зсуву через генералізований дефект клітинних мембран або порушення внутрішньоклітинних механізмів регуляції, які проявляються зменшенням експресії інгібіторних G-білків, зниженням метаболізму фосфоінозитолів і підвищенням активності протеїнкінази C. Можливо, що в порушенні здатності судин до ЕЗВД при загостренні БА відіграє роль і підвищення в'язкості крові, обумовлене підвищенням в ній кількості еритроцитів, однак це питання, вимагає подальшого вивчення.

Слід зазначити, що в період загострення БА відзначається зниженням здатності судин не тільки до ЕЗВД, але і до ЕНВД. Причиною може бути зниження сприйнятливості ГМК судин до вазодилатуючих стимулів внаслідок гіпоксії, зумовленої прогресуванням вентиляційних порушень при загостренні хвороби [224]. Зменшення вентиляційних порушень і, як наслідок, нормалізація газового складу крові в період ремісії призводять до відновлення чутливості ГМК судин до дії вазодилаторів і відновлення ЕНВД.

Отже, можна погодитись з думкою ряду авторів, що в основі формування БА і ІХС лежить єдність патофізіологічних процесів, яка з одного боку полягає у

системному характері запалення, а з іншого – патогенетичних механізмах ЕД, які визначають прискорення розвитку як БА, так і атеросклерозу та ІХС [225, 226]. Разом з тим, важливо відзначити, що визначення маркерів запалення і ЕД (СРБ, молекул адгезії ICAM-1 та VCAM-1) може сприяти підвищенню ефективності встановлення бронхо-легеневого та серцево-судинного ризиків в рамках первинної профілактики, а також оцінки ризику розвитку ускладнень, віддалених клінічних наслідків та прогнозів лікування.

У реалізації основних патогенетичних ланок поєднаних захворювань важлива роль належить рецепторам PPAR- γ , які регулюють експресію багатьох генів, залучених в функціонування ендотеліальної системи, метаболізм ліпідів і глюкози, активність макрофагів і еозинофілів, диференціювання адипоцитів і міобластів [227, 228]. Показано, що PPAR- γ виявлені в легенях на епітеліальних клітинах, ГМК, макрофагах, еозинофілах, Т- і В-лімфоцитах, дендритних клітинах. Встановлено здатність PPAR- γ регулювати алергічне запалення при БА [13]. Визначено посилену експресію PPAR- γ у підслизовій оболонці бронхів, епітелії і ГМК дихальних шляхів, що асоціювалось із стоншенням базальної мембрани слизової та накопиченням колагену [227]. Окрім того, показано, що оральні та інгаляційні кортикостероїди можуть пригнічувати експресію PPAR- γ , ремоделюючи алергічне запалення [229]. Поліморфізм Pro12Ala гена PPAR- γ_2 є одним з найбільш прогностично значущих у розвитку ряду запальних захворювань. Є підстави вважати, що різні поліморфні варіанти гена PPAR- γ_2 можуть по-різному впливати на процес формування алергічного запалення та ЕД, атеросклерозу.

У відповідності до наступного завдання нашого дослідження вивчено розподіл поліморфізму Pro12Ala гена PPAR γ_2 у хворих БА на тлі ІХС, які мешкають у Полтавській області. Аналіз поширеності показників генотипів виявив [197], що в групі хворих БА на тлі ІХС поширеність генотипу Pro/Pro становить 78,0 %, генотипу Pro/Ala – 16,0 % і генотипу Ala/Ala – 6,0 %. Достовірних відмінностей між частотами генотипів групи хворих БА на тлі ІХС та групи контролю не виявлено ($\chi^2 = 3,64$ при $df = 1$, $p = 0,16$). Поширеність частоти алелі 12Pro в групі хворих БА на тлі ІХС склала 86 %, тоді як поширеність частоти алелі 12Ala склала 14,0 %. Аналіз поширеності

частоти алелі 12Pro і алелі 12Ala не виявив достовірної різниці між групою хворих БА на тлі ІХС та групою контролю ($\chi^2 = 1,06$, ВШ = 0,6, ДІ 0,29 - 1,33, $p = 0,3$), але відзначалося деяке збільшення частоти алелі 12Pro.. Отримані нами дані узгоджуються з результатами інших авторів, які вказують на те, що частота поліморфізму Pro12Ala гена PPAR- γ_2 варіює від 10 % до 18 % в залежності від досліджуваної популяції і патології. В європейській популяції у хворих ЦД 2 типу на тлі ІХС відзначено найбільш високу частоту алелі 12Ala (11,6 %), тоді як в азіатській популяції тих же хворих зареєстрована найменша частота даної алелі (5,2 %) [136]. Noriki M. і співавтори (2004) повідомляють, що в японській популяції показники частоти алелі 12Ala значимо відрізняються серед пацієнтів з АГ і ЦД 2 типу. Так, більш висока частота алелі 12Ala реєструється у пацієнтів з АГ без ЦД 2 типу – 7,8 %, у пацієнтів з ЦД 2 типу та нормотонією – 5,6 %, а у пацієнтів з ЦД 2 типу на тлі АГ – 3,9 %, [137].

З метою встановлення взаємозв'язку клініко-лабораторних показників з поліморфізмом Pro12Ala гена PPAR γ_2 в групі хворих БА на тлі ІХС проведено аналіз досліджуваних показників залежно від виявленого генотипу: Pro / Pro і Pro / Ala + Ala / Ala. Відзначено, що у пацієнтів, носіїв алелі 12Ala в гомо- і гетерозиготному стані, на відміну від пацієнтів, носіїв алелі 12Pro в гомозиготному стані, відзначається достовірно частіше розвиток АГ 3 ступеня (9,1 %, $p < 0,05$), персистуючої БА легкого ступеня (45 % проти 18 %, $p < 0,05$) і реєструються більш низькі показники ЧСС ($64,6 \pm 1,4$) проти ($75,1 \pm 2,1$) уд / хв, $p < 0,05$) та виявляються достовірно вищі рівні показників, що характеризують СЗ – кількість лейкоцитів і вч-СРБ і більш низькі показники рівня адгезивних молекул sICAM-1, ЗХС ($p < 0,05$).

Кореляційним аналізом виявлено у хворих БА на тлі ІХС, носіїв алелі 12Ala в гомо- і гетерозиготному стані взаємозв'язок між ступенем тяжкості перебігу БА на тлі ІХС та наявністю спадковості до БА ($r = 0,9$, $p < 0,05$), показником ОФВ₁ ($r = 0,8$, $p < 0,05$), показником ОФВ₁ / ФЖЕЛ ($r = 0,8$, $p < 0,05$), кількістю нападів стенокардії в день ($r = -0,8$, $p < 0,05$), кількістю нападів БА, які відбуваються більше 2 разів на тиждень і більше 2 разів за ніч протягом місяця ($r = -0,8$, $p < 0,05$, $r = -0,8$, $p < 0,05$),

ФК стенокардії ($r = -0,8$, $p < 0,05$), ДАТ ($r = -0,8$, $p < 0,05$), показником зміни діаметру ПА (показник $\Delta\%$) при ЕЗВД ($r = 0,7$, $p < 0,05$).

Виявлено статистично значущий вплив алелі 12Ala гена PPAR- γ_2 генотипу Pro / Ala + Ala / Ala на показники ступеня тяжкості перебігу БА ($F = 5,2$; $p = 0,04$) і рівня ДАТ ($F = 5,5$; $p = 0,04$).

Отримані нами дані про взаємозв'язок різних поліморфних варіантів Pro12Ala гена PPAR γ_2 з патогенетичними ланками БА на тлі ІХС узгоджуються з даними інших авторів. У роботі Lavrenko A.V. та ін. (2012) виявлено у мешканців Полтавської області збільшення частоти генотипу Pro / Pro гена PPAR- γ_2 у хворих на ІХС та ЦД 2 типу [123]. Ряд досліджень продемонструвало взаємозв'язок між наявністю поліморфізму Pro12Ala гена PPAR- γ_2 і підвищенням ризику розвитку ІХС [22], БА [13, 14], ЦД 2 типу [123], ожирінням [124], дисліпідемією [125] і ІМ [23]. Отже, порушення у функціонуванні гена PPAR- γ можуть глибоко зачіпати регулювання багатьох процесів, що призводить до розвитку і прогресії поєднаної патології.

На сьогоднішній день в науковій літературі існують суперечливі дані про зв'язок поліморфного маркера Pro12Ala гена PPAR- γ_2 з розвитком БА, ІХС, АГ, ЦД 2 типу, ожиріння і МС. Вивчаючи європейську і корейську популяції ряд авторів виявили асоціацію поліморфізму 12Pro гена PPAR- γ_2 з підвищеним ризиком розвитку БА [14, 126]. Досліджуючи генотипи мешканців Мексики та Полтавської області, авторами виявлено достовірну асоціацію генотипу Ala/Ala з розвитком абдомінального ожиріння і МС, що, в свою чергу, є ризиком розвитку ІР [127-129]. Протилежну інформацію повідомили інші автори, які виявили асоціацію генотипу Pro/Ala гена PPAR- γ_2 з ожирінням [130-131]. У той же час, в ряді робіт, подібно нашому дослідженню, взагалі не виявлено ніякого взаємозв'язку [131, 132, 133, 135].

Для нас представляло інтерес розглянути наявність взаємозв'язків між досліджуваними частотами алелей і основними ФР розвитку БА в поєднанні з ІХС. У нашому дослідженні встановлено, що як носійство алелі 12Pro, так і алелі 12Ala асоційоване з багатьма показниками, зокрема зі ступенем тяжкості перебігу БА, тривалістю ІХС, статтю, ІМТ, наявністю АГ, зміною показників СЗ (СРБ) і ЕД (ЕЗВД, ЕНВД, sICAM-1 і sVCAM-1). Більш того, виявлено статистично значимий вплив

алелі 12Ala гена PPAR- γ_2 на показники ступеня тяжкості перебігу та рівня ДАТ. Ці дані узгоджуються з раніше опублікованими дослідженнями. В англійській популяції Tan G. D. і співавт. (2006) виявили наявність певних асоціацій між носійством тих чи інших алелей поліморфної ділянки Pro12Ala гена PPAR- γ_2 і метаболічними процесами [138]. Носійство алелі 12Ala гена PPAR- γ_2 асоціювалося з більш високою швидкістю кровотоку і чутливістю тканин до інсуліну в жировій та м'язовій тканинах, ніж носійство алелі 12Pro. У той же час носійство алелі Pro характеризувалося більш високими концентраціями вільних жирних кислот, а також пригніченням у меншій мірі активності гормон-чутливої ліпази інсуліном в постпрандіальний період. У мешканців України з АГ виявлено, що носійство алелі 12Pro і генотипу Pro/Pro асоціювалося з ЕД і коливаннями добового ДАТ [139]. Цікавими є дані Nicklas B. J. і співавт. (2001), які свідчать про те, що алель 12Pro гена PPAR- γ_2 можна розглядати як своєрідний предиктор збільшення ваги у людей, які раніше втратили масу тіла [140]. Отримані нами дані частково узгоджуються з результатами вчених, які в мета-аналізі, що включав 1170 пацієнтів з ожирінням британської популяції, показали, що рівень холестерину значимо вище у носіїв алелі 12Ala [134]. Отже, роль поліморфізму Pro12Ala гена PPAR- γ_2 в патогенезі БА на тлі ІХС досі залишається актуальним напрямком досліджень. Отримані дані свідчать, що генетичний фактор має велике значення в утворенні кластера БА і ІХС. Детальний аналіз розподілів частот алелей і генотипів досліджуваного поліморфізму сприятиме встановленню визначальних і протекторних факторів поліморфізму Pro12Ala гена PPAR- γ_2 щодо розвитку БА і ІХС.

Таким чином, отримані нами дані свідчать про участь поліморфізму Pro12Ala гена PPAR- γ_2 в патогенезі БА на тлі ІХС. Подальші дослідження в даному напрямку дозволять розкрити генетичні механізми формування поєднаної патології і обґрунтувати індивідуалізовану тактику лікування для кожного пацієнта. А тому, подальший пошук і розробка терапевтичних стратегій спрямованих на зниження СЗ, поліпшення функціонування ендотелію і оптимізацію лікування захворювання є одним з перспективних завдань сучасної терапії.

Тому, у відповідності до наступного завдання роботи нами було досліджено динаміку показників СЗ, ліпідного обміну та ЕД, ЯЖ під впливом агоністу PPAR- γ_2 піоглітазону на фоні стандартної терапії у хворих БА на тлі ІХС.

Піоглітазон належить до групи препаратів тiazолідиндіонів. Піоглітазон є селективним високоафінним агоністом рецепторів PPAR- γ_1 та PPAR- γ_2 , а також з PPAR- α (подвійний агоніст PPAR- γ – PPAR- α). Дія препарату переважно спрямована на зниження ІР в м'язовій та жировій тканинах за рахунок підвищення чутливості тканин до інсуліну, що супроводжується зниженням рівня глюкози, ліпідів та інсуліну у сироватці крові.

Активатори PPAR- γ індують диференціювання моноцитів і їх мієлоїдних попередників в макрофаги і далі в пінисті клітини. Ліганди PPAR- γ можуть пригнічувати індукований ФНП- α макрофагогенез, індукцію нітрооксидсинтетази і експресію рецептора скавенджера А. Знижують експресію молекул адгезії на ендотеліальних клітинах, тим самим зменшуючи міграцію макрофагів в атеросклеротичні бляшки. Активатори PPAR- γ пригнічують проліферацію ГМК, міграцію і рестеноз в моделях балонної ангіопластики. Ці ефекти пов'язують з впливом на кальцієві канали.

Активатор PPAR- γ пригнічує вивільнення прозапальних цитокінів: ФНП- α , ІЛ-6 та ІЛ-2. Вплив на експресію цих цитокінів PPAR- γ може здійснювати через пригнічення ядерного фактора транскрипції NF- κ B. Ліганди PPAR- γ , такі як макрофагальний колонієстимулюючий фактор і окислені ЛПНЩ, пригнічують продукцію медіаторів запалення в пінистих клітинах і саме утворення даних клітин.

Піоглітазон пригнічує активність сигнальних шляхів рецепторів інсуліну через мітоген активовані протеїн кінази (MAPK, PEPCK) та NF- κ B; стимулює пострецепторний ефект та чутливість до інсуліну (пригнічує ФНП- α , резистин, підвищує адипонектин); стимулює підвищення рівня експресії ГЛЮТ-1, -4, активує гліюкіназу; стимулює та активує фосфорилування тирозину інсулінового рецептору IRS-1 та IRS-2, активує PI-3-кіназу; пригнічує продукцію глюкози печінкою та гліюконеогенез, ремоделює жирову тканину в якості ефективного стимулятора диференціювання адипоцитів. Піоглітазон індукує мітохондріальний

біогенез та реорганізацію, а також синтез мітохондріальних білків, у тому числі тих, які є критичними для ліпідного обміну. Піоглітазон також змінює позаклітинну матрицю та цитоскелетні білки за рахунок збільшення кількості колагену VI та зменшення кількості цитоскелетних білків [230]. Дані плейотропні ефекти роблять піоглітазон особливо привабливим для застосування його в терапії легеневих та серцево-судинних захворювань.

Отже, відповідно до поставленого у роботі завдання, після включення пацієнтів у дослідження та отримання ними призначеної стандартної медикаментозної терапії на протязі місяця до досягнення стабільних показників, а також на основі визначених критеріїв та проведеного комплексного клініко-інструментального і лабораторного обстеження, всі хворі були рандомізовані на 2 групи: порівняння (n=25) – пацієнти якої, продовжували прийом лише стандартного комплексу медикаментозної терапії, основну (n=25) – пацієнтам якої, до складу комплексної терапії було вперше включено препарат з групи інсулінових сенситайзерів (тіазолідиндіонів) - піоглітазон в дозі 15 мг 1 раз на день (Піоглар, Ранбаксі, Індія) терміном на 6 місяців.

Проведене нами дослідження показало [231-232], що прийом курсу стандартної трьохмісячної терапії, сприяє поліпшенню клінічного стану хворих БА на тлі ІХС. Разом з тим, зареєстровано збільшення частоти нападів БА і тривалість ангінозних нападів. Відзначено зниження маркера СЗ вч-СРБ у пацієнтів після прийому курсу стандартної терапії, що може бути пов'язано з плейотропним ефектом аторвастатину [82, 233]. Згідно з останніми даними, для аторвастатину доведені наявність впливу на ендотеліальну функцію (збільшення синтезу NO і опосередкованої NO ЕЗВД), а також його протизапальний (зниження концентрації вч-СРБ шляхом зменшення секреції ІЛ-6 і ФНП- α), антитромбогенний (антиагрегантна, антитромботична і профібринолітична дії), антиішемічний, антиоксидантний і цитопротективний ефекти.

Включення піоглітазону в стандартну терапію протягом 3 місяців хворих БА на тлі ІХС сприяло достовірному зниженню таких параметрів як: бронхіальна обструкція (ОФВ1) в 1,25 раз, ЧДР в 1,05 рази, рівнів САТ і ДАТ (в 1,06 рази, 1,1 рази, відповідно), частота нападів БА і прийом сальбутамолу в 3,5 рази, виражена

суб'єктивна оцінка болю в серці в 3,3 рази, тривалість больових нападів в 9 разів, частота ангінозних нападів в 7 разів, добова кількість таблеток нітрогліцерину в 5 раз; толерантність до фізичного навантаження покращилась за рахунок зниження до та після навантаження ЧДР та ступеню задишки [234]. Відзначено, що включення піоглітазону впродовж 3-х місяців сприяло покращенню ЯЖ хворих за всіма шкалами опитувальника EQ-5D і SGRQ.

Аналіз показників ультразвукового та лабораторного обстеження хворих БА на тлі ІХС показав, що включення піоглітазону впродовж 3-х місяців до стандартної терапії сприяло покращенню функціональної активності ендотелію, що відзначалось достовірним підвищенням рівня показників ЕЗВД (ІР, $\Delta\%$ діаметра ПА) і ЕНВД (ІР, $\Delta\%$ діаметра ПА); а також зниження концентрації ЗХС в 1,1 рази, в порівнянні зі стандартною терапією.

Варто відзначити, що аналіз літературних джерел виявив обмеженість досліджень спрямованих на вивчення терапевтичної ефективності піоглітазону при БА на тлі ІХС. Опубліковані раніше дані обстеження пацієнтів з ЦД 2 типу показали, що задля ефективного досягнення рівня глюкози є ефективними дози від 15 до 30 мг, при цьому більшість досліджень тривали загалом близько 6 місяців. Саме дана доза піоглітазону дозволяє зменшити рівень HbA1c на 0,73 % та 1,0 % порівняно з плацебо у хворих на ЦД 2 типу. Тоді як тривалість досліджень впродовж 6 місяців допомагала виявити побічні ефекти (набряки, зайва вага), які зазвичай виникали у даних пацієнтів після пролонгованого прийому препарату. Нещодавнє ретроспективне рандомізоване контрольоване дослідження 77 пацієнтів з ЦД 2 типу, яке оцінювало вплив піоглітазону впродовж 3, 7 і 13 місяців на показники вуглеводного обміну та появу побічних ефектів показало, що рівень HbA1c вірогідно нижче через 7 місяців ($p=0,01$) і 13 місяців ($p = 0,036$), тоді як прийом препарату сприяє підвищенню ваги через 3 місяці ($p = 0,002$), 7 місяців ($p = 0,0001$) і 13 місяців ($p = 0,00003$) [235, 236].

Отримані нами дані частково узгоджуються з результатами інших авторів, якими також виявлено позитивний клінічний та кардіопротективний ефекти прийому піоглітазону впродовж 3 місяців на фоні стандартної терапії при ІХС на тлі МС. Є дані про протизапальний ефект піоглітазону в експериментальній моделі БА у мишей

за рахунок інгібування алергічного запалення, зниження інфільтрації еозинофілів в легені і продукції прозапальних цитокінів ІЛ-4, ІЛ-5 і ІЛ-17 без участі ІgЕ-залежних механізмів [237]. В іншому дослідженні показано, що прийом піоглітазону впродовж 17 тижнів (близько 3,5 місяців) сприяє зниженню рівня ТГ та ЗХС при ЦД 2 типу [238].

Таким чином, через 3 місяці терапії нами виявлено, що включення до стандартної терапії піоглітазону сприяло більш ефективному поліпшенню клінічного перебігу поєднаної патології, що відзначалось зниженням рівня САТ та ДАТ, зменшенням скарг, покращенням ЯЖ та толерантності до фізичного навантаження, відновленням функціонального стану ендотелію, пригніченням запальних процесів та гіперхолестеринемії у хворих БА на тлі ІХС.

На наступному етапі роботи проведено оцінку клінічної ефективності пролонгованого прийому піоглітазону на фоні стандартної терапії впродовж 6 місяців у хворих БА на тлі ІХС [239, 240].

Включення піоглітазону в курс стандартної терапії через 6 місяців викликало достовірне зниження ЧДР в 1,04 рази, підвищення ОФВ₁ в 0,92 рази і ОФВ₁ / ФЖЕЛ в 0,94 рази, а також зниження рівнів САТ в 1,05 рази, ДАТ в 1,06 рази і зменшення частоти АГ 1 ступеня за рахунок підвищення частоти нормального рівня АТ у хворих БА на тлі ІХС.

Прийом піоглітазону впродовж 6 місяців на фоні стандартної терапії у хворих БА на тлі ІХС сприяв зниженню частоти показників ГЛШ ($p < 0,05$) і частоти ІІ та ІІІ ФК стенокардії ($p < 0,05$, $p < 0,05$, відповідно), підвищенню частоти І ФК стенокардії ($p < 0,01$), підвищенню виконаного навантаження під час ВЕМ ($p < 0,05$), покращенню толерантності до фізичного навантаження (збільшенню пройденої дистанції ($p < 0,05$)).

Виявлено покращення самопочуття пацієнтів після прийому піоглітазону через 6 місяців у курсі стандартної терапії, що відзначалось зниженням ступеня задухи ($p < 0,05$), ЧДР ($p < 0,05$)), зменшення кількості нападів БА та прийому сальбутамолу за тиждень ($p < 0,05$), вночі за місяць ($p < 0,05$), і за день ($p < 0,05$), скорочення тривалості ($p < 0,05$) та частоти ангінозного нападу ($p < 0,05$), зменшення кількості таблеток НГ

для купірування болю ($p < 0,05$). Продemonстровано, що включення до лікування піоглітазону через 6 місяців значно знижує прояви симптомів і покращує самооцінку ЯЖ пацієнтами за всіма досліджуваними показниками опитувальників EQ-5D та SGRQ ($p < 0,05$).

При включенні піоглітазону в курс стандартної терапії через 6 місяців виявлено більш виражене поліпшення функціональної активності ендотелію у хворих на БА на тлі ІХС. Зокрема відзначено, що введення піоглітазону впродовж 6 місяців до стандартної терапії визначає покращення функціонального стану ендотелію та зменшення ступеня ЕД за рахунок достовірного підвищення рівня показників ЕЗВД (ІР ($p < 0,05$) і $\Delta\%$ діаметра ПА ($p < 0,05$)) і ЕНВД (ІР ($p < 0,05$), $\Delta\%$ діаметра ПА ($p < 0,05$)).

Включення піоглітазону через 6 місяців сприяло позитивній динаміці у зменшенні запального процесу та дисліпідемії, що характеризувалось достовірним зниженням рівня показника СЗ вч-СРБ ($p < 0,0001$) і маркера адгезії sVCAM-1 в 1,94 рази ($p < 0,0001$) кількості лейкоцитів ($p < 0,01$), ШОЕ ($p < 0,05$), концентрації ЗХС ($p < 0,001$) і ТГ ($p < 0,001$) у хворих БА на тлі ІХС.

Таким чином, включення піоглітазону впродовж 6 місяців до курсу стандартної терапії сприяє покращенню показників ФЗД та клінічних даних за рахунок достовірного підвищення рівня показників ОФВ₁ та ОФВ₁/ФЖЕЛ, зниження рівня ЧДР, САТ та ДАТ, нормалізації перебігу АГ; зменшенню ФК стенокардії, підвищенню контролю над захворюванням, толерантності до фізичного навантаження і рівня ЯЖ; покращенню функціонального стану ендотелію, зниженню рівня маркерів запалення та гіперхолестеринемії у хворих БА на тлі ІХС.

Отримані нами дані узгоджуються з результатами інших робіт, які також відзначили у 2187 хворих на БА в поєднанні з ІХС, які пролонговано отримували тіазолідиндіони (розиглітазон) протягом 1 року, поліпшення функціонального стану легень і зниження бронхообструкції і бронхоспазму [241]. В інших дослідженнях прийом розиглітазону сприяв поліпшенню реактивності бронхів за показниками ФЖЄЛ і ОФВ₁, зменшенню бронхообструкції легень у хворих на БА [118, 242]. Протилежні результати отримані в роботі Dixon A.E. та ін. (2015) [19], в якій автори

не виявили поліпшення показників функції легень у 42 огрядних пацієнтів з погано контрольованим перебігом БА від помірної до важкої форми при прийомі піоглітазону, що пов'язують з негативним впливом ступеня ожиріння на поліпшення контролю астми. Встановлено позитивний ефект поєданого прийому піоглітазону з метформіном впродовж 1 року у хворих на ЦД 2 типу, спрямований на покращення рівня САТ і ДАТ, зниження рівня СРБ [243, 244].

Нами відмічено поліпшення контролю над захворюванням, підвищення толерантності до фізичного навантаження і ЯЖ при тривалому прийомі піоглітазону, що є основною метою лікування БА на тлі ІХС. Проте, протилежні дані відзначають у роботі [245], в якій, при порівняльному вивченні дії перорального гіпоглікемічного препарату ситагліптину (100 мг/добу) та піоглітазону (45 мг/добу) впродовж 26 тижнів, авторами не виявлено вірогідного впливу препаратів на зміну ЯЖ хворих на ЦД 2 типу.

Проведене нами дослідження вперше оцінило вплив піоглітазону, у порівнянні зі стандартною терапією, на зміну ЯЖ серед пацієнтів з БА на тлі ІХС. Ці дані узгоджується з висновками про те, що поліпшення клінічних результатів (наприклад, контроль бронхообструкції, стенокардії) у хворих на БА на тлі ІХС пов'язано із збільшенням загальної задоволеності від лікування. І попри те, що зв'язок між задоволенням від лікування та дотриманням режиму лікування є неодмінною умовою реалізації потенційних переваг терапії, нами було остаточно продемонстровано, що більша задоволеність лікування пов'язана з більшою прихильністю до запропонованого нами лікування.

Нами відзначено, що в період усього дослідження через 3 та 6 місяців простежувалася добра переносимість та прихильність до терапії препаратом, не встановлено жодних проявів побічних ефектів, випадків припинення вживання або відмови від прийому піоглітазону. Не зареєстровано в ході дослідження розвитку летальних наслідків унаслідок ІМ, інсульту, проведення реваскуляризаційних коронарних процедур чи госпіталізації внаслідок алергічних чи респіраторних загострень БА. Ці дані знайшли своє підтвердження в іншому дослідженні. Проведене американськими вченими модельне дослідження на основі даних роботи PRO-

ACTIVE показало, що додавання піоглітазону до існуючої терапії пацієнтів з високим ризиком ЦД 2 типу пов'язане з збільшенням очікуваної тривалості та ЯЖ, та зменшенням частоти ускладнень у порівнянні з плацебо протягом всього періоду життя. Загальний обсяг прямих витрат упродовж усього життя був дещо вищим при застосуванні піоглітазону, ніж плацебо (272 694 дол. США проти 265 390 дол. США, різниця 7 305 дол. США). Імовірний аналіз чутливості показав, що 55 % ймовірність того, що піоглітазон буде вважатись економічно ефективним у США, з готовністю платити 50 000 доларів США за отриману очікувану тривалість та ЯЖ [246]. Подібні дані отримані у мета-аналізі, до якого увійшли дослідження з 1990 по 2008 рр., у якому окрім вищезазначеного, показано високу ефективність піоглітазону у контролі гіперглікемії [247].

Більш того, наші дані знайшли підтвердження в мета-аналізі, проведеному Chiquette E. і колегами (2004), які також зареєстрували кардіопротективний ефект піоглітазону, пов'язаний зі зменшенням ступеня ЕД і зниженням АТ [249]. У багатоцентровому дослідженні PROactive (Prospective Pioglitazone Clinical Trial In Macrovascular Events), який включав 5238 хворих на ЦД 2 типу та макросудинних ускладнень було доведено кардіопротективну роль піоглітазону, що перевищує ефективність навіть "золотого стандарту" терапії, що включає антигіпертензивні (інгібітори АПФ, бета блокатори), оральні протидіабетичні (метформін, препарати сульфонілсечовини, інсулін), антитромбоцитарні засоби (аспірин, клопідогрель) і гіполіпідемічні засоби (статины, фібрати). Авторами переконливо доведено, що піоглітазон може знижувати ризик смерті, ІМ та інсульту у пацієнтів з ЦД 2 типу.

Отже, отримані нами в ході дослідження дані переконливо свідчать, що прийом піоглітазону в комбінації зі стандартною терапією коротким або пролонгованим курсом є новою, патогенетично виправданою, ефективною схемою лікування хворих на БА на тлі ІХС, яка дає можливість значно зменшити клінічні прояви, підвищити толерантність до фізичного навантаження і ЯЖ пацієнтів, подолати розвиток ЕД та запальних процесів, встановити контроль над перебігом захворювання, не викликаючи негативних проявів і може бути рекомендована до застосування в клінічній практиці.

Наступним завданням роботи стала оцінка клінічної ефективності агоністу PPAR- γ піоглітазону на фоні стандартної терапії в залежності від наявності поліморфізму Pro12Ala гена PPAR- γ_2 , та розробити фармакогенетичний підхід до використання препаратів цієї групи у хворих БА на тлі ІХС [198].

З цією метою кожна група дослідження залежно від генотипу Pro12Ala гена PPAR- γ_2 була розділена на дві підгрупи пацієнтів з БА на тлі ІХС – носіїв алелі 12Pro (генотип Pro/Pro) та носіїв алелі 12Ala (об'єднаний генотип Pro/Ala + Ala/Ala): до групи порівняння, пацієнти якої приймали стандартний комплекс терапії, з алелем 12Pro (генотип Pro/Pro) увійшло 22 особи (88 %) та з алелем 12Ala (об'єднаний генотип Pro/Ala + Ala/Ala) - 3 особи (12 %); до основної групи, пацієнти якої приймали піоглітазон на фоні стандартної терапії, з алелем 12Pro (генотип Pro/Pro) увійшло 17 осіб (68 %) та з алелем 12Ala (об'єднаний генотип Pro/Ala + Ala/Ala) - 8 осіб (32 %). Отримані нами дослідні дані мали певні обмеження, оскільки пацієнти, що несуть алель 12Ala в гомо- і гетерозиготному стані були об'єднані в одну підгрупу з огляду на малу частоту зустрічаємості алелі 12Ala.

В нашому дослідженні отримані дані позитивного впливу піоглітазону впродовж піврічного застосування на фоні стандартної терапії у пацієнтів з БА на тлі ІХС, носіїв алелі 12Pro (генотип Pro/Pro), що виражалось у покращенні функціонального стану легень, пригніченні ЕД та запальних процесів. Після піврічного прийому піоглітазону на фоні комплексної терапії у пацієнтів, носіїв алелі 12Pro (Pro/Pro) відмічено більш ефективне покращення функції легень за рахунок вірогідного зниження показників ЧДР ($p < 0,0002$), САТ ($p < 0,0001$) та ДАТ ($p < 0,000$), та підвищення показників ОФВ₁ ($p < 0,0003$) та ОФВ₁/ФЖЄЛ ($p < 0,03$), а у пацієнтів носіїв алелі 12Ala (Pro/Ala + Ala/Ala) відмічено лише вірогідне зниження ЧДР ($p < 0,02$). Встановлено, що прийом піоглітазону на фоні стандартної терапії протягом 6 місяців викликав у пацієнтів, носіїв алелі 12Pro (Pro/Pro) вірогідне зниження рівня САТ ($p < 0,007$) та ДАТ ($p < 0,002$), а у пацієнтів носіїв алелі 12Ala (Pro/Ala + Ala/Ala) – вірогідне зниження показників ЧДР ($p < 0,048$), САТ ($p < 0,03$) та ДАТ ($p < 0,005$), на противагу пацієнтам, носіям аналогічних алелей, які приймали лише стандартну терапію. Варто зазначити, що лише після прийому піоглітазону у пацієнтів, які несуть алель Pro (Pro/Pro) було

відмічено зменшення частоти показника стенокардії напруги II ФК ($p=0,03$) за рахунок збільшення частоти стенокардії I ФК ($p=0,04$) у порівнянні з пацієнтами, які несуть відповідний алель після прийому стандартної терапії.

Не менш важливим є результат, що свідчить про ендотеліопротективний та протизапальний ефект піоглітазону на фоні стандартної терапії у пацієнтів, носіїв алелі 12Ala (генотип Pro/Ala + Ala/Ala). Після піврічного прийому піоглітазону на фоні стандартної терапії у пацієнтів, носіїв алелі 12Pro (Pro/Pro) аналогічно відбувалось покращення показників ЕЗВД та ЕНВД у більш широкому аспекті за рахунок вірогідного підвищення показників ІР ($p=0,001$; $p=0,001$, відповідно) та $\Delta\%$ діаметру ПА ($p=0,0001$, $p=0,0001$, відповідно), тоді як у пацієнтів, які несуть алель 12Ala (Pro/Ala + Ala/Ala) виявлено аналогічні вірогідні зміни за винятком впливу на показники ТАМХ при ЕНВД.

Після прийому піоглітазону впродовж 6 місяців у пацієнтів, які несуть алель 12Pro (Pro/Pro) зареєстровано вірогідне зниження рівня ЗХС ($p=0,0001$) та ТГ ($p=0,005$), вч-СРБ ($p=0,0003$) та адгезивної молекули sVCAM-1 ($p=0,002$), тоді як у пацієнтів, які несуть алель 12Ala (Pro/Ala + Ala/Ala) виявлено вірогідне зниження запальних маркерів – рівня лейкоцитів ($p=0,009$), вч-СРБ ($p=0,0004$), sICAM-1 ($p=0,04$) та sVCAM-1 ($p=0,02$) у крові.

Таким чином, отримані нами дані вперше показали різну сприйнятливість до терапії у хворих на БА на тлі ІХС, яка залежить від поліморфізму Pro12Ala гена PPAR- γ_2 . Нами показано, що пацієнти, носії алелі 12Pro (Pro/Pro), на відміну від пацієнтів, носіїв алелі 12Ala (Pro/Ala + Ala/Ala), є більш сприйнятливими як до стандартної терапії, так і до терапії з додаванням піоглітазону. Проте, лише прийом піоглітазону на фоні стандартної терапії впродовж шести місяців дозволяє ефективно поліпшити клінічний перебіг та стан хворих БА на тлі ІХС, носіїв алелі 12Pro (Pro/Pro) за рахунок покращення ФЗД, зниження АТ, підвищення толерантності до фізичного навантаження, зменшення скарг та покращення ЯЖ, підвищення функціонального стану ендотелію та збереження локальних механізмів регуляції судинного тону при ЕНВД та ЕЗВД, пригнічення дисліпідемії та запалення на відміну від прийому самої тільки стандартної терапії.

На сьогоднішній день детальний механізм таких внутрішньомолекулярних взаємодій між різними поліморфними варіантами гену $PPAR\gamma_2$ на прийом піоглітазону залишається до кінця незрозумілим. Ймовірним поясненням для відмінностей у реакції на прийом піоглітазону може бути той факт, що транскрипційна активність $PPAR\gamma$, може відрізнятися залежно від мінливості послідовності в промоторній ділянці гена. В роботі [250] показано, що піоглітазон у дозі 15 мг / добу впродовж 12 тижнів у пацієнтів з ЦД 2 типу прямо регулює транскрипцію гену: максимальна відповідь на препарат асоційована з генотипом TG (rs2241766, екзон 2), дещо менша – з генотипом TT (rs 2241766) та немає взаємозв'язку між поліморфізмами в області промотора гена ADIPOQ (rs266729 та rs16861194) та реакцією на препарат. Тим не менше, зв'язок між поліморфізмом Pro12Ala та дивергентною транскрипційною активністю $PPAR\gamma$ підтверджується в експериментах *in vitro*. Оцінка транскрипційної активності варіанта 12Ala $PPAR\gamma_2$ порівняно з варіантом 12Pro показала, що алель $PPAR\gamma$ 12Ala асоціюється з менш активною формою білка $PPAR\gamma_2$.

У роботі Stefanski A. та інших (2006) [251] досліджували зв'язок між поліморфізмом Pro12Ala та значеннями АТ у пацієнтів з ожирінням з ЦД 2 типу виявили, що носії з алелем 12Ala мають більш високий ДАТ протягом 24 годин, ніж пацієнти з генотипом Pro/Pro. У роботі Gao L. та співавт. (2010) [252] дійшли висновку, що алель 12Ala залучена до генетичної сприйнятливості до АГ.

В дослідженні у хворих на ЦД 2 типу, що отримували піоглітазон 30 мг/день впродовж 6 місяців, у носіїв алелі 12Ala мало місце більш виражене зменшення рівня HbA1c і рівня глюкози в плазмі натщесерце [142], причому лише 61,6 % пацієнтів відповіли на терапію позитивними результатами.

Нещодавнє дослідження, проведене Choi J.H. та співавт. (2010) [253] значною мірою сприяло уточненню важливих аспектів дії $PPAR\gamma$. Ця робота показала, що запалення, пов'язане з ожирінням, активізує циклінзалежну кіназу 5 в жировій тканині, яка фосфорилує $PPAR\gamma$ у залишку серину в положенні 273 і призводить до дисрегуляції підгрупи генів-мішеней $PPAR\gamma$ з зменшенням експресії генів з сприятливими метаболічними ефектами, особливо чутливістю до інсуліну.

Отже, PPAR γ_2 є основним транскрипційним фактором, необхідним для правильної експресії сотень генів, залучених до клітинного метаболізму, зокрема альвеолярних макрофагів, ендотеліоцитів та ГМК кровоносних судин. Зміни у активності варіанта PPAR γ_2 12Ala можуть бути відповідальними за різні патофізіологічні ефекти, що спостерігаються при БА на тлі ІХС.

З огляду на проведені нами дослідження та аналіз літературних джерел, можна узагальнити відомі дані, які стосуються механізмів дії та клінічної ефективності піоглітазону при БА на тлі ІХС (рис. 6.1).

Останнім часом в літературі з'явилися нечисленні повідомлення про вплив активації PPAR- γ на перебіг запалення. Відомо, що агоністи PPAR- γ здійснюють негативний регуляторний вплив на перебіг запального процесу та впливають на функціонування Т лімфоцитів, моноцитів/макрофагів, дендритних клітин та опасистих клітин [254, 255]. Доведено, що у хворих при астмі експресія PPAR- γ підвищена в підслизовій бронхів, в клітинах епітелію дихальних шляхів та ГМК [13]. Запалення бронхів провокує розвиток СЗ, яке разом з гіпоксією активує тромбоцити, розвивається оксидативний стрес - окислення ЛПНЩ з формуванням пінистих клітин, що запускає атеросклеротичні зміни ендотелію. Високий рівень прозапальних цитокінів (ІЛ-3, ІЛ-4, ІЛ-5 ІЛ-6, ІЛ-1 і ФНП- α), медіаторів і білків гострої фази запалення (СРБ) є ключовим маркером в формуванні СЗ і атеросклерозу.

У нашому дослідженні показано, що тривалий прийом піоглітазону впродовж 6 місяців сприяв зниженню запальних процесів шляхом пригнічення вч-СРБ, ШОЕ і молекули адгезії sVCAM-1 в крові хворих БА на тлі ІХС. Отримані нами дані узгоджуються з іншими дослідженнями в яких показано, що активація піоглітазоном рецепторів PPAR γ викликає в клітинах легень зниження алергічного запалення, кількості еозинофілів і опасистих клітин, підвищення продукції протизапального цитокіна ІЛ-10 (антагоніста прозапальних цитокінів Тх2 лімфоцитів (ІЛ-4 і ІЛ -5) і інгібітору синтезу ІgE), зниження синтезу ІЛ-4 і ІЛ-5, в ГМК і моноцитах препарат пригнічує експресію ФНО- α , ІЛ-6 та ІЛ-1 [248]. Важливим є те, що активація PPAR- γ при зв'язуванні з лігандами в моноцитах призводить до пригнічення продукції прозапальних цитокінів – ФНП- α , ІЛ-1, ІЛ-6 та NO [256].

Очевидно, що піоглітазон, як агоніст PPAR- γ , чинить протизапальну дію на молекулярному рівні шляхом пригнічення підвищеної активності гена NF- κ B. Показано, що вплив піоглітазону на рецептори PPAR- γ пригнічує активність MAP-кіназного шляху і ряду транскрипційних факторів, c-Jun, c-Fos і NF- κ B [257], які відіграють важливу роль у розвитку алергічного запалення, інсулінорезистентності та ЕД. Супресивна дія PPAR- γ є комплексною та частково опосередкована антагонізмом із іншими транскрипційними факторами NF- κ B, активаторним білком та Stat-1. Наприклад, ліганд-опосередкована активація PPAR- γ інгібує сигнальну трансдукцію кількома шляхами: 1) споживання коактиваторних молекул необхідних для активації NF- κ B; 2) пряме зв'язування та вилучення з ядра субодиниць NF- κ B (Rel A/p65); 3) регуляція експресії/фосфорилування κ B-інгібітора; 4) інгібування кіназ необхідних для активації мітоген-активованих протеїнкіназ (MAPK) [258].

Продемонстровано, що PPAR- γ здатні прямо впливати на функцію еозинофілів *in vitro*, регулювати кількість еозинофілів *in vivo* в умовах моделювання астми на мишах. Останні повідомлення недостатності монотерапії спрямованої на регулювання кількості та функціонального стану еозинофілів (такої як анти-IL-5) в умовах еозинофілії, астми, гіперреактивності бронхів, роблять використання препаратів, що активують PPAR альтернативною мішенню в лікуванні цих патологій [111].

Показано, що агоністи PPAR- γ зменшують прояви антигеніндукованої гіперчутливості бронхів, легеневого запалення, еозинофілії, продукції цитокінів, експресію GATA-3 та рівень антигенспецифічного IgE. PPAR- γ регулює як імунну відповідь, так і бере участь в регуляції репарації тканин. Ці рецептори експресуються альвеолярними макрофагами та нейтрофілами, ліганд-залежна їх активація призводить до пригнічення ефекторних функцій лейкоцитів, продукції цитокінів, активних кисневих та азотних радикалів. PPAR- γ регулюють чисельні процеси в клітинах строми та паренхіми легень – ріст, диференціювання та апоптоз [110].

PPAR- γ беруть важливу участь в регуляції функцій альвеолярних макрофагів, які активно експресують PPAR- γ білок. Важливим є факт, що експресія PPAR- γ підсилюється під дією протизапального IL-4. Тіазолідіндіони блокують продукцію

ЛПС-індукованими макрофагами ФНП- α , ІЛ-12, індуцибельної NOS та інгібують респіраторний вибух. За цих умов підсилюється експресія CD36 – скавенджер рецептора, що забезпечує видалення апоптичних нейтрофілів з дихальних шляхів [259]. Агоністи PPAR- γ здатні прямо пригнічувати міграцію моноцитів, еозинофілів та нейтрофілів у відповідь на дію ендогенних хемоатрактантів. В присутності PPAR- γ нейтрофіли зменшують продукцію ІЛ-12, ІЛ-8, ФНП- α у відповідь на дію ЛПС. Ці ефекти на стан нейтрофілів не пояснюються цитотоксичною або проапоптичною дією.

В активованих макрофагах активація PPAR- γ призводить до зменшення продукції прозапальних цитокінів та металопротеїназ. Крім того, PPAR- γ індукують переміщення ЗХС з макрофагів і, таким чином, можливо, проявляє антиатерогенну дію, що пригнічує розвиток атеросклерозу. На противагу цьому, в іншому дослідженні було припущено, що PPAR- γ викликає атерогенні ефекти, стимулюючи захоплення макрофагами ліпідів через індукцію транскрипції CD36, що належить до сімейства скавенджер рецепторів, які експресуються в моноцитах. Крім того, за рахунок збільшення кількості рецепторів в фібробластах посилюється експресія інгібітору активатора плазміногену типу 1 – головного фізіологічного інгібітора фібринолізу.

Інші клітини дихальних шляхів також активно регулюються за допомогою PPAR- γ . Альвеолярні епітеліальні клітини експресують PPAR- γ , стимуляція цих клітин 15d-PGJ₂ або тіазолідіндіонами призводить до пригнічення транскрипційної активності NF- κ B, зниження продукції цитокінів та хемокінів [260]. При цьому спостерігали пригнічення проліферації та зупинку росту в G₀/G₁ фазі клітинного циклу, в зв'язку із значною інгібіцією регуляторів клітинного циклу цикліну E та цикліну D. Все це відбувалось без вірогідних ознак посилення апоптозу.

ЕД має значення в розвитку тромбозу, неоангіогенезу, ремоделюванні судин, внутрішньосудинної активації тромбоцитів і лейкоцитів. Переважне порушення функцій ендотелію залежить від розвитку імунозапальних процесів. Активований ендотелій з високим рівнем експресії на ньому адгезійних молекул ICAM-1, VCAM-1 є одним з ранніх проявів атеросклерозу, що свідчить про можливість моноцитам і

Т-лімфоцитів атакувати ендотелій і проникати в інтиму і провокувати прогресування процесів запалення і деструкції [261].

У нашому дослідженні показано, що тривалий прийом піоглітазону протягом 6 місяців проявляв позитивний вплив на поліпшення функціональної активності ендотелію, що може сприяти запобіганню розвитку ЕД у хворих на БА на тлі ІХС. Є дані інших авторів, що піоглітазон більш ефективно, ніж симвастатин, сприяє поліпшенню функціонування ендотелію при БА за рахунок пригнічення активності MMP-9 і їх тканинного інгібітора TIMP-1 у мишей з БА [257-262]. Також відзначено, що тривалий прийом піоглітазону сприяв антиадгезивному впливу шляхом зниження концентрації молекули sVCAM-1 в крові, поліпшенню ліпідного спектра крові за рахунок зменшення рівня ЗХС і ТГ у хворих БА на тлі ІХС, що в цілому також може значно зменшувати прогресування атеросклерозу.

Нещодавно доведено що PPAR- γ може являться ключовим регулятором ЕД. У дослідженні Kampoli AM та ін. (2012) [263] оцінювали вплив піоглітазону та периндоприлу (інгібітора АПФ) індивідуально на циркулюючі попередники ендотеліальних клітин (ПЕК), а також на запальний процес та окисний стрес як потенційні механізми, пов'язані з мобілізацією ПЕК. У паралельному дослідженні 50 пацієнтів з ЦД 2 типу були довільно обрані для прийому або піоглітазону (15 мг / добу), або периндоприлу (4 мг / добу) на додаток до стандартної терапії протягом одного місяця. Ендотеліальна функція оцінювалась потік-залежною вазодилатацією за допомогою ультразвукового дослідження ПА, тоді як кількість ПЕК виражалася як кількість клітин на загальну кількість цитометричних подій. Враховуючи лише ефекти, індуковані піоглітазоном, кількість ПЕК не була порушена ($p = 0,09$), хоча це показало тенденцію до збільшення. Інші результати, що свідчать про поліпшення ЕД, були позитивними. Зокрема, потік-залежна вазодилатація була поліпшена ($p = 0,04$), і концентрація VEGF у плазмі була підвищена ($p = 0,01$), тоді як, з іншого боку, рівень СРБ та асиметричні рівні диметиларгініну знижувались ($p = 0,04$ та $p = 0,01$, відповідно). Встановлено, що лікування піоглітазоном суттєво не впливає на кількість циркулюючих ендотеліальних клітин, що підтверджує позитивну роль піоглітазону в умовах запалення та окисного стресу.

За даними DeFronzo R.A. і колег (2011), однією з переваг застосування піоглітазону є його властивість ефективно відновлювати порушену толерантність до глюкози до 72 %, тим самим попереджати розвиток ЕД та знижувати ризик розвитку ЦД 2 типу [264]. Раніше зазначалося, що додавання піоглітазону в поєднанні з метформіном у хворих на ЦД 2 типу або МС викликає виражене зниження АТ, не призводить до компенсаторної тахікардії, зниження показника індексу інсулінорезистентності НОМА та рівня прозапального маркера вч-СРБ [265].

Аналіз сучасних експериментальних досліджень переконливо доводить, що піоглітазон діє на функціональний стан клітин, що беруть участь в атеросклеротичному процесі шляхом пригнічення в макрофагах продукції індукцйбельної NO-синтази, ММП-9, а в ендотеліальних клітинах - індукованих інтерферн- γ білок-10, монокін і ендотелін-1, в індукованих інтерферон- γ Т-клітинах - хемоаттрактанти- α , а в Т-лімфоцитах - ІЛ-2 [266]. У рандомізованому клінічному дослідженні відзначено здатність піоглітазону пригнічувати потовщення комплексу інтима - медіа в сонних артеріях [267].

Експериментальні дослідження показують, що агоністи PPAR γ діють безпосередньо на локальну судинну систему шляхом пригнічення росту, проліферації та міграцію ГМК судин [268], і проявляють протизапальну та потенційно антиатерогенну дію на моноцити та макрофаги [247, 261]. PPAR γ також регулює макрофагальний ліпідний гомеостаз [269]. В клінічних випробуваннях виявлено, що піоглітазон викликає ослаблення поглинання ліпідних комплексів інтимою та медією, а троглітазон - звуження коронарного просвіту [21].

PPAR- γ також експресуються в серці, де можуть регулювати метаболічні процеси. Активація PPAR- γ в кардіоміоцитах викликає супресію індукованої ЛПС експресії ФНП- α на рівні транскрипції за допомогою часткового антагонізму активності NF- κ B. Так як ФНП- α залучений в патогенез СН, можна припустити, що PPAR- γ визначає регуляцію через шлях NF- κ B і грає важливу роль в регуляції функції серця. Отже, рецептори PPAR- γ залучені в патогенез серцево-судинних захворювань різними шляхами.

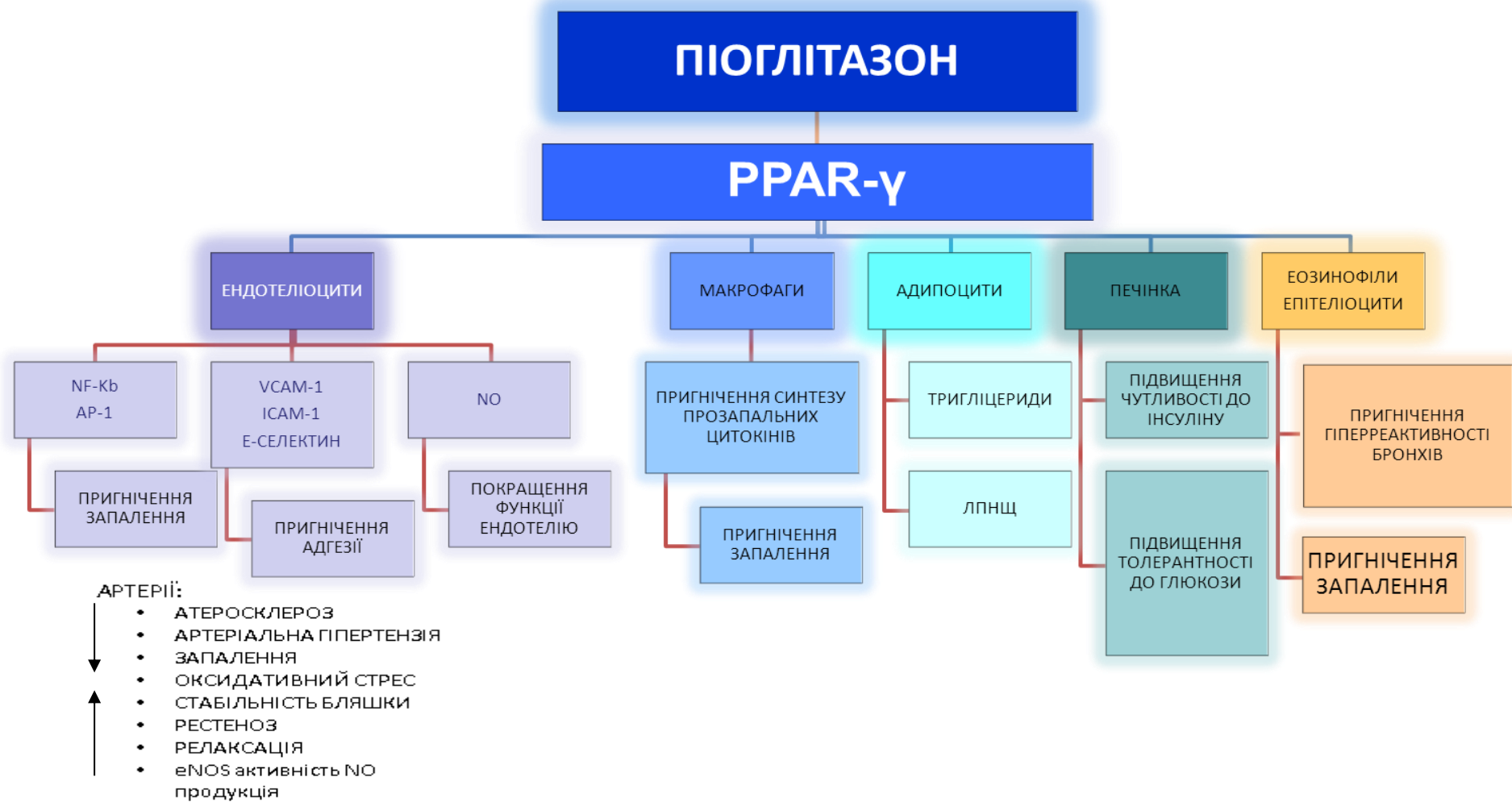


Рис. 6.1. Модель комплексного впливу піоглітазону при лікуванні хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної хвороби серця

Отримані нами дані вперше показали, що у хворих на БА на тлі ІХС дія піоглітазону викликала у носіїв алелі Pro (Pro/Pro) покращення функціонального стану легень, зниження АТ, пригнічення ЕД, гіперліпідемії та запальних процесів, тоді як у носіїв алелі 12Ala (Pro/Ala + Ala/Ala) виражений ендотеліопротективний та протизапальний ефект на фоні стандартного курсу лікування, що свідчить про фармакогенетичні особливості сприйнятливості до дії досліджуваного препарату та може бути враховано у клінічній практиці.

Таким чином, PPAR- γ регулюють експресію генів, які виконують провідну роль у процесах алергічного запалення та ЕД при БА та ІХС. Піоглітазон проявляє свій клінічний, протизапальний та ендотеліопротективний ефекти при БА на тлі ІХС. Різні поліморфні варіанти гена PPAR- γ_2 у різному ступені визначають процес формування алергічного запалення та ЕД, а також визначають сприйнятливість до терапії піоглітазоном. Тому доцільним є включення до комплексної терапії БА на тлі ІХС піоглітазону з урахуванням даних про поліморфізм Pro12Ala гену PPAR- γ_2 , що дозволяє досягти пригнічення запального процесу та зменшення розвитку ЕД, забезпечуючи високий терапевтичний ефект лікування. Однак вирішення питання про призначення ефективного терапевтичного засобу з урахуванням поліморфізму генів є кроком у бік персоніфікованої медицини, коли подібне рішення буде прийняте з урахуванням сукупності даних особистого, пульмонологічного, кардіологічного та алергологічного анамнезу кожного пацієнта індивідуально.

В рамках персоніфікованої терапії потрібно продовжувати активне вивчення специфічних генетичних маркерів ефективності терапії піоглітазоном. Потенціал оптимізації лікування ґрунтується на генетиці різних популяцій хворих. Лише при об'єднанні можливостей персоніфікованої медицини у царині розробки доступних тестів генетичного скринінгу і використання класичного клінічного підходу, допоможе досягти своєчасного, ефективного та індивідуалізованого підходу до кожного пацієнта.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуального наукового 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/ФЖЕЛ ($77,3 \pm 2,3$) %), 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 персистуючої 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 сприяє покращенню 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 персистуючого 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Lee HM, Truong ST, Wong ND. Association of adult-onset asthma with specific cardiovascular conditions. *Respir Med*. 2012;106(7):948–53.
2. Chung WS, Shen TC, Lin CL, Chu YH, Hsu WH, Kao CH. Adult asthmatics increase the risk of acute coronary syndrome: A nationwide population-based cohort study. *Eur J Intern Med*. 2014;25(10):941–5.
3. Tattersall MC, Guo M, Korcarz CE, Gepner AD, Kaufman JD, Liu KJ, et al. Asthma predicts cardiovascular disease events: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc. Biol*. 2015;35:1520–25.
4. Iribarren C, Tolstykh IV, Miller MK, Sobel E, Eisner MD. Adult asthma and risk of coronary heart disease, cerebrovascular disease, and heart failure: a prospective study of 2 matched cohorts. *Am J Epidemiol*. 2012;176:1014–1024.
5. Kankaanranta H, Kauppi P, Tuomisto LE, Ilmarinen P. Emerging comorbidities in adult asthma: risks, clinical associations, and mechanisms. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:3690628.
6. Lida W, Shuyan G, Mingdong Yu, Zhixin S, Wei T. Association of asthma with coronary heart disease: A meta analysis of 11 trials. *PLoS One*. 2017;12(6):e0179335.
7. Kankaanranta H, Kauppi P, Tuomisto LE, Ilmarinen P. Emerging Comorbidities in Adult Asthma: Risks, Clinical Associations, and Mechanisms. *Mediators Inflamm*. 2016; 2016: 3690628.doi: 10.1155/2016/3690628.
8. Ishmael FT. The inflammatory response in the pathogenesis of asthma. *J Am Osteopath Assoc*. 2011;111:S11–S17.
9. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, Danesh J. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:132–140.
10. Liu Y, Wang J, Zhang L, Wang C, Wu J, Zhouet Y, al. Relationship between C-reactive protein and stroke: a large prospective community based study. *PLoS ONE*. 2014;9:e107017.

11. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ*. 2000;321(7255):199–204.
12. Кароли НА, Ребров АП, Рощина АА. Дисфункция эндотелия у больных бронхиальной астмой с артериальной гипертензией. XIX Национальный конгресс по болезням органов дыхания. 2009;259:228–9.
13. Benayoun L, Letuve S, Druilhe A, Boczkowski J, Dombret MC, Mechighel P, et al. Regulation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma expression in human asthmatic airways: relationship with proliferation, apoptosis, and airway remodeling. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:1487–94.
14. Oh S-H, Park S-M, Park J-S, Jang A-S, Lee M-Y, Uh S-T, et al. Association analysis of peroxisome proliferator-activated receptors gamma gene polymorphisms with aspirin hypersensitivity in asthmatics. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2009;1(1):30–35.
15. Clark RB. The role of PPARs in inflammation and immunity. *J Leukoc Biol*. 2002;71(3):388–400.
16. Biscetti F, Straface G, Arena V, Stigliano E, Pecorini G, et al. Pioglitazone enhances collateral blood flow in ischemic hind limb of diabetic mice through an Akt-dependent VEGF-mediated mechanism, regardless of PPAR γ stimulation. *Cardiovasc Diabetol*. 2009;8:49–57.
17. Plutzky J. Peroxisome proliferator activated receptors in vascular biology and atherosclerosis: emerging insights for evolving paradigms. *Curr Atheroscler Rep*. 2000;2:327–335.
18. Donovan C, Tan X, Bourke JE. PPAR γ ligands regulate noncontractile and contractile functions of airway smooth muscle: implications for asthma therapy. *PPAR Research*. 2012; 2012:13.
19. Dixon AE, Subramanian M, DeSarno M, Black K, Lane L, Holguin F. A pilot randomized controlled trial of pioglitazone for the treatment of poorly controlled asthma in obesity. *Respiratory Research*. 2015;16(1):143–151.

20. Welch JS, Ricote M, Akiyama TE, Gonzalez FJ, Glass CK, et al. PPARgamma and PPARdelta negatively regulate specific subsets of lipopolysaccharide and IFNgamma target genes in macrophages. *Proc Natl Acad Sci*. 2003;100:6712–17.
21. Koshiyama H, Shimono D, Kuwamura N, Minamikawa J, Nakamura Y. Rapid communication: inhibitory effect of pioglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:3452–56.
22. Расин АМ, Кайдашев ИП, Расин МС. Пероксисом пролифератор активирующие рецепторы и их роль в системном воспалении, атерогенезе, артериальной гипертензии и хроническом обструктивном заболевании легких. *Укр тер журнал*. 2006;2:100–8.
23. Lin Li, Cheng L-X, Nsenga R, He M-A, Wu T-C. Association between Pro12Ala polymorphism of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma 2 and myocardial infarction in the chinese han population. *Clin Cardiol*. 2006;29:300–4.
24. Demoly P, Paggiaro P, Plaza V, Bolge SC, Kannan H, Sohler B, et al. Prevalence of asthma control among adults in France, Germany, Italy, Spain and the UK. *Eur Respir Rev*. 2009;18:105–12.
25. Steppuhn H, Langen U, Keil T, Scheidt-Nave C. Chronic disease co-morbidity of asthma and unscheduled asthma care among adults: results of the national telephone health interview survey German health update (GEDA) 2009 and 2010. *Prim Care Respir J*. 2014;23:22–9.
26. Savage JH, Matsui EC, McCormack M, Litonjua AA, Wood RA, Keet CA. The association between asthma and allergic disease and mortality: a 30-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:1484.
27. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2016. – The GINA reports are available on www.ginasthma.org. Van Schayck O.C., Global strategies for reducing the burden from asthma. *Primary care respiratory journal: journal of the General Practice Airways Group*, 2013;22(2):239–43.
28. Чернушенко КФ. Імунопатогенез бронхіальної астми. *Нова медицина*. 2003;1(6):18–21.

29. Фещенко ЮІ. Бронхообструктивні захворювання у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, лікування: навчальний посібник; 2015. с.73–124.
30. Будовская ЛА. Механизмы воспаления при сочетании бронхиальной астмы и ишемической болезни сердца. Укр пульм журн. 2012;1: 68–73.
31. Matsegora NA, Shkurenko EA. Epidemiological and pathogenetic paralels in patients with bronchial asthma in combination with coronary heart disease (review of the literature, observation of the authors). J Educ Health Sport. 2017;7(3):586–99.
32. Heck S, Al-Shobash S, Rapp D, Le DD, Omlor A, Bekhit A, et al. High probability of comorbidities in bronchial asthma in Germany. NPJ Prim Care Respir Med. 2017;27:28.
33. Iribarren C, Tolstykh IV, Eisner MD. Are patients with asthma at increased risk of coronary heart disease? Int J Epidemiol. 2004;33:743–8.
34. Wouters EFM, Reynaert NL, Dentener MA, Vernooy JHJ. Systemic and local inflammation in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: is there a connection? Proc Am Thorac Soc. 2009;6(8):638–47.
35. Федосеев ГБ, Трофимов ВИ, Петрова МА. Многоликая бронхиальная астма: диагностика, лечение и профилактика. СПб: Нордмедиздат; 2011. 344 с.
36. Чучалин АГ. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. М: Атмосфера; 2007. 39.
37. Di Gennaro A, Haeggstrom JZ. The leukotrienes: immune-modulating lipid mediators of disease. Adv Immunol. 2012;116:51–92.
38. Spanbroek R, Grabner R, Lotzer K, Hildner M, Urbach A, Ruhling K, et al. Expanding expression of the 5-lipoxygenase pathway within the arterial wall during human atherogenesis. Proc Natl Acad Sci USA. 2003;100:1238–1243.
39. Aiello RJ, Bourassa PA, Lindsey S, et al. Leukotriene B4 receptor antagonism reduces monocytic foam cells in mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2002;22:443–449.
40. Qiu H, Gabrielsen A, Agardh HE, Wan M, Wetterholm A, Wong CH, et al. Expression of 5-lipoxygenase and leukotriene A4 hydrolase in human atherosclerotic

lesions correlates with symptoms of plaque instability. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103:8161–8166.

41. Kony S, Zureik M, Driss F, Neukirch C, Leynaert B, Neukirch F. Association of bronchial hyperresponsiveness and lung function with C-reactive protein (CRP): a population based study. *Thorax*. 2004;59:892–896.
42. Fujita M, Ueki S, Ito W, Chiba T, Takeda M, Saito N, et al. C-reactive protein levels in the serum of asthmatic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;99:48–53.
43. Takemura M, Matsumoto H, Niimi A, Ueda T, Matsuoka H, Yamaguchi M, et al. High sensitivity C-reactive protein in asthma. *Eur Respir J*. 2006;27:908–912.
44. Karthikeyan R, Krishnamoorthy S, Maamidi S, Kaza AM, Balasubramanian N. Effect of inhaled corticosteroids on systemic inflammation in asthma. *Perspect Clin Res*. 2014;5:75–79.
45. Swords JN, Olson NC, Allison MA, Rifkin DE, Daniels LB, de Boer IH, et al. Multi-ethnic study of atherosclerosis: biomarkers of key biological pathways in cardiovascular disease. *Glob Heart*. 2016; 11(3): 327–336.e3.
46. Weiner SD, Ahmed HN, Jin Z, Cushman M, Herrington DM, Nelson JC, et al. Systemic inflammation and brachial artery endothelial function in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Heart*. 2014;100:862–6.
47. Kaptoge S, Rao S, Seshasai K, Gao P. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis. *Eur Heart J*. 2014;35(9):578–89.
48. Boersma CE, Draijer C, Melgert BN. Macrophage heterogeneity in respiratory diseases. *Mediators Inflammation*. 2013;2013:1–19.
49. Draijer C, Robbe P, Boersma CE, Hylkema MN, Melgert BN. Characterization of macrophage phenotypes in three murine models of house dust mite-induced asthma. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:632049. doi: 10.1155/2013/632049.
50. Heaton T, Rowe J, Turner S, Aalberse RC, de Klerk N, Suriyaarachchi D, et al. An immunoepidemiological approach to asthma: identification of in-vitro T-cell response patterns associated with different wheezing phenotypes in children. *Lancet*. 2005;365(9454):142–9.

51. Yang M, Kumar RK, Foster PS. Pathogenesis of steroidresistant airway hyperresponsiveness: interaction between IFN- γ and TLR4/MyD88 pathways. *J Immunology*. 2009;182(8):5107–15.
52. Thomas PS, Heywood G. Effects of inhaled tumour necrosis factor alpha in subjects with mild asthma. *Thorax*. 2002;57(9):774–8.
53. Zuberi RJ, Hsu DK, Kalayci O, Chen HY, Sheldon HK, Yu L, et al. Critical role for galectin-3 in airway inflammation and bronchial hyperresponsiveness in a murine model of asthma. *Am J Pathol*. 2004;165(6):2045–53.
54. Кайдашев ИП. NF- κ B-сигнализация как основа развития системного воспаления, инсулинорезистентности, липотоксичности, сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза. *Міжнар. ендокрин. журн*. 2011;3:35–45.
55. Кайдашев ИП. Роль NF κ B в функционировании отдельных тканей, развитии и синтропии заболеваний основных систем организма. *Журн. НАМН Укр*. 2012;18(2):186–98.
56. Кайдашев ИП. Активация NF κ B при метаболічному синдромі. *Фізіол. журн*. 2012;58(1):93–101.
57. Edwards MR, Bartlett N.W., Clarke D, Birrell M, Belvisi M, Johnston SL. Targeting the NF- κ B pathway in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmac Therap*. 2009;121(1):1–13.
58. Eriksson L, Erdogan O, Nystrom T, Zhang Q, Sjöholm A. Effects of some anti-diabetic and cardioprotective agents on proliferation and apoptosis of human coronary artery endothelial cells. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:27.
59. Aird WC. Endothelial cell dynamics and complexity theory. *Crit Care Med*. 2002;30:180–5.
60. Green CA, Turner AM. The role of the endothelium in asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Res*. 2017;18:20.
61. Giavazzi R, Nicoletti MI, Chirivi RG, Hemingway I, Bernasconi S, Allavena P, et al. Soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) is released into the serum and ascites of human ovarian carcinoma patients and in nude mice bearing tumour xenografts. *Eur J Cancer*. 1994;30A(12):1865–70.

62. Laudes IJ, Guo RF, Riedemann NC, Speyer C, Craig R, Sarma JV, et al. Disturbed homeostasis of lung intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 during sepsis. *Am J Pathol.* 2004;164(4):1435–45.
63. Lee IT, Lin CC, Wu YC, Yang CM. TNF- β induces matrix metalloproteinase-9 expression in A549 cells: role of TNFR1/TRAF2/PKC β -dependent signaling pathways. *J Cell Physiol.* 2010;224(2):454–64.
64. Tang ML, Fiscus LC. Important roles for L-selectin and ICAM-1 in the development of allergic airway inflammation in asthma. *Pulm Pharmacol Ther.* 2001;14(3):203–10.
65. Hirata N, Kohrogi H, Iwagoe H, Goto E, Hamamoto J, Fujii K, et al. Allergen exposure induces the expression of endothelial adhesion molecules in passively sensitized human bronchus: time course and the role of cytokines. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1998;18(1):12–20.
66. Gosset P, Tillie-Leblond I, Janin A, Marquette CH, Copin MC, Wallaert B, et al. Expression of E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1 on bronchial biopsies from allergic and non-allergic asthmatic patients. *Int Arch Allergy Immunol.* 1995;106(1):69–77.
67. Ohkawara Y, Yamauchi K, Maruyama N, Hoshi H, Ohno I, Honma M, et al. In situ expression of the cell adhesion molecules in bronchial tissues from asthmatics with air flow limitation: in vivo evidence of VCAM-1/VLA-4 interaction in selective eosinophil infiltration. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1995;12(1):4–12.
68. Aaron CP, Schwartz JE, Bielinski SJ, Hoffman EA, Austin JH, Oelsner EC, et al. Intercellular adhesion molecule 1 and progression of percent emphysema: The MESA Lung Study. *Respir Med.* 2015;109:255–64.
69. Chin JE, Hatfield CA, Winterrowd GE, Brashler JR, Vonderfecht SL, Fidler SF, et al. Airway recruitment of leukocytes in mice is dependent on α 4-integrins and vascular cell adhesion molecule-1. *Am J Physiol.* 1997;272(2):L219–L229.
70. Stanciu LA, Djukanovic R. The role of ICAM-1 on T-cells in the pathogenesis of asthma. *Eur Respir J.* 1998;11:949–57.
71. Zandvoort A, van der Geld YM, Jonker MR, Noordhoek MR, Vos JA, Wesseling JTW, et al. High ICAM-1 gene expression in pulmonary fibroblasts of COPD

- patients: a reflection of an enhanced immunological function. *Eur Respir J*. 2006;28(1):113–22.
72. Lee I-T, Yang C-M. Inflammatory signalings involved in airway and pulmonary diseases. *Med Inflammation*. 2013;2013:1–12.
 73. Болевич СБ. Бронхиальная астма и свободнорадикальные процессы. Патогенетические, клинические и терапевтические аспекты. Москва: Медицина; 2006. 254с.
 74. Боруца СА, Шахнис ЕР, Омеляненко МГ. Роль дисфункции эндотелия, гипоксии в формировании легочной гипертензии у больных бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2008;2:38–41.
 75. Gutiérrez E, Flammer AJ, Lerman LO, Elízaga J, Lerman A, Fernández-Avilés F. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2013;34(41):3175–81.
 76. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109:III-27–III-32.
 77. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2010;122:e584–e636.
 78. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:168–75.
 79. Seeland U, Brecht A, Nauman AT, Oertelt-Prigione S, Ruecke S, Knebel F, et al. Prevalence of arterial stiffness and the risk of myocardial diastolic dysfunction in women. *Biosci Rep*. 2016;36(5):e00400.
 80. Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw MA, et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation*. 2002;106:653–8.
 81. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2001;104:2673–8.

82. Yildiz P, Oflaz H, Cine N, Genchallac H, Erginel-Unaltuna N, Yildiz A, et al. Endothelial dysfunction in patients with asthma: the role of polymorphisms of ACE and endothelial NOS genes. *J Asthma*. 2004;41(2):159–66.
83. Собко ЕА, Крапошина АЮ, Рязанова НГ, Ищенко ОП, Демко ИВ, Салмина АБ, и др. Эндотелиальная дисфункция у больных бронхиальной астмой. *Рос. аллергол. журн.* 2013;2:29–36.
84. Солдатченко СС, Дониц СГ, Игнатонис ИП. Приверженность к лечению больных бронхиальной астмой. Современное состояние вопроса. *Укр. пульм. журн.* 2008;2:35–8.
85. Demoly P, Annunziata K, Gubba E, Adamek L. Repeated cross-sectional survey of patient-reported asthma control in Europe in the past 5 years. *Eur Respir Rev*. 2012;21:66–74.
86. National Heart, Lung, and Blood Institute National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma Full Report 2007. Available from: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/current/asthma-guidelines/full-report>.
87. Gashynova K. Inhaled corticosteroid (ICS) and long-acting beta2-agonist (LABA) combination vs. high doses of ICS: efficacy and safety in patients (pts) with uncontrolled occupational asthma. *Eur Res J*. 2017; 50 (61): PA3562.
88. Matsumura Y. Heterogeneity of glucocorticoid resistance in patients with bronchial asthma. *Int J Biomed Sci*. 2010;6(3):158–66.
89. Steger DJ, Grant GR, Schupp M, Tomaru T, Lefterova MI, Schug J, et al. Propagation of adipogenic signals through an epigenomic transition state. *Genes Dev*. 2010;24:1035–44.
90. Fu M, Wang C, Rao M, Wu X, Bouras T, Zhang X, et al. Cyclin D1 represses p300 transactivation through a cyclin-dependent kinase-independent mechanism. *J Biol Chem*. 2005;280:29728–42.
91. Kelly A, Bowen H, Jee YK, Mahfiche N, Soh C, Lee T, et al. The glucocorticoid receptor beta isoform can mediate transcriptional repression by recruiting histone deacetylases. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(1):203–8.

92. Миронова ЖА, Всеволодская ЕИ, Трофимов ВИ, Улитина АС, Пчелина СФ, Дубина МВ, и др. Фармакогенетические и эпигенетические особенности синдрома перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2017;1:7–11.
93. Ansari AHN, Parvez A, Beg M, Bhargava R. Understanding the relation between COPD and coronary artery disease. JIACM 2014;15(2):120–4.
94. Soyseth V, Brekke PH, Smith P, Omland T. Statin use is associated with reduced mortality in COPD. Eur Respir J. 2007;29:279–83.
95. Wang Y-X. PPARs: diverse regulators in energy metabolism and metabolic diseases. Cell Research. 2010;20:124–37.
96. Ward JE, Tan X. Peroxisome proliferator activated receptor ligands as regulators of airway inflammation and remodelling in chronic lung disease. PPAR Research. 2007;2007:12.
97. Narala VR, Adapala RK, Suresh MV, Brock TG, Peters-Golden M, Reddy RC. Leukotriene B4 is a physiologically relevant endogenous peroxisome proliferator-activated receptor-agonist. JBC. 2010;285(29):22067–74.
98. Daynes RA, Jones DC. Emerging roles of PPARs in inflammation and immunity. Nat Rev Immunol. 2002;2(10):748–59.
99. Reddy AT, Lakshmi SP, Zhang Y, Reddy RC. Nitrated fatty acids reverse pulmonary fibrosis by dedifferentiating myofibroblasts and promoting collagen uptake by alveolar macrophages. FASEB J. 2014;28(12):5299–310.
100. Berger J, Moller DE. The mechanisms of action of PPARs. Ann Rev Med. 2002;53:409–35.
101. Ishibashi M, Egashira K, Hiasa K-I, Inoue S, Ni W, Zhao Q, et al. Antiinflammatory and antiarteriosclerotic effects of pioglitazone. Hypertension. 2002;40:687–93.
102. Kaplan J, Nowell M, Chima R, Zingarelli B. Pioglitazone reduces inflammation through inhibition of NF- κ B in polymicrobial sepsis. Innate Immun. 2014 Jul;20(5):519–28.
103. Császár A. Anti-atherosclerotic effect of pioglitazone--the first evidence of the role of triglyceride/HDL ratio. Lege Artis Med. 2011;21(2):105–11.

104. Han KH, Chang MK, Boullier A, Green SR, Li A, Glass CK, et al. Oxidized LDL reduces monocyte CCR2 expression through pathways involving peroxisome proliferator-activated receptor- γ . *J Clin Invest*. 2000;106:793–802.
105. Collins AR, Meehan WP, Kintscher U, Jackson S, Wakino S, Noh G, et al. Troglitazone inhibits formation of early atherosclerotic lesions in diabetic and nondiabetic low-density lipoprotein receptor-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:365–71.
106. Van Ginderachter JA, Movahedi K, Van Den Bossche J, De Baetselier P. Macrophages, PPARs, and cancer. *PPAR Research*. 2008;2008:11.
107. Schmidt MV, Brune B, Von Knethen A. The nuclear hormone receptor PPAR γ as a therapeutic target in major diseases. *Sci World J*. 2010;10:2181–97.
108. Milam JE, Keshamouni VG, Phan SH, Hu B, Gangireddy SR, Hogaboam CM, et al. PPAR- γ agonists inhibit profibrotic phenotypes in human lung fibroblasts and bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Am J Physiol–Lung Cell Mol Physiol*. 2008;294(5):L891–L901.
109. Fang M, Yuan J, Peng C, Li Y. Collagenase double-edged sword in tumor progression. *Tumor Biology*. 2014;35(4):2871–82.
110. Standiford TJ, Keshamouni VC, Reddy RC. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ as a regulator of lung inflammation and repair. *Proceed Am Thor Soc*. 2005;2(3):226–31.
111. Woerly G, Honda K, Loyens M, Papin J-P, Auwerx J, Staels B, et al. Peroxisome Proliferator-activated receptors α and γ down-regulate allergic inflammation and eosinophil activation. *J Exp Med*. 2003;198(3):411–21.
112. Ueki S, Matsuwaki Y, Kayaba H, Oyamada H, Kanda A, Usami A, et al. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ regulates eosinophil functions: a new therapeutic target for allergic airway inflammation. *Int Arch Allergy Immunol*. 2004;134(Suppl. 1):30–6.
113. Appel S, Mirakaj V, Bringmann A, Weck MM, Grünebach F, Brossart P. PPAR- γ agonists inhibit toll-like receptor-mediated activation of dendritic cells via the MAP kinase and NF- κ B pathways. *Blood*. 2005;106(12):3888–94.

114. Tautenhahn A, Brune B, von Knethen A. Activation-induced PPAR{gamma} expression sensitizes primary human T cells toward apoptosis. *J Leukoc Biol.* 2003;73(5):665–72.
115. Lee KS, Park SJ, Kim SR, Min SM, Jin SM. Modulation of airway remodeling and airway inflammation by Peroxisome Proliferator-Activated Receptor in a murine model of toluene diisocyanate-induced asthma. *J Immunol.* 2006;177:5248–57.
116. Narala VR, Ranga R, Smith MR, Berlin AA, Standiford TJ, Lukacs NW, et al. Pioglitazone is as effective as dexamethasone in a cockroach allergen-induced murine model of asthma. *Respir Res.* 2007;8:90.
117. Richards DB, Barriele P, Lindo EL, Qiunn D, Farrow SN. Treatment with a peroxisomal proliferator activated receptor gamma agonist has a modest effect in the allergen challenge model in asthma: A randomised controlled trial. *Respir Med.* 2010;104(5):668–74.
118. Spears M, Donnelly I, Jolly L, Brannigan M, Ito K, McSharry C, et al. Bronchodilatory effect of the PPAR-[gamma] agonist rosiglitazone in smokers with asthma. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;86(1):49–53.
119. Anderson JR, Mortimer K, Pang L, Smith KM, Bailey H, Hodgson DB, et al. Evaluation of the PPAR- γ agonist pioglitazone in mild asthma: a double-blind randomized controlled trial. *PLoS One.* 2016;11(8):e0160257.
120. Berlin AA, Hogaboam CM, Lukacs NW: Inhibition of SCF attenuates peribronchial remodeling in chronic cockroach allergen-induced asthma. *Lab Invest.* 2006;86(6):557–65.
121. Usami A, Ueki S, Ito W, Kobayashi Y, Chiba T, Mahemuti G, et al. Theophylline and dexamethasone induce peroxisome proliferator-activated receptor- γ expression in human eosinophils. *Pharmacology.* 2006;77(1):33–7.
122. Chung-Jen Y, Beamer BA, Negri C, Silver K, Brown KA, Yarnall DP, Burns DK, et al. Molecular scanning of the human peroxisome proliferator activated receptor γ (hPPAR γ) gene in diabetic Caucasians: identification of a Pro12Ala PPAR γ 2 missense mutation. *Biochem Bioph Res Commun.* 1997;241(2):270–74.

123. Lavrenko AV, Shlykova OA, Kutsenko LA, Mamontova TV, Kaïdashev IP. Pharmacogenetic features of the effect of metformin in patients with coronary heart disease in the presence of metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus in terms of PPAR-gamma2 gene polymorphism. *Ter Arkh.* 2012;84(9):35–40.
124. Oh E-Y, Min Min K, Chung JH. Significance of Pro12Ala mutation in Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ 2 in korean diabetic and obese subjects. *J Clinical Endocrin Metab.* 2000;85(5):1801–4.
125. Zietz B, Barth N, Spiegel D, Schmitz G, Schölmerich J, Schäffler A. Pro12Ala polymorphism in the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-gamma 2 (PPARgamma2) is associated with higher levels of total cholesterol and LDL-cholesterol in male caucasian type 2 diabetes patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2002;110(2):60–6.
126. Palmer CN, Doney AS, Ismail T, Lee SP, Murrie I, Macgregor DF, et al. PPARG locus haplotype variation and exacerbations in asthma. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;81:713–8.
127. Cole SA, Mitchell BD, Hsueh WC, Pineda P, Beamer BA, Shuldiner AR, et al. The Pro12Ala variant of peroxisome proliferator-activated receptor-G2 (PPARG2) is associated with measures of obesity in Mexican Americans. *Int J Obes.* 2000;24:522–4.
128. Kaydashev IP, Rasin AM, Shlykova OA. Frequency of Pro12Ala-polymorphism of the gGene PPAR- γ 2 in the Ukrainian population and its possible relation to the development of the metabolic syndrome *Cytol Genetics.* 2007;5:298–302.
129. Кайдашев ІП, Куценко ЛО, Шликова ОА, Беркало ЛВ, Солохіна ІЛ. Вивчення поширеності Pro12Ala поліморфізму гена ППАР- γ 2 в українській популяції з симптомами метаболічного синдрому. *Міжнарод. ендокринолог. журн.* 2008;1(13):12–20.
130. Ramírez-Salazar M, Pérez-Luque E, Fajardo-Araujo M, Garza SM, Malacara JM. Effect of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR gamma 2 gene on response to pioglitazone treatment in menopausal women. *Menopause.* 2008;15(6):1151–6.

131. Pischon T, Pai JK, Manson JAE. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ 2 P12A polymorphism and risk of coronary heart disease in US men and women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:1654–8.
132. Badii R, Bener A, Zirie M, Al-Rikabi A, Simsek M, Al-Hamaq AO, et al. Lack of association between the Pro12Ala polymorphism of the PPAR- γ 2 gene and type 2 diabetes mellitus in the Qatari consanguineous population. *Acta Diabetol.* 2008;45(1):15–21.
133. Nelson TL, Fingerlin TE, Moss L, Barmada MM, Ferrell RE, Norris JM. The PPAR γ Pro12Ala polymorphism is not associated with body mass index or waist circumference among Hispanics from Colorado. *Ann Nutr Metab.* 2007;51(3):252–7.
134. Masud S, Ye S. Effect of the peroxisome proliferator activated receptor- γ gene Pro12Ala variant on body mass index: a meta-analysis. *J Med Genet.* 2003;40:773–80.
135. Bego T1, Dujic T, Mlinar B, Semiz S, Malenica M, Prnjavorac B, et al. Association of PPAR γ and LPIN1 gene polymorphisms with metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Med Glas Ljek komore Zenicko-doboj kantona* 2011;8(1):76–83.
136. Zhijun W, Lou Y, Jin W, Liu Y, Lu L, Lu G. The Pro12Ala Polymorphism in the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma-2 Gene (PPAR γ 2) is associated with increased risk of coronary artery disease: a meta-analysis. *PLOS ONE.* 2012;7(12):e53105.
137. Horiki M, Ikegam H, Fujisawai T. Association of Pro12Ala polymorphism of PPAR γ gene with insulin resistance and related diseases. *Diabetes Research Clinical Practice.* 2004;66:S63–S67.
138. Tan GD, Neville MJ, Liverani E, Humphreys SM, Currie JM, Denniset, al. The in vivo effects of the Pro12Ala PPAR 2 polymorphism on adipose tissue NEFA metabolism: the first use of the Oxford Biobank. *Diabetologia.* 2006;49(1):158–68.
139. Клименко ММ. Влияние Pro12Ala однонуклеотидного полиморфизма гена PPAR γ 2 на уровень адипоцитокинов, клинические и фенотипические

проявления у пациентов с метаболическим синдромом. Укр. терапевтич. журн. 2010;4:25–33.

140. Nicklas BJ, van Rossum EFC, Berman DM. Genetic variation in the peroxisome proliferator-activated receptor- 2 gene (Pro12Ala) affects etabolic responses to weight loss and subsequent weight regain. *Diabetes*. 2001;50:2172–6.
141. Gouda HN, Sagoo GS, Harding AH, Yates J, Sandhu MS, Higgins JPT, The association between the peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 (PPARG2) Pro12Ala gene variant and type 2 diabetes mellitus: a HuGE review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2010;171(6):645–55.
142. Hsieh M-C, Lin, K-D, Tien K-J, TuST, Hsiao JY, Chang SJ, et al. Common polymorphisms of the peroxisome proliferator-activated receptor- γ (Pro12Ala) and peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 (Gly482Ser) and the response to pioglitazone in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2010;59(8):1139–44.
143. Kang ES, Park SY, Kim HJ, Kim CS, Ahn CW, Cha BS, et al. Effects of Pro12Ala polymorphism of peroxisome proliferator-activated receptor γ 2 gene on rosiglitazone response in type 2 diabetes. *Clin Pharmacol Ther*. 2005;78(2):202–8.
144. Bluher M, L'ubben G, Paschke R. Analysis of the relationship between the Pro12Ala variant in the PPAR- γ 2 gene and the response rate to therapy with pioglitazone in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(3):825–31.
145. Namvaran F, Azarpira N, Rahimi-Moghaddam P, Dabbaghmanesh MH. Polymorphism of peroxisome proliferatoractivated receptor γ (PPAR γ) Pro12Ala in the Iranian population: relation with insulin resistance and response to treatment with pioglitazone in type 2 diabetes. *Eur J Pharmacol*. 2011;671(1-3):1–6.
146. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non- invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992;340:1111–5.
147. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9-th ed. Boston: Little Brown & Co; 1994. p. 253–6.

148. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. ATS/ERS Task Force: Standardisation of lung function testing - Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26:948–68.
149. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2006;27(11):1341–81.
150. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34:2949–3003.
151. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія»: наказ МОЗ України № 436 від 03.07.2006 [Електронний ресурс]. Доступно: http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20060703_436.html.
152. Жарінов ОЙ, Куць ВО, Тхор НВ. Навантажувальні проби в кардіології. Київ: Медицина світу; 2006. 90 с.
153. Аронов ДМ, Лупанов ВП. Функциональные пробы в кардиологии. Москва: Медпресс-информ; 2002. 296 с.
154. Camreanu L. Grading of angina pectoris. *Circulation*. 1976;54:522–3.
155. Ройтберг ГЕ, Струтынский АВ. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система. Москва: Издательство БИНОМ; 2007. 856 с.
156. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281–357.
157. Свіщенко ЄП, Багрій АЕ, Єна ЛМ, Коваленко ВМ, Коваль СМ. Рекомендації Української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. Київ: ПП ВМБ; 2008. 8 с.

158. Про затвердження класифікації захворювань органів системи кровообігу : наказ МОЗ України № 54 від 14.02.2002 р. [Електронний ресурс]. Доступно: http://www.umj.com.ua/wp/wp-content/uploads/archive/30/pdf/727_ukr.pdf
159. Орлов ВН. Руководство по электрокардиографии. Москва: МИА; 2007. 528 с.
160. Rose G, McCartney P, Reid DD. Self-administration of a questionnaire on chest pain and intermittent claudication. *Brit J Preventive Soc Med*. 1977;31:42–8.
161. Aaronson NK, Acquadro C, Alonso J, Apolone G, Bucquet D, Bullinger M, et al. International quality of life assessment (IQOLA) project. *Quality Life Research*. 1992;1(5):349–51.
162. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med*. 1991;85(Suppl B):25–31.
163. ATS statement: guidelines for six-minute walk test. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:111–7.
164. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:1384–7.
165. Боднар ПМ, Михальчишин ГП, Комісаренко ЮІ, Приступок ОМ. Ендокринологія. Вінниця: Нова Книга; 2007. 223 с.
166. Лелюк ВГ, Лелюк СЭ. Ультразвуковая ангиология. 2 издание., доп. и перев. Москва: Реальное время; 2003. 336 с.
167. Гублер ЕВ. Вычислительные методы распознавания патологических процессов. Ленинград: Медицина; 1970. 319 с.
168. Malecki MT, Frey J, Klupa T, Skupien J, Walus M, Mlynarski W, et al. The Pro12Ala polymorphism of PPAR gamma2 gene and susceptibility to type 2 diabetes mellitus in a Polish population. *Diabetes Res Clin Pract*. 2003 Nov;62(2):105–11.
169. Боровиков ВП. Искусство анализа данных на компьютере (для профессионалов). 3-е изд. Санкт-Петербург: Питер, 2003. 688 с.
170. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М: Практика; 1998. 459.

171. Славин М.Б. Методы системного анализа в медицинских исследованиях. Москва: Медицина; 1989. 302 с.
172. Vogel U, Segel S, Dethlefsen C, Tjonneland A, Saber AT, Vallin H, et al. PPARgamma Pro12Ala polymorphism and risk of acute coronary syndrome in a prospective study of Danes. *BMC Med Genet*. 2009;10:52.
173. Zafarmand MH, van der Schouw YT, Grobbee DE, de Leeuw PW, Bots ML. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma-2 P12A polymorphism and risk of acute myocardial infarction, coronary heart disease and ischemic stroke: a case-cohort study and meta-analyses. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4:427–36.
174. Dallongeville J, Iribarren C, Ferrieres J, Lyon L, Evans A, Go s, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma polymorphisms and coronary heart disease. *PPAR Res*. 2009;2009: Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2009/543746>.
175. Zee RY, Cook NR, Cheng S, Erlich HA, Lindpaintner K, Ridker PM. Multilocus candidate gene polymorphisms and risk of myocardial infarction: a population-based, prospective genetic analysis. *J Thromb Haemost*. 2006;4:341–48.
176. Nassar BA, Rockwood K, Kirkland SA, Ransom TP, Darvesh S, MacPherson K, et al. Improved prediction of early-onset coronary artery disease using APOE epsilon4, BChE-K, PPARgamma2 Pro12 and ENOS T-786C in a polygenic model. *Clin Biochem*. 2006;39:109–14.
177. Rhee EJ, Kwon CH, Lee WY, Kim SY, Jung CH, Kim BJ, et al. No association of Pro12Ala polymorphism of PPAR-gamma gene with coronary artery disease in Korean subjects. *Circ J*. 2007;71:338–42.
178. Evangelisti L, Attanasio M, Lucarini L, Sofi F, Marcucci R, C. Giglioli, et al. PPARgamma promoter polymorphisms and acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*. 2009;205:186–91.
179. Li L, Cheng LX, Nsenga R, He MA, Wu TC. Association between Pro12Ala polymorphism of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma 2 and myocardial infarction in the Chinese Han population. *Clin Cardiol*. 2006;29:300–4.
180. Barnes PJ. Pathophysiology of allergic inflammation. *Immunol Rev*. 2011;242:31–50.

181. Hoggatt J. Personalized medicine trends in molecular diagnostics: exponential growth expected in the next ten years. *Mol Diagn Ther*. 2011;1 (1):53–5.
182. Scudellari M. Genomics contest underscores challenges of personalized medicine. *Nat Med*. 2012;18(3):326.
183. Лесная ОА, Стуров НВ, Выхристюк ЮВ. Персонализируемая медицина: в фокусе внимания сердечно-сосудистая патология у женщин в периоде менопаузального перехода. *Трудный пациент*. 2017;1-2:30–5.
184. Kondo N, Kuwabara M, Matsui E, Kodama H, Kumada M, Kondo K, et al. Personalized medicine for bronchial asthma and allergies. *Personalized Medicine Universe*. 2014;3:11–4.
185. Liu H, Ying F, Kunpeng W. Asthma and risk of coronary heart disease. A meta-analysis of cohort studies. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;118:689–95.
186. Guilleminault L, Ouksel H, Belleguic C, Le Guen Y, Germaud P, Desfleurs E, et al. Personalised medicine in asthma: from curative to preventive medicine. *Eur Respir Rev*. 2017;26:160010; DOI: 10.1183/16000617.0010-2016
187. Anderson GP. Endotyping asthma: New insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet*. 2008;372:1107–19.
188. Poon AH, Hamid Q. Personalized medicine for asthma: Are we there yet? *Ann Thorac Med*. 2012;7(2):55–6.
189. Lotvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjermer L, Casale TB, Custovic A, et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:355–60.
190. Wenzel S. Severe asthma: From characteristics to phenotypes to endotypes. *Clin Exp Allergy*. 2012 Jan 18; doi: 10.1111/j1365-2222.201103929x.
191. Waldman SA, Terzic A. Widening the path to personalized medicine. *Clin Transl Sci*. 2011;4:392–4.
192. Piquette-Miller M, Grant DM. The art and science of personalized medicine. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;81:311–5.
193. Weiss ST. New approaches to personalized medicine for asthma: Where are we? *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:327–34.

194. 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.
195. Radenković M, Stojanović M, Potpara T, Prostran M. Therapeutic approach in the improvement of endothelial dysfunction: the current state of the art. Biomed Res Int. 2013;2013: Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/252158>.
196. Lee A, Papangelis I, Park Y, Jeong HN, Choi J, Kang H, et al. A PPAR γ -dependent miR-424/503-CD40 axis regulates inflammation mediated angiogenesis. Scientific Reports. 2017;7: doi:10.1038/s41598-017-02852-4.
197. Белан ОВ, Шлыкова ОА, Мамонтова ТВ, Веснина ЛЭ, Кайдашев ИП. Полиморфизм 12Ala гена рецептора, активирующего пролиферацию пероксисом $\gamma 2$ определяет тяжесть течения бронхиальной астмы в сочетании с ишемической болезнью сердца. Медицинские новости Грузии. 2014; 4(229): 40-47.
198. 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. пульмонолог. журнал. 2018;1:65-70.
199. Скопец ИС, Везикова НН, Марусенко ИМ, Барышева ОЮ, Малафеев АВ, Малыгин АН. Взаимосвязь биомаркеров воспаления с наличием традиционных факторов риска у пациентов, переносящих острый коронарный синдром. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(2):166–70.
200. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. Eur Respir J. 2000;16:802–7.
201. Panaszek B, Liebhart B, Liebhart J, Pawłowicz R, Fal AM. Serum concentration of C-reactive protein is not a good marker of bronchial hyperresponsiveness. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2007;55(5):341–5.

202. Monadi M, Firouzbaji A, Hosseini A, Javadian A, Sharbatdaran M, Heidari B. Serum C-reactive protein in asthma and its ability in predicting asthma control, a case-control study. *Caspian J Intern Med*. 2016;7(1):37–42.
203. Razi E, Ehteram H, Akbari H, Chavoshi V, Razi A. Evaluation of high-sensitivity C-Reactive protein in acute asthma. *Tanaffos*. 2012;11(1):32–7.
204. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005;96:939–49.
205. Halvani A, Tahghighi F, Nadooshan HH. Evaluation of correlation between airway and serum inflammatory markers in asthmatic patients. *Lung India*. 2012;29(2):143–6.
206. Müller H, Fehr J. Binding of C-reactive protein to human polymorphonuclear leukocytes: evidence for association of binding sites with Fc receptors. *J Immunol*. 1986;136(6):2202–7.
207. Devaraj S., Yun JM, Duncan-Staley C, Jialal I. C-reactive protein induces M-CSF release and macrophage proliferation. *J Leukoc Biol*. 2009;85(2):262–7.
208. Devaraj S, Jialal I. C-reactive protein polarizes human macrophages to an M1 phenotype and inhibits transformation to the M2 phenotype. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(6):1397–402.
209. Maingrette F, Li L, Renier G. C-reactive protein enhances macrophage lipoprotein lipase expression. *J Lipid Res*. 2008;49(9):1926–35.
210. Cai H, Yao Z, Li W. IRF-5 accelerates leukocyte adhesion to endothelial cells in ischemia-reperfusion injury through regulating the transcription of VCAM-1. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017;492(2):192–8.
211. Белокопытова ИС, Москалец ОВ, Палеев ФН, Зотова ОВ. Диагностическое значение растворимых молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 при ишемической болезни сердца. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2013;4:62–5.
212. Шаповалова ТГ, Волкова МВ, Шелобанова НВ. Цитокиновый профиль и молекулы адгезии у больных хронической обструктивной болезнью легких, сочетанной с бронхиальной астмой. *Мед. иммунол*. 2010;12(6):553–8.

213. Barlow JL, McKenzie AN. Type-2 innate lymphoid cells in human allergic disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;14:397e403.
214. Licona-Limon P, Kim LK, Palm NW, Flavell RA. TH2, allergy and group 2 innate lymphoid cells. *Nat Immunol*. 2013;14:536e42.
215. Gon Y, Shu H. Role of airway epithelial barrier dysfunction in pathogenesis of asthma. *Allergology International*. 2018;67:12–7.
216. Плехова НГ, Кодрашова НМ, Гельцер БИ, Котельников ВН. Клеточно-молекулярные факторы врожденной защиты и их роль при пневмонии. *Иммунология*. 2017;38(2):124–9.
217. Kim YK, Oh SY, Jeon SG, Park HW, Lee SY, Chun EY, et al. Airway exposure levels of lipopolysaccharide determine type 1 versus type 2 experimental asthma. *J Immunol*. 2007;178(8):5375–82.
218. Dohi T, Miyauchi K, Iesaki T, Tsuruta R, Tsuboi S, Ogita M, et al. Candesartan with pioglitazone protects against endothelial dysfunction and inflammatory responses in porcine coronary arteries implanted with sirolimus-eluting stents. *Circ J*. 2011;75:1098–106.
219. Халимова ЗЮ, Холова ДШ. Влияние активности функции NO-системы на развитие дисфункции эндотелия у больных с риском развития НАГ. *Журн. теоретич. и клин. мед.* 2012;2:210–7.
220. Radenković M. Endothelium-derived hyperpolarizing factor and pregnancy: possible contribution in regulation of vascular signaling mechanisms in normotensive and hypertensive settings. In: Altamirano FT, Cano MJ, editors. *Pregnancy: Risk Factors, Management and Recovery*. USA, New York: NOVA Publishers; 2012. p. 205–20.
221. Wanner A, Mendes ES. Airway endothelial dysfunction in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. A challenge for future research. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:1344–51.
222. Ахминеева АХ, Полунина ОС, Севостьянова ИВ, Воронина ЛП. Патогенетические особенности дисфункции эндотелия при респираторно-кардиальной коморбидности. *Кубанский науч. мед. вестник*. 2014;4(146):11–5.
223. Schalkwijk CG, Poland DCW, van Dijk W, Kok A, Emeis JJ, Dräger AM, et al.

Plasma concentration of C-reactive protein is increased in type I diabetic patients without clinical macroangiopathy and correlates with markers of endothelial dysfunction: evidence for chronic inflammation. *Diabetologia*. 1999;42:351–7.

224. Урясьев ОМ. Бронхиальная астма и заболевания сердечно-сосудистой системы. *Земский врач*. 2015;4(28):5–13.
225. Castellon X, Bogdanova V. Chronic inflammatory diseases and endothelial dysfunction. *Aging Dis*. 2016;7(1):81–9.
226. Shoda T, Futamura K, Orihara K, Emi-Sugie M, Saito, Matsumoto K, et al. Recent advances in understanding the roles of vascular endothelial cells in allergic inflammation. *Allergology Int*. 2016;65(1):21–9.
227. Belvisi MG, Hele DJ. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors as novel targets in lung disease. *CHEST*. 2008;134:152–7.
228. Belvisi MG, Hele DJ, Birrell MA. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists as therapy for chronic airway inflammation. *Eur J Pharmacol*. 2006;533:101–9.
229. Hwang SJ, Kim JH, Shim JW, Kim DS, Jung HL, Park MS, et al. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma expression in the lung tissue of obese rats. *Yonsei Med J*. 2011;52(3):495–501.
230. Xie X, Sinha S, Yi Z, Langlais PR, Madan M, Bowen BP, et al. C. Role of adipocyte mitochondria in inflammation, lipemia and insulin sensitivity in humans: effects of pioglitazone treatment. *Int J Obesity*. 2018;42:213–20.
231. Белан ОВ, Борzych 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.
232. Белан ОВ, Борzych 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.

233. Кароли НА, Ребров АП. Легочная гипертензия и состояние правых отделов сердца у больных бронхиальной астмой. Пульмонолог. 2003;13(2):21–5.
234. 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.
235. Gupta A, Badyal DK, Khosla PP, Uppa B, Jaison TM, Chopra S. Effect of atorvastatin on hs-CRP in acute coronary syndrome. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;66(3):411–3.
236. Mojtahedzadeh M, Lee ML, Friedman TC. Continuation or discontinuation of pioglitazone when starting bedtime insulin in patients with poorly controlled type 2 diabetes in an inner-city population. *J Diabetes Complications*. 2015;29(8):1248–52.
237. Винник НИ, Куценко ЛА, Куценко НЛ, Мамонтова ТВ, Гординская ИЛ, Микитюк МВ, и др. Особенности клинической эффективности применения пиоглитазона в комплексной терапии больных с ишемической болезнью сердца на фоне метаболического синдрома. *Артериальная гипертензия*. 2011;1:79–86.
238. Park SJ, Lee KS, Kim SR., Min KH, Choe YH, Moon H, et al. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ agonist down-regulates IL-17 expression in a murine model of allergic airway inflammation. *J Immunol*. 2009;183(5):3259–67.
239. Белан ОВ, Кайдашев ИП. Влияние длительной терапии пиоглитазоном на клиническое состояние пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с ишемической болезнью сердца. *Укр. пульмонолог. журнал*. 2017; 3: 43–48.
240. 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.
241. Khan M, Spanheimer R, Shinall S. Lipid and apolipoprotein levels improve with pioglitazone plus sulfonylurea after treatment conversion from rosiglitazone in subjects with type 2 diabetes and dyslipidemia who continue stable statin therapy. *Diabetologia*. 2006;49:704.

242. Rinne ST, Feemster LC, Collins BF, Au DH, Perkins M, Bryson CL, et al. Thiazolidinediones and the risk of asthma exacerbation among patients with diabetes; a cohort study. *Allergy, Asthma Clinical Immunology*. 2014;10:34–40.
243. Sandhu MS, Dimov V, Sandhu AK, Walters RW, Wichman T, Casale T, et al. The use of the peroxisome proliferator-activated receptors gamma agonist rosiglitazone to treat airway hyperreactivity. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2012;109(1):75–7.
244. Derosa G, Cicero AFG, D'Angelo A, Gaddi A, Ragonesi PD, Piccinni MN, et al. Thiazolidinedione effects on blood pressure in diabetic patients with metabolic syndrome treated with glimepiride. *Hypertens Res*. 2005;28:917–24.
245. Derosa G, Cicero AF, Gaddi A, Ragonesi PD, Fogari E, Bertone G, et al. Metabolic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with diabetes and metabolic syndrome treated with glimepiride: a twelve-month, multicenter, double-blind, randomized, controlled, parallel-group trial. *Clin Ther*. 2004;26:744–54.
246. Best JH, Rubin RR, Peyrot M, Li Y, Yan P, Malloy J, et al. Weight-related quality of life, health utility, psychological well-being, and satisfaction with exenatide once weekly compared with sitagliptin or pioglitazone after 26 weeks of treatment. *Diabetes Care*. 2011;34(2):314–9.
247. Valentino WJ, Tucker D, Silberman C, Minshall ME, Foos V, Silberman C, et al. Long-term cost-effectiveness of pioglitazone versus placebo in addition to existing diabetes treatment: a us analysis based on PROactive. *Value in Health*. 2009;12(1):1–9.
248. Waugh N, Cummins E, Royle P, Clar C, Marien M, Richter B, et al. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2010;14(36):1–248.
249. Chiquette E, Ramirez G, Defronzo R. A meta-analysis comparing the effect of thiazolidinediones on cardiovascular risk factors. *Arch Intern Med*. 2004;164:2097–104.
250. Yang H, Ye E, Si G, Chen L, Cai L, Ye C, et al. Adiponectin gene polymorphism rs2241766 T/G is associated with response to pioglitazone treatment in type 2 diabetic

patients from Southern China. PLOS On. 2014;9(11). Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112480>.

251. Stefanski A, Majkowska L, Ciechanowicz A. Association between the Pro12Ala variant of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma 2 gene and increased 24-h diastolic blood pressure in obese patients with type II diabetes. *J. Hum. Hypertens.* 2006;(20):684–92.
252. Gao L, Wang L, Yun H, Su L, Su X. Association of the PPAR gamma 2 gene Pro12Ala variant with primary hypertension and metabolic lipid disorders in Han Chinese of Inner Mongolia. *Genet. Mol. Res.* 2010;9(3):1312–20.
253. Choi JH, Banks AS, Estall JL, Kajimura S, Boström P, Laznik D, et al. Anti-diabetic drugs inhibit obesity-linked phosphorylation of PPAR γ 3 by Cdk5. *Nature.* 2010;466(7305):451–6.
254. Clark RB, Bishop-Bailey D, Estrada-Hernandez T, Hla T, Puddington L, Padula SI. The nuclear receptor PPAR gamma and immunoregulation: PPAR gamma mediates inhibition of helper T cell responses. *J Immunol.* 2000;164:1364–71.
255. Moore KJ, Rosen ED, Fitzgerald ML, Randow F, Andersson LP, Altshuler D, et al. The role of PPAR gamma in macrophage differentiation and cholesterol uptake. *Nat. Med.* 2001;7:41–7.
256. Kim SR, Lee KS, Park HS, Park SJ, Min KH, Jin SM, et al. Involvement of IL-10 in peroxisome proliferator-activated receptor γ -mediated anti-inflammatory response in asthma. *Molecular Pharmacology.* 2005;68(6):1568–75.
257. Chung SL, Kond BK, Kim SH, Pak YK, Cho D, Trinchiezi G, et al. Oxidized low density lipoprotein inhibits interleukin-12 production in lypopolysaccharide-activated mouse macrophages via direct interactions between peroxisome proliferator-activated receptor- γ and nuclear factor Kb. *J Biol Chem.* 2000;275:32681–7.
258. El-Sakkar MG, Barghash A. The efficacy of simvastatin and pioglitazone in murine model of chronic bronchial asthma. *Bull Alex Fac Med.* 2006;42(2):519–29.

259. Delerive P, Gervois P, Fruchart JC, Staels B. Induction of 1kB α expression as a mechanism contributing to the anti-inflammatory activities of peroxisome proliferators-activated receptor- α activators. *J Biol Chem*. 2000;275:36703–7.
260. Asada K, Sasaki S, Suda I, Chica K, Nakamura H. Anti-inflammatry roles of peroxisome proliferator-activated receptor γ in human alveolar macrophages. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:195–200.
261. Keshamouni VG, Arenberg DA, Reddy RC, Newstead MJ, Anthwal S, Standiford TJ. PPAR- γ activation inhibits angiogenesis by blocking ELR+CXC chemokine production in non small cell lung cancer. *Neoplasia*. 2005;7:294–301.
262. Frostegerd J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. *BMC Medicine*. 2013;11:117–30.
263. Kampoli AM, Tousoulis D, Pallantza Z, Paterakis G, Papageorgiou N, Oikonomou E, et al. Comparable effects of pioglitazone and perindopril on circulating endothelial progenitor cells, inflammatory process and oxidative stress in patients with diabetes mellitus. *Int J Cardiol*. 2012;157:413–5.
264. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, Banerji M, Bray GA, Buchanan TA, et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2011;364:1104–15.
265. Hettihewa LM, Jayasighe SS, Imendra KG, Weeraratha TP. Correlation between changes of blood pressure with insulin resistance in type 2 diabetes mellitus with 4 weeks of pioglitazone therapy. *Int J Diabetes Dev Ctries*. 2008;28(1):26–3021.
266. Honda K, Marquillies P, Capron M, Dombrowicz D. Peroxisome proliferator-activated receptor γ is expressed in airways and inhibits features of airway remodeling in a mouse asthma model. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:882–8.
267. Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB, Davidson MH, Kondos GT, D'Agostino RB, et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intimamedia thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA*. 2006;296(21):2572–81.
268. Wakino S, Kintscher U, Kim S, Yin F, Hsueh WA, Law RE. Peroxisome proliferator activated receptor gamma ligands inhibit retinoblastoma phosphorylation and G1-S transition in vascular smooth muscle cells. *J. Biol. Chem*. 2000;275:22435–41.

269. Welch JS, Ricote M, Akiyama TE, Gonzalez FJ, Glass CK. PPAR gamma and PPAR delta negatively regulate specific subsets of lipopolysaccharide and IFN gamma target genes in macrophages. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2003;100:6712–7.

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Белан ОВ, Кайдашев ИП, Борzych 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. *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, активирующего пролиферацию пероксисом $\gamma 2$ определяет тяжесть течения бронхиальной астмы в сочетании с ишемической болезнью сердца. Медицинские новости Грузии. 2014;4(229):40–47. *Журнал включений до міжнародних наукометричних баз Scopus, Medline.*
3. Белан ОВ, Борzych 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. *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. *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. пульмонолог. журнал. 2017;3:43–48. *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. *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.

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

1. Науково-практична конференція присвячений 100-річчю Ю.О. Ахундова, м. Баку, 15 січня 2016 р., (форма участі – тези).
2. Щорічне наукове засідання Американської академії алергії, астми та імунології, м. Сан-Франциско, 2016 р. (форма участі – тези).

ДОДАТОК Б

КОПІ АКТИВ ВПРОВАДЖЕННЯ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ДОСЛІДЖЕННЯ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор Державного закладу
«Дніпропетровська медична академія
Міністерства охорони здоров'я України»Т.О.Перцева
« 07 » 05 20 18 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи Белан Оксани Василівни

Ми, що нижче підписалися, члени комісії:

д. мед. н., проф. Конопкіна Л.І. – зав. каф. внутрішньої медицини 1; к. мед. н., доц. МIRONENKO O.B. – доцент каф. внутрішньої медицини 1; к. мед. н., доц. Фесенко О.В. – доцент каф. внутрішньої медицини 1

склали цей акт в тому, що на кафедрі внутрішньої медицини 1 Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України» у навчальний процес впроваджені результати дисертаційної роботи на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за темою «Комплексне лікування хворих на бронхіальну астму з урахуванням ендотеліальної дисфункції на тлі ішемічної хвороби серця».

Впроваджені наступні дані:

У хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної хвороби серця додавання до стандартної терапії піоглітазону дозою 15 мг на добу коротким та пролонгованим курсом (упродовж 3-х та 6-ти місяців) дозволяє підвищити ефективність лікування поєднаної патології, зменшити клінічні прояви захворювань, покращити контроль симптомів бронхіальної астми, підвищити толерантність до фізичного навантаження та якість життя пацієнтів.

Джерела інформації:

Белан О.В, Борzych О.А, Мамонтова Т.В, Кайдашев И.П. Особенности клинической эффективности пиоглиитазона в комплексной терапии больных, страдающих бронхиальной астмой в сочетании с ишемической болезнью сердца // Терапевтический архив. – 2015. – № 9. – С.44–51.

Белан О.В, Кайдашев И.П. Влияние длительной терапии пиоглиитазоном на клиническое состояние пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с ишемической болезнью сердца // Укр.пульмонол.журнал. – 2017. – № 3. – С.43–48.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри внутрішньої медицини 1, протокол № 12 від « 04 » 05 2018р.

Голова: зав. каф., д.мед.н., професор

Конопкіна Л.І.

Члени комісії: к. мед. н., доцент
к. мед. н., доцент

МIRONENKO O.B.

Фесенко О.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»
д. мед. н. професор Мамчур В. Й.



« 04 » 05 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Комплексне лікування хворих на бронхіальну астму з урахуванням ендотеліальної дисфункції на тлі ішемічної хвороби серця

2. Установа-розробник: Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», Кафедра внутрішньої медицини № 3 з фтизіатрією

Автори: Белан О. В, Кайдашев І. П.

3. Джерело інформації: Белан О. В, Кайдашев І. П. Влияние длительной терапии пироглиптоном на клиническое состояние пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с ишемической болезнью сердца // Укр. пульмонолог. журнал. – 2017. – №3. – С.43–48.

4. Де і коли впроваджено:

Кафедра професійних хвороб та клінічної імунології Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», за період з жовтня 2017 р. по травень 2018 р.

5. Ефективність впровадження: підвищення якості знань студентів з питань діагностики та призначення адекватного лікування астми у поєднанні з ішемічною хворобою серця.

6. Зауваження немає

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри професійних хвороб та клінічної імунології

д. мед. н., доцент

Гашинова К. Ю.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Харківського національного медичного
університету

д. мед. наук, професор Марковський В.Д.



« 27 » 05 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Результатів дисертаційної роботи Белан Оксани Василівни

Ми, що нижче підписалися, члени комісії:

д.мед.н., проф. Оспанова Т.С. – зав. каф. пропедевтики внутрішньої медицини №2 та медсестринства; д.мед.н., проф. Бездітко Т.В. – професор каф. пропедевтики внутрішньої медицини №2 та медсестринства; к.мед.н., доц. Хіміч Т.Ю. – доцент каф. пропедевтики внутрішньої медицини №2 та медсестринства

склали цей акт в тому, що на кафедрі пропедевтики внутрішньої медицини №2 та медсестринства Харківського національного медичного університету у навчальний процес впроваджені результати дисертаційної роботи на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за темою «**Комплексне лікування хворих на бронхіальну астму з урахуванням ендотеліальної дисфункції на тлі ішемічної хвороби серця**».

Впроваджені наступні дані:

У хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної хвороби серця додавання до стандартної терапії піоглітазону дозою 15 мг на добу коротким та пролонгованим курсом (впродовж 3х та 6ти місяців) дозволяє підвищити ефективність лікування поєднаної патології, зменшити клінічні прояви захворювань, покращити контроль симптомів бронхіальної астми, підвищити толерантність до фізичного навантаження та якість життя пацієнтів.

Джерела інформації:

Белан О.В, Борzych О.А, Мамонтова Т.В, Кайдашев И.П. Особенности клинической эффективности пиоглитазона в комплексной терапии больных, страдающих бронхиальной астмой в сочетании с ишемической болезнью сердца // Терапевтический архив. – 2015. - №9. - С.44-51.

Белан О.В, Кайдашев И.П. Влияние длительной терапии пиоглитазоном на клиническое состояние пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с ишемической болезнью сердца //Укр.пульмонологический журнал. – 2017. - №3.-С.43-48.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №2 та медсестринства,

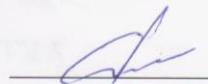
протокол № 9 від « 23 » травня 2018р.

Голова: зав. каф., д.мед.н., професор



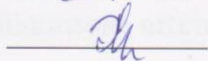
Оспанова Т.С.

Члени комісії: д.мед.н., професор



Бездітко Т.В.

к.мед.н., доцент



Хіміч Т.Ю.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Харківського національного
медичного університету
професор, д. мед. н. М'ясоєдов В.В.

«16» травень 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: У хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2 типу додавання до стандартної терапії піоглітазону в дозі 15 мг на добу впродовж трьох та шести місяців дозволяє підвищити ефективність лікування поєднаної патології.

2. Установа, її адреса, виконавці: Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», 36024, м. Полтава, вул. Шевченка, 23, аспірант Белан Оксана Василівна.

3. Джерела інформації:

Белан О.В, Борzych О.А, Мамонтова Т.В, Кайдашев И.П. Особенности клинической эффективности пиоглитазона в комплексной терапии больных, страдающих бронхиальной астмой в сочетании с ишемической болезнью сердца // Терапевтический архив. – 2015. - №9.- С.44-51.

Белан О.В, Кайдашев И.П. Влияние длительной терапии пиоглитазоном на клиническое состояние пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с ишемической болезнью сердца // Укр.пульмонологический журнал. – 2017. - №3.- С.43-48.

4. Впроваджено: на кафедрі внутрішньої медицини №2 і клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету.

5. Включено: в лекційний курс та практичні заняття.

6. Результати впровадження: отримані в дослідженні дані дають можливість підтвердити підвищення ефективності лікування у хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2 типу, шляхом додавання до стандартної терапії піоглітазону.

7. Термін впровадження: 2016-2017 навчальний рік.

8. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри,
протокол № 21 від 14 травня 2018 р.

Голова: зав. каф., д.мед.н., професор М'ясоєдов П.Г. Кравчун

Члени комісії: д.мед.н., професор Бабаджан В.Д. Бабаджан

к.мед.н., доцент Шумова

Н.В. Шумова

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
Директор обласного
фтизіопульмонологічного
центру м. Івано-Франківська
Малофій Д.С.



“10” травня 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Комплексне лікування хворих на бронхіальну астму з урахуванням ендотеліальної дисфункції на тлі ішемічної хвороби серця.
2. ВДНЗУ «Вінницька медична стоматологічна академія» (вул. Шевченко, 23; м. Вінниця, 36011); автори – Бєлан О.В, Кайдашев І.П.
3. Джерело інформації:

Бєлан О.В, Борзых О.А, Мамонтова Т.В, Кайдашев І.П. Особенности клинической эффективности пноглизатона в комплексной терапии больных, страдающих бронхиальной астмой в сочетании с ишемической болезнью сердца // Терапевтический архив. – 2015. – №9.- С.44-51.

Бєлан О.В, Кайдашев І.П. Влияние длительной терапии пноглизатонем на клиническое состояние пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с ишемической болезнью сердца // Укр.пульмонолог.журнал. – 2017. – №3.-С.43-48.

4. Впроваджено за ДПВ: диференціально-діагностичне відділення Івано-Франківського обласного фтизіопульмонологічного центру
(назва лікувально-профілактичного закладу)

5. Термін впровадження з грудня 2017 р. по травень 2018 р.

6. Загальна кількість випадків: 17

7. Ефективність впровадження: 94%

Очікувані:

Фактичні:

Область застосування методу: А) лікувально-профілактична робота
Б) педагогічний процес
В) наукова діяльність

8. Зауваження та пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження Тарасівська О.А.

“10” Травня 2018 р.



«Затверджую»

проф. Марковський В.Д.

Харківський національний медичний університет

«03» 10 2017р.

Акт впровадження

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, в навчальний процес

Назва роботи: «Комплексне лікування хворих на бронхіальну астму з урахуванням ендотеліальної дисфункції на тлі ішемічної хвороби серця».

Автор: Белан Оксана Василівна, здобувач кафедри внутрішньої медицини №3 з фтизіатрією ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія».

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Спосіб раціональної комплексної терапії хворих на бронхіальну астму з урахуванням ендотеліальної дисфункції на фоні ішемічної хвороби серця».

2. Установа-розробник: ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», Науково-дослідний інститут генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36011, кафедра внутрішньої медицини №3 з фтизіатрією.

3. Джерела інформації:

Белан О.В., Борзых О.А., Мамонтова Т.В., Кайдашев И.П. Особенности клинической эффективности пиоглиਤазона в комплексной терапии больных, страдающих бронхиальной астмой в сочетании с ишемической болезнью сердца // Терапевтический архив. – 2015. - №9. - С.44-51.

Белан О.В., Кайдашев И.П. Влияние длительной терапии пиоглиতазоном на клиническое состояние пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с ишемической болезнью сердца // Укр.пульмонолог.журнал. – 2017. - №3.-С.43-48.

4. Установа, що проводить впровадження: кафедра фтизіатрії та пульмонології Харківського національного медичного університету.

5. Форма впровадження: результати дослідження впроваджено в навчальний процес для студентів 5 курсу медичного факультету циклу «Актуальні питання пульмонології», практичне заняття за темою «Диференційна діагностика легеневих захворювань».

6. Термін впровадження: жовтень 2017р. – березень 2018р.

7. Ефективність впровадження: У хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної хвороби серця додавання до стандартної терапії піоглітазону дозою 15 мг на добу коротким та пролонгованим курсом (впродовж 3х та 6ти місяців) дозволяє підвищити ефективність лікування поєднаної патології, зменшити клінічні прояви захворювань, покращити контроль симптомів бронхіальної астми, підвищити толерантність до фізичного навантаження та якість життя пацієнтів.

8. Зауваження, пропозиції: зауважень немає, пропонується подальше впровадження в навчальний процес.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фтизіатрії та пульмонології, протокол 17 від «29»вересня 2017р.

Завідуюча кафедри фтизіатрії
та пульмонології професор

Шевченко О.С.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи ВДНЗ
України «Буковинський державний
медичний університет»

проф. О.І. Іващук

« 30 »



04 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Результатів дисертаційної роботи Белан Оксани Василівни

Ми, що нижче підписалися, члени комісії:

д.мед.н., проф. Пашковська Н.В. – зав. каф. клінічної імунології, алергології та ендокринології; д.мед.н., доц. Коваль Г.Д. – професор каф. клінічної імунології, алергології та ендокринології; к.мед.н., доц. Каспрук Н.М. – доцент каф. клінічної імунології, алергології та ендокринології

склали цей акт в тому, що на кафедрі клінічної імунології, алергології та ендокринології ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» у навчальний процес впроваджені результати дисертаційної роботи на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за темою «Комплексне лікування хворих на бронхіальну астму з урахуванням ендотеліальної дисфункції на тлі ішемічної хвороби серця».

Впроваджені наступні дані:

У хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної хвороби серця додавання до стандартної терапії піоглітазону дозою 15 мг на добу коротким та пролонгованим курсом (впродовж 3х та 6ти місяців) дозволяє підвищити ефективність лікування поєднаної патології, зменшити клінічні прояви захворювань, покращити контроль симптомів бронхіальної астми, підвищити толерантність до фізичного навантаження та якість життя пацієнтів.

Джерела інформації:

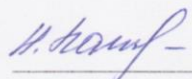
Белан О.В, Борzych О.А, Мамонтова Т.В, Кайдашев И.П. Особенности клинической эффективности пиоглитазона в комплексной терапии больных, страдающих бронхиальной астмой в сочетании с ишемической болезнью сердца // Терапевтический архив. – 2015. - №9.- С.44-51.

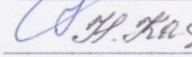
Белан О.В, Кайдашев И.П. Влияние длительной терапии пиоглитазоном на клиническое состояние пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с

ишемической болезнью сердца // Укр. пульмонолог. журнал. – 2017. - №3.- С.43-48.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»

протокол № 36 від « 25 » світня 2018р.

Голова: зав. каф., д.мед.н., професор  Пашковська Н.В.

Члени комісії: д.мед.н., доцент  Коваль Г.Д.
к.мед.н., доцент  Каспрук Н.М.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор

Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького
академік Національної академії наук України
Б.С. Зіменковський



« 15 »

05

2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Результатів дисертаційної роботи Белан Оксани Василівни

Ми, що нижче підписалися, члени комісії:

д.мед.н., проф. Яворський О.Г. – завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №2; к.мед.н., доц. Бевз О.В. – доцент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №2; к.мед.н. Ющик Л.В. – доцент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №2

склали цей акт в тому, що на кафедрі пропедевтики внутрішньої медицини №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького у навчальний процес впроваджено результати дисертаційної роботи на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за темою **«Комплексне лікування хворих на бронхіальну астму з урахуванням ендотеліальної дисфункції на тлі ішемічної хвороби серця»**.

Впроваджені наступні дані:

У хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної хвороби серця додавання до стандартної терапії піоглітазону дозою 15 мг на добу коротким курсом та пролонгованим курсом (впродовж 3-х та 6-ти місяців) дозволяє підвищити ефективність лікування поєднаної патології, зменшити клінічні прояви захворювань, покращити контроль симптомів бронхіальної астми, підвищити толерантність до фізичного навантаження та якість життя пацієнтів.

Джерела інформації:

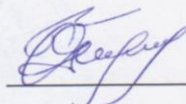
Белан О.В., Борzych О.А., Мамонтова Т.В., Кайдашев И.П. Особенности клинической эффективности пиоглитазона в комплексной терапии больных, страдающих бронхиальной астмой в сочетании с ишемической болезнью сердца // Терапевтический архив. – 2015. - №9. – С. 44 – 51.

Белан О.В., Кайдашев И.П. Влияние длительной терапии пиоглитазоном на клиническое состояние пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с ишемической болезнью сердца // Укр. пульмонолог. журнал. – 2017. - №3. – С. 43 – 48.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №2,

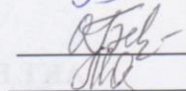
протокол № 233 від « 04 » 05 2018 р.

Голова: зав. каф., професор



Яворський О.Г.

Члени комісії: к.мед.н., доцент
к.мед.н., доцент




Бевз О.В.

Ющик Л.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. ректора

Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця

член-кореспондент НАПН України,
д.мед.н., професор



Я.В. Цехмістер

20 18 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Результатів дисертаційної роботи Белан Оксани Василівни

Ми, що нижче підписалися, члени комісії:

д.мед.н., проф. Яременко О.Б. – зав. каф. внутрішньої медицини №3;

к.мед.н., доц. Ільницький Р.І. – доцент каф. внутрішньої медицини №3;

к.мед.н., доц. Добрянський Д.В. – доцент каф. внутрішньої медицини №3

склали цей акт в тому, що на кафедрі внутрішньої медицини №3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця у навчальний процес впроваджені результати дисертаційної роботи на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за темою «**Комплексне лікування хворих на бронхіальну астму з урахуванням ендотеліальної дисфункції на тлі ішемічної хвороби серця**».

Впроваджені наступні дані:

У хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної хвороби серця додавання до стандартної терапії піоглітазону дозою 15 мг на добу коротким та пролонгованим курсом (впродовж 3-х та 6-ти місяців) дозволяє підвищити ефективність лікування поєднаної патології, зменшити клінічні прояви захворювань, покращити контроль симптомів бронхіальної астми, підвищити толерантність до фізичного навантаження та якість життя пацієнтів.

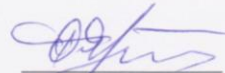
Джерела інформації:

Белан О.В, Борzych О.А, Мамонтова Т.В, Кайдашев И.П. Особенности клинической эффективности пиоглитазона в комплексной терапии больных, страдающих бронхиальной астмой в сочетании с ишемической болезнью сердца // Терапевтический архив. – 2015. - №9.- С.44-51.

Белан О.В, Кайдашев И.П. Влияние длительной терапии пиоглитазоном на клиническое состояние пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с ишемической болезнью сердца // Укр.пульмонол.журнал. – 2017. - №3.-С.43-48.

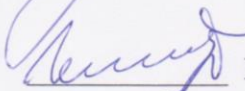
Обговорено та затверджено на засіданні кафедри внутрішньої медицини №3,
протокол № 16 від « 20 » квітня 2018 р.

Голова: зав. каф., д.мед.н., професор



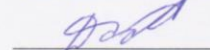
Яременко О.Б.

Члени комісії: к.мед.н., доцент



Ільницький Р.І.

к.мед.н., доцент



Добрянський Д.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор з навчально-наукової роботи
ЛНМУ ім. Данила Галицького акад. НАМН
України

Гжегоцький М.Р.

« 05 » 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Результатів дисертаційної роботи Белан Оксани Василівни

Ми, що нижче підписалися, члени комісії:

д.мед.н., проф. Радченко О.М., зав. каф. внутрішньої медицини №2;
к.мед.н., доц. Комариця О.Й., к.мед.н., доц. Філіпчук А.Л.

склали цей акт в тому, що на кафедрі внутрішньої медицини №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького у навчальний процес впроваджені результати дисертаційної роботи «Комплексне лікування хворих на бронхіальну астму з урахуванням ендотеліальної дисфункції на тлі ішемічної хвороби серця».

Впроваджені наступні дані: у хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної хвороби серця додавання до стандартної терапії піоглітазону у дозі 15 мг на добу коротким та пролонгованим курсом (впродовж 3-х та 6-ти місяців) дозволяє підвищити ефективність лікування поєднаної патології, зменшити клінічні прояви, покращити контроль симптомів бронхіальної астми, підвищити толерантність до фізичного навантаження та якість життя пацієнтів.

Джерела інформації: 1. Белан О.В, Борzych О.А, Мамонтова Т.В, Кайдашев И.П. Особенности клинической эффективности пиоглитазона в комплексной терапии больных, страдающих бронхиальной астмой в сочетании с ишемической болезнью сердца // Терапевтический архив. – 2015. - №9.- С.44-51; 2. Белан О.В, Кайдашев И.П. Влияние длительной терапии пиоглитазоном на клиническое состояние пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с ишемической болезнью сердца // Укр.пульмонологический журнал. – 2017. - №3.-С.43-48.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри внутрішньої медицини №2,

протокол № 11 від « 11 » 04 2018р.

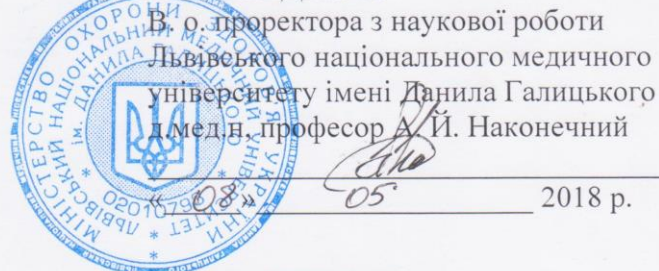
Голова: зав. каф., д.мед.н., професор

Радченко О.М.

Члени комісії: к.мед.н., доцент

к.мед.н., доцент

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



В. о. проректора з наукової роботи
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького
д.мед.н., професор А. І. Наконечний

2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи Белан Оксани Василівни

Ми, що нижче підписалися, члени комісії:

д.мед.н., проф. Костик О. П. – завідувач кафедри фтизіатрії і пульмонології;
к.мед.н., доц. Чуловська У. Б. – доцент кафедри фтизіатрії і пульмонології;
к.мед.н., доц. Рудницька Н. Д. – доцент кафедри фтизіатрії і пульмонології склали
цей акт в тому, що на кафедрі фтизіатрії і пульмонології Львівського
національного медичного університету імені Данила Галицького у навчальний
процес впроваджені результати дисертаційної роботи Белан Оксани Василівни
«Комплексне лікування хворих на бронхіальну астму з урахуванням
ендотеліальної дисфункції на тлі ішемічної хвороби серця».

Впроваджені наступні дані: у хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної
хвороби серця додавання до стандартної терапії піоглітазону дозою 15 мг на добу
коротким та пролонгованим курсом (впродовж 3-х та 6-ти міс) дозволяє підви-
щити ефективність лікування поєднаної патології, зменшити клінічні прояви,
покращити контроль симптомів бронхіальної астми, підвищити толерантність до
фізичного навантаження та якість життя пацієнтів.

Джерела інформації:

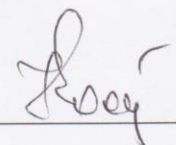
Белан О.В, Борzych О.А, Мамонтова Т.В, Кайдашев И.П. Особенности
клинической эффективности пиоглиитазона в комплексной терапии больных,
страдающих бронхиальной астмой в сочетании с ишемической болезнью сердца //
Терапевтический архив. – 2015. - №9.- С.44-51.

Белан О.В, Кайдашев И.П. Влияние длительной терапии пиоглиитазоном на
клиническое состояние пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с
ишемической болезнью сердца // Укр.пульмонолог.журн. – 2017. - №3.-С.43-48.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фтизіатрії і пульмонології,
протокол № 9 від « 03 » травня 2018р.

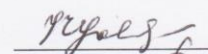
Голова

завідувач кафедри
фтизіатрії і пульмонології,
д.мед.н., професор

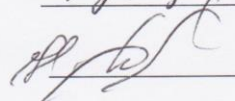
 Костик О.П.

Члени комісії

к.мед.н., доцент

 Чуловська У. Б.

к.мед.н., доцент

 Рудницька Н. Д.

«Затверджую»

Перший проректор
Вищого державного навчального закладу
України «Українська медична
стоматологічна академія»
професор Дворнич В.М.

« 10 »

**Акт впровадження**

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, в навчальний процес

Назва роботи: «Комплексне лікування хворих на бронхіальну астму з урахуванням ендотеліальної дисфункції на тлі ішемічної хвороби серця».

Автор: Белан Оксана Василівна, здобувач кафедри внутрішньої медицини №3 з фтизіатрією ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія».

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Спосіб раціональної комплексної терапії хворих на бронхіальну астму з урахуванням ендотеліальної дисфункції на фоні ішемічної хвороби серця».
2. **Установа-розробник:** ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», Науково-дослідний інститут генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», кафедра внутрішньої медицини №3 з фтизіатрією, вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36011.
3. **Джерела інформації:**
Белан О.В., Борzych О.А., Мамонтова Т.В., Кайдашев І.П. Особенности клинической эффективности пноглитазона в комплексной терапии больных, страдающих бронхиальной астмой в сочетании с ишемической болезнью сердца // Терапевтический архив. – 2015. - №9.- С.44-51.
Белан О.В., Кайдашев І.П. Влияние длительной терапии пноглитазоном на клиническое состояние пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с ишемической болезнью сердца // Укр.пульмонолог.журнал. – 2017. - №3.-С.43-48.
4. **Установа, що проводить впровадження:** кафедра внутрішньої медицини №1 ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія».
5. **Форма впровадження:** результати дослідження впроваджено в навчальний процес для студентів 4-го курсу медичного факультету в цикл «Пульмонологія», тему заняття «Бронхіальна астма».
6. **Термін впровадження:** вересень 2017р. – лютий 2018р.
7. **Ефективність впровадження:** Додавання пноглітазону дозою 15 мг на добу до стандартної терапії коротким та пролонгованим курсом (впродовж 3х та 6ти місяців) у хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної хвороби серця дозволяє підвищити ефективність лікування поєднаної патології, зменшити клінічні прояви захворювань, покращити контроль симптомів бронхіальної астми, підвищити толерантність до фізичного навантаження та якість життя пацієнтів.
8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає, пропонується подальше впровадження в навчальний процес.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри внутрішньої медицини №1, протокол № 17 від « 12 » квітня 2018р.

Завідуюча кафедрою внутрішньої медицини №1
доцент

Маслова Г.С.

«Затверджую»

Перший проректор
Вищого державного навчального закладу
України «Українська медична
стоматологічна академія»,
професор Дворник В.М.

« 10 »

**Акт впровадження**

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у навчальний процес

Назва роботи: «Комплексне лікування хворих на бронхіальну астму з урахуванням ендотеліальної дисфункції на тлі ішемічної хвороби серця».

Автор: Белан Оксана Василівна, здобувач кафедри внутрішньої медицини №3 з фтизіатрією ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія».

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** «Спосіб раціональної комплексної терапії хворих на бронхіальну астму з урахуванням ендотеліальної дисфункції на фоні ішемічної хвороби серця».
- 2. Установа-розробник:** ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», Науково-дослідний інститут генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», кафедра внутрішньої медицини №3 з фтизіатрією, вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36011.
- 3. Джерела інформації:**
Белан О.В., Борzych О.А., Мамонтова Т.В., Кайдашев І.П. Особенности клинической эффективности пиоглиазона в комплексной терапии больных, страдающих бронхиальной астмой в сочетании с ишемической болезнью сердца // Терапевтический архив. – 2015. - №9. - С.44-51.
Белан О.В., Кайдашев І.П. Влияние длительной терапии пиоглиазоном на клиническое состояние пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с ишемической болезнью сердца // Укр.пульмонолог.журнал. – 2017. - №3. - С.43-48.
- 4. Установа, що проводить впровадження:** кафедра внутрішньої медицини №2 з професійними хворобами ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія».
- 5. Форма впровадження:** результати дослідження впроваджено у навчальний процес для студентів 6-го курсу медичного факультету в цикл «Сучасна практика внутрішньої медицини», тему заняття «Ведення хворих з бронхообструктивним синдромом».
- 6. Термін впровадження:** вересень 2017р. – лютий 2018р.
- 7. Ефективність впровадження:** Включення піоглітазону дозою 15 мг на добу до стандартної терапії впродовж 3х та 6ти місяців у хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної хвороби серця дозволяє підвищити ефективність лікування поєднаної патології, зменшити клінічні прояви захворювань, покращити контроль симптомів бронхіальної астми, підвищити толерантність до фізичного навантаження та якість життя пацієнтів.
- 8. Зауваження, пропозиції:** зауважень немає, пропонується подальше впровадження в навчальний процес.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри внутрішньої медицини №2 з професійними хворобами,
протокол № 17 від «18» березня 2018р.

Завідувач кафедри внутрішньої медицини №2
з професійними хворобами професор

Катеренчук І.П.

«Затверджую»

Перший проректор
Вищого державного навчального закладу
України «Українська медична
стоматологічна академія»
професор Дворник В.М.



« 10 »

05

2018 р.

Акт впровадження

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, в навчальний процес

Назва роботи: «Комплексне лікування хворих на бронхіальну астму з урахуванням ендотеліальної дисфункції на тлі ішемічної хвороби серця».

Автор: Белан Оксана Василівна, здобувач кафедри внутрішньої медицини №3 з фтизіатрією ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія».

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Спосіб раціональної комплексної терапії хворих на бронхіальну астму з урахуванням ендотеліальної дисфункції на фоні ішемічної хвороби серця».

2. Установа-розробник: ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», Науково-дослідний інститут генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», кафедра внутрішньої медицини №3 з фтизіатрією, вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36011.

3. Джерела інформації:

Белан О.В., Борzych О.А., Мамонтова Т.В., Кайдашев І.П. Особенности клинической эффективности пиоглиаэона в комплексной терапии больных, страдающих бронхиальной астмой в сочетании с ишемической болезнью сердца // Терапевтический архив. – 2015. – №9. – С.44-51.

Белан О.В., Кайдашев І.П. Влияние длительной терапии пиоглиаэоном на клиническое состояние пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с ишемической болезнью сердца // Укр.пульмонолог.журнал. – 2017. – №3. – С.43-48.

4. Установа, що проводить впровадження: кафедра сімейної медицини і терапії ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія».

5. Форма впровадження: результати дослідження впроваджено в навчальний процес для лікарів-терапевтів та лікарів загальної практики – сімейної медицини на циклах спеціалізації та стажування, передатестаційному та тематичних циклах.

6. Термін впровадження: вересень 2017р. – лютий 2018р.

7. Ефективність впровадження: Включення піоглітазону дозою 15 мг на добу до стандартної терапії коротким та пролонгованим курсом (впродовж 3х та 6ти місяців) у хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної хвороби серця дозволяє підвищити ефективність лікування поєднаної патології, зменшити клінічні прояви захворювань, покращити контроль симптомів бронхіальної астми, підвищити толерантність до фізичного навантаження та якість життя пацієнтів.

8. Зауваження, пропозиції: зауважень немає, пропонується подальше впровадження в навчальний процес.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри сімейної медицини і терапії, протокол № 17 від « 14 » квітня 2018р.

Завідуюча кафедрою сімейної медицини і терапії
доцент

Бабаніна М.ІО.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар 1-ї Міської клінічної лікарні

Г.Б. Селькіна

«23»

20 18 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження** спосіб раціональної комплексної терапії хворих на бронхіальну астму з урахуванням ендотеліальної дисфункції на фоні ішемічної хвороби серця.
2. **Ким запроваджено, адреса, виконавці** Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», Науково-дослідний інститут генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія», 36024, м. Полтава, вул. Шевченка, 23, здобувач кафедри внутрішньої медицини №3 з фтизіатрією ВДНЗУ «УМСА» Белан Оксана Василівна.
3. **Джерела інформації:**
 Белан О.В, Кайдашев И.П. Влияние длительной терапии пиоглитазоном на клиническое состояние пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с ишемической болезнью сердца. Укр.пульмонол.журнал. 2017;3:43-48.
 Белан О.В, Борzych О.А, Мамонтова Т.В, Кайдашев И.П. Особенности клинической эффективности пиоглитазона в комплексной терапии больных, страдающих бронхиальной астмой в сочетании с ишемической болезнью сердца. Терапевтический архив. 2015; 9: 44-51.
4. **Де і коли впроваджено:** терапевтичне та пульмонологічне відділення 1-ї Міської клінічної лікарні.
5. **Включено:** в практику терапевтам, пульмонологам.
6. **Результати впровадження:** отримані в науковому дослідженні Белан О.В. дані та їх використання в лікувальному процесі дозволяє розширити уявлення про спосіб лікування хворих на бронхіальну астму на фоні ішемічної хвороби серця, який відрізняється тим, що включає додавання до комплексної терапії піоглітазону дозою 15 мг на добу.
7. **Термін впровадження:** 2011-2013рр.
8. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідальна за впровадження,
Зав. терапевтичним відділенням

Л.П. Озарчук

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар Комунального закладу "Центр первинної медико-санітарної допомоги №3 м.Полтави"



В.А. Глебов

2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження** спосіб раціональної комплексної терапії хворих на бронхіальну астму з урахуванням ендотеліальної дисфункції на фоні ішемічної хвороби серця.
2. **Ким запроваджено, адреса, виконавці** Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», Науково-дослідний інститут генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія», 36024, м. Полтава, вул. Шевченка, 23, здобувач кафедри внутрішньої медицини №3 з фтизіатрією ВДНЗУ «УМСА» Белан Оксана Василівна.
3. **Джерела інформації:**
Белан ОВ, Кайдашев ИП. Влияние длительной терапии пиоглитазоном на клиническое состояние пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с ишемической болезнью сердца. Укр. пульмонолог. журнал. 2017;3:43-48.
Белан ОВ, Борzych 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.
4. **Де і коли впроваджено:** амбулаторію сімейної медицини комунального закладу "Центр первинної медико-санітарної допомоги №3 м.Полтави".
5. **Включено:** в практику сімейним лікарям.
6. **Результати впровадження:** отримані в науковому дослідженні Белан О.В. дані та їх використання в лікувальному процесі дозволяє розширити уявлення про спосіб лікування хворих на бронхіальну астму на фоні ішемічної хвороби серця, який відрізняється тим, що включає додавання до комплексної терапії піоглітазону дозою 15 мг на добу.
7. **Термін впровадження:** 2017 р.
8. **Зауваження та пропозиції:** поширити інформацію серед лікарів.

Відповідальна за впровадження,
Зав. амбулаторії сімейної медицини

О.В. Гудкова

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар 5-ї Міської клінічної лікарні

В.В. Томенко



«10» вересня 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження** спосіб раціональної комплексної терапії хворих на бронхіальну астму з урахуванням ендотеліальної дисфункції на фоні ішемічної хвороби серця.
2. **Ким запроваджено, адреса, виконавці** Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», Науково-дослідний інститут генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія», 36024, м. Полтава, вул. Шевченка, 23, здобувач кафедри внутрішньої медицини №3 з фтизіатрією ВДНЗУ «УМСА» Белан Оксана Василівна.
3. **Джерела інформації:**
 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.
 Белан ОВ, Борzych 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.
4. **Де і коли впроваджено:** терапевтичне відділення 5-ї Міської клінічної лікарні.
5. **Включено:** в практику терапевтам.
6. **Результати впровадження:** отримані в науковому дослідженні Белан О.В. дані та їх використання в лікувальному процесі дозволяє розширити уявлення про спосіб лікування хворих на бронхіальну астму на фоні ішемічної хвороби серця, який відрізняється тим, що включає додавання до комплексної терапії піоглітазону дозою 15 мг на добу.
7. **Термін впровадження:** 2011-2013рр.
8. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідальна за впровадження,
Зав. терапевтичним відділенням

О.В. Манойло

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Проректор з наукової роботи

НМУ імені О.О. Богомольця

Д.м.н., професор Черненко І.М.

«23»

09



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Результатів дисертаційної роботи **Белан Оксани Василівни**

Ми, що нижче підписалися, члени комісії:

Д.мед.н., проф.. Лизогуб В.Г. – зав.каф. внутрішньої медицини № 4;

Д.мед.н., доц. Богдан Т.В. - доцент каф. внутрішньої медицини № 4;

к.мед.н., доц. Мошковська Ю.О. - доцент каф. внутрішньої медицини № 4

Склали цей акт в тому, що на кафедрі внутрішньої медицини № 4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця у навчальний процес впроваджені результати дисертаційної роботи на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за темою **«Комплексне лікування хворих на бронхіальну астму з урахуванням ендотеліальної дисфункції на тлі ішемічної хвороби серця»**.

Впроваджені наступні дані:

У хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної хвороби серця додавання до стандартної терапії піоглітазону дозою 15 мг на добу коротким та пролонгованим курсом (впродовж 3-х та 6-ти місяців) дозволяє підвищити ефективність лікування поєднаної патології, зменшити клінічні прояви захворювань, покращити контроль симптомів бронхіальної астми, підвищити толерантність до фізичного навантаження та якість життя пацієнтів.

Джерела інформації:

Белан О.В., Борzych О.А., Мамонтова Т.В., Кайдашев И.П. Особенности клинической эффективности пиоглиитазона в комплексной терапии больных, страдающих бронхиальной астмой в сочетании с ишемической болезнью сердца //Терапевтический архив.- 2015. - №9.-С.44-51.

Белан О.В., Кайдашев И.П. Влияние длительной терапии пиоглиитазоном на клиническое состояние пациенту с брнхиальной астмой в сочетании с ишемической болезнью сердца //Укр. пульмонол.журнал.-2017.-№3.- С.43 - 48.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри внутрішньої медицини № 4

Протокол № 10 від « 20 » травня 2018р.

Голова: зав.каф., д.мед.н., професор Лизогуб В.Г.

Члени комісії: д.мед.н., доцент

Богдан Т.В.

к.мед. н., доцент

Мошківська Ю.О.