

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

Чернецька Наталія Василівна

Гриф

Прим. № _____

УДК 616.24-007.272-07-092:616.370-008.64]-08-035.76

ДИСЕРТАЦІЯ

**КЛІНІЧНО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА
ДИФЕРЕНЦІЙОВАНЕ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО
ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ, ПОЄДНАНОГО ІЗ
ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2**

222 - Медицина

(14.01.02 – внутрішні хвороби)

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

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

_____ Н.В. Чернецька

Науковий керівник: Федів Олександр Іванович, доктор медичних наук,
професор

Чернівці – 2021

АНОТАЦІЯ

Чернецька Н.В. Клінічно-патогенетичні особливості та диференційоване лікування хронічного обструктивного захворювання легень, поєданого із цукровим діабетом типу 2. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – «Медицина» (14.01.02 – внутрішні хвороби). – Буковинський державний медичний університет МОЗ України, Чернівці, 2021.

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального науково-практичного завдання внутрішніх хвороб, що полягає у підвищенні ефективності лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), поєдане із цукровим діабетом (ЦД) типу 2, на підставі нових наукових даних про клінічно-патогенетичні особливості зазначеної коморбідності шляхом диференційованого застосування аторвастатину з урахуванням поліморфізму С3435Т гена MDR1.

Встановлено, що для хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 характерними є більш виражені задишка (в 1,7 рази; $p < 0,05$) та кашель (в 1,4 рази; $p < 0,05$), підвищена продукція мокротиння (в 1,8 рази, $p < 0,05$) та гірший його характер (в 1,9 рази, $p < 0,05$) (за шкалою P.L. Raggiaro). Вищими є також частота загострень (на 33,3%, $p < 0,05$), число викликів швидкої медичної допомоги з приводу загострення хвороби (у 2,4 рази, $p < 0,05$) та госпіталізації у стаціонар за рік (у 1,6 рази, $p < 0,05$), тривалість стаціонарного лікування ((14,6±0,21) днів проти (11,3±0,31 днів) – у пацієнтів контрольної групи) за нижчих показників спірометрії (ОФВ₁, ПОШ_{вид}, МОШ₂₅, МОШ₅₀, МОШ₇₅, СОШ₂₅₋₇₅, ОФВ₁/ФЖЄЛ, ЖЄЛ, МВЛ та повільна ЖЄЛ).

У хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 спостерігаються вищі індекс маси тіла (на 42,4%, $p < 0,05$), відсоток жирової маси (на 54,2%, $p < 0,05$),

рівень вісцерального жиру (на 52,9%, $p < 0,05$), кісткова маса (на 19,7%, $p < 0,05$), м'язова маса (на 17,6%, $p < 0,05$) та метаболічний вік (на 16,6%, $p < 0,05$). Притаманним є зниження толерантності до фізичного навантаження (на 12,9%, $p < 0,05$) та тяжчий перебіг і прогноз ХОЗЛ за індексом BODE (на 33,3%, $p < 0,05$).

Для хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 характерним є вищий рівень лейкоцитів (на 25,6% та 46,2% відповідно, $p < 0,05$) за нижчого рівня еозинофілів (на 43,4% та 29,0% відповідно, $p < 0,05$) у крові та в мокротинні, а також більший рівень лептину (у 1,9 рази, $p < 0,05$), резистину (у 1,8 рази), ФНПа, ТФР β_1 та С-реактивного білка в сироватці крові при меншому вмісті адипонектину (на 43,2%, $p < 0,05$) за вираженої дисліпідемії (вищий рівень загального холестеролу, холестеролу ліпопротеїнів низької щільності, холестеролу ліпопротеїнів дуже низької щільності, тригліцеролів, індексу атерогенності за нижчого рівня холестеролу ліпопротеїнів високої щільності) та дисфункції ендотелію (збільшення вмісту ендотеліну-1 (у 2,2 рази), молекули міжклітинної адгезії sVCAM-1 (в 1,7 рази), кількості циркулюючих злущених ендотеліоцитів (на 31,7%, $p < 0,05$) за одночасного зниження рівня нітратів/нітритів (на 25,4%, $p < 0,05$).

Частоти генотипів за поліморфним варіантом С3435Т гена MDR1 склали 22,5% (СС), 47,5% (ТС) та 30,0% (ТТ) у практично здорових осіб, 28,3% (СС), 49,1% (СТ) та 22,6% (ТТ) – у хворих на ХОЗЛ, 26,5% (СС), 47,0% (СТ) та 26,5% (ТТ) – у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2. Водночас виявлена асоціація даного поліморфізму гена із клінічними даними за САТ-тестом, толерантністю до фізичного навантаження, індексом BODE, деякими показниками вуглеводного обміну (глюкоза натще) та ліпідного обміну (загальний холестерол та холестерол ліпопротеїнів низької щільності), вмістом лептину та адипонектину в сироватці крові, функціональним станом ендотелію (рівень нітратів/нітритів) за наявності мінорної алелі Т.

Використання аторвастатину впродовж шести місяців у комплексному

лікуванні хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 сприяє покращанню клінічної симптоматики (зменшення кашлю на 24,5% ($p < 0,05$), задишки - на 18,2% ($p < 0,05$), продукції мокротиння - на 19,8% ($p < 0,05$) та її характеру - на 31,4% ($p < 0,05$) за шкалою симптомів P.L. Raggiaro), зниженню частоти загострень на 19,6% ($p < 0,05$), числа викликів швидкої медичної допомоги - на 37,5% ($p < 0,05$) та кількості госпіталізацій у стаціонар за рік - на 21,6% ($p < 0,05$), покращанню складу тіла (зниження відсотку жирової маси, рівня вісцерального жиру, індексу маси тіла та тенденція до покращання м'язової маси), бронхіальної прохідності, толерантності хворих до фізичного навантаження, ліпідного спектру крові, якості життя, прогнозу та зменшенню тяжкості перебігу коморбідної патології, проявів системного запалення (зниження вмісту адипоцитокінів, про- та протизапальних цитокінів, С-реактивного білка у сироватці крові), ендотеліальної дисфункції (зростання рівня нітратів/нітритів (на 30,8%, $p < 0,05$) та зниження вмісту ендотеліну-1 (на 43,5%, $p < 0,05$) у сироватці крові; зменшення кількості циркулюючих злущених ендотеліоцитів (на 33,5%, $p < 0,05$).

Встановлена залежність відповіді на лікування аторвастатином у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 від генотипу гена MDR1 (C3435T) та дози препарату. Застосування 40 мг аторвастатину впродовж шести місяців призводить до покращання якості життя пацієнтів за САТ-тестом (за наявності алелі T), толерантності до фізичного навантаження (за генотипу СТ), зниження індексу маси тіла, відсотка вмісту жиру в організмі (за генотипу ТТ) та індексу BODE (незалежно від генотипу). За наявності генотипу ТТ істотніше знижується вміст загального холестеролу та холестеролу ліпопротеїнів низької щільності та підвищується концентрація нітратів/нітритів (порівняно із СС та СТ генотипом) за одночасного зниження толерантності до глюкози та підвищення концентрації HbA_{1c} ($p < 0,05$). При застосуванні 20 мг аторвастатину покращується ліпідний спектр крові та функціональний стан ендотелію за відсутності впливу на вуглеводний обмін

(незалежно від генотипу), знижується кількість балів за САТ-тестом та інтегральний індекс BODE при зростанні толерантності до фізичного навантаження (за наявності алелі T).

Наукова новизна отриманих результатів. Доповнено наукові дані, що для хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім цукровим діабетом типу 2 характерними є більш виражені задишка та кашель, підвищена продукція мокротиння та гірший його характер. Встановлено, що вищими є також частота загострень, число викликів швидкої медичної допомоги з приводу загострення хвороби та госпіталізації в стаціонар за рік, тривалість стаціонарного лікування за нижчих показників спірометрії (ОФВ₁, ПОШ_{вид}, МОШ₂₅, МОШ₅₀, МОШ₇₅, СОШ₂₅₋₇₅, ОФВ₁/ФЖЄЛ, ЖЄЛ, МВЛ та повільна ЖЄЛ).

Уточнено, що у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім цукровим діабетом типу 2 спостерігаються вищі індекс маси тіла, відсоток жирової маси, рівень вісцерального жиру, кісткова маса, м'язова маса та метаболічний вік. Притаманним є зниження толерантності до фізичного навантаження та тяжчий перебіг і прогноз ХОЗЛ за індексом BODE.

Доповнено наукові дані про те, що для хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім цукровим діабетом типу 2 характерним є вищий рівень лейкоцитів за нижчого рівня еозинофілів у крові та в мокротинні, а також більший рівень лептину, резистину, ФНПа, ТФРβ1 та С-реактивного білка в сироватці крові за меншого вмісту адипонектину, істотної дисліпідемії (вищий рівень загального холестеролу, холестеролу ліпопротеїнів низької щільності, холестеролу ліпопротеїнів дуже низької щільності, тригліцеролів, індексу атерогенності за нижчого рівня холестеролу ліпопротеїнів високої щільності) та суттєвішої дисфункції ендотелію.

Проаналізовані частоти генотипів за поліморфним варіантом С3435Т гена MDR1 у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із

супутнім цукровим діабетом типу 2. Вперше виявлена асоціація даного поліморфізму гена із клінічними даними за САТ-тестом, толерантністю до фізичного навантаження, індексом BODE, деякими показниками вуглеводного обміну (глюкоза натще) та ліпідного обміну (загальний холестерол та холестерол ліпопротеїнів низької щільності), вмістом лептину та адипонектину в сироватці крові, функціональним станом ендотелію (рівень нітратів/нітритів) за наявності мінорної алелі T.

Доповнено наукові дані про використання аторвастатину впродовж шести місяців у комплексному лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім цукровим діабетом типу 2 сприяє покращанню клінічної симптоматики (зменшення кашлю, задишки, продукції мокротиння та її характеру за шкалою симптомів P.L.Paggiaro), зниженню частоти загострень, числа викликів швидкої медичної допомоги та кількості госпіталізацій у стаціонар за рік, покращанню складу тіла (зниження відсотку жирової маси, рівня вісцерального жиру, індексу маси тіла та тенденція до покращання м'язової маси), бронхіальної прохідності, толерантності хворих до фізичного навантаження, ліпідного спектру крові, якості життя, прогнозу та зменшенню тяжкості перебігу коморбідної патології на тлі зниження проявів системного запалення (зниження рівнів адипоцитокінів, про- та протизапальних цитокінів, C-реактивного білка у сироватці крові), ендотеліальної дисфункції (зростання рівня нітратів/нітритів та зменшення вмісту ендотеліну-1 у сироватці крові, зниження кількості циркулюючих злущених ендотеліоцитів).

Вперше встановлена залежність відповіді на лікування аторвастатином у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім цукровим діабетом типу 2 від генотипу гена MDR1 (C3435T) та дози препарату. Доведено, що застосування 40 мг аторвастатину впродовж шести місяців призводить до покращання якості життя пацієнтів (за наявності алелі T), толерантності до фізичного навантаження (за генотипу CT), зниження індексу маси тіла, відсотка вмісту жиру в організмі (за TT генотипу) та

індексу BODE (незалежно від генотипу). Однак при цьому знижується толерантність до глюкози (вірогідне зростання глюкози через 2 години) та підвищення концентрації HbA_{1c}. За наявності генотипу TT істотніше знижується вміст загального холестеролу та холестеролу ліпопротеїнів низької щільності та підвищується концентрація нітратів/нітритів (порівняно із CC та CT генотипом) за одночасного зниження толерантності до глюкози та підвищення концентрації HbA_{1c}. Уточнено, що при застосуванні 20 мг аторвастатину покращується ліпідний спектр крові та функціональний стан ендотелію за відсутності впливу на вуглеводний обмін (незалежно від генотипу), знижується кількість балів за САТ-тестом та інтегральний індекс BODE при зростанні толерантності до фізичного навантаження (за наявності алелі T).

Практичне значення отриманих результатів. Запропоновано спосіб лікування хронічного обструктивного захворювання легень, поєднаного із цукровим діабетом типу 2, шляхом додаткового призначення до комплексної терапії аторвастатину у дозі 20-40 мг впродовж шести місяців для зменшення клінічних проявів, тяжкості захворювання, частоти загострень, кількості госпіталізацій у стаціонар за рік, вираженості системного запалення та ендотеліальної дисфункції, а також з метою покращання складу тіла, бронхіальної прохідності, толерантності до фізичного навантаження, ліпідного спектра крові, якості життя пацієнтів та прогнозу захворювання. Для персоніфікованого призначення аторвастатину хворим на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане із цукровим діабетом типу 2 рекомендовано визначати поліморфізм C3435T гена MDR1, оскільки за наявності генотипу TT слід використовувати 20 мг аторвастатину, що не призводить до зниження толерантності до глюкози та зростання HbA_{1c}.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, цукровий діабет типу 2, лікування, поліморфізм генів, дисліпідемія, ендотеліальна дисфункція, цитокіни, адипокіни.

ANNOTATION

Chernetska NV. Clinical and pathogenetic features and differentiated treatment of chronic obstructive pulmonary disease combined with diabetes mellitus type 2. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation on competition of a scientific degree of the doctor of philosophy on a specialty 222 - "Medicine" (14.01.02 - internal diseases). - Bukovynian State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2021.

The dissertation presents a theoretical generalization and a new solution to the current scientific and practical problem of internal diseases, which is to improve the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), combined with concomitant diabetes mellitus type 2 (DM 2), based on new scientific data clinical and pathogenetic features of this comorbidity by differentiated use of atorvastatin, taking into account the C3435T polymorphism of the MDR1 gene.

It was found that patients with COPD with concomitant diabetes mellitus type 2 are characterized by more pronounced shortness of breath (1.7 times; $p < 0.05$) and cough (1.4 times; $p < 0.05$), increased sputum production (1.8 times, $p < 0.05$) and its worst character (1.9 times, $p < 0.05$) (on the scale of PL Paggiaro). The frequency of exacerbations is also higher (by 33.3%, $p < 0.05$), the number of ambulance calls due to exacerbation of the disease (2.4 times, $p < 0.05$) and hospitalization per year (1,6 times, $p < 0,05$), duration of inpatient treatment ((14,6 \pm 0,21) days against (11,3 \pm 0,31 days - at patients of control group) at lower indicators of spirometry (FEV₁, PEF, MEF₂₅, MEF₅₀, MEF₇₅, MMEF₂₅₋₇₅, FEV₁ / FVC, VC, MVV and slow VC).

In patients with COPD with concomitant diabetes mellitus type 2, there are higher body mass index (42.4%, $p < 0.05$), the percentage of fat mass (54.2%, $p < 0.05$), the level of visceral fat (52, 9%, $p < 0.05$), bone mass (19.7%, $p < 0.05$), muscle mass (17.6% $p < 0.05$) and metabolic age (16.6 %, $p < 0.05$). There is a decrease in exercise tolerance (by 12.9%, $p < 0.05$) and a more severe course and

prognosis of COPD according to the BODE index (by 33.3%, $p < 0.05$).

Patients with COPD with concomitant diabetes mellitus type 2 are characterized by a higher level of leukocytes (25.6% and 46.2%, respectively, $p < 0.05$) with a lower level of eosinophils (43.4% and 29.0%, respectively, $p < 0.05$) in blood and sputum, as well as higher levels of leptin (1.9 times, $p < 0.05$), resistin (1.8 times), $\text{TNF}\alpha$, $\text{TGF}\beta 1$ and C-reactive protein in serum blood with a lower content of adiponectin (43.2%, $p < 0.05$) in severe dyslipidemia (higher total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, very low-density lipoprotein cholesterol, triglycerols, atherogenicity index at a lower level of high-density lipoprotein cholesterol) and endothelial dysfunction (increase in endothelin-1 content (2.2 times), intercellular adhesion molecule sVCAM-1 (1.7 times), the number of circulating exfoliated endothelial cells (31.7%, $p < 0.05$) with simultaneous reduction of nitrates / nitrites (by 25.4%, $p < 0.05$).

The frequencies of genotypes in the polymorphic variant C3435T of the MDR1 gene were 22.5% (CC), 47.5% (TC) and 30.0% (TT) in almost healthy individuals, 28.3% (CC), 49.1% (CT) and 22.6% (TT) - in patients with COPD, 26.5% (SS), 47.0% (CT) and 26.5% (TT) - in patients with COPD with concomitant diabetes mellitus type 2. At the same time, the association of this gene polymorphism with clinical data on CAT test, exercise tolerance, BODE index, some indicators of carbohydrate metabolism (fasting glucose) and lipid metabolism (total cholesterol and LDL cholesterol), serum leptin, and blood function endothelium (nitrate / nitrite level) in the presence of the minor allele T.

The use of atorvastatin for six months in the treatment of patients with COPD with concomitant diabetes mellitus type 2 improves clinical symptoms (reduction of cough by 24.5% ($p < 0.05$), shortness of breath - by 18.2% ($p < 0.05$), sputum production - by 19.8% ($p < 0.05$) and its nature - by 31.4% ($p < 0.05$) on the scale of symptoms of PL Paggiaro), reducing the frequency of exacerbations by 19.6% ($p < 0.05$), the number of ambulance calls - by 37.5% ($p < 0.05$) and the number of hospitalizations per year - by 21.6% ($p < 0.05$), improvement in body composition (percentage decrease) fat mass, visceral fat level, body mass index

and tendency to improve muscle mass), bronchial patency, tolerance of patients to exercise, blood lipid spectrum, quality of life, prognosis and reduction of comorbid pathology, manifestations of systemic inflammation (decreased content) adipocytokines, pro- and anti-inflammatory cytokines, C-reactive protein in serum), endothelial dysfunction (growth of nitrates / nitrites (by 30.8%, $p < 0.05$) and a decrease in the content of endothelin-1 (by 43.5%, $p < 0.05$) in the serum; decrease in the number of circulating exfoliated endothelial cells (by 33.5%, $p < 0.05$).

The dependence of the response to atorvastatin treatment in patients with COPD with concomitant type 2 diabetes on the genotype of the MDR1 gene (C3435T) and the dose of the drug was established. The use of 40 mg of atorvastatin for six months improves the quality of life of patients on the CAT test (in the presence of the T allele), exercise tolerance (for the genotype CT), decreased body mass index, body fat percentage (for the TT genotype) and BODE index (regardless of genotype). In the presence of the TT genotype, the content of total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol decreases significantly and the concentration of nitrates / nitrites increases (compared to the CC and CT genotype) while reducing glucose tolerance and increasing HbA1c concentration ($p < 0.05$). Atorvastatin 20 mg improves blood lipid profile and endothelial function in the absence of effect on carbohydrate metabolism (regardless of genotype), reduces the number of CAT test scores and the integrated BODE index with increasing exercise tolerance (in the presence of the T allele).

Scientific novelty of the obtained results. Scientific data have been supplemented that patients with chronic obstructive pulmonary disease with concomitant type 2 diabetes are characterized by more pronounced shortness of breath and cough, increased production of sputum and its worse nature. It was found that the frequency of exacerbations, the number of ambulance calls due to exacerbation of the disease and hospitalization per year, the duration of inpatient treatment with lower spirometry are also higher (FEV₁, PEF, MEF₂₅, MEF₅₀, MEF₇₅, MMEF₂₅₋₇₅, FEV₁ / FVC, VC, MVV and slow VC).

It has been reported that patients with chronic obstructive pulmonary disease with concomitant diabetes mellitus type 2 have higher body mass index, fat percentage, visceral fat level, bone mass, muscle mass and metabolic age. There is a decrease in exercise tolerance and a more severe course and prognosis of COPD according to the BODE index.

Updated scientific data that patients with chronic obstructive pulmonary disease with concomitant type 2 diabetes mellitus are characterized by higher levels of leukocytes with lower levels of eosinophils in the blood and sputum, as well as higher levels of leptin, resistin, TNF α , TGF β 1 and C-reactive serum protein with lower adiponectin content, more significant dyslipidemia (higher total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, very low-density lipoprotein cholesterol, triglycerols, atherogenicity index at lower level of high-density lipoprotein cholesterol) and endothelial dysfunction.

The frequencies of genotypes according to the C3435T polymorphic variant of the MDR1 gene in patients with chronic obstructive pulmonary disease with concomitant type 2 diabetes mellitus were analyzed.

First discovered the association of this gene polymorphism with clinical data from CAT test, exercise tolerance, BODE index, some indicators of carbohydrate metabolism (fasting glucose) and lipid metabolism (total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol), serum leptin and adiponectin, functional state of the endothelium (nitrate / nitrite level) in the presence of the minor allele T.

Scientific data on the use of atorvastatin for six months in the complex treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease with concomitant type 2 diabetes mellitus improves clinical symptoms (reduction of cough, shortness of breath, sputum production and its nature on the scale of symptoms of PLPaggiaro), number of ambulance calls and number of hospitalizations per year, improvement of body composition (decrease in fat percentage, visceral fat level, body mass index and tendency to improve muscle mass), bronchial patency, tolerance of patients to exercise, lipid spectrum blood, quality of life, prognosis and reduction of the severity of comorbid pathology on the background of reduced

manifestations of systemic inflammation (decreased levels of serum adipocytokines, pro- and anti-inflammatory cytokines, C-reactive protein), endothelial dysfunction (increased nitrates / nitrites and decreased endothelin-1 in serum, decreased circulating exfoliated endothelial cells).

For the first time, the dependence of the response to atorvastatin treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease with concomitant type 2 diabetes mellitus on the genotype of the MDR1 gene (C3435T) and the dose of the drug was established. It has been proven that the use of 40 mg of atorvastatin for six months leads to improved quality of life of patients (in the presence of the T allele), exercise tolerance (by genotype CT), decreased body mass index, percentage of body fat (by TT genotype) and index BODE (regardless of genotype). However, this reduces glucose tolerance (probable increase in glucose after 2 hours) and increases the concentration of HbA1c. In the presence of the TT genotype, the content of total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol decreases significantly and the concentration of nitrates / nitrites increases (compared to the CC and CT genotype) while reducing glucose tolerance and increasing the concentration of HbA1c. It is specified that the use of 20 mg of atorvastatin improves blood lipid spectrum and functional state of the endothelium in the absence of influence on carbohydrate metabolism (regardless of genotype), reduces the number of points on the CAT test and the BODE integral index with increasing exercise tolerance (in the presence of the T allele).

The practical significance of the results. A method of treating chronic obstructive pulmonary disease combined with type 2 diabetes by additional appointment to the complex therapy of atorvastatin at a dose of 20-40 mg for six months of treatment to reduce clinical manifestations, severity of the disease, frequency of exacerbations, number of hospitalizations per year, severity systemic inflammation and endothelial dysfunction, as well as to improve body composition, bronchial patency, exercise tolerance, blood lipid spectrum, quality of life of patients and disease prognosis. For personal administration of atorvastatin to patients with chronic obstructive pulmonary disease combined with type 2 diabetes

mellitus, it is recommended to determine the C3435T polymorphism of the MDR1 gene, as 20 mg of atorvastatin should be used in the presence of the TT genotype, which does not reduce glucose tolerance and increase HbA1c.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, type 2 diabetes mellitus, treatment, gene polymorphism, dyslipidemia, endothelial dysfunction, cytokines, adipokines.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Chernetska NV, Stupnytska NYa, Fediv OI. The role of MDR1 (C3435T) gene polymorphism in patients with chronic obstructive pulmonary disease associated with type 2 diabetes mellitus. *Journal of medicine and life*. 2020; 13 (3): 349-355. *(Здобувачка проводила підбір, клінічне обстеження хворих, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів та підготувала статтю до друку).*

2. Чернецька НВ. Ефективність застосування аторвастатину у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім цукровим діабетом типу 2. *Буковинський медичний вісник*. 2020; 24(1): 188–194.

3. Чернецька НВ, Федів ОІ, Ступницька ГЯ. Диференційоване застосування аторвастатину в лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане з цукровим діабетом типу 2. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2020; 19 (1): 119–126. *(Здобувачка проводила підбір, клінічне обстеження хворих, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів та підготувала статтю до друку).*

4. Чернецька НВ. Особливості поєданого перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та цукрового діабету типу 2. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2020; 19 (3): 138-143.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Федів ОІ, Чернецька НВ, Оліник ОЮ. Окиснювальна модифікація білків та протеолітична активність крові у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та цукровий діабет типу 2. *Мат. наук-практ. конф. з міжнародн. участю Метаболічний синдром: мультидисциплінарний підхід.* 14–15 квіт. 2016 р. Чернівці, 2016: 122-123. *(Здобувачка проводила підбір, клінічне обстеження хворих, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів та підготувала тези до друку).*

6. Чернецька НВ. Ендотеліальна дисфункція у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане із цукровим діабетом 2 типу. *Мат. IV Міжнар. мед.-фармац. конгресу студентів і молодих вчених. Інновації та перспективи сучасної медицини, ВІМСО 2017, 5-7 квітня 2017 року. Хист.* 2017; 19: 403.

7. Чернецька НВ, Нестеровська О.А. Метаболізм адипокінів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане із цукровим діабетом типу 2, залежно від нутритивного статусу. *Мат. V Міжнар. мед.-фармац. конгресу студентів і молодих вчених ВІМСО 2018, 4-6 квітня 2018 року. Чернівці, 2018: 334. (Здобувачка проводила підбір, клінічне обстеження хворих, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів та підготувала тези до друку).*

8. Chernetska N, Fediv O, Stupnytska G, Nesterovska O. The role of vitamin D supplementation for prevention of exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disorder and metabolic syndrome. *Мат. наук-практ. конф. з міжнародн. участю. Пульмонологія та коморбідність.* 28–29 бер. 2019 р. Чернівці, 2019: 96. *(Здобувачка проводила підбір, клінічне обстеження хворих, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів та підготувала тези до друку).*

9. Stupnytska G, Fediv O, Chernetska N, Nesterovska O. The Clinical differences between patients with eosinophilic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD), COPD patients and asthma-COPD overlap syndrome. *Мат. наук-практ. конф. з міжнародн. участю. Пульмонологія та*

коморбідність. 28–29 бер. 2019 р. Чернівці, 2019: 97. (Здобувачка проводила підбір, клінічне обстеження хворих, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів та підготувала тези до друку).

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

10. Чернецька НВ, Невмержицька ЛВ, Оліник ОЮ. Судинно-ендотеліальна дисфункція у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. Мат. XX Міжнар. мед. конгресу студ. та молодих вчених. *Сучасні погляди на актуальні питання теоретичної, експериментальної та практичної медицини. 25–27 квіт. 2016 р. Тернопіль, 2016: 57. (Здобувачка проводила підбір, клінічне обстеження хворих, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів та підготувала тези до друку).*

11. Чернецька НВ, Федів ОІ, Ступницька ГЯ. Особливості клінічного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень, поєданого із цукровим діабетом типу 2. *Україна. Здоров'я нації. 2020; 2(59): 167-168. (Здобувачка проводила підбір, клінічне обстеження хворих, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів та підготувала тези до друку).*

ЗМІСТ

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ | 20 |
| ВСТУП | 22 |
| РОЗДІЛ 1 ОСОБЛИВОСТІ КОМОРБІДНОГО ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ТИПУ 2 (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) | 31 |
| 1.1. Сучасний стан проблеми хронічного обструктивного захворювання легень та цукрового діабету типу 2 | 31 |
| 1.2. Основні механізми взаємозв'язку хронічного обструктивного захворювання легень та цукрового діабету типу 2 | 35 |
| 1.3. Роль ендотеліальної дисфункції у розвитку хронічного обструктивного захворювання легень та цукрового діабету типу 2 | 40 |
| 1.4. Роль поліморфізму гена MDR1 у розвитку хронічного обструктивного захворювання легень та цукрового діабету типу 2, особливості фармакогенетики | 42 |
| 1.5. Основні напрямки лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та цукровий діабет типу 2 | 44 |
| 1.6. Застосування статинів у лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та цукровий діабет типу 2 | 47 |
| РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ | 51 |
| 2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих | 51 |
| 2.2 Методи дослідження | 59 |
| 2.2.1 Методи об'єктивної оцінки стану здоров'я | 59 |
| 2.2.2 Інструментальні методи дослідження (спірографія, біоімпедансометрія, пульсоксиметрія) | 62 |
| 2.2.3 Дослідження поліморфного варіанта C3435T гена MDR1 | 63 |
| 2.2.4 Методи дослідження ліпідного спектра крові, вуглеводного обміну та функціонального стану ендотелію | 66 |

| | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.2.5 | Методи дослідження вмісту цитокінів та С-реактивного білка в сироватці крові | 68 |
| 2.2.6 | Методи лікування обстежених хворих | 69 |
| 2.2.7 | Статистичні методи | 70 |
| 2.3. | Забезпечення вимог біоетики | 71 |
| РОЗДІЛ 3 ОСОБЛИВОСТІ ПОЄДНАНОГО ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ТИПУ 2 | | |
| 73 | | |
| 3.1. | Показники функції зовнішнього дихання, біоімпедансного аналізу, толерантності хворих до фізичного навантаження, якості життя пацієнтів, інтегрального індексу BODE у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім цукровим діабетом типу 2 | 73 |
| 3.2. | Рівень лейкоцитів та еозинофілів у крові та в мокротинні у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім цукровим діабетом типу 2..... | 80 |
| 3.3. | Вміст у сироватці крові адипоцитокінів за поєднаного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень із цукровим діабетом типу 2 | 81 |
| 3.4. | Роль системного запалення у патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень, поєднаного із супутнім цукровим діабетом типу 2 | 82 |
| 3.5. | Показники функціонального стану ендотелію за поєднаного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень із супутнім цукровим діабетом типу 2 | 83 |
| 3.6. | Показники вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім цукровим діабетом типу 2 | 84 |

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| РОЗДІЛ 4 РОЛЬ ПОЛІМОРФНОГО ВАРІАНТА ГЕНА MDR1 (C3435T) У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ, ПОЄДНАНЕ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2 | 89 |
| 4.1 Частота поліморфного варіанта гена MDR1 (C3435T) у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та за поєданого його перебігу із цукровим діабетом типу 2 і у практично здорових осіб | 89 |
| 4.2 Показники біоімпедансометрії, функції зовнішнього дихання, толерантність до фізичного навантаження, інтегральний індекс BODE при хронічному обструктивному захворюванні легень, поєданому з ЦД типу 2, залежно від алельних варіантів гена MDR1 (C3435T) | 90 |
| 4.3. Показники вуглеводного та ліпідного обмінів при хронічному обструктивному захворюванні легень, поєданому з цукровим діабетом типу 2, залежно від алельних варіантів гена MDR1 (C3435T) | 94 |
| 4.4 Показники адипокінового профілю, системного запалення та функціонального стану ендотелію при хронічному обструктивному захворюванні легень, поєданому із цукровим діабетом типу 2, залежно від алельних варіантів гена MDR1 (C3435T) | 97 |
| РОЗДІЛ 5 ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ АТОРВАСТАТИНУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ІЗ СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2 | 102 |
| РОЗДІЛ 6 ДИФЕРЕНЦІЙОВАНЕ ЗАСТОСУВАННЯ АТОРВАСТАТИНУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ, ПОЄДНАНЕ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2, ЗАЛЕЖНО ВІД ПОЛІМОРФНОГО ВАРІАНТУ C3435T ГЕНА MDR1 | 115 |

| | |
|-------------------------------------------------------|------|
| | 19 |
| РОЗДІЛ 7 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ | .126 |
| ВИСНОВКИ..... | 146 |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ..... | 149 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ..... | 150 |
| ДОДАТКИ..... | 190 |

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І
ТЕРМІНІВ**

| | | |
|--------------------|---|-----------------------------------------------|
| АГ | – | артеріальна гіпертензія |
| ГКС | – | глюкокортикостероїди |
| ЕД | – | ендотеліальна дисфункція |
| ЕТ-1 | – | ендотелін-1 |
| ЖЄЛ | – | життєва ємність легень |
| ІІ | – | інтерлейкін |
| ІМТ | – | індекс маси тіла |
| ІР | – | інсулінорезистентність |
| КЦЗЕ | – | кількість циркулюючих злущених ендотеліоцитів |
| ЛПВЩ | – | ліпопротеїни високої щільності |
| ЛПНЩ | – | ліпопротеїни низької щільності |
| МОШ | – | максимальна об'ємна швидкість |
| МС | – | метаболічний синдром |
| ОФВ | – | об'єм форсованого видиху |
| ПЗО | – | практично здорові особи |
| ПОШ _{вид} | – | пікова об'ємна швидкість видиху |
| ПТГ | – | порушення толерантності до глюкози |
| СОШ | – | середня об'ємна швидкість форсованого видиху |
| СРБ | – | С-реактивний білок |
| ТГ | – | тригліцероли |
| ТФРβ ₁ | – | трансформуючий фактор росту β ₁ |
| ФЖЄЛ | – | форсована життєва ємність легень |
| ФЗД | – | функція зовнішнього дихання |
| ФНПа | – | фактор некрозу пухлин-α |
| ХОЗЛ | – | хронічне обструктивне захворювання легень |
| ХС | – | холестерин |
| ЦД | – | цукровий діабет |

| | | |
|---------|---|--------------------------------------------------------|
| HbA1c | – | глікозильований гемоглобін |
| mMRC | – | шкала задишки |
| NO | – | монооксид нітрогену |
| SNP | – | одиничний нуклеотидний поліморфізм |
| sVCAM-1 | – | розчинна форма молекули адгезії ендотелію судин I типу |

ВСТУП

Актуальність проблеми. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – це мультифакторіальне захворювання, яке залишається на сьогодні четвертою причиною смерті у всьому світі і у 2020 році планується, що займатиме третє місце. Більше ніж три мільйони людей померли від ХОЗЛ у 2012 році, що становить 6% від усіх причин смерті [15, 187, 249].

На теперішній час ХОЗЛ розглядають як системний запальний процес [16, 66, 134, 289, 316] із розвитком коморбідних станів [271], зокрема серцево-судинних захворювань [21, 62, 161, 255], остеопорозу [133, 151], депресії [231], метаболічних порушень [192, 193, 228].

Важливу роль у розвитку ХОЗЛ відіграють оксидативний стрес [152, 176, 325], некроптоз [250], аутофагія [236, 268], ендотеліальна дисфункція [89, 128, 298], дисбаланс адипокінів [170], ремоделювання легеневої тканини [153], інсулінорезистентність [238]. ХОЗЛ асоціюється також із порушеннями обміну глюкози та ліпідів, які тісно пов'язані із запальними процесами, що впливають на прогноз та хронічний перебіг цього захворювання [165, 229].

На цукровий діабет (ЦД) у світі страждають понад 425 млн людей, в Україні – майже 1,3 млн [107]. Доведено, що у хворих на ХОЗЛ частота виникнення метаболічного синдрому та ЦД типу 2 (ЦД 2) є вищою, ніж у осіб без ХОЗЛ, що пов'язують із старінням, тютюнопалінням, низькою масою при народженні [12, 163, 215, 269]. За наявності ЦД 2 ХОЗЛ має тяжчий перебіг з більшим ризиком госпіталізації у період загострення, ніж за його відсутності [182]. Встановлено також більш виражене порушення функції зовнішнього дихання за їх поєднання [141, 215, 262, 283]. Однак, механізми зазначеної коморбідності залишаються не до кінця з'ясованими.

Останнім часом активно вивчається генетична складова виникнення ХОЗЛ, ЦД, а також їх поєднання. Зокрема, досліджена роль поліморфізму гена MDR1 (C3435T) у розвитку та прогресуванні ХОЗЛ [281, 300, 320], хоча

результати проведених досліджень є суперечливими. Відомо, що ген множинної лікарської стійкості (MDR1) локалізований у хромосомі 7q21 та продукти цього гену (протеїн-1 множинної лікарської стійкості та білок легень, що пов'язаний із резистентністю) діють як антиоксиданти, захищаючи легеневу тканину від оксидативного стресу та токсичних компонентів, які виділяються при курінні цигарок [198]. Зазначений поліморфізм гену також привернув увагу вчених при дослідженні механізмів розвитку ЦД 2-го типу [274].

Потребує подальшого удосконалення тактика лікування ХОЗЛ, особливо за її поєднання з іншими захворюваннями внутрішніх органів, з урахуванням персоніфікованого підходу до вибору тих чи інших лікарських засобів. На сьогодні хоча і досягнуті успіхи у лікуванні ХОЗЛ, проте, окрім впливу на бронхіальну прохідність, недостатньо вивчена ефективність використання засобів із протизапальною дією, зокрема статинів. Встановлено, що статини, окрім безпосереднього впливу на ліпідний обмін, володіють плеїотропними властивостями, зокрема протизапальними, антиоксидантними, впливом на функцію ендотелію [309]. Проведені чисельні дослідження, а також мета-аналізи показали ефективність їх застосування щодо впливу на кардіоваскулярну смертність, а також зниження частоти загострення і смертності серед пацієнтів на ХОЗЛ [252]. Деякі дослідження демонструють також покращення функції легень, толерантності до фізичного навантаження, зниження показників запалення та задишки при використанні у лікуванні хворих із ХОЗЛ [321]. Інші, навпаки, показують відсутність впливу статинів на частоту і тяжкість загострення [171]. Досі до кінця не вивчена роль статинів у лікуванні ХОЗЛ, особливо за коморбідного його перебігу із серцево-судинною патологією та цукровим діабетом типу 2.

Цікавим напрямком стало вивчення ролі поліморфізму генів, зокрема поліморфного варіанту С3435Т гена MDR1 в ефективності і безпечності використання статинів [28]. Дані в літературі є суперечливими: ряд авторів вказують на залежність від даного поліморфізму гена, проте інші не

знаходили такої залежності [136, 230]. У зв'язку з цим важливим є вивчення ролі поліморфного варіанту С3435Т гена MDR1 в ефективності терапії статинами у хворих із дисліпідемією, зокрема при ХОЗЛ та ЦД типу 2.

Отже, оцінка ефективності застосування аторвастатину при поєднанні хронічного обструктивного захворювання легень та цукрового діабету типу 2 із урахуванням поліморфізму G3435Т гена MDR1 є актуальною і своєчасною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є частиною комплексної науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету «Молекулярно-генетичні та клініко-патогенетичні особливості поєднаної патології внутрішніх органів, роль інфекційних, метаболічних чинників у її розвитку, диференційовані підходи до лікування» (номер держреєстрації 0117U002353). Автор - виконавець фрагмента НДР.

Мета дослідження: підвищити ефективність лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане із цукровим діабетом типу 2, на підставі нових наукових даних про клінічно-патогенетичні особливості перебігу зазначеної коморбідності.

Задачі дослідження:

1. Дослідити клінічні дані, якість життя пацієнтів, толерантність до фізичного навантаження, показники біоімпедансометрії, функцію зовнішнього дихання, тяжкість та прогноз (за індексом BODE) хронічного обструктивного захворювання легень, поєднаного із цукровим діабетом типу 2.

2. З'ясувати роль системного запалення, функціонального стану ендотелію, вуглеводного обміну та ліпідного спектру крові за поєднаного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та цукрового діабету типу 2.

3. Проаналізувати частоту поліморфного варіанту гена MDR1 (С3435Т) та визначити його асоціацію з перебігом ХОЗЛ, поєднаного із цукровим діабетом типу 2.

4. Оцінити ефективність включення аторвастатину в комплексне лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане із цукровим діабетом типу 2, залежно від дози препарату та поліморфного варіанту гена MDR1 (C3435T).

Об'єкт дослідження: хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане із цукровим діабетом типу 2.

Предмет дослідження: особливості клінічного перебігу, генотипи обраного гену, показники біоімпедансометрії, функції зовнішнього дихання (ФЗД), цитокінового профілю, функціонального стану ендотелію, вуглеводний обмін та ліпідний спектр крові.

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

Наукова новизна отриманих результатів. Доповнено наукові дані, що для хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім цукровим діабетом типу 2 характерними є більш виражені задишка та кашель, підвищена продукція мокротиння та гірший його характер. Встановлено, що вищими є також частота загострень, число викликів швидкої медичної допомоги з приводу загострення хвороби та госпіталізації в стаціонар за рік, тривалість стаціонарного лікування за нижчих показників спірометрії (ОФВ₁, ПОШ_{вид}, МОШ₂₅, МОШ₅₀, МОШ₇₅, СОШ₂₅₋₇₅, ОФВ₁/ФЖЄЛ, ЖЄЛ, МВЛ та повільна ЖЄЛ).

Уточнено, що у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім цукровим діабетом типу 2 спостерігаються вищі індекс маси тіла, відсоток жирової маси, рівень вісцерального жиру, кісткова маса, м'язова маса та метаболічний вік. Притаманним є зниження толерантності до фізичного навантаження та тяжчий перебіг і прогноз ХОЗЛ за індексом BODE.

Доповнено наукові дані про те, що для хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім цукровим діабетом типу 2

характерним є вищий рівень лейкоцитів за нижчого рівня еозинофілів у крові та в мокротинні, а також більший рівень лептину, резистину, ФНПа, ТФРβ₁ та С-реактивного білка в сироватці крові за меншого вмісту адипонектину, істотнішої дисліпідемії (вищий рівень загального холестеролу, холестеролу ліпопротеїнів низької щільності, холестеролу ліпопротеїнів дуже низької щільності, тригліцеролів, індексу атерогенності за нижчого рівня холестеролу ліпопротеїнів високої щільності) та суттєвішої дисфункції ендотелію.

Проаналізовані частоти генотипів за поліморфним варіантом С3435Т гена MDR1 у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім цукровим діабетом типу 2. Вперше виявлена асоціація даного поліморфізму гена із клінічними даними за САТ-тестом, толерантністю до фізичного навантаження, індексом BODE, деякими показниками вуглеводного обміну (глюкоза натще) та ліпідного обміну (загальний холестерол та холестерол ліпопротеїнів низької щільності), вмістом лептину та адипонектину в сироватці крові, функціональним станом ендотелію (рівень нітратів/нітритів) за наявності мінорної алелі Т.

Доповнено наукові дані про використання аторвастатину впродовж шести місяців у комплексному лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім цукровим діабетом типу 2, що сприяє покращанню клінічної симптоматики (зменшення кашлю, задишки, продукції мокротиння та її характеру за шкалою симптомів P.L. Raggiaro), зниженню частоти загострень, числа викликів швидкої медичної допомоги та кількості госпіталізацій у стаціонар за рік, покращанню складу тіла (зниження відсотку жирової маси, рівня вісцерального жиру, індексу маси тіла та тенденція до покращання м'язової маси), бронхіальної прохідності, толерантності хворих до фізичного навантаження, ліпідного спектра крові, якості життя, прогнозу та зменшенню тяжкості перебігу коморбідної патології на тлі зниження проявів системного запалення (зниження рівнів адипоцитокінів, про- та протизапальних цитокінів, С-реактивного білка у

сироватці крові), ендотеліальної дисфункції (зростання рівня нітратів/нітритів та зменшення вмісту ендотеліну-1 у сироватці крові, зниження кількості циркулюючих злущених ендотеліоцитів).

Вперше встановлена залежність відповіді на лікування аторвастатином у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім цукровим діабетом типу 2 від генотипу гена MDR1 (C3435T) та дози препарату. Доведено, що застосування 40 мг аторвастатину впродовж шести місяців призводить до покращання якості життя пацієнтів (за наявності алелі T), толерантності до фізичного навантаження (за генотипу CT), зниження індексу маси тіла, відсотка вмісту жиру в організмі (за TT генотипу) та індексу BODE (незалежно від генотипу). Однак при цьому знижується толерантність до глюкози (вірогідне зростання глюкози через 2 години) та підвищення концентрації HbA_{1c}. За наявності генотипу TT істотніше знижується вміст загального холестеролу та холестеролу ліпопротеїнів низької щільності та підвищується концентрація нітратів/нітритів (порівняно із CC та CT генотипом) за одночасного зниження толерантності до глюкози та підвищення концентрації HbA_{1c}. Уточнено, що при застосуванні 20 мг аторвастатину покращується ліпідний спектр крові та функціональний стан ендотелію за відсутності впливу на вуглеводний обмін (незалежно від генотипу), знижується кількість балів за САТ-тестом та інтегральний індекс BODE при зростанні толерантності до фізичного навантаження (за наявності алелі T).

Практичне значення отриманих результатів. Запропоновано спосіб лікування хронічного обструктивного захворювання легень, поєднаного із цукровим діабетом типу 2, шляхом додаткового призначення до комплексної терапії аторвастатину у дозі 20-40 мг впродовж шести місяців для зменшення клінічних проявів, тяжкості захворювання, частоти загострень, кількості госпіталізацій у стаціонар за рік, вираженості системного запалення та ендотеліальної дисфункції, а також з метою покращання складу тіла, бронхіальної прохідності, толерантності до фізичного навантаження,

ліпідного спектра крові, якості життя пацієнтів та прогнозу захворювання. Для персоніфікованого призначення аторвастатину хворим на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане із цукровим діабетом типу 2, рекомендовано визначати поліморфізм С3435Т гена MDR1, оскільки за наявності генотипу ТТ слід використовувати 20 мг аторвастатину, що не призводить до зниження толерантності до глюкози та зростання HbA1c.

Наукові розробки впроваджено в практику лікувально-профілактичних закладів України (ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня», КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради», КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова», КНП Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня»), що підтверджено відповідними актами впровадження. Результатами впровадження є підвищення якості діагностики та лікування хронічного обструктивного захворювання легень, поєданого із цукровим діабетом типу 2, зниження частоти загострень ХОЗЛ та госпіталізацій, запобігання розвитку ускладнень.

Матеріали дисертації використовуються в лекційному курсі та на практичних заняттях терапевтичними кафедрами Буковинського державного медичного університету, Івано-Франківського національного медичного університету, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Харківського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Автором особисто здійснено розробку основних теоретичних і практичних положень роботи, проведено патентно-ліцензійний пошук, аналіз наукової літератури з даної проблеми. Усі клінічні обстеження хворих та практично здорових осіб, у тому числі опитування, огляд, розробка та заповнення формалізованих карт історій хвороби, науковий аналіз результатів загальноклінічних, біохімічних та інструментальних досліджень, обґрунтування методів лікування виконані самостійно. Особисто автором проведено статистичний аналіз результатів дослідження, написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки і практичні рекомендації. Самостійно здійснювалася підготовка матеріалів до

друку, літературне оформлення друкованих робіт і дисертації, аналіз та узагальнення, впровадження у навчальний процес та клінічну практику. У наукових розробках, що висвітлені у статтях, опублікованих спільно із співавторами, участь здобувача є визначальною і полягає у проведенні літературного пошуку, клінічних, інструментальних, лабораторних досліджень, статистичній обробці, аналізі отриманих даних та формулюванні висновків. Запозичень ідей та розробок співавторів публікацій не було.

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

Апробація результатів дисертації. Основні положення, висновки та практичні рекомендації дисертаційного дослідження оприлюднено на: науково-практичній конференції «Метаболічний синдром: мультидисциплінарний підхід» (Чернівці, 14-15 квітня 2016 року); IV Міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих учених «Інновації та перспективи сучасної медицини», ВІМСО 2017 (Чернівці, 5-7 квітня 2017 року); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Особливості коморбідного перебігу захворювань та їх фармакотерапія в клініці внутрішньої медицини» (Чернівці, 5-6 жовтня 2017 року); V Міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих учених ВІМСО 2018 (Чернівці, 4-6 квітня 2018 року); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Пульмонологія та коморбідність» (Чернівці, 28-29 березня 2019 року).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 11 наукових праць: 3 статті (2 - одноосібні) - у фахових наукових виданнях України; 1 стаття - в іноземному періодичному виданні, яке входить до науково-метричної бази Scopus, 7 тез доповідей у матеріалах з'їздів, конгресів та конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 200 сторінках, ілюстрована 30 таблицями і 20 рисунками, складається із вступу,

огляду літератури, описання матеріалу і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, додатку. Обсяг основного тексту дисертації – 144 сторінки. Список використаних літературних джерел, що містить 325 наукових праць (130 – кирилицею та 195 – латиницею).

РОЗДІЛ 1

ОСОБЛИВОСТІ КОМОРБІДНОГО ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО
ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА ЦУКРОВОГО
ДІАБЕТУ ТИПУ 2 (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)1.1. Сучасний стан проблеми хронічного обструктивного захворювання
легень та цукрового діабету типу 2

Передбачається, що до 2030 року ХОЗЛ посідатиме третє місце серед причин смерті у всьому світі за даними GBD (глобальний тягар хвороби). Вважається, що приблизно 328 мільйонів людей страждають на дане захворювання і його розглядають як кінцевий результат підвищеної чутливості легень до впливу навколишнього середовища, в першу чергу куріння та «біомас» та називають «мовчазним вбивцею» в країнах із низьким та середнім доходом [36, 99, 266].

Основним чинником розвитку ХОЗЛ залишається тютюнокуріння, проте й інші фактори відіграють важливу роль у його розвитку та прогресуванні, зокрема старіння, недоношеність, бронхогенна дисплазія, інфекції, в тому числі респіраторно-синцитіальний вірус, вдихання забрудненого повітря під час вагітності та в дитинстві, куріння в підлітковому віці, астма, забруднення навколишнього середовища, паління біомас (використання палива біологічного походження для опалення житлових приміщень або приготування їжі на відкритому вогні), що набуває великого значення у країнах із низьким соціо-економічним розвитком [4, 110, 111, 187, 241].

ХОЗЛ характеризується обструкцією дихальних шляхів, яка пов'язана із хронічним запаленням та деструкцією паренхіми легень [80, 81, 99, 243]. Встановлено, що багато медіаторів запалення залучені у патогенез ХОЗЛ, включаючи ліпіди, вільні радикали, цитокіни, хемокіни та ростові фактори

[4, 110, 111, 187]. Персистенція хронічного запального процесу асоціюється з поганими клінічними наслідками [144].

Доведено, що запалення при ХОЗЛ не обмежується тільки локальним процесом. Описаний механізм “spillover”, тобто розвиток хронічного системного запалення низької градації [144, 180]. Однак досі вивчається цей процес, оскільки чітко не встановлено його генез, а саме, чи це наслідок потрапляння медіаторів запалення в кров’яне русло, чи це два паралельних процеси або внаслідок супутньої патології, яка впливає на легені. Незважаючи на це, системне запалення може сприяти появі системних ефектів і погіршувати перебіг супутніх захворювань [144].

Іншими патогенетичними ланками ХОЗЛ є оксидативний стрес [54, 55, 169, 243], дисбаланс протеаз-антипротеаз, ендотеліальна дисфункція [47, 150, 207, 213, 290].

На даний час визнано, що існують різні клінічні фенотипи ХОЗЛ, зокрема із різною морфологічною характеристикою, частотою загострень, віком, часом виникнення хвороби, асоціації з іншими захворюваннями, такими як хронічні серцево-судинні та метаболічні хвороби [103, 144].

Відомо, що захворюваність зростає із віком, що може бути пов’язано із розвитком коморбідності з серцево-судинною патологією [37, 53, 57, 64], порушеннями опорно-рухового апарату [116, 147], цукровим діабетом [9, 40]. Водночас всі вони пов’язані із курінням [38], старінням та ХОЗЛ [10, 43, 126, 162, 211, 302].

Розвиток супутньої патології у хворих на ХОЗЛ пов’язаний, насамперед, із хронічним системним запаленням [84, 110, 111, 144, 187], а також із гіпоксією, оксидативним стресом [46, 129, 149, 159, 177, 251, 324], ендотеліальною дисфункцією [29, 72, 74, 115], активацією нейрогуморальних систем [31].

Barnes P.J. описано на прикладі великого популяційного дослідження, що системне запалення при ХОЗЛ асоціювалось із підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань, ЦД типу 2, раку легень, пневмонії, депресії

[144, 145]. У дослідженні ECLIPSE, яке включало 2164 хворих на ХОЗЛ, 337 осіб, які були курцями та 245 учасників, які ніколи не курили і мали нормальну функцію легень, показано зростання випадків коморбідності у хворих на ХОЗЛ. Серед пацієнтів, які мали супутні серцево-судинні захворювання та цукровий діабет, спостерігались вищі показники системного запалення та смертність [168, 245].

За даними Мостового Ю.М., розповсюдженість метаболічних порушень серед української популяції складала 10,6% [59]. Пацієнти із системним запаленням мали вищі смертність, частоту загострень, зниження функції легень [144]. Доведено, що хворі на ХОЗЛ із інфекційним загостренням характеризуються значною коморбідністю. Більше половини хворих мали щонайменше три супутніх захворювання [98].

За даними міжнародної федерації з діабету, епідемія цукрового діабету та його ускладнень становить серйозну глобальну загрозу здоров'ю. Підраховано, що 1 із 11 дорослих у віці 20-79 років має ЦД типу 2 і прогнозується, що до 2030 року захворюваність зросте до 642 мільйонів, особливо в регіонах з переходом економіки з нижчого на середній рівень [208].

Відомо, що ЦД типу 2 є розповсюдженим, комплексним захворюванням, при якому взаємодіють багаточисельні генетичні та екологічні фактори навколишнього середовища, які включають, насамперед, такі причини як сидячий спосіб життя, зловживання продуктів з високим вмістом жирів, споживанням цукрованих напоїв або напоїв, які містять значну кількість вільних цукрів, недостатнє споживання харчових волокон, ожиріння, особливо серед дітей, інфекції, куріння [94, 242, 314]. Останній фактор, як вже раніше вказувалось, є спільним із ХОЗЛ. В одному із систематичних оглядів та в базах даних MEDLINE (up to May 3, 2015) і Embase (up to April 16, 2014) було показано, що як активне, так і пасивне куріння пов'язане із значним підвищенням ризику розвитку ЦД типу 2 і суттєво зменшується в міру збільшення часу відмови від куріння [260].

Однак, виявився цікавий факт, що припинення куріння у хворих на ЦД типу 2 призводило до погіршення контролю над діабетом впродовж трьох років і це не було пов'язано тільки із збільшенням маси тіла, що зазвичай відбувається [237]. Проте, інше, паралельне дослідження доводить, що припинення куріння без подальшого набирання маси тіла призводить до зниження ризику серцево-судинних захворювань та смертності серед курців із ЦД типу 2 [234].

Відомо, що інсулінорезистентність та дисфункція β клітин підшлункової залози є основними патофізіологічними складовими ЦД типу 2 і виникають вже на початкових етапах. Встановлено, що й інші механізми відіграють роль у розвитку ЦД типу 2, такі як біомаркери адипоцитів, субклінічне запалення, ендотеліальна дисфункція, перевантаження залізом та мікробіота кишечника [322].

Доведено, що хронічне запалення є частиною синдрому резистентності до інсуліну і пов'язано із розвитком ЦД типу 2 [94].

Так, в одній із робіт описується, що для хворих на ЦД типу 2 характерним є вищий рівень маркерів запалення (ІЛ-6, С-реактивний білок, інгібітор активатора плазміногену-1, ФНПа, VCAM-1), а ожиріння, особливо вісцеральне, є незалежним фактором ризику ЦД типу 2 [276].

В іншому дослідженні показаний зв'язок системного запалення із ризиком розвитку ЦД типу 2 [257]. Доведено, що ФНПа та ІЛ-6 індукують інсулінорезистентність, блокуючи чутливість рецепторів до інсуліну, і тим самим підвищують ризик появи ЦД типу 2 [163]. При ЦД типу 2 також доведена роль оксидативного стресу у розвитку даного захворювання [148, 285, 299, 315].

Так, у дослідженні CARDIA, яке включало 2339 осіб молодого віку із ризиком ураження коронарних артерій, показаний зв'язок біомаркерів оксидативного стресу, зокрема ізопростану-8, із інцидентом ЦД типу 2. В статті обговорюється, що оксидативний стрес може пошкоджувати мітохондрії та пригнічувати секрецію інсуліну. Інша молекула, така як

оксидазна ХЛ ЛПНЩ, призводить до розвитку інсулінорезистентності [257].

Оксидативний стрес відіграє важливу роль у пошкоджених гіперглікемією тканинах як на ранніх етапах ЦД типу 2, так і за розвитку ускладнень [256].

1.2. Основні механізми взаємозв'язку хронічного обструктивного захворювання легень та цукрового діабету типу 2

Зв'язок ХОЗЛ із ЦД типу 2 пояснюють схожістю цитокінового профілю та запалення, доказами чого є зниження функції легень як фактору розвитку ЦД типу 2 [32, 98].

У дослідженні COPDGene, що пізніше було підтверджено дослідженням ECLIPSE, показаний зв'язок ЦД типу 2 (OR 2.13, $p < 0.001$) із ХОЗЛ, у пацієнтів, які не мали емфіземи [197].

У дослідженні Stojkovic J. et al. при обстеженні 100 хворих з тяжким і дуже тяжким ХОЗЛ, які курять, частота ЦД становила 21%. У групі дуже тяжкого перебігу ХОЗЛ рівень глікемії, СРБ та дисліпідемії був вищим, ніж у групі із тяжким перебігом ХОЗЛ [294].

При аналізі 1413 протоколів патолого-анатомічного розтину, а також карт амбулаторних та стаціонарних хворих, частота виявлення ЦД типу 2 становила 25,8% випадків [84].

Іншими авторами встановлено, що розповсюдженість ЦД типу 2 серед хворих з бронхо-легеневою патологією, зокрема при ХОЗЛ, становить 9,49% [33].

У великому когортному дослідженні з тривалим спостереженням показано, що серед хворих на ХОЗЛ як за наявності попереднього діагнозу ЦД типу 2, так і за вперше виявленого, спостерігалася вища смертність від усіх причин. На момент постановки діагнозу ХОЗЛ, у 16% пацієнтів був встановлений попередньо діагноз ЦД типу 2, а у пацієнтів на ХОЗЛ без ЦД типу 2 впродовж 10 років розвивалися випадки ЦД типу 2 [201].

Італійські вчені показали, що у 18,7% хворих на ХОЗЛ був діагностований ЦД типу 2 незалежно від статі, але встановлено, що переважна більшість хворих на ХОЗЛ мали ожиріння [277].

У великому датському когортному дослідженні доведена також вища захворюваність на ЦД типу 2 серед хворих на ХОЗЛ. Автори пов'язують дані захворювання із системним запаленням, а також із спільними генетичними факторами [244].

Однак японські дослідники не спостерігали, як у дослідженнях європейських та американських колег, підвищеної частоти виявлення ЦД типу 2 серед хворих на ХОЗЛ та не виявили різниці у показниках функції зовнішнього дихання [239].

Водночас з Національної бази досліджень медичного страхування Тайваню, яке включало 16 тисяч пацієнтів, з них на ХОЗЛ припадало 8044 осіб зі спостереженням впродовж п'яти років, встановлена вища захворюваність на ЦД типу 2 [224].

При обстеженні хворих на ХОЗЛ із супутнім МС встановлено підвищений рівень прозапальних цитокінів, що зумовлено не тільки запальним процесом у дихальних шляхах, а також синтезом широкого спектру цитокінів абдомінально-вісцерального походження [8, 223, 226, 305].

Відомо, що жирова тканина – це не тільки джерело енергії та термоізоляції, але й найбільший ендокринний орган в організмі. У жировій тканині продукуються адипокіни. На сьогодні відомо близько 100 адипокінів, які, маючи паракринний, аутокринний та ендокринний механізми дії, впливають на метаболізм ліпідів, гомеостаз глюкози, процеси згортання крові, ангиогенезу, процеси запалення тощо [104, 132].

Лептин та адипонектин пов'язують із ожирінням, хронічним запаленням та інсулінорезистентністю. Адипонектин виявляє протидіабетичну, протизапальну та антиагрегантну дії. Встановлено, що зниження рівня адипонектину призводить до розвитку ЦД типу 2, ожиріння та серцево-судинних захворювань [132, 225]. Також допускають, що

резистин може відігравати роль у розвитку інсулінорезистентності при ХОЗЛ [248].

У роботі Minas M. et al. встановлений вищий рівень лептину, нижчий вміст адипонектину та зростання інсулінорезистентності у пацієнтів із ХОЗЛ та метаболічним синдромом (МС), проте вони мали кращі показники спірометрії (ОФВ₁ та ОФВ₁/ФЖЄЛ) [247]. В іншому дослідженні підтверджується факт вищої частоти захворюваності на МС (40%) серед хворих на ХОЗЛ з кращими показниками спірометрії та легшим перебігом ХОЗЛ, проте пацієнти частіше госпіталізувалися з приводу серцевої недостатності та мали остеопороз [175].

Німецькими вченими продемонстровано, що у хворих на ЦД типу 2 спостерігаються вищі концентрації ФНПа, СРБ, рівень лептину. Автори підтверджують гіпотезу, що системне запалення може бути одним із причинних зв'язків між ожирінням та ЦД типу 2. ФНПа та ІЛ1 β можуть погіршувати чутливість рецепторів до інсуліну або безпосередньо індукувати апоптоз β -клітин підшлункової залози [272].

Продовжують вивчати все нові показники системного запалення залежно від стадійності ХОЗЛ [69] та інтегральних показників, зокрема індексу BODE [216]. Багато робіт присвячено вивченню поєднаного перебігу ХОЗЛ і ожиріння [68, 78, 87], ХОЗЛ і МС [203, 223, 226, 307], ХОЗЛ і артеріальної гіпертензії [30, 42, 57, 93], в яких показано, що для даного контингенту хворих характерним є тяжчий перебіг із розвитком системного запалення, дисбалансом адипокінів [77, 154, 319]. Однак, як відомо, існує протективний ефект підвищеної маси тіла у хворих на ХОЗЛ, так званий “парадокс ожиріння”.

Так, в систематичному огляді бази даних PubMed, Embase, and Web of Science показано, що вищий індекс маси тіла асоціюється із зниженням смертності пацієнтів на ХОЗЛ порівняно із такими з недостатньою масою тіла [189, 297, 306]. Проте, даний факт потребує подальших досліджень, оскільки, це, можливо, пов'язано із потраплянням пацієнтів із різним

фенотипом.

Як відомо, існують два основних фенотипи хворих на ХОЗЛ – «pink puffer» та «blue bloaters», який вперше ще описав Filley et al. у 1960 році. Пацієнти із емфіземою втрачають скелетну м'язову масу, а не жирову, може тому в них і спостерігається вища смертність, оскільки ця кахексія подібна до ракової [86, 188, 195]. Виявилось, що “парадокс ожиріння” також характерний для хворих на ЦД типу 2, тобто у пацієнтів із вищим ІМТ спостерігається нижча смертність [210].

Встановлено, що перебіг ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 характеризується вищою частотою загострень, гіршими клінічною симптоматикою та бронхіальною прохідністю, більш вираженим системним запаленням, нижчою якістю життя пацієнтів [75].

Одним із механізмів розвитку інсулінорезистентності при ХОЗЛ є те, що системний запальний процес сприяє блокаді фосфоінозитид-3-кінази, яка забезпечує основні метаболічні ефекти інсуліну. Знижується поглинання глюкози гепатоцитами, адипоцитами і м'язовою тканиною, синтез глікогену і тригліцеролів у печінці, активується гліколіз, ліполіз та неоглікогенез [47, 163].

Як відомо, інсулін – це мітоген та фактор росту клітин гладких м'язів дихальних шляхів та клітин бронхіального та альвеолярного епітелію. In vitro інсулін покращує вазоконстрикцію, що обумовлена гіпоксією та спричинює вазодилатацію легеневої артерії [222].

Хоча зміни в легенях не відносять до переліку ускладнень цукрового діабету, проте останнім часом багато робіт присвячено цій тематиці. Чисельні дослідження пов'язані із вивченням легеневої функції у хворих на ЦД типу 2 та за його поєднання із ХОЗЛ [262, 279, 292, 317]. Так, в одному із досліджень показано, що у хворих із МС та ЦД типу 2 спостерігається зниження функції зовнішнього дихання. Встановлено, що ФЖЄЛ та ОФВ₁ негативно асоціюються із інсулінорезистентністю або ЦД типу 2 та маркерами запалення [317]. Також показано, що за зниження ОФВ₁ та ФЖЄЛ

в осіб корейської приналежності чоловічої статі зростає ймовірність виникнення ЦД типу 2 [221].

Серед іспанців та латиноамериканців теж спостерігається зниження функції легень (ОФВ₁ та ФЖЄЛ) за наявності ЦД типу 2 без наявності бронхо-легеневих захворювань [219].

Отже, більшість досліджень підтверджує розвиток порушення функції зовнішнього дихання обструктивного типу у хворих на ЦД типу 2. Однак, в одному із досліджень показано, що для хворих на ЦД типу 2 характерними є саме рестриктивні зміни [292].

COPDGene дослідження показало, що у пацієнтів із стажем тютюнокуріння більше 10 пачко-років та ЦД типу 2 відбувається зниження не тільки функції легень, але й якості життя та толерантності до фізичного навантаження [218].

У дослідженні George C. et al. встановлено зростання ризику виникнення захворювань легень у хворих із діабетом [186]. Інсулінорезистентність асоційована із дисфункцією скелетних м'язів, але який вона має вплив на дихальні м'язи до кінця не з'ясовано [287]. Так, в одному із досліджень показано, що суворий глікемічний контроль уповільнює зниження ефективності дихальних м'язів, проте не впливає на легеневі об'єми та газообмін в легенях, що пов'язано із легеневою мікроангіопатією як наслідком порушення альвеолярно-капілярного транспорту газів [185]. Не можна виключати і роль гіпоксії, яка виникає у пацієнтів із ХОЗЛ, у розвитку ЦД типу 2. Це було описано у пацієнтів із синдромом сонного апноє [259], проте може стосуватися і хворих на ХОЗЛ.

В одному із оглядів про взаємозв'язок ХОЗЛ та ЦД типу 2 описується, що легенева система багата на судинну мережу, колаген та еластин і тому схильна до пошкодження мікросудин та неферментативної глікації, що підтверджується зниженням функції легень при діабеті [306]. Іншими механізмами, які можуть бути пов'язані із впливом гіперглікемії на легені, є вегетативна нейропатія, дефекти сурфактанту, зниження м'язової сили,

мікроангіопатія легень [185, 190].

Відомо, що розвиток ЦД типу 2 у хворих на ХОЗЛ асоціюють із прийомом глюкокортикостероїдів [155], у тому числі інгаляційних. Так, в одному із досліджень показано підвищення захворюваності на ЦД типу 2 при використанні інгаляційних глюкокортикостероїдів, особливо за використання високих доз [296], а також β_2 -адреноміметиків [220]. Однак, в одному із досліджень показано, що прийом глюкокортикостероїдів під час загострення не призводив до порушення компенсації діабету [191].

В огляді літератури щодо екстрапульмональних ефектів при ХОЗЛ, зв'язок ЦД типу 2 та ХОЗЛ пояснюється системним запаленням, центральну роль в якому відіграють ФНПа та ІЛ-6. Гіперглікемія на тлі загострення ХОЗЛ часто зумовлює госпіталізацію пацієнтів, що супроводжується погіршенням результатів ефективності неінвазивної вентиляції легень, тривалішим перебуванням хворого в стаціонарі та вищою смертністю [261].

1.3. Роль ендотеліальної дисфункції у розвитку хронічного обструктивного захворювання легень та цукрового діабету типу 2.

Порушення функціонального стану ендотелію активно обговорюється впродовж багатьох років. Відомо, що розвиток ЕД притаманний для атеросклерозу, артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності, ЦД типу 2, дисліпідемії, ожиріння, а також для захворювань органів дихання, зокрема для ХОЗЛ [22, 47, 58, 79, 83, 128].

Причинами розвитку ЕД при ХОЗЛ можуть бути декілька факторів: екзогенні та ендогенні інтоксикації, вікові зміни, оксидативний стрес, дисліпопротеїнемія та наявність гіпоксії [47]. Так, при проведенні комплексної оцінки гіпоксемії у хворих на ХОЗЛ був встановлений зв'язок із розвитком ендотеліальної дисфункції. Гіпоксія призводить до обмеження активності ендотеліальної NO-синтази, що, в свою чергу, пригнічує ендотелій-залежне розслаблення судин, опосередковане синтезом та

вивільненням ендотеліального NO [52]. Універсальним пошкоджуючим тригерним фактором ендотелію є тютюнокуріння. Висока концентрація монооксиду вуглецю сприяє посиленню гіпоксії, що призводить до розвитку дисліпідемії [26, 35, 47].

В оглядовій статті щодо ролі системного запалення у розвитку коморбідності при ХОЗЛ вказано, що ще на ранніх стадіях захворювання виявляють порушення вазоактивної функції ендотелію та балансу прозапальних цитокінів [65].

Доведено, що на ранніх стадіях спостерігаються прогресуюче погіршення функції ендотелію, розвиток системного запалення, дисліпопротеїнемії [44]. У дослідженні Clarenbach CF. et al. показана прогресуюча ЕД у хворих на ХОЗЛ, що було пов'язано із зниженням функції легень [172].

Збільшення концентрації ET-1 в плазмі крові при ХОЗЛ може розглядатися як одна із ознак наявності ЕД [65]. Окрім того, ЕД характеризується зростанням кількості циркулюючих ендотеліальних клітин, збільшенням діаметра плечової артерії та підвищенням ригідності аорти, що тісно пов'язано з тривалістю, тяжкістю захворювання та вираженістю системних проявів [48].

Виходячи із основних функцій ендотелію, виділяють такі форми її дисфункції: вазомоторну – порушення утворення вазоактивних речовин; гемостатичну – зміна утворення тромбогенних та атромбогенних ендотеліальних факторів; адгезивну – гіпер- або гіпоекспресія ендотеліальних молекул адгезії; ангіогенну – надлишкове утворення ангіогенних факторів, зміна чутливості ендотеліальних клітин до ангіогенних факторів [14].

Найбільш вивчена молекула NO, порушення утворення і/або біодоступності якої є одним із механізмів розвитку АГ та інших ССЗ [14], а також вона активно вивчається при багатьох інших захворюваннях, у тому числі при захворюваннях органів дихання [89]. Для вимірювання

концентрації NO найбільш придатним для практики є визначення його метаболітів – нітритів/нітратів, проте в різних дослідженнях отримані неоднозначні результати [14]. В одному із досліджень показаний високий рівень нітратів/нітритів у хворих на ХОЗЛ [105].

З іншого боку, найбільш сильним вазоконстриктором є ендотелін, який в нормі синтезується лише при стимуляції ендотелію різними факторами (адреналін, тромбін, ангіотензин, вазопресин). Концентрація ET-1 в крові в нормі не вище, ніж 0,1-1,0 ммоль/мл, або може взагалі не визначатися. Сьогодні він розглядається як основний маркер ЕД при багатьох захворюваннях, особливо за серцево-судинної патології [14].

Встановлено, що у відповідь на ЕД у хворих на ХОЗЛ із супутньою АГ суттєво збільшувалася концентрація вазоконстрикторів (ET-1) та нейромедіаторів запальної відповіді, зокрема ФНПа [23, 125].

Однак, і для ЦД типу 2 є типовим розвиток ЕД, зокрема в одному із досліджень продемонстровано зростання біомаркерів дисфункції ендотелію, а саме молекули міжклітинної адгезії ICAM-1 та E-селектину [257].

Одним із факторів розвитку ЕД при ЦД типу 2 є системне запалення. Зростання рівня прозапальних цитокінів (ФНПа, ІЛ-1 та ІЛ-6) призводить до прокоагулянтної активності таких молекул як фактор Віллебранда, інгібітора активатора плазміногену-1 та тканинного фактора з одночасним пригніченням антикоагулянтів (тромбомодуліну) та пошкодженням ендотелію [178].

1.4. Роль поліморфізму гена MDR1 у розвитку хронічного обструктивного захворювання легень та цукрового діабету типу 2, особливості фармакогенетики

На сучасному етапі розвитку медицини набуває значення генетична складова розвитку багатьох захворювань, у тому числі бронхо-легеневих [61, 174, 205].

Важливу роль захисту від ендогенних та екзогенних токсичних сполук, що потрапляють в легені, відіграють білки-транспортери, до яких відносять Р-глікопротеїн, продукт гена MDR1, експресія якого встановлена у дихальних шляхах, а також у майже всіх клітинах організму. Вони можуть діяти як ефлюксні насоси для ліків, внаслідок чого зменшується концентрація токсичних сполук в місці дії, проте їх функція залежить від експресії Р-глікопротеїну або певної зміни генетичної структури гена MDR1.

Розташований цей ген на 7 хромосомі і кодує 170-кДа Р-глікопротеїн. Ген MDR1 складається з 28 екзонів, починаючи з кодування від 49 до 209 пар основ мРНК 4,5 kb. Поліморфізм гена MDR1 був вперше описаний Hoffmeyer et al., які виявили кореляцію між експресією Р-глікопротеїну в нижніх відділах кишечника та поліморфізмом в екзоні 26.

Встановлено більше 50 однонуклеотидних поліморфізмів та вставки/видалення, багато з яких є «мовчазними» і не призводять до замін амінокислотної послідовності. Встановлено, що поліморфізм С3435Т знаходиться в 26 екзоні MDR1 гена та асоціюється з Р-глікопротеїном. Доведено, що в осіб із ТТ генотипом значно знижений рівень експресії Р-глікопротеїну порівняно із СС генотипом [246].

Результати, які отримані дослідниками щодо участі поліморфізму гена MDR1 (С3435Т), у розвитку ХОЗЛ є неоднозначними. Так, при обстеженні 200 осіб (100 хворих на ХОЗЛ та 100 практично здорових осіб) не було виявлено достовірної різниці у дистрибуції MDR1 (С3435Т) серед двох груп. Однак було встановлено, що у 15 пацієнтів із ТТ генотипом спостерігався позитивний тест на зворотність бронхіальної обструкції [139].

У дослідженні Russo P. et al. вивчали відповідь на глюкокортикостероїди та легеневу реабілітацію залежно від поліморфізму гена MDR1 (С3435Т) і довели ефективність фармакогенетичного контролю при лікуванні хворих на ХОЗЛ [281].

Припускають, що Р-глікопротеїн відіграє роль у боротьбі з токсичною дією куріння та видаленні метаболітів оксидативного стресу. Встановлено,

що частота T-алелю є вищою у хворих на ХОЗЛ, ніж у здорових, тобто результати свідчать, що MDR1 може відігравати певну роль у розвитку ХОЗЛ через деякі запальні та детоксикаційні механізми [246].

1.5. Основні напрямки лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та цукрового діабету типу 2

Лікування пацієнтів на ХОЗЛ сьогодні є однією із важливих проблем у сучасній медицині у зв'язку з великою поширеністю та смертністю у всьому світі, в тому числі і в Україні [4, 50, 51, 67, 71, 85, 100].

Відомо, що основним документом, який регламентує ведення хворих на ХОЗЛ є рекомендації GOLD, які оновлюються кожного року із урахуванням проведених наукових, клінічних досліджень, а також практичного досвіду. Це є результат сумісної ініціативи Всесвітньої організації охорони здоров'я, Національного інституту серця, легень та крові, Національного інституту здоров'я Сполучених Штатів Америки. Основу документу складають принципи доказової медицини [4, 187, 249].

У 2017 році відбулись суттєві зміни щодо класифікації ХОЗЛ, яка враховує розподіл хворих на групи, що ґрунтується на клінічній симптоматиці та частоті загострень. Відведена роль спірометрії як критерію діагнозу ХОЗЛ та встановлення ступеня тяжкості обструкції. У 2019 році вперше були регламентовані поетапні підходи до лікування ХОЗЛ [110].

Згідно з останніми рекомендаціями GOLD 2020 року лікування хворих на ХОЗЛ базується на призначенні початкової терапії залежно від груп хворих при первинному зверненні пацієнта, а також його подальшого ведення залежно від домінування в симптоматиці задишки чи загострення [187].

Медикаментозне лікування спрямоване на зменшення симптомів, частоти та тяжкості загострень, покращення стану здоров'я та витривалості до фізичних навантажень [111].

Початкова терапія включає призначення бронходилататорів короткої дії всім пацієнтам для полегшення симптомів, а призначення інших препаратів залежить від приналежності пацієнта до відповідної групи. Так, група А включає бронходилататори як короткої, так і тривалої дії. Якщо відповідь на лікування є позитивною, то продовжують лікування. Пацієнти групи В повинні отримувати бронходилататори тривалої дії незалежно від групи препаратів, їх призначають залежно від індивідуальної відповіді [24, 187].

Calzetta L. et al. у систематичному огляді описали переваги подвійної бронходилатаційної терапії при стабільному ХОЗЛ [158]. Пацієнти з тяжкою задишкою мають отримувати два тривалодіючих бронходилататори [24]. У групі С стартова терапія включає тривалодіючі антагоністи мускаринових рецепторів (ТДХЛ). У групі D при первинному контакті перевагу теж надають ТДХЛ, враховуючи їх позитивний вплив на задишку та частоту загострень. Якщо задишка є більш вираженою або САТ-тест складає 20 і більше балів, тоді поєднують ТДХЛ із β_2 -агоністами тривалої дії. Якщо рівень еозинофілів в крові є вищим за 300/ μ л, рекомендують призначити комбінацію інгаляційних глюкокортикостероїдів (ІГКС) з β_2 -агоністами тривалої дії.

При подальшому веденні хорих на ХОЗЛ враховують відповідь на початкову терапію і вона не залежить від приналежності пацієнта до груп. Якщо відповідь є негативною, алгоритм лікування залежить від домінування у клініці задишки чи загострень. У пацієнтів із постійною задишкою використовують два бронходилататори з різним механізмом дії. При негативній відповіді на додаткове призначення іншого бронходилататора тривалої дії рекомендоване повернення на монотерапію із заміною доставкового пристрою або молекули препарату.

Пацієнти, які приймають ІГКС з β_2 -агоністом тривалої дії і в них присутня персистуюча задишка або знижена толерантність до фізичного навантаження, призначають потрійну терапію, додаючи ТДХЛ [1]. Перехід

від лікування ІГКС з β_2 -агоністом тривалої дії до двох бронходилататорів залежить від показань для ІГКС або їх побічних ефектів.

З іншого боку, у пацієнтів із персистуючими загостреннями на монотерапії бронходилататорами тривалої дії рекомендовано додавання ще одного бронходилататора тривалої дії або призначення ІГКС з β_2 -агоністом тривалої дії [20]. Останні мають перевагу у пацієнтів з анамнезом БА або є симптоми БА [2, 3, 187].

Визначення еозинофілів у крові може дати можливість спрогнозувати відповідь на ІГКС [109, 112]. У пацієнтів із одним загостренням та рівнем еозинофілів у крові вищим за $300/\mu\text{l}$, прогнозується позитивна відповідь на ІГКС. У хворих із двома помірними загостреннями за рік або тяжким загостренням із госпіталізацією при рівні еозинофілів більше, ніж $100/\mu\text{l}$ рекомендовано призначення ІГКС з β_2 -агоністом тривалої дії [114].

Якщо у пацієнтів на подвійній терапії бронходилататорами тривалої дії виникає загострення, можлива ескалація до потрійної терапії або призначення рофлуміласту чи азитроміцину при рівні еозинофілів менше, ніж $100/\mu\text{l}$. Якщо у хворих із потрійною терапією спостерігаються загострення, призначають додатково рофлуміласт, особливо, якщо є зниження ОФВ_1 нижче 50% від належного значення або азитроміцин, особливо ті, які не курять [111].

Однак, іспанськими науковцями проведений метааналіз даних щодо лікування хворих на ХОЗЛ, яким був вперше встановлений діагноз. Виявилось, що дотримання рекомендацій не відповідало дійсності. Застосування ІГКС у пацієнтів, які не мають загострень, все ще поширено, а частота використання короткодійних β_2 -агоністів при GOLD 4 залишається все ще досить високою. Відзначається також відсутність лікування у діагностованих хворих із ХОЗЛ [146].

Основними завданнями лікування ЦД типу 2 є запобігання або сповільнення розвитку ускладнень та підтримка якості життя пацієнтів, що досягається контролем над глікемією та факторами серцево-судинного

ризиком шляхом індивідуального підбору методів профілактики та лікування. Насамперед, воно включає модифікацію способу життя (нутритивна підтримка, активний спосіб життя, зниження маси тіла, відмова від куріння, психологічна підтримка) [107].

Найбільш поширеним медикаментозним препаратом у лікуванні ЦД типу 2 є метформін, оскільки він має високий профіль безпеки та ефективність у зниженні глікозильованого гемоглобіну і тому залишається препаратом першої лінії [137, 157, 173, 183].

В деяких дослідженнях показано, що протидіабетичні препарати, зокрема метформін, позитивно впливають на функцію легень та наділені протизапальними властивостями [217, 263, 278, 287, 318, 323].

У дослідженні Lin S.H. et al. показано, що метформін впливає і на ліпідний спектр крові, демонструючи синергійний ефект із статинами [199, 200, 233]. Тіазолідони також володіють протизапальними ефектами, знижуючи рівень ФНПа та ІЛ-6 [163].

Встановлено, що інсулін також має протизапальну активність, пригнічуючи продукцію активних метаболітів кисню та основні транскрипційні фактори [163].

1.6. Застосування статинів у лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та цукровий діабет типу 2

Систематичний аналіз бази даних Medline, Embase, Web of Science та центрального реєстру контрольованих випробувань Cochrane та мета-аналіз даних показав явну користь статинів при ХОЗЛ [160].

Відомо, що статини окрім впливу на ліпідний спектр крові, володіють плейотропними ефектами, зокрема антиоксидантними [129, 253], протизапальними, антитромботичними та імуномодулюючими [254, 304]. Доведено, що вони здатні знижувати тиск заклинання та середній тиск у легеневій артерії шляхом інгібування синтезу ендотеліну-1, тим самим

сповільнюючи легеневу гіпертензію [60].

Аналіз даних показав, що статини знижують на 38% загальну смертність та на 52% - смертність від ХОЗЛ. У пацієнтів, які приймали статини, частота загострень з та без госпіталізації була на 36% нижчою. Також спостерігалось зниження інтенсивності системного запалення [160].

В іншому кокранівському огляді проаналізовано шість досліджень щодо ефективності застосування статинотерапії у хворих на ХОЗЛ. Показано, що, порівняно із плацебо, не спостерігалось достовірних змін у частоті загострень, госпіталізацій, загальної смертності та смертності від ХОЗЛ, ОФВ₁, толерантності до фізичних навантажень, побічних ефектів. Однак виявлено достовірну різницю у показниках системного запалення та у співвідношенні ОФВ₁/ФЖЄЛ [308]. В одному з когортних досліджень (СОМІС) використання статинів при ХОЗЛ не призводило до зниження ризику загальної смертності, загострень та госпіталізацій [171].

Однак, в іншому дослідженні за участі 139 223 пацієнтів із ХОЗЛ, які були обстежені з 2004 по 2012 рік, встановлено достовірне зниження ризику розвитку загострень, що пов'язано із повторною госпіталізацією. Аналіз групи пацієнтів із частими загостреннями, показав, що використання статинів відіграє захисний ефект щодо подальших госпіталізацій з приводу загострення ХОЗЛ у пацієнтів чоловічої статі старше 75 років, які мають супутні захворювання, у тому числі цукровий діабет типу 2 [232].

У Копенгагенському дослідженні, яке включало 55731 учасника, встановлено, що використання статинів при ХОЗЛ асоціюється зі зменшенням ризику загострень. Особливо це стосується хворих на ХОЗЛ із коморбідною патологією, насамперед із серцево-судинними захворюваннями і це не стосувалося пацієнтів із тяжким перебігом захворювання без супутньої патології [206].

У пілотному дослідженні щодо ефективності застосування розувастатину, омега-3-жирних кислот та лікопену з метою потенційного лікування системного запалення у хворих на ХОЗЛ, встановлено покращення

показників ліпидограми (зниження ХЛ ЛПНЩ та ЗХ, підвищення ХС ЛПВЩ), проте не спостерігалось достовірних змін щодо показників спірометрії, артеріального тиску, пульсу, якості життя пацієнтів, показників системного запалення. Автори відмітили лише факт зростання рівня лейкоцитів в мокротинні, тобто прозапальний ефект розувастатину [312]. Можливо отримані результати пов'язані із дизайном дослідження (використання комбінованої схеми лікування, тривалість дослідження складала 4 тижні).

У норвезькому рандомізованому, плацебо-контрольованому, подвійному сліпому в паралельних групах дослідженні використання розувастатину впродовж 12 тижнів при стабільному ХОЗЛ призвело до зниження показників системного запалення (СРБ, ІЛ-6) та покращання функціонального стану ендотелію [254].

У роботі білоруських колег показано, що застосування аторвастатину в дозі 10-20 мг на добу у хворих на ХОЗЛ призводило до зниження ЗХ, тригліцеролів, ХЛ ЛПНЩ, а також продемонстровано антиоксидантні властивості аторвастатину [129]. Встановлена ефективність аторвастатину при поєднанні ХОЗЛ з ішемічною хворобою серця та артеріальною гіпертензією [39], а саме виявлені його протизапальні властивості та вплив на ремоделювання судин малого кола кровообігу [17, 240].

У загальному мета-аналізі продемонстровано, що статини знижують загальну смертність, смертність від ССЗ, кількість загострень, запалення та тиск в легеневій артерії [235]. Водночас наголошується на можливості виникнення побічних ефектів при призначенні статинів [124, 184, 303].

Хоча, як відомо, статини можуть бути пов'язані із більшою частотою захворюваності на ЦД типу 2, проте описані механізми розвитку недостатньо зрозумілі.

У дослідженні Мартиненко А.В та ін. показано, що при ЦД типу 2 має місце атерогенна дисліпідемія з достовірним підвищенням тригліцеролів, ХЛ ЛПНЩ. Кореляційний аналіз продемонстрував тісний зв'язок вуглеводного

та ліпідного обмінів, а також ефективність використання статинів у хворих на ЦД типу 2 [56].

Ряд робіт демонструють позитивні ефекти використання статинів при ЦД типу 2. Так, зокрема, в одному із досліджень вивчалась ефективність розувастатину у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2, де автор продемонстрував його вплив на ФЗД, толерантність до фізичних навантажень, кількість госпіталізацій за рік [63].

У дослідженні, де порівнювали ефективність розувастатину та його комбінації із езетимібом впродовж шести тижнів щодо впливу на ліпідний спектр крові, а саме на ХЛ ЛПНЩ у хворих на ЦД типу 2 встановлена ефективність як монотерапії, так і комбінованої терапії і відсутність побічних ефектів з боку м'язів та печінки [204]. В іншій роботі описано, що розувастатин покращував ліпідограму у хворих із ЦД типу 2, знижуючи ХЛ ЛПНЩ, ТГ та підвищуючи ХЛ ЛПВЩ [179]. У дослідженні японських колег показано, що використання аторвастатину у дозі 10 мг з переходом на розувастатин 5 мг знижує рівень ХЛ ЛПНЩ у хворих на ЦД типу 2 [143].

Резюме. З огляду на наведені вище дані літератури щодо основних аспектів епідеміології ХОЗЛ та ЦД 2, які є широко розповсюдженими в популяції і частота яких неухильно збільшується, вивчення особливостей перебігу поєднаної патології ХОЗЛ та ЦД 2 є актуальним. Це зумовлено також збільшенням ризику смерті пацієнтів з ХОЗЛ водночас із збільшенням кількості супровідних захворювань. При аналізі літературних даних виявлені спільні ланки патогенезу зазначених захворювань, зокрема системне запалення, оксидативний стрес та ендотеліальна дисфункція, а в дослідженнях зарубіжних авторів відзначено також вплив ЦД 2 на функцію зовнішнього дихання.

Отже, на сьогодні коморбідність ХОЗЛ та ЦД 2 вивчена недостатньо, що вимагає подальших наукових досліджень в цьому напрямку. Потребує удосконалення також тактика лікування хворих з поєднаною патологією.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих

Обстеження 117 хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), у тому числі 64 пацієнтів із супутнім ЦД типу 2, проводилося на базі пульмонологічного відділення ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня» упродовж 2016-2020 р.р. Для порівняння результатів була сформована контрольна група (40 практично здорових осіб), репрезентативна за статтю, віком і місцем проживання. Впродовж всього дослідження керувалися загальноприйнятими світовими та вітчизняними нормативно-правовими директивними документами: основними стандартами GCP (Good Clinical Practice, Належна клінічна практика, 1996) [258]; Конвенцією Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997) [286]; Гельсінською декларацією світової медичної асоціації щодо етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2004 рр.) [131, 264, 273]; Міжнародним керівництвом щодо етики для біомедичних досліджень за участі людей в якості досліджуваних Ради міжнародних організацій медичних наук (Council for International Organizations of Medical Sciences — CIOMS) [209]; Наказами МОЗ України №281 від 01.11.2000 р., № 66 від 13.02.2006 р. та №690 від 23.09.2009 р. [96, 265].

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

При включенні пацієнтів у дослідження керувалися критеріями включення та виключення. Основними критеріями включення були: вік пацієнтів >40 років, діагноз ХОЗЛ згідно з наказами МОЗ України та

рекомендаціями Європейського респіраторного товариства, групи А, В, С, D за тяжкістю симптомів, показник співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ після застосування сальбутамолу менше 0,70, за GOLD класифікацією: I, II, III, IV стадії; ЦД типу 2, середньої тяжкості, компенсований; підписання пацієнтом форми письмової інформованої згоди перед початком участі у дослідженні.

Критерії виключення з дослідження: вагітність, бронхіальна астма, дефіцит α_1 -антитрипсину, активний туберкульоз, рак легень, значні бронхоектази, саркоїдоз, фіброз легень, інтерстиційні захворювання легень; наявність ознак клінічно значущих серцево-судинних, неврологічних, психічних, ниркових, печінкових, імунологічних, шлунково-кишкових, сечостатевої розладів, ураження м'язово-скелетної системи, шкіри, органів чуття, ендокринної системи (неконтрольований діабет чи захворювання щитоподібної залози) або гематологічні захворювання, які є неконтрольованими, нестабільне захворювання печінки, нестабільне або життєво небезпечне захворювання серця, пацієнти зі злякисним новоутворенням, які не перебували у повній ремісії впродовж щонайменше 5 років, медикаментозна (наркотична) залежність, алкогольна залежність.

При встановленні діагнозу ХОЗЛ керувалися наказом МОЗ України № 555 від 27 червня 2013 року та рекомендаціями Американського респіраторного товариства, Європейського респіраторного товариства (GOLD, 2016, 2018). Ступінь обструкції дихальних шляхів встановлювали за класифікацією GOLD, 2018: стадія 1 (легка) – ОФВ₁ \geq 80%, стадія 2 (середня) – ОФВ₁ 50-79%, стадія 3 (важка) – ОФВ₁ 30-49%, стадія 4 (дуже важка) – ОФВ₁ <30%.

Діагноз ЦД встановлювався відповідно до наказу МОЗ України від 21.12.2012 р. № 1118. Верифікацію діагнозу «цукровий діабет 2-го типу» проводили на основі «Уніфікованого клінічного протоколу спеціалізованої медичної допомоги: ЦД 2-го типу» (2012).

При включенні пацієнтів у дослідження уточнювали початок захворювання, з чим хворий пов'язував виникнення захворювання, спадковість,

лікування, яке проводилось раніше. Дослідження показників глікемії здійснювали натще і через 2 години після їжі. Для пацієнтів із ЦД типу 2 було характерним підвищення глюкози у крові натще більше 6,1 ммоль/л, та постпрандіальна глікемія більше 8,1 ммоль/л. Стійкість компенсації ЦД оцінювали за вмістом глікозильованого гемоглобіну.

Всі особи, які хворіли на ЦД, поступили в стаціонар у субкомпенсованій стадії із середньотяжким перебігом даного захворювання. У даних пацієнтів не було відзначено таких ускладнень: діабетична ретинопатія, ангіопатія сітківки, полінейропатія, мікроангіопатія ніг, нефропатія III ст.

Протокол дослідження включав такі етапи: скринінг; визначення клінічних, лабораторних, генетичних та інструментальних показників; розподіл хворих на групи; етап рандомізації (призначення лікування), оцінка терапії статинами через 6 місяців лікування (з повторним аналізом клінічних, лабораторних та інструментальних даних).

У дослідження були включені 102 пацієнти із ХОЗЛ, у тому числі із ЦД типу 2 (ХОЗЛ – 53 хворих, ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 – 49 пацієнтів). Середній вік хворих на ХОЗЛ становив $(64,55 \pm 1,51)$ років. У хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 середній вік був $(60,67 \pm 1,22)$ років. У хворих на ХОЗЛ тривалість захворювання становила $(11,92 \pm 0,89)$ років. У групі пацієнтів на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 – $(9,16 \pm 0,71)$ років (табл. 2.1).

Щодо розподілу чоловіків та жінок у групах пацієнтів встановлено переважання чоловічої статі. Співвідношення чоловіків до жінок у III групі було 48/5, а у групі хворих на ХОЗЛ, поєднане із ЦД типу 2 – 40/9.

За GOLD класифікацією у групі хворих на ХОЗЛ з I стадією було 4 (4,7%) хворих, з II стадією - 24 (45,3%), з III стадією - 22 хворих (41,5%), з IV стадією - 3 хворих (5,7%). У групі хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 з I стадією було 2 (4,1%) хворих, з II стадією – 25 (51,0%), з III стадією – 20 (40,8%), з IV стадією – 2 (4,1%) (табл. 2.2).

Таблиця 2.1 - Клінічна характеристика хворих

| Показники | | ХОЗЛ n=53 | ХОЗЛ та ЦД типу 2 n=49 |
|--------------------------------------------------------|-----|--------------|------------------------------|
| Стать, ч/ж | | 48/5 | 40/9 |
| Вік | | 64,55±1,51 | 60,67±1,22 |
| Індекс пачко-років | | 32,05±3,41 | 17,39±2,82 |
| Тривалість ХОЗЛ | | 11,92±0,89 | 9,16±0,71 |
| ІМТ | | 23,94±0,54 | 34,09±0,61 |
| Курці, n (%) | | 33(62,3%) | 19(38,8%) |
| Минулі курці, n (%) | | 18(34,0%) | 16(32,7%) |
| Які ніколи не курили, n (%) | | 2(3,7%) | 14(28,6%) |
| Частота загострень за рік, n (%) | 0-1 | 28(52,8%) | 18(36,7%) |
| | ≥2 | 25(47,2%) | 31(63,3%) |
| Наявність захворювань органів дихання в сім'ї, n (%) | | 3(5,7%) | 7(14,3%) |
| Наявність ЦД типу 2 у сім'ї | | 3(5,7%) | 13(26,5%) |
| Дія шкідливих професійних та побутових чинників, n (%) | | 5(9,4%) | 12(24,5%) |
| Артеріальна гіпертензія, n (%) | | 12(22,6%) | 21(42,9%) |
| Ішемічна хвороба серця | | 14(26,4%) | 24(49,0%) |
| Серцева недостатність | | 16(30,2%) | 27(55,1%) |
| Кахексія | | 1(1,9%) | 0(0) |
| Анемія | | 3(5,7%) | 7(14,3%) |
| Захворювання шлунково-кишкового тракту | | 11(20,8%) | 19(38,8%) |
| Ожиріння, n (%) | | 21(39,6%) | 38(77,6%) |
| Депресія | | 3(5,7%) | 9(18,4%) |
| Остеопороз | | 18(34,0%) | 21(42,9%) |
| Дисліпідемія, n (%) | | 24(45,3%) | 47(95,9%) |

За ризиком розвитку несприятливих подій у групі хворих на ХОЗЛ 7 (13,2%) пацієнтів становило групу А, 11 (20,8%) хворих – групу В, 9 (17,0%) хворих – групу С та 26 (49,0%) хворих – групу D. У пацієнтів на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 групу А склали 11 (22,4%), групу В – 18 (36,7%), групу С – 4 (8,2%) та групу D – 16 (32,7%) (табл. 2.3).

Таблиця 2.2 - Розподіл хворих за стадією обструкції згідно з класифікацією GOLD

| Стадії GOLD | Хворі на ХОЗЛ n=53 | Хворі на ХОЗЛ із ЦД типу 2 n=49 |
|-----------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------|
| I стадія (легка) – $ОФВ_1 \geq 80\%$ | 4(7,5%) | 2(4,1%) |
| II стадія (середня) – $ОФВ_1 50-79\%$ | 24(45,3%) | 25(51,0%) |
| III стадія (важка) – $ОФВ_1 30-49\%$ | 22(41,5%) | 20(40,8%) |
| IV стадія (дуже важка) - $ОФВ_1 < 30\%$ | 3(5,7%) | 2(4,1%) |

Таблиця 2.3 - Розподіл хворих за ризиком розвитку несприятливих подій

| Групи хворих | Хворі на ХОЗЛ n=53 | Хворі на ХОЗЛ із ЦД типу 2 n=49 |
|---------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------|
| А: симптомів менше, низький ризик | 7(13,2%) | 11(22,4%) |
| В: симптомів більше, низький ризик | 11(20,8%) | 18(36,7%) |
| С: симптомів менше, високий ризик | 9(17,0%) | 4(8,2%) |
| Д: симптомів більше, високий ризик | 26(49,0%) | 16(32,7%) |

При розрахунку індексу пачко-років у пацієнтів із ХОЗЛ показник склав $(32,05 \pm 3,41)$. У хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 індекс пачко-років був $(17,39 \pm 2,82)$. Серед хворих на ХОЗЛ більшість, на момент спостереження, є курцями (62,3%) або курці в минулому (34,0%). Тільки двоє

хворих не курили зовсім. У групі пацієнтів на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 курцями було 38,8% випадків, курці в минулому – 32,7% і ті, що зовсім не курили – 28,6% (табл. 2.1).

Враховуючи, що частота загострень впродовж року має значення для прогнозу перебігу ХОЗЛ, ми розраховали у групах пацієнтів даний показник. Встановлено, що у контрольній групі пацієнтів частота загострень, що призводила до госпіталізації у стаціонар ≥ 2 разів за рік була у 25 (47,2%) хворих, від 0 до 1 – у 28 (52,8%). За поєднаного перебігу ХОЗЛ із ЦД типу 2 частота госпіталізацій з приводу загострення ≥ 2 разів впродовж року була у 31 (63,3%) хворих, 0-1 – у 18 пацієнтів (36,7%).

Наявність захворювань органів дихання в сім'ї (ХОЗЛ або БА) виявлено серед хворих на ХОЗЛ та за поєднаного перебігу ХОЗЛ із ЦД типу 2 у 5,7% та 14,3% відповідно. ЦД типу 2 в анамнезі був присутнім частіше серед пацієнтів на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 – у 26,5% випадків, а серед пацієнтів контрольної групи – лише у 5,7%.

Дія шкідливих професійних та побутових чинників мала більш виражений вплив серед хворих основної групи (24,5%) проти 9,4% – у хворих контрольної групи.

Захворювання серцево-судинної системи частіше траплялися серед хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 порівняно із контрольною групою пацієнтів. Так, АГ, ІХС та СН спостерігалися у 42,9%, 49,0% та 55,1% випадків відповідно у хворих основної групи. Серед пацієнтів із ХОЗЛ АГ, ІХС та СН траплялися у 22,6%, 26,4% та 30,2% відповідно.

Лише один випадок кахексії був зафіксований серед пацієнтів контрольної групи. Анемія спостерігалася у пацієнтів основної та контрольної груп у 14,3% та 5,7% випадків відповідно.

Захворювання шлунково-кишкового тракту відзначалися у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 у 38,8%, а у пацієнтів із ХОЗЛ – у 20,8% випадків.

Ожиріння мало місце у більшості хворих на ХОЗЛ у поєднанні із ЦД

типу 2 (77,6%), проте у контрольній групі відсоток становив 39,6%. Депресія зафіксована у пацієнтів основної групи у 18,4% випадків. У хворих на ХОЗЛ цей стан спостерігався лише у 5,7% випадків.

Остеопороз майже однаково був присутнім у хворих контрольної та основної груп (42,3% та 34,0% відповідно). Дисліпідемія виявлена майже у всіх хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 (95,5%). У хворих на ХОЗЛ зміни у ліпідогамі були виявлені у 45,3% випадків.

При порівняльній характеристиці скарг в обстежених хворих на ХОЗЛ виявилось, що за наявності супутнього ЦД типу 2 сухий кашель траплявся частіше, ніж у контрольній групі пацієнтів (табл. 2.4).

Персистуюча задишка була присутня у всіх хворих переважно при фізичному навантаженні різної інтенсивності. Задишка у спокої траплялася частіше серед хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 (у 16,3%) проти 9,4% у хворих контрольної групи. Загальна слабкість та втомлюваність переважала у пацієнтів на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 (73,5%).

Підвищення температури тіла до субфебрильних цифр відзначалося під час загострення хвороби у половини хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 та у 41,5% хворих контрольної групи. Безсоння вночі більше турбувало хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 (42,9%). У хворих без ЦД типу 2 цей симптом спостерігався у 24,5%.

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

Емфізематозна грудна клітка у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 спостерігалась у 36,7%, у пацієнтів із ХОЗЛ – у 24,5% випадків. Ціаноз майже однаково був виражений у хворих контрольної та основної груп (45,3% та 55,1% відповідно).

Акцент II-го тону над легеневою артерією вислуховувався частіше у хворих на ХОЗЛ із ЦД типу 2 (46,9%). Видих через зімкнені губи спостерігався у 18,4% випадків серед хворих на ХОЗЛ із ЦД типу 2 і у 11,3%

– у пацієнтів контрольної групи. Периферичні набряки були наявні в меншому відсотку випадків у хворих на ХОЗЛ (13,2%). Серед хворих із супутнім ЦД типу 2 набряки були присутні у 22,4% випадків.

Таблиця 2.4 - Порівняльна характеристика основних скарг та об'єктивних даних у хворих на ХОЗЛ та за поєднаного перебігу ХОЗЛ із ЦД типу 2

| Клінічні показники | Хворі на ХОЗЛ n=53 | Хворі на ХОЗЛ із ЦД типу 2 n=49 |
|----------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------|
| Хронічний кашель: | | |
| - сухий | 8 (15,1%) | 12(24,5%) |
| - з виділенням мокротиння | 45(84,95) | 37(75,5%) |
| Задишка: | | |
| - у спокої | 5(9,4%) | 8(16,3%) |
| - при незначному фізичному навантаженні | 25(47,2%) | 26(53,1%) |
| - при звичайному фізичному навантаженні | 23(43,4%) | 15(30,6%) |
| Загальна слабкість, втомлюваність | 24(45,3%) | 36(73,5%) |
| Підвищення температури тіла | 22(41,5%) | 28(57,1%) |
| Безсоння вночі | 13(24,5%) | 21(42,9%) |
| Хрипи: | | |
| - сухі | 44(83,0%) | 38(77,6%) |
| - вологі | 9(17,0%) | 11(22,4%) |
| Емфізематозна грудна клітка | 13(24,5%) | 18(36,7%) |
| Ціаноз | 24(45,3%) | 27(55,1%) |
| Акцент II-го тону над легеневою артерією | 17(32,1%) | 23(46,9%) |
| Видих крізь зімкнені губи | 6(11,3%) | 9(18,4%) |
| Периферичні набряки | 7(13,2%) | 11(22,4%) |
| Використання допоміжної мускулатури в акті дихання | 19(35,8%) | 24(49,0%) |
| Парадоксальний рух нижніх ребер | 2(3,8%) | 3(6,1%) |
| Зменшення меж серцевої тупості | 12(22,6%) | 17(34,7%) |
| Вибухання яремних вен | 2(3,8%) | 4(8,2%) |

Використання допоміжної мускулатури в акті дихання у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 спостерігався у 49,0%. У хворих контрольної групи даний симптом відмічався у 35,8%. Парадоксальний рух нижніх ребер

рідко траплявся у хворих на ХОЗЛ незалежно від наявності супутнього ЦД типу 2 (3,8% та 6,1% відповідно). При перкусії зменшення меж серцевої тупості відмічалось у 22,6% випадків серед хворих на ХОЗЛ та у 34,7% випадків – у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2. Набухання яремних вен спостерігалось у невеликому відсотку випадків як серед хворих контрольної групи, так і серед пацієнтів основної групи (3,8% та 8,2% відповідно).

2.2. Методи дослідження

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

Дослідження проводилися на базах лабораторій кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», Інституту генетичної та регенеративної медицини НАМН України, ОКНП «Чернівецька обласна клінічна дитяча лікарня», ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня».

2.2.1 Методи об'єктивної оцінки стану здоров'я

Для визначення погіршення статусу здоров'я при ХОЗЛ використовували тест оцінки ХОЗЛ (САТ-тест) з 8 пунктів [4, 187, 249]. Загальна сума балів становила від 0 до 40. Трактовка результатів базувалась на такій шкалі: від 0 до 10 балів – легкий вплив ХОЗЛ на життя пацієнтів; від 11 до 20 балів – середній вплив ХОЗЛ на життя пацієнтів; від 21 до 30 балів – тяжкий вплив ХОЗЛ на життя пацієнтів; від 31 до 40 балів – дуже тяжкий

вплив ХОЗЛ на життя пацієнтів.

Для клінічної оцінки скарг та симптомів ХОЗЛ використовували шкалу BCSS (табл. 2.5) та шкалу симптомів за P.L. Paggiaro (табл. 2.6).

Таблиця 2.5 - Шкала задишки, кашлю та мокротиння BCSS

| 1. Наскільки було | |
|---------------------------------------------------|--|
| 0 балів | |
| 1 бал | |
| 2 бали | |
| 3 бали | |
| 4 бали | |
| 2. Яким був Ваш кашель сьогодні? | |
| 0 балів | |
| 1 бал | |
| 2 бали | |
| 3 бали | |
| 4 бали | |
| 3. Як часто турбувало Вас відходження мокротиння? | |
| 0 балів | |
| 1 бал | |
| 2 бали | |
| 3 бали | |
| 4 бали | |

Таблиця 2.6 - Шкала симптомів хворих на ХОЗЛ P.L. Paggiaro

| | Задишка | Кашель | Продукція мокротиння | Колір мокротиння |
|---------|------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------|------------------------|
| 0 балів | Немає | немає | немає | Немає |
| 1 бал | Немає | легкий | мала | без кольору |
| 2 бали | при помірному навантаженні | помірний (іноді, вранці та ввечорі) | середня | біла або сіра |
| 3 бали | при легкому навантаженні | виражений | помірна | світло-жовта |
| 4 бали | при мінімальному навантаженні (вмиванні) | постійний | значна | темно-жовта або зелена |

Модифіковану шкалу Медичної Дослідницької Ради (шкала задишки

mMRC) використовували для визначення ступеня вираженості задишки (табл. 2.7).

Таблиця 2.7 - Модифікована шкала Медичної Дослідницької Ради

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

Тест із 6-хвилинною ходьбою використовували для оцінки толерантності хворих до фізичного навантаження, який проводився згідно зі стандартним протоколом [140]. Пацієнти були проінформовані щодо мети тесту. Їм пропонували ходити по виміряному коридору у своєму власному темпі, намагаючись пройти максимальну відстань упродовж 6 хв. При цьому під час тесту дозволялося зупинятись і відпочивати і, за змоги, відновлювати ходьбу. Перед початком і наприкінці тесту оцінювали задишку за шкалою Борга, частоту серцевих скорочень, частоту дихання, сатурацію кисню (SaO_2). Пацієнти припиняли тест при виникненні істотної задишки, запаморочення, болю у грудній клітці та (або) ногах, а також при зниженні SaO_2 до 80-86%.

Враховуючи, що оцінку тяжкості, прогнозу та ефективності терапії проводити важко за одним показником, останнім часом широкого

використання набувають індекси, зокрема при ХОЗЛ індекс BODE (за шкалою Celli та співавт.) (табл. 2.8) [164].

Таблиця 2.8 - Інтегральний індекс BODE

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

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

Показники функції зовнішнього дихання визначали за допомогою комп'ютерного спірографа "BTL 08 Spiro Pro" (Великобританія). Обстеженим хворим проводили бронходилатаційний тест із β_2 -агоністами короткої дії (сальбутамол у дозі 400 мкг). Проводилась оцінка форми кривої «потік-об'єм», форсованих показників до та після бронходилатаційного тесту (пікова об'ємна швидкість видиху (ПОШ_{вид}), максимальна об'ємна швидкість видиху на рівні 25% ФЖЄЛ (МОШ₂₅), максимальна об'ємна швидкість видиху на рівні 50% ФЖЄЛ (МОШ₅₀), максимальна об'ємна швидкість видиху на рівні 75% ФЖЄЛ (МОШ₇₅), середня об'ємна швидкість видиху (СОШ₂₅₋₇₅), форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ), об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁), об'єм форсованого видиху за шосту секунду (ОФВ₆), співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ, ОФВ₁/ОФВ₆, ОФВ₆/ФЖЄЛ), а також оцінювалися статичні об'єми (життєва ємність легень (ЖЄЛ), повільна ЖЄЛ, резервний об'єм видиху (РО_{вид}), дихальний об'єм (ДО), ємність вдиху, максимальна вентиляція легень (МВЛ).

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

Сатурацію кисню (SaO_2) капілярної крові визначали за допомогою пульсоксиметра OXY-5.

2.2.3. Дослідження поліморфного варіанта C3435T гена MDR1.

З метою дослідження поліморфного варіанта C3435T гена MDR1 кров у 102 обстежених брали вранці, натще з ліктвової вени в об'ємі 2 мл у пробірки з антикоагулянтном EDTA (1 мг/мл) після підписання інформованої згоди на генетичне дослідження.

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

наведеним нижче протоколом.

1. Мікропробірки зі зразками ретельно перемішували та прогрівали 10 хвилин при температурі 65°C.
2. Після прогрівання у мікропробірки додавали окремими для кожного зразка наконечниками з антиаерозольними фільтрами по 25 мкл ретельно ресуспендованого сорбенту, перемішували. Протягом двох хвилин витримували мікропробірки у штативі. Потім знову перемішували та залишали у штативі на 5 хвилин.
3. Центрифугували мікропробірки 30 секунд при швидкості 5 тисяч обертів за хвилину.
4. Видаляли супернатант із мікропробірок. Для кожного зразка використовували окремі наконечники без фільтрів.
5. Додавали у кожну мікропробірку дозатором із окремими для кожного зразка наконечниками з антиаерозольним фільтром по 300 мкл розчину для відмивання №1, перемішували.
6. Центрифугували мікропробірки 30 секунд при швидкості 5 тисяч обертів за хвилину. Потім видаляли супернатант із використанням окремих наконечників для кожного зразка.
7. Додавали у кожну мікропробірку дозатором із окремими для кожного зразка наконечниками з антиаерозольними фільтрами по 500 мкл розчину для відмивання №2, перемішували.
8. Центрифугували мікропробірки 30 секунд при швидкості 10 тисяч обертів за хвилину. Потім видаляли супернатант із використанням окремих наконечників для кожного зразка.
9. Додавали знову у кожну мікропробірку дозатором із окремими для кожного зразка наконечниками з антиаерозольним фільтром по 500 мкл розчину для відмивання № 2, перемішували.
10. Центрифугували мікропробірки 30 секунд при швидкості 10 тисяч обертів за хвилину. Потім ретельно видаляли супернатант із використанням окремих наконечників для кожного зразка.

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

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

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

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

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

Полімеразна ланцюгова реакція. Для дослідження поліморфних варіантів С3435Т гена MDR1, у кожній мікропробірці розводили суміш для ПЛР та додавали специфічні для цих поліморфних варіантів олігонуклеотидні праймери, після чого в мікропробірки вносили 3 мкл виділеної ДНК.

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

Для визначення поліморфного варіанту С3435Т гена MDR1 використовували оптимізований протокол з олігонуклеотидними праймерами за S. Turgut et al [301].

Поліморфізм довжини рестрикційних фрагментів. Після проведення ампліфікації дослідження поліморфного варіанта гена MDR1 проводили за допомогою методу ПДРФ. Продукти ампліфікації фрагментів ДНК гена MDR1 підлягали гідролітичному розщепленню за допомогою ендонуклеаз рестрикції BclI та MboI («Fermentas», Литва) відповідно. Для цього готували суміш для проведення рестрикційного аналізу. Рестрикційну суміш інкубували за температури 37°C в мікротермостаті впродовж 16 годин.

Реакцію рестрикції зупиняли підвищенням температури до 65°C протягом 20 хвилин.

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

Аллель-специфічну ПЛР було проведено за методом ARMS-PCR (amplification refractory mutation system PCR). Залежно від наявності або відсутності відповідних сайтів рестрикції в ампліфікованій ділянці ДНК гена MDR1 продукти рестрикції мали різну молекулярну масу. Дії ферменту рестрикції MboI піддавався фрагмент, що містив варіант 3435С гена MDR1, в той час, як фрагмент, що відповідав аллелю 3435Т, залишався не розщепленим. За дії ферменту утворювалися фрагменти довжиною 172 та 60 п.н. відповідно.

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

Ліпідний спектр крові досліджували за вмістом у крові загального холестеролу (ХС), тригліцеролів (ТГ), ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), ХС ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) та ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) із використанням діагностичних стандартних наборів (PZ Cormay, Польща). Кров для визначення ліпідів у сироватці крові збирали натще, після 12-годинного голодування в об'ємі 5 мл із ліктьової вени у вакуумні пробірки «Vacuette», центрифугували 10-15 хвилин на 1500 об/хв для отримання сироватки.

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

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

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

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

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

Вуглеводний обмін вивчали за рівнем глюкози в крові натще, глікозильованим гемоглобіном (HbA1c), інсуліном та індексами інсулінорезистентності НОМА-IR (глюкоза (ммоль/л)×інсулін

((мкОд/мл)/22,5, QUICKI ($1/[(\log(\text{глюкоза плазми натще}) + \log(\text{інсулін плазми натще})]$) і Саго (глюкоза (ммоль/л) / інсулін (мкОд/мл).

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

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

2.2.5. Методи дослідження вмісту цитокінів та С-реактивного білка в сироватці крові

За допомогою наборів для імуноферментного аналізу в сироватці крові визначали рівень лептину (Diagnostics Biochem Canada Inc, Канада), адипонектину (Assay, США) та резистину (Mediagnost, Німеччина).

Рівень ФНПа та ТФРβ₁ визначали у сироватці крові, використовуючи набір для ІФА (Bender MedSystems GmbH, Австрія).

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

2.2.6. Методи лікування обстежених хворих

Лікування ХОЗЛ здійснювали згідно з наказом МОЗ України № 555 від 27 червня 2013 року та рекомендаціями Американського респіраторного товариства, Європейського респіраторного товариства (GOLD, 2016, 2018). Хворі отримували базисну терапію залежно від групи пацієнтів (А, В, С та D) та превалювання задишки чи частоти загострення, бронходилататори пролонгованої дії (β_2 -агоністи тривалої дії та/або тривалодіючі антихолінергічні препарати). Окрема група хворих отримувала комбінацію β_2 -агоніста тривалої дії з інгаляційним глюкокортикостероїдом. Деяким хворим призначали рофлуміласт та антибактеріальні препарати із групи макролідів (азитроміцин чи еритроміцин). При наявності мокротиння хворим призначалися муколітичні препарати (лазолван, АЦЦ, карбоцистеїн, ердостеїн). При загостренні хворі отримували короткий курс глюкокортикостероїдів парентерально, антибактеріальні препарати (за інфекційного загострення), небулайзерну терапію.

Лікування ЦД типу 2 проводили відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги ЦД типу 2 згідно з Наказом МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 і за відповідного консультування з ендокринологом.

Хворі на ЦД типу 2 отримували терапію цукрознижувальними препаратами в адекватних дозах, які були рекомендовані ендокринологом: метформін 500 мг або 850 мг, 2-3 р/добу під час або після прийому їжі під контролем глюкози крові.

Хворим на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 основної групи до базисної терапії додавали аторвастатин у дозі 20-40 мг 1 раз на добу впродовж 6 місяців. Оцінка ефективності запропонованої терапії проводилася на початку та наприкінці курсу лікування, у тому числі залежно від поліморфізму С3435Т гена MDR1.

2.2.7. Статистичні методи

Комп'ютерний реєстр (база даних) отриманих показників був створений у системі Microsoft Excel.

Математичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програм BioStat 2009 Professional, version 5.8.4.3 (AnalystSoft Inc.), SPSS (Statistical Package for Social Science Statistics) 16.0, Statistica 10.0 StatSoft Inc., Microsoft Excel 2010. Перед перевіркою статистичних гіпотез визначалися коефіцієнти асиметрії та ексцесу за допомогою критерію Хана-Шапіро-Уілкі для аналізу нормальності розподілу величин у рандомізованих вибірках. Т-критерій Стюдента застосовували лише в разі нормального розподілу за рівності генеральних дисперсій вибірок, що порівнювалися, яку перевіряли за допомогою F-критерію Фішера. В інших випадках для порівняння отриманих результатів використовували непараметричний ранговий критерій Манна-Уїтні. Для порівняння декількох груп використовували дисперсійний аналіз. Відмінності вважали достовірними при рівні значущості $p < 0,05$. Вірогідність змін варіацій у динаміці лікування при нормальному розподілі у вибірках визначали за парним критерієм Стюдента, в інших випадках – за непараметричним парним Т-критерієм Вілкоксона. Кореляційний аналіз проводили шляхом визначення лінійного параметричного коефіцієнта кореляції Пірсона та непараметричного коефіцієнта кореляції рангів Спірмена.

Для оцінки відповідності розподілення генотипів очікуваним значенням, при рівновазі Харді-Вайнберга у вибірці та порівняння з частотами алелів і генотипів різних груп, використовували критерій χ^2 Пірсона, за умови, коли об'єм вибірки не перевищував 10 випадків, використовували критерій χ^2 з поправкою Йетса та точний двосторонній критерій Фішера (p).

Про асоціації алелів та/чи генотипів зі схильністю до захворювань свідчили за величиною відношення шансів (OR) із 95% довірчими

інтервалами (CI, confidence interval) – показника, що відображає, у скільки разів вірогідність опинитися в групі «випадок» (хворі) відрізняється від вірогідності опинитися в групі «контроль» (здорові) для носіїв генотипу, що вивчається:

$$OR = \left[\frac{A}{B} \right] \div \left[\frac{C}{D} \right] \quad (2.2)$$

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

Показник OR свідчить про величину асоціації між захворюванням і експозицією до певного фактора [6]. Значення OR=1 розглядалося як відсутність асоціації з захворюванням, OR>1 – як позитивну асоціацію (підвищений ризик розвитку патології), OR<1 – як негативну асоціацію алеля чи генотипу з захворюванням (зниження ризику розвитку патології). Довірчий інтервал (CI) є інтервалом значень в межах якого, з вірогідністю 95 %, знаходиться очікуване значення параметру, що розглядається, в даному випадку – значення OR. Для всіх видів аналізу різницю вважали статистично достовірною при $p < 0,05$.

2.3. Забезпечення вимог біоетики

Протокол обстеження хворих затверджений на засіданні з питань біомедичної етики Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет». Документ складений відповідно до вимог, регламентованих 6-м розділом Керівництва СН GCP (1996 р.) та створеного на підставі нього вітчизняного керівництва "Настанови з клінічних досліджень. Лікарські засоби. Належна клінічна практика", затвердженого Наказом МОЗ України №373 від 22.07.2005 р. При складанні протоколу дотримувалися основних принципів Гельсінської декларації щодо біомедичних досліджень (1974 р.), адаптованої на 41-й Міжнародній асамблеї у Гонконзі (вересень, 1989 р.), в яких людина виступає

їх об'єктом, а також «Етичних принципів медичних наукових досліджень із залученням людських суб'єктів», прийнятих 52-ю Асамблеєю Всесвітньої Медичної Асоціації (2000 р.). У протоколі дотримано таких базисних принципів Належної Медичної Практики, як повага особистості, інформованість пацієнта, оцінка ризику шкоди та користі. У цілому цей документ відображає етичні принципи щодо людей, які виступають суб'єктами обстеження, викладені у Белмонтській доповіді (1979 р.).

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ ПОЄДНАНОГО ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ТИПУ 2

3.1. Показники функції зовнішнього дихання, біоімпедансного аналізу, толерантності хворих до фізичного навантаження, якості життя пацієнтів, інтегрального індексу BODE у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім цукровим діабетом типу 2

Останніми дослідженнями доведено, що при поєднанні ХОЗЛ із ЦД типу 2 спостерігається погіршення перебігу ХОЗЛ, проте не до кінця з'ясовані патогенетичні ланки взаємообтяження даних захворювань [11, 13, 34, 41, 82, 97, 156, 196, 214].

Метою даного розділу було вивчити клінічні особливості, показники функції зовнішнього дихання (ФЗД), біоімпедансного аналізу, толерантності хворих до фізичного навантаження, якості життя пацієнтів, інтегрального індексу BODE та показники системного запалення, функціонального стану ендотелію, ліпідного та вуглеводного обмінів у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2.

В обстеженні брало участь 102 пацієнти із ХОЗЛ з та без супутнього ЦД типу 2. Хворі були розділені на дві групи: основна (хворі на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 (49 пацієнтів) та контрольна (хворі на ХОЗЛ (53 пацієнти). Для порівняння обстежували 20 практично здорових осіб (контроль). Вираженість клінічних симптомів ХОЗЛ (задишка, кашель, мокротиння) проводили за результатами шкал BCSS та симптомів ХОЗЛ за P.L. Raggiaro (задишка, кашель, продукція мокротиння та її колір). При оцінці шкали BCSS за 5-бальною шкалою встановлено, що задишка була достовірно більш виражена у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 (на 38,7%, $p < 0,05$) порівняно із контрольною групою пацієнтів. Кашель та продукція

мокротиння також достовірно більше турбували хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 (в 1,7 та 1,8 рази, $p < 0,05$) (рис. 3.1).

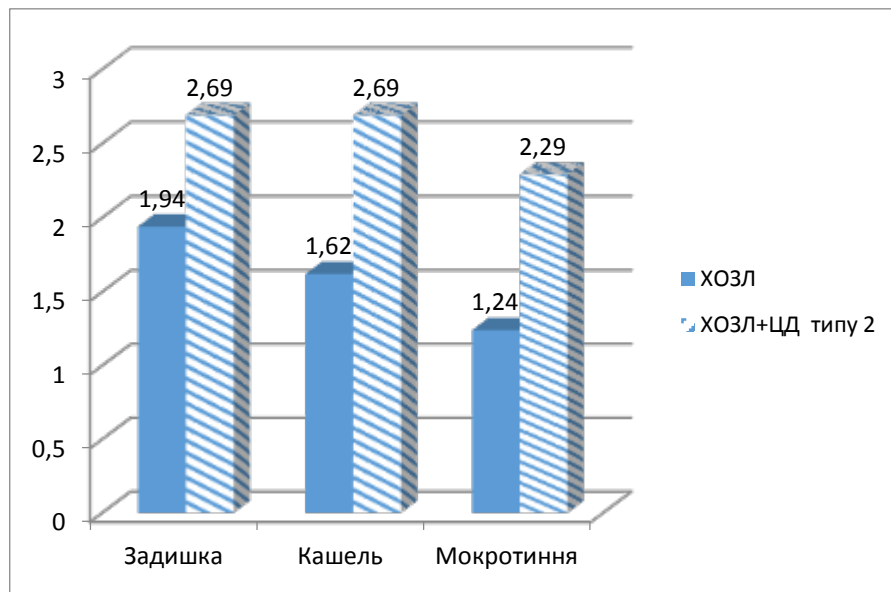


Рис. 3.1 - Шкала BCSS

За аналізом шкали симптомів ХОЗЛ за P.L. Raggiaro виявлено, що у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 такі симптоми як кашель та задишка превалювали більше (в 1,4 та 1,7 рази, $p < 0,05$), ніж у пацієнтів без супутнього ЦД типу 2.

Погіршення продукції харкотиння та її характеру також було характерним для пацієнтів основної групи (в 1,8 та 1,9 рази, $p < 0,05$) (рис. 3.2).

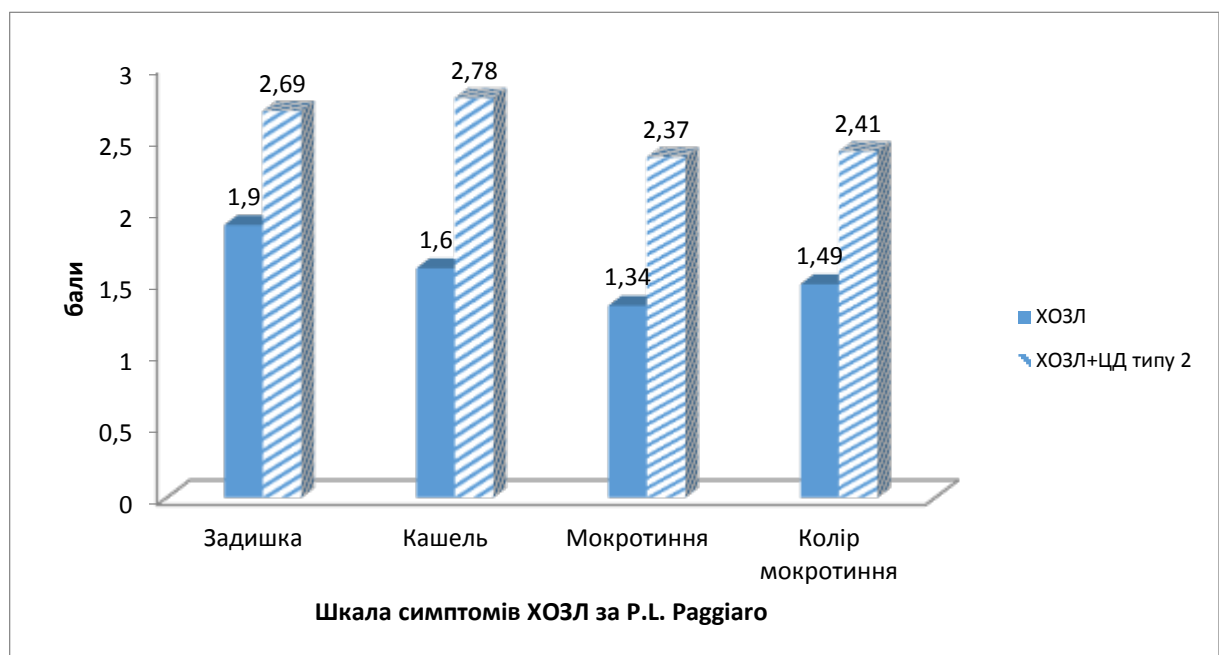


Рис. 3.2 - Шкала симптомів ХОЗЛ за P.L. Raggiaro

Хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 частіше турбувало безсоння вночі – 21 з 53 хворих (42,9%) проти 13 з 49 (24,5%), загальна слабкість – у 73,5%, а у хворих на ХОЗЛ – 45,3%, підвищення температури тіла в основній групі у 28 з 53 (57,1%), у хворих контрольної групи – у 41,5% випадків.

Враховуючи, що для прогнозу перебігу ХОЗЛ має значення частота загострення та госпіталізацій за рік, нами проведено порівняння між двома групами пацієнтів. Встановлено, що при поєднаному перебігу ХОЗЛ із ЦД типу 2 кількість загострень за рік була достовірно вищою (на 33,3%, $p < 0,05$) ніж у хворих контрольної групи.

Частота викликів швидкої допомоги з приводу загострення хвороби та госпіталізації у стаціонар також виявилась вищою у хворих основної групи (у 2,4 та у 1,6 рази, $p < 0,05$) (рис. 3.3).

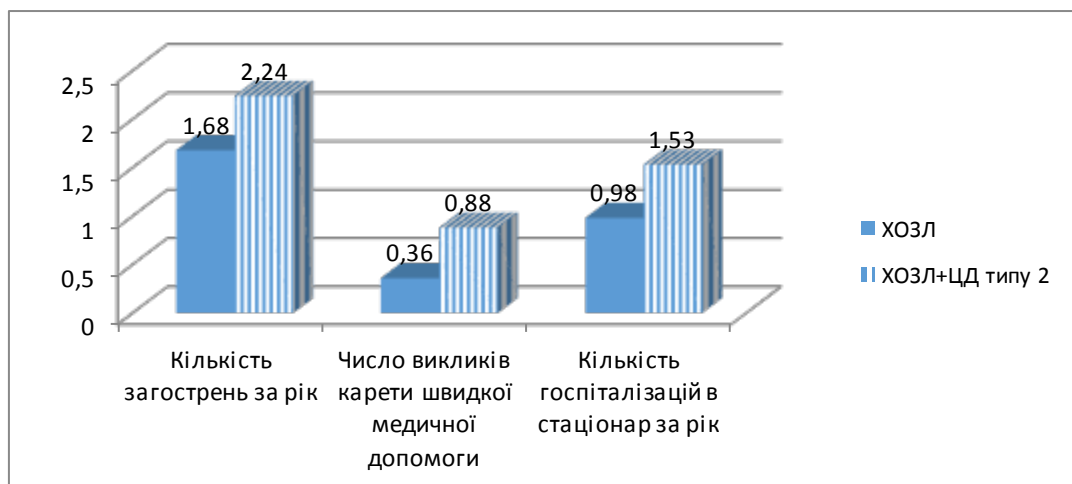


Рис. 3.3 - Частота загострень ХОЗЛ у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2

Тривалість стаціонарного лікування у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 становила в середньому ($14,6 \pm 0,21$) днів, у пацієнтів контрольної групи – ($11,3 \pm 0,31$) днів.

При об'єктивному обстеженні у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 порівняно із пацієнтами контрольної групи частіше спостерігалися такі симптоми як вологі хрипи у нижніх відділах з обох сторін (22,4% проти

17,0%), периферичні набряки (22,4 проти 13,2%), вибухання яремних вен (8,2 проти 3,8%).

При аналізі показників ФЗД (табл. 3.1) встановлено, що у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 ОФВ₁ вірогідно був нижчим на 13,2% ($p < 0,05$) порівняно із групою пацієнтів на ХОЗЛ. ФЖЕЛ достовірно не відрізнявся у двох групах пацієнтів.

Таблиця 3.1 - Показники функції зовнішнього дихання у хворих на ХОЗЛ та ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2

| Параметри | Хворі на ХОЗЛ (контрольна група) n=53 | Хворі на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 (основна група) n=49 |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| ФЖЕЛ, % від належного значення | 57,50±2,45 | 56,20±2,05 |
| ОФВ ₁ % від належного значення | 46,42±1,89 | 40,30±1,86* |
| ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, % від належного значення | 61,18±1,17 | 53,98±1,40* |
| ПОШвид, % від належного значення | 45,46±2,69 | 37,62±2,25* |
| МОШ ₂₅ , % від належного значення | 37,28±2,61 | 26,50±2,31* |
| МОШ ₅₀ , % від належного значення | 31,40±2,06 | 22,93±1,96* |
| МОШ ₇₅ , % від належного значення | 29,02±1,97 | 21,63±1,75* |
| СОШ ₂₅₋₇₅ , % від належного значення | 35,42±2,19 | 26,34±1,93* |
| ЖЕЛ, % від належного значення | 61,73±2,44 | 52,32±2,31* |
| SVC, % від належного значення | 50,64±2,57 | 44,62±2,01* |
| РОвид, % від належного значення | 51,27±2,56 | 43,82±2,23* |
| МВЛ, % від належного значення | 34,63±2,15 | 30,77±2,09* |

Примітка: * - відмінності вірогідні порівняно з даними після лікування між контрольною та основною групами ($p < 0,05$).

Співвідношення $ОФВ_1/ФЖЄЛ$ та $ПОШ_{вид}$ достовірно були нижчими на 11,8 та 17,2% ($p<0,05$) відповідно у хворих основної групи. Максимальна об'ємна швидкість видиху на рівні 25%, 50% та 75% у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 вірогідно різнилася (була меншою на 28,9%, 27,0% та 25,5% відповідно ($p<0,05$) порівняно із контрольною групою пацієнтів). $СОШ_{25-75}$ була на 25,6% ($p<0,05$) меншою у хворих основної групи порівняно із контрольною.

Останнім часом активно вивчаються нові показники спірометрії в діагностиці обструктивних порушень, зокрема такий показник як повільна ЖЄЛ (SVC). Даний показник виявився нижчим у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 (на 11,9% порівняно із хворими на ХОЗЛ).

Статичні показники спірометрії теж мали різницю між двома групами пацієнтів, зокрема ЖЄЛ та $РО_{вид}$ достовірно були нижчими на 15,2% та 14,5% ($p<0,05$) відповідно у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2. Максимальна вентиляція легень за поєднаної патології була на 11,1% ($p<0,05$) нижчою порівняно з хворими на ХОЗЛ.

Отже, основні спірометричні показники у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 достовірно були нижчими, ніж у групі пацієнтів із ХОЗЛ. Отримані нами результати підтверджуються проведеними дослідженнями ФЗД у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 [138, 141, 185, 196, 218].

При вивченні показників біоімпедансного аналізу (табл. 3.2, рис. 3.4) встановлено, що у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 відсоток жирової маси, вісцеральний жир та метаболічний вік достовірно були вищими (на 54,2%, 52,9% та 16,6% відповідно, $p<0,05$), ніж у групі пацієнтів із ХОЗЛ. М'язова та кісткова маси також були вищими в основній групі пацієнтів (на 19,7% та 17,6% відповідно, $p<0,05$). У хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 ІМТ достовірно перевищував такий показник у хворих контрольної групи (на 42,4%, $p<0,05$).

Толерантність до фізичного навантаження (рис 3.5) за тестом із 6-хвилинною ходьбою у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 достовірно

була нижчою порівняно із пацієнтами із ХОЗЛ (на 12,9%, $p < 0,05$).

Таблиця 3.2 - Показники біоімпедансометрії, толерантність до фізичного навантаження та індекс BODE у хворих на ХОЗЛ та ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2

| Параметри | Хворі на ХОЗЛ (контрольна група) n=53 | Хворі на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 (основна група) n=49 |
|-----------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| % жиру в організмі | 20,06±1,36 | 30,94±1,07* |
| М'язова маса, кг | 52,68±1,25 | 63,04±1,55 |
| Рівень вісцерального жиру | 10,38±0,40 | 15,88±0,53* |
| Кісткова маса | 2,78±0,06 | 3,27±0,08* |
| % води в організмі | 57,65±1,18 | 52,07±1,04 |
| Метаболічний вік | 54,97±1,52 | 64,10±1,60* |
| ІМТ, кг/м ² | 23,94±0,54 | 34,09±0,61* |
| Тест із 6-хвилинною ходьбою | 328,469±13,93 | 286,037±11,70* |
| mMRC шкала задишки, бали | 2,28±0,17 | 2,12±0,17 |
| САТ-тест, бали | 18,14±1,04 | 19,55±1,23 |
| Індекс BODE | 4,02±0,28 | 5,36±0,30* |

Примітка: * - відмінності між контрольною та основною групами вірогідні ($p < 0,05$).

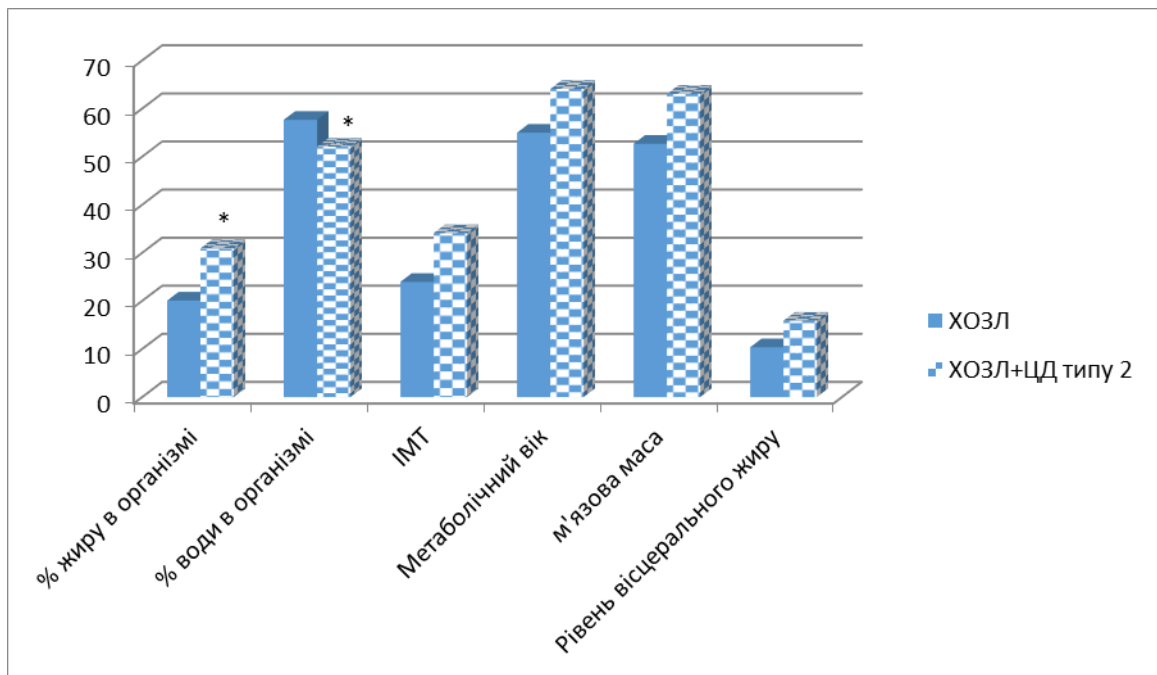


Рис. 3.4 - Показники біоімпедансометрії у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2

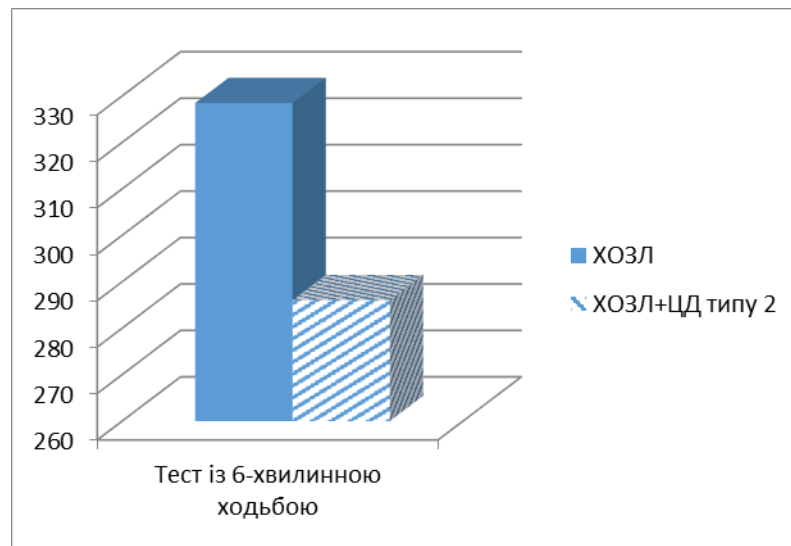


Рис. 3.5 - Толерантність до фізичного навантаження хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2

При оцінці впливу ХОЗЛ на якість життя пацієнтів за САТ-тестом (табл. 3.2) встановлена вища загальна кількість балів у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2, проте достовірної різниці не було ($p > 0,05$).

Інтегральний індекс BODE вірогідно був вищим на 33,3% ($p < 0,05$) за поєднаного перебігу ХОЗЛ та ЦД типу 2 порівняно із хворими з ХОЗЛ (рис.3.6).

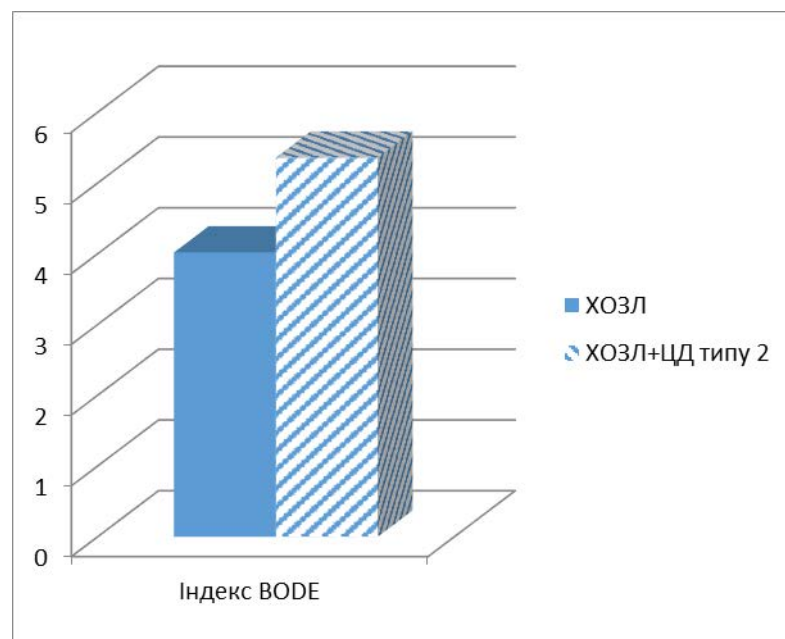


Рис. 3.6 - Інтегральний індекс BODE у хворих на ХОЗЛ та ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2

3.2. Рівень лейкоцитів та еозинофілів у крові та в мокротинні у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім цукровим діабетом типу 2.

При обстеженні пацієнтів за поєднаного перебігу ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 встановлено, що порівняно із групою хворих без ЦД типу 2 рівень лейкоцитів в крові та в мокротинні (рис. 3.7) був достовірно вищим на 25,6% та на 46,2% відповідно ($p < 0,05$).

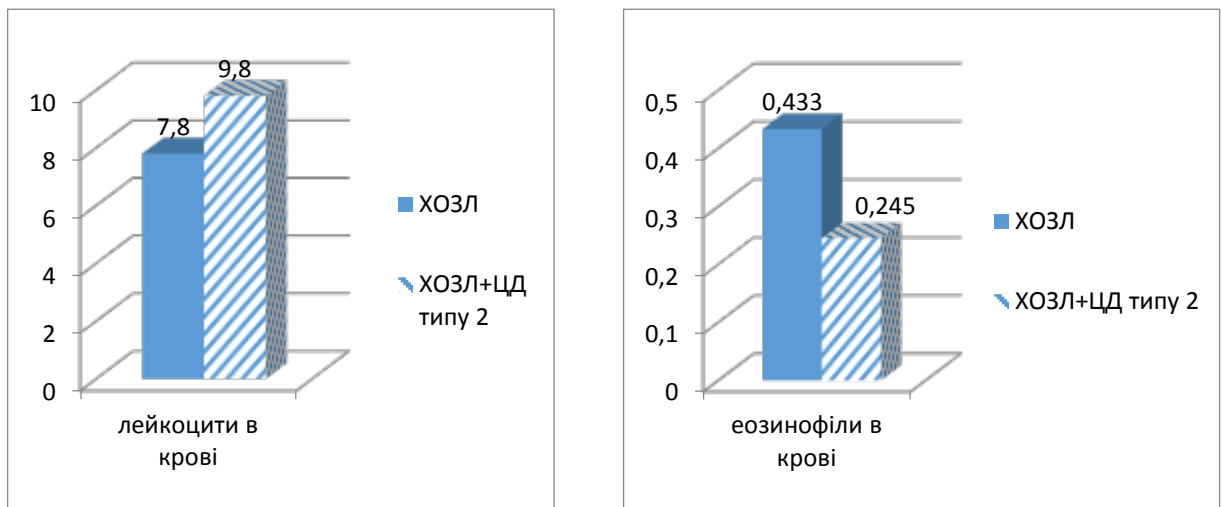


Рис. 3.7 - Рівень лейкоцитів та еозинофілів у крові у хворих на ХОЗЛ та ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2

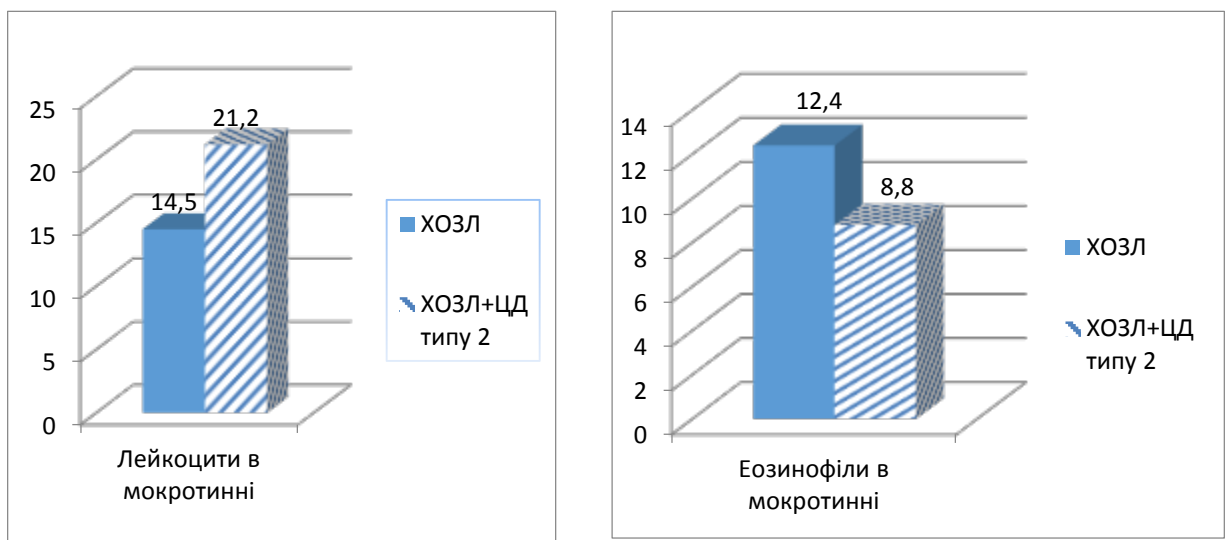


Рис. 3.8 - Кількість лейкоцитів та еозинофілів у мокротинні у хворих на ХОЗЛ та ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2

Рівень еозинофілів у крові та в мокротинні за поєднаного перебігу ХОЗЛ із ЦД типу 2 (рис. 3.8) був достовірно нижчим порівняно із групою контролю на 43,4% та 29,0% відповідно ($p < 0,05$).

Отже, для хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 характерним є вищий рівень лейкоцитів у крові та в мокротинні за нижчого рівня еозинофілів.

3.3. Вміст у сироватці крові адипоцитокінів за поєднаного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень із цукровим діабетом типу 2

При аналізі показників адипокінів у сироватці крові встановлено, що вміст лептину у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 був у 7,3 рази вищим за ПЗО ($p < 0,05$). У хворих на ХОЗЛ рівень лептину був вищим за контроль у 3,8 рази (табл. 3.3). При порівнянні контрольної та основної груп виявлено вищий рівень лептину за поєднаного перебігу ХОЗЛ та ЦД типу 2 (в 1,9 рази, $p < 0,05$).

Таблиця 3.3 - Показники вмісту лептину, резистину та адипонектину в сироватці крові у хворих на ХОЗЛ та ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2

| Параметри | Практично здорові особи | Хворі на ХОЗЛ (контрольна група) | Хворі на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 (основна група) n=35 |
|--------------------|-------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Лептин, нг/мл | 7,32±0,85 n=15 | 27,89±5,52* n=27 | 53,12±4,58 */** |
| Резистин, нг/мл | 4,92±0,31 n=10 | 8,67±0,56 n=11 | 15,30±1,11 |
| Адипонектин, нг/мл | 6,38±0,38 n=15 | 8,44±0,39* n=20 | 4,79±0,27 */** |

Примітка: * - вірогідність відмінностей в порівнянні з групою практично здорових осіб ($p < 0,05$); ** - відмінності між контрольною та основною групами вірогідні ($p < 0,05$).

Рівень резистину у сироватці крові у хворих контрольної та основної груп був у 1,8 та 3,1 рази вищим за такий у ПЗО ($p < 0,05$). Проте, у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 даний показник був в 1,8 раза вищим, ніж у групі хворих без ЦД типу 2 ($p < 0,05$).

Вміст адипонектину в сироватці крові у хворих на ХОЗЛ перевищував контроль на 32,3% ($p < 0,05$). За поєднаного перебігу ХОЗЛ із ЦД типу 2 його вміст був, навпаки, на 24,9% ($p < 0,05$) нижчим за такий у ПЗО та на 43,2% ($p < 0,05$) нижчим порівняно із контрольною групою пацієнтів.

Отже, у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 спостерігається вищий рівень лептину та резистину в сироватці крові при нижчому рівні адипонектину.

3.4. Роль системного запалення у патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень, поєднаного із супутнім цукровим діабетом типу 2

Визначення вмісту ФНПа в сироватці крові показало, що у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 його рівень був у 1,8 раза вищим порівняно із контрольною групою пацієнтів та в 11,2 рази вищим за ПЗО ($p < 0,05$) (табл. 3.4). У хворих на ХОЗЛ даний показник перевищував контроль в 6,2 рази ($p < 0,05$). Вміст трансформувального фактора росту $\beta 1$ за поєднаного перебігу ХОЗЛ і ЦД типу 2 був вищим за контроль у 3,4 рази ($p < 0,05$) та на 41,9% ($p < 0,05$) більшим порівняно із групою хворих без супутнього ЦД типу. В останній групі даний показник був вищим за ПЗО у 2,4 рази ($p < 0,05$).

У хворих контрольної та основної груп спостерігався високий рівень СРБ: він у 3,7 та 4,8 рази відповідно перевищував контроль ($p < 0,05$). Проте, у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 він був на 30,8% вищим, ніж у групі пацієнтів без ЦД типу 2 ($p < 0,05$).

Отже, за поєднаного перебігу ХОЗЛ та ЦД типу 2 характерним є високий рівень ФНПа, ТФР $\beta 1$ та С-реактивного білка у сироватці крові.

Таблиця 3.4 - Показники вмісту ФНП α , ТФР β ₁, С-реактивного білка у сироватці крові у хворих на ХОЗЛ та ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2

| Параметри | Практично здорові особи n=10 | Хворі на ХОЗЛ (контрольна група) n=26 | Хворі на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 (основна група) n=35 |
|----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| ФНП α , пг/мл | 59,10 \pm 10,33 | 367,62 \pm 41,69 * | 659,47 \pm 33,01 */** |
| ТФР β ₁ , пг/мл | 4719,000 \pm 775,3457 | 11355,3846 \pm 2123,304 * | 16116,91 \pm 875,15 */** |
| С-реактивний білок | 1,70 \pm 0,22 | 6,21 \pm 0,51 * | 8,12 \pm 0,51 */** |

Примітка: * - вірогідність відмінностей в порівнянні з групою практично здорових осіб ($p < 0,05$); ** - відмінності між контрольною та основною групами вірогідні ($p < 0,05$).

3.5. Показники функціонального стану ендотелію за поєданого перебігу хронічного обструктивного захворювання легень із супутнім цукровим діабетом типу 2

При аналізі показників функціонального стану ендотелію (табл. 3.5) встановлено, що у хворих на ХОЗЛ із та без супутнього ЦД типу 2 спостерігався високий рівень ET-1 (у 6,2 та у 2,9 рази вищий порівняно із контролем, $p < 0,05$). Проте, у хворих основної групи даний показник був у 2,2 рази вищим, ніж в контрольній групі пацієнтів ($p < 0,05$).

Рівень молекули міжклітинної адгезії sVCAM-1 в сироватці крові був вищим за поєданого перебігу ХОЗЛ із ЦД типу 2 порівняно із контролем та групою пацієнтів на ХОЗЛ (в 5,8 раза та в 1,7 раза відповідно, $p < 0,05$), у яких його рівень був вищим за ПЗО у 3,4 рази ($p < 0,05$).

КЦЗЕ в крові також була достовірно найвищою у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 (у 3,6 рази перевищував контроль ($p < 0,05$) та на 31,7% ($p < 0,05$) – хворих на ХОЗЛ).

Таблиця 3.5 - Показники функціонального стану ендотелію у хворих на ХОЗЛ та ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2

| Параметри | Практично здорові особи | Хворі на ХОЗЛ (контрольна група) | Хворі на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 (основна група) |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Рівень нітритів/нітратів, мкмоль/л | 26,06±1,59 n=10 | 19,31±1,63* n=26 | 14,41±0,67 */** n=49 |
| Кількість циркулюючих злущених ендотеліоцитів, 10 ⁴ /л | 5,30±0,50 n=10 | 14,59±1,11* n=27 | 19,21±0,71 */** n=46 |
| Ендотелін-1, пмоль/л | 0,045±0,01 n=11 | 0,129±0,02* n=25 | 0,280±0,02*/** n=39 |
| sVCAM-1, ng/ml | 539,25±70,97 n=10 | 1812,926±298,742* n=27 | 3120,975±304,467 */** n=20 |

Примітка: * - вірогідність відмінностей в порівнянні з групою практично здорових осіб ($p < 0,05$); ** - відмінності між контрольною та основною групами вірогідні ($p < 0,05$).

Рівень нітритів/нітратів, навпаки, був нижчим у хворих контрольної та основної груп (на 25,9% та у 1,8 рази відповідно, $p < 0,05$). У хворих останньої групи даний показник був на 25,4% ($p < 0,05$) нижчим, ніж у групі пацієнтів без ЦД типу 2.

Отже, у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 спостерігався високий вміст ET-1, молекули міжклітинної адгезії sVCAM-1 у сироватці крові, КЦЗЕ за низького рівня нітритів/нітратів.

3.6. Показники вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім цукровим діабетом типу 2

Аналіз показників вуглеводного обміну показав підвищений рівень глюкози натще у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 порівняно із ПЗО та хворими на ХОЗЛ в 1,6 рази ($p < 0,05$) (табл. 3.6). Рівень глюкози через 2

години був також вищим у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу порівняно із ПЗО у 2,0 рази.

Рівні HbA_{1c}, ІРІ та індексу НОМА-ІR вірогідно були вищими у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2, ніж у хворих контрольної групи та ПЗО (в 1,37; 1,9 та 3 рази та на 37,1%, в 1,42; 2,6 та 4,3 рази відповідно, p<0,05).

Таблиця 3.6 - Показники вуглеводного обміну у хворих на ХОЗЛ та ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2

| Параметри | Практично здорові особи n=20 | Хворі на ХОЗЛ (контрольна група) n=53 | Хворі на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 (основна група) n=49 |
|------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Глюкоза натще, ммоль/л | 4,52±0,13 | 4,70±0,15 | 7,45±0,35 */** |
| Глюкоза через 2 години, ммоль/л | 4,54±0,11 | 7,04±0,64 | 9,00±0,65 * |
| HbA _{1c} , % | 4,39±0,19 | 4,56±0,21 | 6,25±0,26 */** |
| ІРІ, мкОд\мл | 9,89±2,65 | 13,89±3,82 | 25,98±2,61 */** |
| НОМА-ІR | 1,99±0,02 | 2,90±0,03 | 8,60±0,04 */** |

Примітка: * - вірогідність відмінностей в порівнянні з групою практично здорових осіб (p<0,05); ** - відмінності між контрольною та основною групами вірогідні (p<0,05).

При аналізі показників ліпідного спектру крові (табл. 3.7) виявлено високий рівень загального холестеролу у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 в 1,6 рази порівняно із ПЗО та на 32,4% – у хворих на ХОЗЛ (p<0,05). У хворих на ХОЗЛ даний показник був вищим за контроль на 22,7% (p<0,05). Вміст тригліцеролів у хворих основної та контрольної групи був вищим за ПЗО в 1,8 рази та на 43,4%. У хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 рівень ТГ був вищим порівняно із групою хворих без діабету на 26,3% (p<0,05). Рівень ХЛ ЛПНЩ був досить високим у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 (в 1,5 та в 1,3 рази, p<0,05), ніж у ПЗО та хворих на ХОЗЛ, у яких

даний показник достовірно не перевищував контроль ($p>0,05$). У хворих основної групи спостерігався високий рівень ХЛ ЛПДНЩ (у 1,9 рази та на 33,0%) та низький рівень ХЛ ЛПВЩ (на 47,6% та на 34,9%) порівняно з ПЗО та хворими на ХОЗЛ. В останній групі дані показники також відрізнялися від контролю (ХЛ ЛПДНЩ був на 44,3% вищим та ХЛ ЛПВЩ – нижчим на 19,5%, $p<0,05$).

Водночас індекс атерогенності (ІА) у хворих на ХОЗЛ із ЦД типу 2 перевищував такий у пацієнтів з ХОЗЛ та ПЗО в 2,45 та в 4,8 рази відповідно ($p<0,05$).

Таблиця 3.7 - Показники ліпідного спектру крові у хворих на ХОЗЛ та ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2

| Параметри | Практично здорові особи n=20 | Хворі на ХОЗЛ (контрольна група) n=53 | Хворі на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 (основна група) n=49 |
|----------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Загальний холестерин, ммоль/л | 4,18±0,13 | 5,13±0,18 * | 6,79±0,17 */** |
| Тригліцероли, ммоль/л | 1,43±0,06 | 2,05±0,14 * | 2,59±0,10 */** |
| Холестерин ліпопротеїнів низької щільності, ммоль/л | 48,80±1,28 | 54,46±1,97 | 72,28±2,14 */** |
| Холестерин ліпопротеїнів високої щільності, ммоль/л | 1,85±0,16 | 1,49±0,17 * | 0,97±0,03 */** |
| Холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності, ммоль/л | 0,61±0,02 | 0,88±0,06 * | 1,17±0,05 */** |
| Індекс атерогенності | 1,26±0,19 | 2,44±0,06 * | 6,00±0,14 */** |

Примітка: * - вірогідність відмінностей в порівнянні з групою практично здорових осіб ($p<0,05$); ** - відмінності між контрольною та основною групами вірогідні ($p<0,05$).

Резюме.

У хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 захворювання перебігає з вираженішою клінічною симптоматикою, що проявлялось значною задишкою та кашлем з гіршою продукцією мокротиння та її характером (за шкалою BCSS та P.L. Raggiaro), безсонням вночі, загальною слабкістю, підвищенням температури тіла. Для цих хворих характерним є вищі частота загострень, число викликів швидкої допомоги з приводу загострення хвороби та госпіталізації у стаціонар за рік, тривалість стаціонарного лікування.

У хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 спостерігались нижчі показники спірометрії, які характеризують бронхіальну прохідність, зокрема ОФВ₁, ПОШвид, МОШ₂₅, МОШ₅₀ та МОШ₇₅, СОШ₂₅₋₇₅ та співвідношення ОФВ₁/ФЖЕЛ. Статичні показники та повільна ЖЕЛ за поєднаного перебігу ХОЗЛ та ЦД типу 2 були нижчими ніж у хворих на ХОЗЛ.

Показники біоімпедансного аналізу у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 достовірно перевищували такі показники у хворих на ХОЗЛ, зокрема спостерігалися вищі ІМТ, відсоток жирової маси, вісцерального жиру, кісткової, м'язової маси та метаболічний вік.

Толерантність до фізичного навантаження за тестом із 6-хвилинною ходьбою достовірно була нижчою за поєднаного перебігу ХОЗЛ та ЦД типу 2 за недостовірної різниці САТ-тесту.

У хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 спостерігається тяжчий перебіг та прогноз ХОЗЛ за індексом BODE.

Для хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 характерним є вищий рівень лейкоцитів у крові та в мокротинні за нижчого рівня еозинофілів.

У хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 спостерігається вищий рівень лептину та резистину в сироватці крові при нижчому рівні адипонектину.

За поєднаного перебігу ХОЗЛ та ЦД типу 2 характерним є високий рівень ФНПа, ТФРβ₁ та С-реактивного білка у сироватці крові.

У хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 спостерігався високий рівень у сироватці крові ET-1, молекули міжклітинної адгезії sVCAM-1, КЦЗЕ при

низькому рівні нітритів/нітратів.

Для хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 характерним є підвищений рівень глюкози натще та через 2 години, глікозильованого гемоглобіну, ІРІ та НОМА-ІR на тлі вираженої дисліпідемії (вищий рівень ЗХ, ХЛ ЛПНЩ, ХЛ ЛПДНЩ, ТГ, ІА за нижчого рівня ХЛ ЛПВЩ).

Матеріали, викладені в даному розділі, опубліковані в наукових працях автора [108, 117, 118, 119, 120, 123, 295].

РОЗДІЛ 4

РОЛЬ ПОЛІМОРФНОГО ВАРІАНТА ГЕНА MDR1 (C3435T) У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ, ПОЄДНАНЕ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2

4.1. Частота поліморфного варіанта гена MDR1 (C3435T) у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та за поєданого його перебігу із цукровим діабетом типу 2 і у практично здорових осіб

Відомо, що одним із підходів до створення системи індивідуального прогнозування перебігу захворювання сьогодні є вивчення поліморфних генетичних маркерів, асоційованих з ризиком розвитку захворювань, тому метою даного розділу було вивчення генотипів поліморфізму гена MDR1 (C3435T) та взаємозв'язок його із клінічними, інструментальними та лабораторними показниками при поєднанні ХОЗЛ із ЦД 2-го типу.

У дослідження були включені 102 пацієнти із ХОЗЛ, яких розділили на дві групи: 53 пацієнти із ХОЗЛ (контрольна група) та 49 – ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 (основна група). Контрольну групу становили 40 практично здорових осіб.

Частота генотипу поліморфізму гена MDR1 (C3435T) в контрольній та групах хворих на ХОЗЛ без та із супутнім ЦД 2-го типу наведена в табл. 4.1.

Таблиця 4.1 - Генотипи поліморфізму гена MDR1 (C3435T) у практично здорових осіб, хворих на ХОЗЛ та хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2

| C3435T | Практично здорові особи n=40 | Хворі на ХОЗЛ n=53 | Хворі на ХОЗЛ із ЦД 2-го типу n=49 |
|----------|---------------------------------|-----------------------|---------------------------------------|
| Генотипи | | | |
| CC | 9 (22,50%) | 15 (28,3%) | 13 (26,53) |
| CT | 19 (47,50 %) | 26 (49,05%) | 23 (46,94%) |
| TT | 12 (30%) | 12 (22,64%) | 13 (26,53%) |

Частоти генотипів за поліморфним варіантом С3435Т гена MDR1 становили 22,5% (СС), 47,5% (ТС) та 30,0% (ТТ) у практично здорових осіб, 28,3% (СС), 49,1% (СТ) та 22,6% (ТТ) – у хворих на ХОЗЛ, 26,5% (СС), 47,0% (СТ) та 26,5% (ТТ) – у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 (рис. 4.1). Різниці між генотипами у представлених групах не спостерігалось.

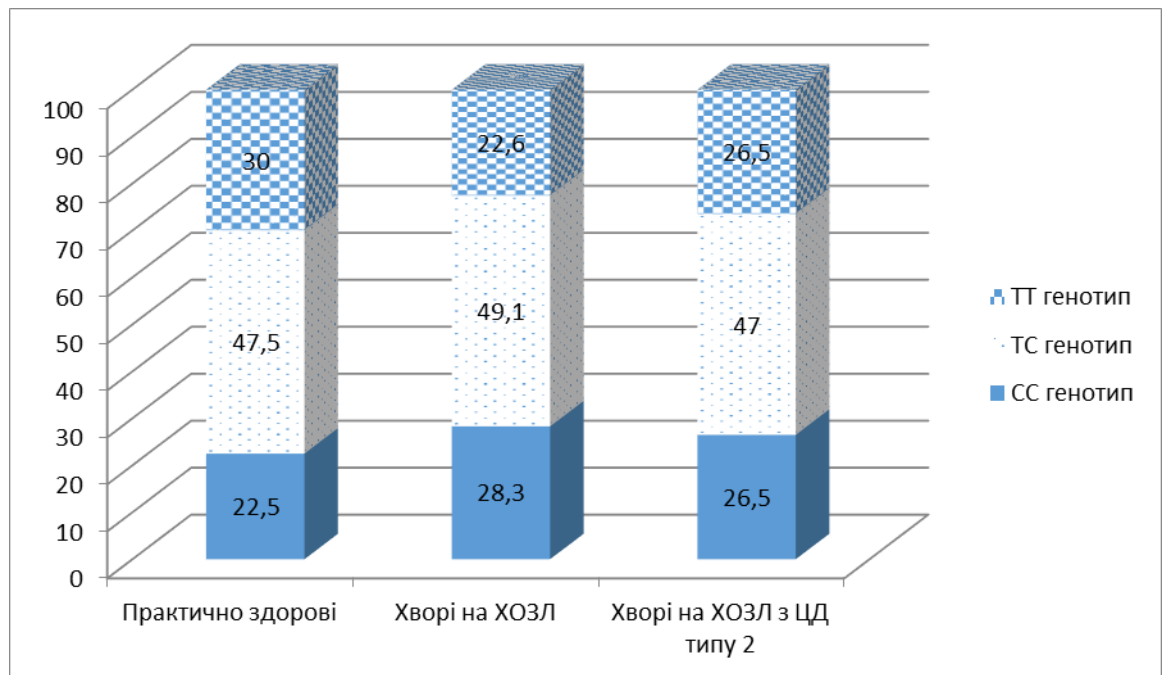


Рис. 4.1 - Частота генотипів за поліморфним варіантом С3435Т гена MDR1 (rs1045642) у практично здорових осіб, у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане із цукровим діабетом типу 2

4.2 Показники біоімпедансометрії, функції зовнішнього дихання, толерантність до фізичного навантаження, інтегральний індекс BODE при хронічному обструктивному захворюванні легень, поєднаному з ЦД типу 2, залежно від алельних варіантів гена MDR1 (С3435Т)

Аналіз показників біоімпедансометрії показав вірогідну різницю між групою хворих на ХОЗЛ та ХОЗЛ із супутнім ЦД 2-го типу щодо ІМТ, % жирової маси, вісцерального жиру, кісткової маси незалежно від генотипу

поліморфізму гена MDR1 (C3435T) (табл. 4.2). ІМТ у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 за генотипу СС був на 33,1% вищим, ніж у хворих контрольної групи ($p<0,05$). За генотипів СТ та ТТ даний показник перевищував такий у групі хворих на ХОЗЛ на 29,8 та 25,9% відповідно ($p<0,05$).

Таблиця 4.2 - Показники біоімпедансометрії та функції зовнішнього дихання у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 залежно від поліморфізму гена MDR1 (C3435T)

| Показники | Генотип | Хворі на ХОЗЛ із ЦД типу 2 (основна група) n _{СС} =13 n _{СТ} =23 n _{ТТ} =13 | Хворі на ХОЗЛ (контрольна група) n _{СС} =15 n _{СТ} =26 n _{ТТ} =12 | Р |
|---------------------------------------------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| ІМТ, кг/м ² | СС | 35,08±1,30 | 23,48±1,04 | p<0,001 |
| | СТ | 34,10±0,82 | 23,93±0,78 | p<0,001 |
| | ТТ | 33,09±1,28 | 24,53±1,10 | p<0,001 |
| % вмісту жиру в організмі | СС | 29,16±1,34 | 19,34±2,57 | p=0,01 |
| | СТ | 32,32±7,76 | 20,21±1,93 | p<0,001 |
| | ТТ | 30,28±2,51 | 20,60±3,12 | p=0,01 |
| М'язова маса, кг | СС | 66,68±2,23 | 50,93±2,08 | p<0,001 |
| | СТ | 61,92±2,69 | 52,55±2,86 | p<0,05 |
| | ТТ | 61,39±2,46 | 54,55±2,86 | p>0,05 |
| Рівень вісцерального жиру | СС | 17,31±1,30 | 10,20±0,77 | p<0,001 |
| | СТ | 15,44±0,71 | 10,50±0,62 | p<0,001 |
| | ТТ | 15,23±0,85 | 10,33±0,74 | p<0,001 |
| Кісткова маса | СС | 3,52±0,12 | 2,75±0,11 | p<0,001 |
| | СТ | 3,21±0,13 | 2,80±0,10 | p<0,001 |
| | ТТ | 3,21±0,12 | 2,80±0,10 | p<0,05 |
| % води в організмі | СС | 51,05±1,88 | 58,08±2,29 | p<0,05 |
| | СТ | 49,09±1,80 | 57,47±1,71 | p<0,05 |
| | ТТ | 52,34±2,10 | 57,98±2,59 | p>0,05 |
| ОФВ ₁ , % від належного значення | СС | 37,25±3,99 | 45,68±3,77 | p>0,05 |
| | СТ | 40,64±2,30 | 48,14±12,72 | p>0,05 |
| | ТТ | 43,37±4,35 | 43,97±4,29 | p>0,05 |

Примітка.р- вірогідність відмінностей між основною і контрольною групами.

Відсоток вмісту жиру в організмі у хворих II групи був вищим, ніж у

пацієнтів із ХОЗЛ, на 33,7% ($p < 0,05$) - за генотипу СС, на 37,5% ($p < 0,05$) - за генотипу СТ та на 32,0% ($p < 0,05$) - за генотипу ТТ. М'язова маса вірогідно відрізнялася за генотипу СС та СТ (на 23,6% та 15,1% відповідно була нижчою у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2, $p < 0,05$). За генотипу ТТ достовірності не відзначалось ($p > 0,05$). У хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 рівень вісцерального жиру був вірогідно вищим, ніж в групі на ХОЗЛ, на 41,1% - за СС генотипу, на 32,0% - за ТС генотипу та на 32,2% - за генотипу ТТ ($p < 0,05$). Кісткова маса також виявилась вищою у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 порівняно із хворими контрольної групи (за СС генотипу - на 21,9%; за ТС і ТТ генотипів - на 12,8%, $p < 0,05$). У хворих на ХОЗЛ відсоток води в організмі був на 12,1% та 14,6% вищим, ніж у хворих І групи ($p < 0,05$) – відповідно за СС та ТС генотипу.

Спірометричний показник $ОФВ_1$ у двох групах хворих не мав вірогідної різниці і не залежав від генотипу поліморфізму гена MDR1 (С3435Т) (табл. 4.2).

При оцінці САТ-тесту виявилось, що у групі пацієнтів із ХОЗЛ із супутнім ЦД 2-го типу за генотипу ТТ загальна сума балів перевищувала таку за генотипу СС на 31,4% ($p < 0,05$) (табл. 4.3). Тест із 6-хвилинною ходьбою показав різницю між групою пацієнтів з ХОЗЛ та за коморбідного його перебігу із ЦД 2-го типу за генотипу СТ (пацієнти проходили на 23,1% меншу відстань у першій групі). Інтегральний індекс BODE був вірогідно вищим у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД 2-го типу за генотипу СТ (на 28,7%, $p < 0,05$).

Отже, всі досліджувані показники біоімпедансометрії різнилися між групами пацієнтів незалежно від генотипу досліджуваного нами поліморфізму гена, проте, слід зазначити, що м'язова маса, за наявності у пацієнтів ТТ генотипу, не мала різниці між групою хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 та групою пацієнтів із ХОЗЛ.

Порушення бронхіальної прохідності (за показником $ОФВ_1$) також не залежало від генотипу у пацієнтів двох груп.

Таблиця 4.3 - Показники САТ, шкали задишки, відстані, пройденої за 6 хвилин, у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 залежно від поліморфізму гена MDR1 (C3435T)

| Показники | Генотип | Хворі на ХОЗЛ із ЦД типу 2 (основна група) n _{CC} =13 n _{CT} =23 n _{TT} =13 | Хворі на ХОЗЛ (контрольна група) n _{CC} =15 n _{CT} =26 n _{TT} =12 | P |
|-----------------------------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| САТ, бали | CC | 16,15±2,31 | 14,73±1,37 | p>0,05 |
| | CT | 19,70±1,58 | 18,04±1,54 | p>0,05 |
| | TT | 23,54±2,79 <i>p_{CC}<0,05</i> | 18,33±1,75 | p>0,05 |
| Шкала задишки, бали | CC | 2,54±0,27 | 2,33±0,33 | p>0,05 |
| | CT | 1,91±0,27 | 2,12±0,24 | p>0,05 |
| | TT | 2,08±0,33 | 2,58±0,38 | p>0,05 |
| Тест із 6-хвилинною ходьбою | CC | 298,846±24,496 | 292,000±20,387 | p>0,05 |
| | CT | 275,652±15,965 | 339,423±18,446 | p<0,05 |
| | TT | 300,000±34,530 | 327,083±27,978 | p>0,05 |
| Індекс BODE | CC | 5,73±0,45 | 4,38±0,63 | p>0,05 |
| | CT | 5,19±0,44 | 3,70±0,41 | p<0,05 |
| | TT | 5,25±0,73 | 4,23±0,50 | p>0,05 |

Примітка. p- вірогідність відмінностей між основною і контрольною групами; p_{CC}<0,05 – вірогідність відмінностей між генотипами CC і TT

Вплив ХОЗЛ на якість життя пацієнтів був однаковий у двох групах пацієнтів (різниці між групами хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 та пацієнтів із ХОЗЛ не було), однак в основній групі встановлена достовірна різниця між генотипами, а саме вища загальна кількість балів за TT генотипу гена MDR1 (C3435T). Встановлено, що за генотипу CT досліджуваного гена хворі на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 проходили меншу відстань за шість хвилин, ніж пацієнти із ХОЗЛ. Остання група також, за інтегральним індексом BODE, мала гірший прогноз та тяжкість перебігу хвороби.

4.3. Показники вуглеводного та ліпідного обмінів при хронічному обструктивному захворюванні легень, поєднаному з цукровим діабетом типу 2, залежно від алельних варіантів гена MDR1 (C3435T)

Інтерпретація результатів дослідження деяких показників вуглеводного обміну показала, що у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 рівень глюкози натще вірогідно був вищим за генотипу ТТ порівняно із генотипом СС (на 18,9%, $p < 0,05$) (табл. 4.4).

Таблиця 4.4 - Показники вуглеводного обміну у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 залежно від поліморфізму гена MDR1 (C3435T)

| Показники | Генотип | Хворі на ХОЗЛ із ЦД типу 2 (основна група) | Хворі на ХОЗЛ (контрольна група) | P |
|----------------------------------|---------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------|
| <i>Кількість хворих у групах</i> | | $n_{CC}=13$ $n_{CT}=23$ $n_{TT}=12$ | $n_{CC}=15$ $n_{CT}=26$ $n_{TT}=12$ | |
| Глюкоза натще, ммоль/л | CC | $6,71 \pm 0,68$ | $4,58 \pm 0,22$ | $p < 0,05$ |
| | CT | $7,44 \pm 0,45$ | $4,44 \pm 0,15$ | $p < 0,001$ |
| | TT | $8,27 \pm 0,79$ $p_{CC} < 0,05$ | $4,66 \pm 0,21$ | $p < 0,001$ |
| Глюкоза через 2 год, ммоль/л | CC | $8,97 \pm 1,31$ | $6,15 \pm 0,86$ | $p < 0,05$ |
| | CT | $8,59 \pm 0,93$ | $5,44 \pm 0,25$ | $p < 0,05$ |
| | TT | $9,77 \pm 1,34$ | $5,34 \pm 0,18$ | $p < 0,05$ |
| HbA _{1c} , % | CC | $6,87 \pm 0,63$ | $5,09 \pm 0,36$ | $p < 0,05$ |
| | CT | $6,01 \pm 0,34$ | $4,71 \pm 0,13$ | $p < 0,05$ |
| | TT | $6,02 \pm 0,45$ | $4,79 \pm 0,25$ | $p < 0,05$ |
| <i>Кількість хворих у групах</i> | | $n_{CC}=12$ $n_{CT}=18$ $n_{TT}=8$ | $n_{CC}=3$ $n_{CT}=11$ $n_{TT}=6$ | P |
| Інсулін натще, мкОД/л | CC | $20,73 \pm 3,93$ | $4,90 \pm 0,34$ | $p < 0,05$ |
| | CT | $20,24 \pm 5,17$ | $2,78 \pm 0,28$ | $p < 0,05$ |
| | TT | $25,43 \pm 5,96$ | $2,64 \pm 0,42$ | $p < 0,05$ |

Примітка. p- вірогідність відмінностей між основною і контрольною групами.

При порівнянні між двома групами пацієнтів з та без супутнього ЦД типу 2 встановлено, що за наявності T алелю даний показник був достовірно

вищим у 1,7 (СТ генотип) та 1,8 рази (ТТ генотип), відповідно ($p < 0,05$) в основній групі пацієнтів, а за СС генотипу - на 46,5% ($p < 0,05$). Глюкоза через 2 години достовірно була досить високою між ТТ (в 1,8 рази, $p < 0,05$) генотипами при порівнянні обох груп пацієнтів. За СС та ТС генотипу даний показник був на 46,0% та 58,0% відповідно вищим у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2. HbA_{1c} також вірогідно перевищував у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 за генотипу СС (на 35,0%), за генотипу ТС - на 27,6% та за генотипу ТТ - на 25,7% відповідно ($p < 0,05$) порівняно із хворими на ХОЗЛ. Інсулін натще виявився досить високим за наявності Т алелю (СТ – у 7,3 рази та ТТ – у 9,6 разів, $p < 0,05$) у хворих основної групи порівняно із контрольною групою. За СС генотипу даний показник був у 4,2 рази ($p < 0,05$) вищим у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2, ніж у пацієнтів без діабету.

Встановлено, що у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД 2-го типу рівень загального холестерину вірогідно був вищим за генотипу ТТ (на 12,9%) порівняно із групою хворих за генотипу СС ($p < 0,05$) (табл. 4.5). При порівнянні даного показника між обома групами пацієнтів, він був за генотипів ТС та ТТ вищим у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 (на 23,2% та 32,7% відповідно, $p < 0,05$). ТГ були достовірно вищими у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 за генотипу СС - на 51,9%, за генотипу ТС - на 27,1% та за генотипу ТТ - на 46,0% порівняно із відповідними генотипами у хворих контрольної групи ($p < 0,05$).

ХЛ ЛПНЩ вірогідно був вищим у хворих основної групи за генотипу ТТ порівняно із генотипом СС та СТ на 13,75 та 12,88% відповідно ($p < 0,05$). Між хворими на ХОЗЛ з та без супутнього ЦД типу 2 даний показник був вищим у пацієнтів основної групи за генотипу СТ (на 19,6%, $p < 0,05$) та за генотипу ТТ (на 38,8%, $p < 0,05$). За СС генотипу достовірної різниці між групами пацієнтів не було ($p > 0,05$). ХЛ ЛПВЩ виявився достовірно нижчим у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 за генотипу СТ на 21,4% та за генотипу ТТ на 29,4%, відповідно ($p < 0,05$) порівняно із контрольною групою пацієнтів, проте за генотипу СС різниці не спостерігалось ($p > 0,05$). Рівень

ХЛ ЛПДНЩ був вірогідно вищим у хворих основної групи на 52,4% ($p<0,05$) - за генотипу СС, на 28,6% ($p<0,05$) - за генотипу СТ та на 45,9% ($p<0,05$) - за генотипу ТТ, відповідно до таких генотипів у хворих на ХОЗЛ.

Таблиця 4.5 - Показники ліпідного обміну у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД 2-го типу залежно від поліморфізму гена MDR1 (С3435Т)

| Показники | Генотип | Хворі на ХОЗЛ із ЦД типу 2 (перша група) $n_{CC}=13$ $n_{CT}=23$ $n_{TT}=13$ | Хворі на ХОЗЛ (друга група) $n_{CC}=15$ $n_{CT}=26$ $n_{TT}=12$ | P |
|----------------------------------------------------------|---------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Загальний холестерин, ммоль/л | CC | 6,43±0,25 | 6,03±0,33 | $p<0,05$ |
| | CT | 6,84±0,30 | 5,55±0,20 | $p<0,05$ |
| | TT | 7,38±0,34 $p_{CC}<0,05$ | 5,56±0,33 | $p<0,05$ |
| Тригліцероли, ммоль/л | CC | 2,78±0,22 | 1,83±0,12 | $p<0,05$ |
| | CT | 2,39±0,15 | 1,88±0,11 | $p<0,05$ |
| | TT | 2,76±0,18 | 1,89±0,23 | $p<0,05$ |
| Холестерин ліпопротеїнів низької щільності, ммоль/л | CC | 69,00±3,50 | 62,53±3,62 | $p>0,05$ |
| | CT | 69,7±3,40 | 58,27±1,71 | $p<0,05$ |
| | TT | 80,00±3,51 $p_{CC}<0,05$ $p_{CT}<0,05$ | 57,65±2,99 | $p<0,001$ |
| Холестерин ліпопротеїнів високої щільності, ммоль/л | CC | 0,97±0,04 | 1,17±0,10 | $p>0,05$ |
| | CT | 1,03±0,06 | 1,31±0,09 | $p<0,05$ |
| | TT | 0,84±0,04 | 1,19±0,11 | $p<0,05$ |
| Холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності, ммоль/л | CC | 1,25±0,10 | 0,82±0,06 | $p<0,001$ |
| | CT | 1,08±0,07 | 0,84±0,05 | $p<0,05$ |
| | TT | 1,24±0,08 | 0,85±0,10 | $p<0,05$ |

Примітка. p- вірогідність відмінностей між основною і контрольною групами.

Отже, хворі на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 мали відповідно гірші показники вуглеводного та ліпідного обмінів, однак за генотипу ТТ гена MDR1 (С3435Т) у даній категорії хворих спостерігався достовірно вищий рівень глюкози натще, загальний холестерин та ХЛ ЛПНЩ.

4.4 Показники адипокінового профілю, системного запалення та функціонального стану ендотелію при хронічному обструктивному захворюванні легень, поєднаному із цукровим діабетом типу 2, залежно від алельних варіантів гена MDR1 (C3435T)

При аналізі показників системного запалення встановлено, що рівень ФНП α вірогідно був вищим у групі пацієнтів на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 незалежно від генотипу (за СС генотипу – в 2,1 рази, за ТС генотипу – в 1,4 раза та за ТТ генотипу – в 2,5 рази, $p < 0,05$) (табл. 4.6).

Таблиця 4.6 - Показники цитокинового профілю та С-реактивного білка у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 залежно від поліморфізму гена MDR1 (C3435T)

| Показники | Генотип | Хворі на ХОЗЛ із ЦД 2-го типу (основна група) n _{СС} =10 n _{СТ} =17 n _{ТТ} =8 | Хворі на ХОЗЛ (контрольна група) n _{СС} =8 n _{СТ} =12 n _{ТТ} =4 | P |
|--------------------------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| Лептин, нг/мл | СС | 55,35±9,26 | 20,56±3,80 | p<0,05 |
| | СТ | 56,32±5,95 | 17,10±5,36 | p<0,001 |
| | ТТ | 43,55±10,88 | 12,14±1,71 | p<0,05 |
| Резистин, нг/мл | СС | 14,06±1,66 | 8,61±0,80 | p=0,001 |
| | СТ | 14,22±1,19 | 8,76±2,52 | p<0,05 |
| | ТТ | 11,82±5,27 | 8,19±0,79 | p>0,05 |
| Адипонектин, нг/мл | СС | 5,57±0,46 | 7,98±1,38 | p>0,05 |
| | СТ | 4,75±0,43 | 10,39±1,25 | p<0,001 |
| | ТТ | 3,89±0,35 | 9,00±2,30 | p=0,001 |
| ФНП α , пг/мл | СС | 727,732±38,542 | 346,51±83,73 | p<0,001 |
| | СТ | 673,712±53,012 | 491,945±71,716 | p<0,05 |
| | ТТ | 545,471±75,894 | 214,90±52,18 | p<0,05 |
| ТФР β_1 , пг/мл | СС | 15980,28±2143,106 | 11449,912±1840,912 | p>0,05 |
| | СТ | 14952,76±1166,9986 | 13290,075±2516,6094 | p>0,05 |
| | ТТ | 16599,6857±1584,2392 | 15669,525±1516,5449 | p>0,05 |
| С-реактивний білок | СС | 5,95±0,84 | 4,40±0,74 | p<0,05 |
| | СТ | 7,73±0,76 | 6,87±0,77 p_{СС}<0,05 | p>0,05 |
| | ТТ | 8,72±1,03 | 6,42±1,29 | p>0,05 |

Примітка. p- вірогідність відмінностей між основною і контрольною групами.

Рівень СРБ хоча і був вищим у групі хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 порівняно із контрольною групою, проте достовірна різниця була лише за генотипу СС (на 35,2%, $p < 0,05$). Також була виявлена різниця між генотипами у хворих на ХОЗЛ: за СТ генотипу СРБ був на 56,1% ($p < 0,05$) вищим порівняно із СС генотипом. ТФР вірогідно не відрізнявся між двома групами пацієнтів.

Рівень лептину у сироватці крові достовірно був вищим у групі пацієнтів на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 незалежно від генотипу (за СС генотипу у 2,7 рази, за СТ генотипу у 3,3 рази та за ТТ генотипу у 3,6 рази, $p < 0,05$) (табл. 4.6). В останній групі пацієнтів рівень резистину вірогідно був вищим за генотипу СС (у 1,6 рази, $p < 0,05$) та СТ (у 1,6 рази, $p < 0,05$), проте за генотипу ТТ достовірності між двома групами хворих не було. Вміст адипонектину був достовірно нижчим у групі пацієнтів на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 за наявності алелю Т (СТ - у 2,2 рази, ТТ – у 2,3 рази, $p < 0,05$).

При вивченні показників функціонального стану ендотелію встановлено, що КЦЗЕ достовірно була вищою у групі пацієнтів за поєданого перебігу ХОЗЛ та ЦД типу 2 незалежно від генотипу (за СС та СТ генотипу - в 1,7 рази, за ТТ генотипу - в 1,6 рази, $p < 0,05$) порівняно із контрольною групою хворих (табл. 4.7). Проте рівень нітратів/нітритів у основній групі пацієнтів за генотипу ТТ був на 41,5% нижчим порівняно із генотипом СС ($p < 0,05$). Даний показник був вищим у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 порівняно із групою хворих без діабету за наявності Т алелю (СТ – у 1,3 рази, ТТ – у 1,6 рази, $p < 0,05$). Рівень ЕТ-1 у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 був вірогідно вищим незалежно від генотипу (за генотипу СС у 1,6 рази, за генотипу СТ у 1,7 рази та за ТТ генотипу у 1,8 рази, $p < 0,05$) порівняно із контрольною групою пацієнтів. Вміст молекули міжклітинної адгезії VCAM-1 у пацієнтів основної групи був достовірно вищим за генотипів СС (у 1,9 рази, $p < 0,05$) та СТ (у 1,7 рази, $p < 0,05$) порівняно із групою хворих на ХОЗЛ. За ТТ генотипу достовірної різниці між двома групами пацієнтів не спостерігалось ($p > 0,05$).

Таблиця 4.7 - Показники функціонального стану ендотелію у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 залежно від поліморфізму гена MDR1 (C3435T)

| Показники | Генотип | Хворі на ХОЗЛ із ЦД типу 2 (основна група) | Хворі на ХОЗЛ (контрольна група) | P |
|-------------------------------------------------------------------|---------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------|
| <i>Кількість хворих у групах</i> | | n _{CC} =13 n _{CT} =21 n _{TT} =13 | n _{CC} =15 n _{CT} =26 n _{TT} =12 | |
| Кількість циркулюючих злущених ендотеліоцитів, 10 ⁴ /л | CC | 19,23±1,10 | 11,27±1,08 | p<0,05 |
| | CT | 19,71±1,18 | 11,88±0,89 | p<0,05 |
| | TT | 18,33±1,38 | 11,33±1,50 | p<0,05 |
| Рівень нітратів/нітритів, мкмоль/л | CC | 17,13±1,17 | 17,26±1,84 | p>0,05 |
| | CT | 14,17±0,96 | 18,62±1,43 | p<0,05 |
| | TT | 12,11±1,17 p _{CC} <0,05 | 19,49±2,37 | p<0,05 |
| <i>Кількість хворих у групах</i> | | n _{CC} =11 n _{CT} =17 n _{TT} =11 | n _{CC} =8 n _{CT} =15 n _{TT} =5 | |
| Ендотелін-1, пмоль/л | CC | 0,28±0,04 | 0,17±0,03 | p<0,05 |
| | CT | 0,27±0,02 | 0,16±0,07 | p<0,05 |
| | TT | 0,29±0,03 | 0,16±0,07 | p<0,05 |
| VCAM-1, нг/мл | CC | 3313,1818±238,9544 | 2181,375±673,3827 | p<0,05 |
| | CT | 3249,3421±246,4206 | 1866,200±251,8934 | p=0,001 |
| | TT | 3300,000±313,1032 | 2053,000±552,3305 | p>0,05 |

Примітка. p – вірогідність відмінностей між основною і контрольною групами; p_{CC}- вірогідність відмінностей між генотипами CC і TT.

Отже, рівень лептину у сироватці крові був достовірно вищим у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 незалежно від генотипу досліджуваного нами поліморфізму гена, проте за наявності генотипу TT різниця була найвищою. У даній групі пацієнтів рівень резистину достовірно не відрізнявся від хворих на ХОЗЛ. Рівень адипонектину між двома групами пацієнтів мав різницю за генотипу CT та TT.

Рівень ФНПа в сироватці крові був достовірно вищий у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 незалежно від генотипу гена MDR1 (C3435T). ТФРβ₁ при розподілі на генотипи за досліджуванним нами поліморфізмом

гена не мав різниці між групами пацієнтів. СРБ достовірно був вищим у хворих основної групи порівняно із групою хворих на ХОЗЛ за генотипу СС.

Аналіз показників функціонального стану ендотелію показав, що КЦЗЕ достовірно була вищою у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 незалежно від генотипу. Рівень нітратів/нітритів мав різницю між двома групами пацієнтів за генотипу СТ та ТТ, але, варто також зазначити, що спостерігався достовірно нижчий його рівень за генотипу ТТ порівняно із СС генотипом (в 1,4 рази). Рівень ET-1 у хворих основної групи був достовірно вищим, ніж у контрольній групі, незалежно від генотипу. Вміст молекули міжклітинної адгезії sVCAM-1 виявився достовірно вищим у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 за генотипу СС та СТ. За ТТ генотипу достовірної різниці не спостерігалось.

Резюме.

Результати нашого дослідження показали відсутність достовірної різниці між генотипами контрольної групи здорових осіб, хворими на ХОЗЛ і за коморбідного його перебігу із ЦД 2-го типу.

При достовірній різниці показників біоімпедансометрії між хворими на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 та групою пацієнтів без супутньої патології, м'язова маса не мала відмінностей за наявності у пацієнтів ТТ генотипу.

Порушення бронхіальної прохідності (за показником ОФВ₁), не залежала від генотипу у пацієнтів двох груп. Вплив ХОЗЛ на якість життя пацієнтів був однаковий у двох групах пацієнтів (різниці між групами хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 та пацієнтами на ХОЗЛ не було), однак в основній групі встановлена достовірна різниця між генотипами, а саме вища загальна кількість балів за ТТ генотипу гена MDR1 (C3435T). Встановлено, що за СТ генотипу досліджуваного гена хворі на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 проходили меншу відстань за шість хвилин, ніж хворі на ХОЗЛ. Остання група також, за інтегральним індексом BODE, мала гірший прогноз та тяжкість перебігу хвороби.

Хворі на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 мали відповідно гірші показники вуглеводного та ліпідного обмінів, але, варто зазначити, що за генотипу ТТ гена MDR1 (C3435T), у даній категорії хворих спостерігався достовірно вищий рівень глюкози натще, загального холестеролу та ХЛ ЛПНЩ.

Рівень лептину у сироватці крові був достовірно вищим у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 незалежно від генотипу досліджуваного нами поліморфізму гена, проте за наявності генотипу ТТ різниця була найвищою. У даній групі пацієнтів рівень резистину достовірно не відрізнявся від хворих на ХОЗЛ. Рівень адипонектину між двома групами пацієнтів мав різницю за генотипу СТ та ТТ.

ФНПа в сироватці крові був достовірно вищий у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 незалежно від генотипу гена MDR1 (C3435T). ТФРβ₁ при розподілі на генотипи за досліджуванним нами поліморфізмом гена не було різниці між групами пацієнтів. СРБ достовірно був вищим у хворих основної групи порівняно із групою хворих на ХОЗЛ за генотипу СС.

КЦЗЕ достовірно була вищою у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 незалежно від генотипу. Рівень нітритів/нітратів різнився між двома групами пацієнтів за генотипу СТ та ТТ, але, варто також зазначити, що спостерігався достовірно нижчий його рівень за генотипу ТТ порівняно із СС генотипом (в 1,4 раза). Рівень ET-1 достовірно був вищим у хворих основної групи, ніж у пацієнтів контрольної групи, незалежно від генотипу. Рівень молекули міжклітинної адгезії sVCAM-1 виявився достовірно вищим у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 за генотипу СС та СТ. За ТТ генотипу достовірної різниці не спостерігалось.

Матеріали, викладені в даному розділі, опубліковані в науковій праці [167].

РОЗДІЛ 5

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ АТОРВАСТАТИНУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ІЗ СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2

Відомо, що ХОЗЛ асоціюється з хронічним системним запаленням низької градації та коморбідністю [194]. Сьогодні хоча і досягнуті успіхи у лікуванні ХОЗЛ, проте, окрім впливу на бронхіальну прохідність, не зазначається ефективність використання засобів із протизапальною дією. Встановлено, що статини, окрім безпосереднього впливу на ліпідний обмін, володіють плеїотропними властивостями, зокрема протизапальними, антиоксидантними, впливом на функцію ендотелію [309].

Проведені чисельні дослідження, а також мета-аналізи показали ефективність їх застосування щодо впливу на кардіоваскулярну смертність, а також зниження частоти загострення і смертності серед пацієнтів із ХОЗЛ [252, 309]. Деякі дослідження демонструють також покращення функції легень, толерантності до фізичного навантаження, зниження показників запалення та задишки при використанні у лікуванні хворих на ХОЗЛ [321]. Інші, навпаки, показують відсутність впливу статинів на частоту і тяжкість загострення [171, 321]. Досі до кінця не вивчена роль статинів у патогенезі ХОЗЛ, особливо за коморбідного його перебігу із серцево-судинною патологією та цукровим діабетом типу 2.

Метою даного розділу було вивчити ефективність застосування аторвастатину у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2.

Хворих розділили на дві групи – основну та контрольну. Хворим на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 основної групи (49 хворих) призначали аторвастатин у дозі 20-40 мг 1 раз на добу. Контрольна група (15 хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2) отримувала базисне лікування без аторвастатину. Оцінку ефективності терапії проводили через шість місяців лікування із використанням таких методів діагностики: клінічні дані (САТ-

тест, шкала BCSS та симптомів ХОЗЛ за P.L. Paggiaro (задишка, кашель, продукція мокротиння та її колір), кількість госпіталізацій за рік, число викликів швидкої медичної допомоги, кількість госпіталізацій за рік, показники біоімпедансометрії, спірометрії, тест із шести хвилинною ходьбою, шкала задишки mMRC, індекс BODE, показники вуглеводного та ліпідного обміну, адипокіни, ФНПа, ТФРβ₁, СРБ, показники функціонального стану ендотелію (ЕТ-1, КЦЗЕ, рівень нітратів/нітритів).

При аналізі клінічних даних в динаміці лікування аторвастатином встановили, що за шкалою BCSS задишка у хворих основної групи достовірно зменшилась на 32,3% ($p < 0,05$), у хворих контрольної групи вона зменшувалась лише на 6,4% і зміни були не достовірними ($p > 0,05$) (рис. 5.1).

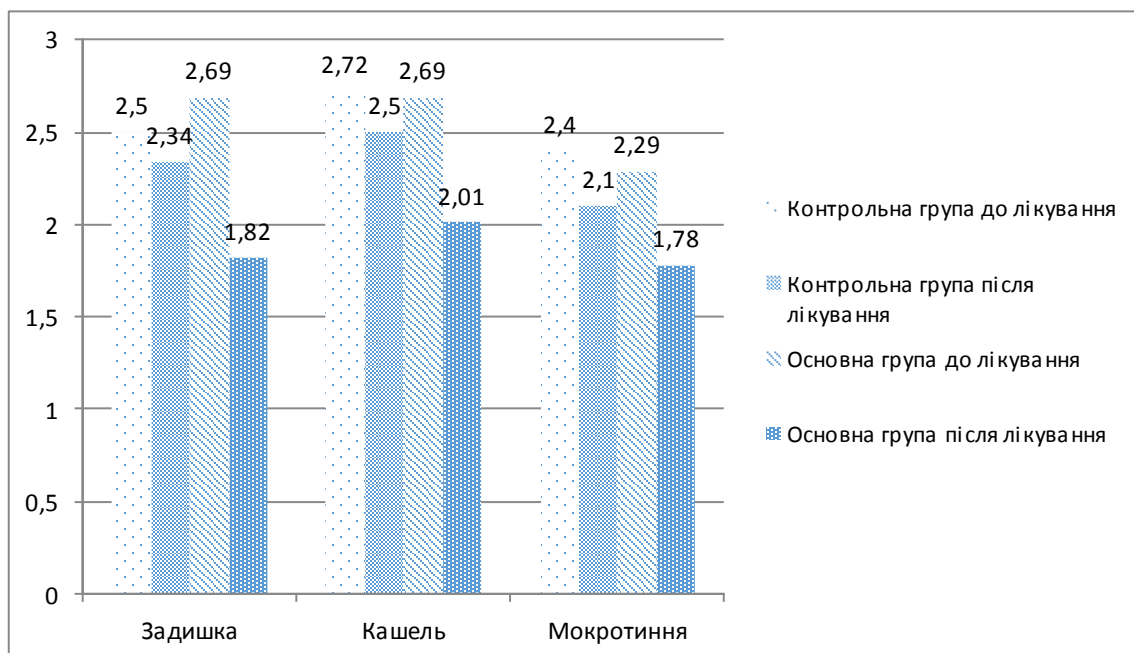


Рис. 5.1 - Шкала BCSS (задишка, кашель та мокротиння) в динаміці лікування аторвастатином хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2

Кашель у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2, які отримували аторвастатин, зменшувався наприкінці лікування на 25,3%. У хворих контрольної групи достовірних змін не спостерігалось ($p > 0,05$). Зменшення продукції мокротиння спостерігалось у двох групах пацієнтів і зміни були

достовірними: у хворих контрольної групи на 12,5%, а у хворих основної – на 22,3% ($p<0,05$).

При оцінці шкали симптомів ХОЗЛ за P.L. Raggiaro встановили, що у хворих контрольної та основної груп в динаміці лікування задишка зменшувалась на 10,2% та 18,2% відповідно ($p<0,05$) (рис. 5.2). Кашель достовірно зменшувався у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2, які отримували аторвастатин (на 24,5%, $p<0,05$). В контрольній групі достовірних змін не спостерігалось ($p>0,05$). У хворих основної групи також в процесі лікування аторвастатином зменшувалась продукція мокротиння (на 19,8%, $p<0,05$). Характер мокротиння покращувався у двох групах пацієнтів: на 20,8% ($p<0,05$) – у хворих контрольної групи, на 31,4% ($p<0,05$) – у хворих основної групи.

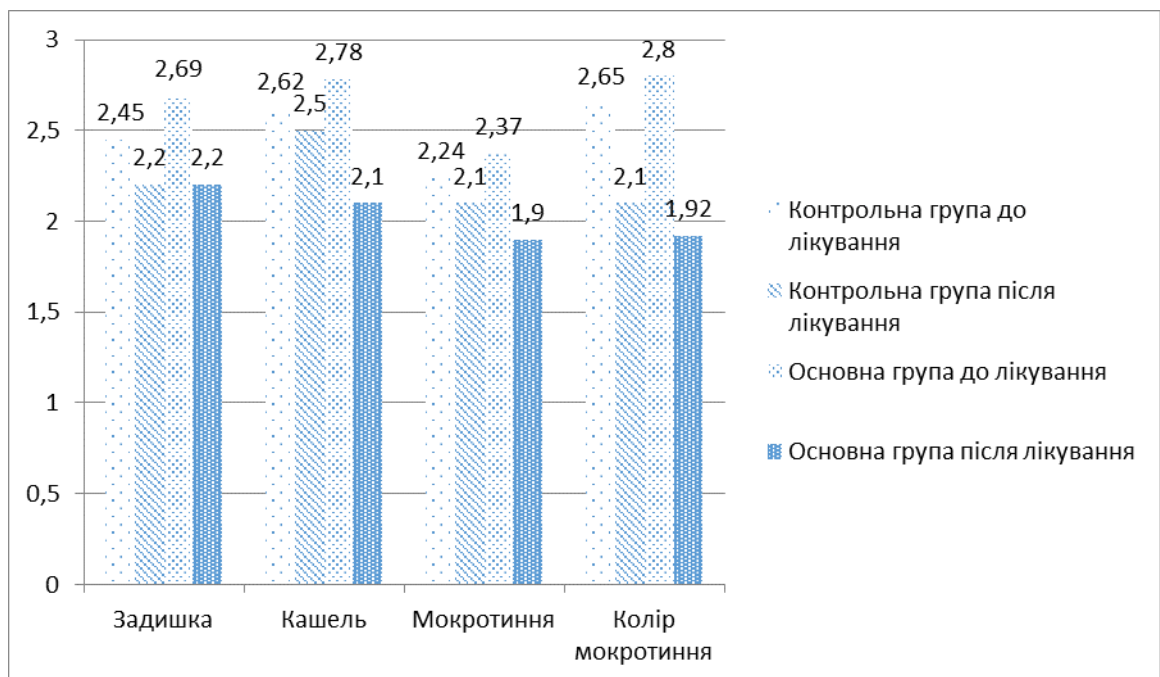


Рис. 5.2 - Шкала симптомів ХОЗЛ за P.L. Raggiaro в динаміці лікування аторвастатином хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2

Встановлено, що у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2, які отримували у комплексному лікуванні аторвастатин, спостерігалось зменшення кількості загострень за рік на 19,6% ($p<0,05$) (рис. 5.3). У хворих

контрольної групи достовірної різниці наприкінці лікування не було ($p > 0,05$). Число викликів швидкої медичної допомоги достовірно зменшилось у двох групах хворих: у хворих контрольної групи – на 28,6% ($p < 0,05$), у хворих основної – на 37,5% ($p < 0,05$). Варто зазначити, що у хворих, які отримували аторвастатин додатково до базисної терапії, достовірно зменшилась кількість госпіталізацій за рік (на 21,6%, $p < 0,05$). У хворих контрольної групи спостерігалось збереження кількості госпіталізацій за рік.

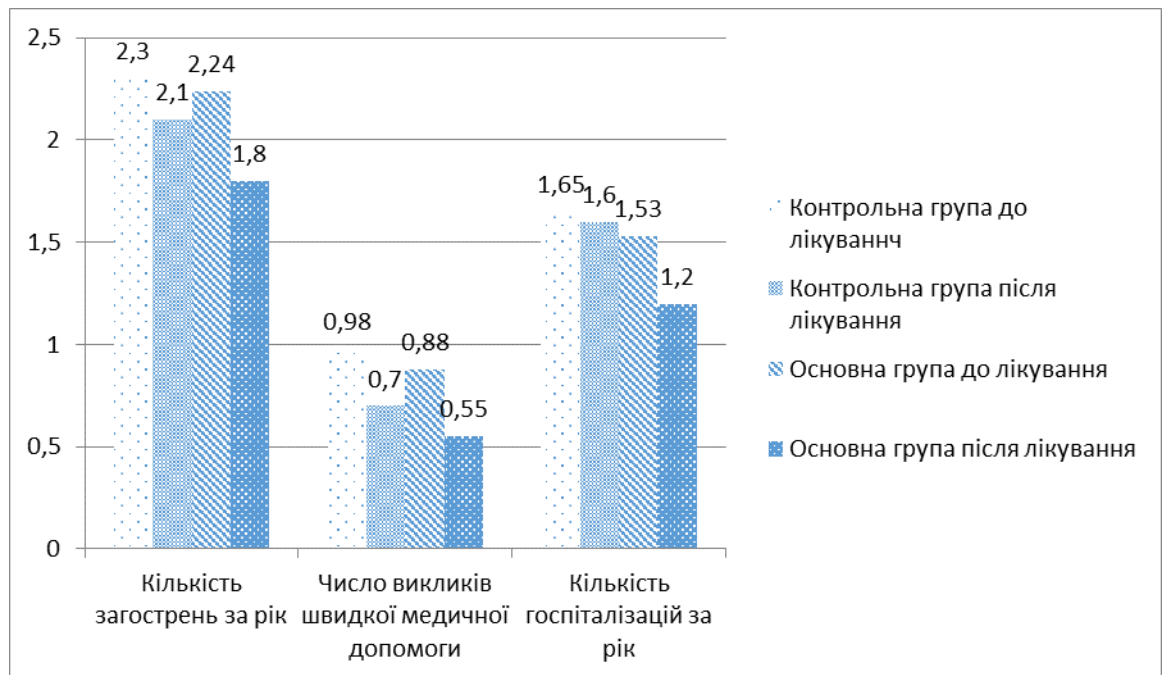


Рис. 5.3 - Частота загострень за рік, число викликів швидкої медичної допомоги та кількість госпіталізацій за рік в динаміці лікування аторвастатином у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2

Отже, у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2, які отримували аторвастатин, клінічна симптоматика перебігу ХОЗЛ покращувалась виразніше, ніж у пацієнтів контрольної групи. Кашель, задишка та продукція мокротиння за шкалою BCSS значно зменшувались наприкінці лікування. За шкалою симптомів P.L. Raggiaro кашель, задишка, продукція мокротиння та її характер також істотно зменшувались під впливом аторвастатину. Варто відзначити, що використання у комплексному лікуванні аторвастатину у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 призводило до зниження частоти

загострень за рік, числа викликів швидкої медичної допомоги та кількості госпіталізацій у стаціонар за рік.

При аналізі показників біоімпедансометрії (табл. 5.1) в динаміці лікування аторвастатином у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 встановлено достовірне зниження відсотка жирової маси, вісцерального жиру та ІМТ на 10,2%, 17,1% та 10,8% відповідно. М'язова маса вірогідних змін не зазнавала.

При оцінці спірометрії, відмічалось зростання $ОФВ_1$ на 7,7% ($p < 0,05$). У хворих контрольної групи достовірних змін з боку показників біоімпедансометрії та спірометрії не спостерігалось. При порівнянні контрольної та основної груп, лише ІМТ був достовірно нижчим на 7,6% у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2, які отримували у комплексній терапії аторвастатин, інші показники достовірно не відрізнялися між собою.

Отже, результати нашого дослідження показали, що при використанні у комплексному лікуванні аторвастатину впродовж шести місяців у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 спостерігається покращення складу тіла пацієнтів за даними біоімпедансометрії, зокрема зниження % жирової маси, рівня вісцерального жиру, ІМТ та тенденція до покращення м'язової маси. Наші результати показали покращення бронхіальної прохідності, що проявлялося у зростанні $ОФВ_1$ наприкінці лікування аторвастатином.

Через шість місяців лікування аторвастатином у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 спостерігалось достовірне зниження задишки на 61,8% ($p < 0,05$), зменшення кількості балів за САТ-тестом на 40,7% ($p < 0,001$) та зростання відстані, пройденої за шість хвилин, на 14,9% ($p < 0,001$) (рис. 5.4).

Інтегральний індекс BODE у хворих основної групи наприкінці лікування зменшувався на 49,9% ($p < 0,001$) (рис. 5.5). У хворих контрольної групи базисне лікування призводило до зниження індексу BODE на 12,5% ($p < 0,05$).

Отже, ми отримали також покращення суб'єктивного сприйняття хворими ХОЗЛ за САТ-тестом та толерантності до фізичного навантаження в

динаміці лікування аторвастатином хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2.

Таблиця 5.1 - Показники біоімпедансометрії, функції зовнішнього дихання, тесту із 6-хвилинною ходьбою, САТ-тесту, шкали задишки та інтегрального індексу BODE у хворих на ХОЗЛ із супутнім цукровим діабетом типу 2 у динаміці лікування аторвастатином

| Параметри | Контрольна група хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 n=15 | | Основна група хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 n=49 | |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| | До лікування | Після лікування | До лікування | Після лікування |
| % жиру в організмі | 28,63±1,02 | 28,87±0,87 p>0,05 | 30,94±1,07 | 28,08±1,09 p<0,001 p ₁ >0,05 |
| М'язова маса, кг | 60,17±3,37 | 59,59±2,81 p>0,05 | 63,04±1,55 | 61,09±1,56 p>0,05 p ₁ >0,05 |
| Рівень вісцерального жиру | 15,47±1,01 | 15,67±0,87 p>0,05 | 15,87±0,53 | 13,55±0,36 p<0,05 p ₁ <0,05 |
| ІМТ, кг/м ² | 35,25±1,53 | 33,31±1,32 p>0,05 | 34,09±0,61 | 30,77±0,51 p<0,001 p ₁ <0,05 |
| ОФВ ₁ , % від належного значення | 47,06±3,59 | 48,28±3,41 p>0,05 | 46,37±1,89 | 49,93±2,16 p<0,05 p ₁ >0,05 |
| Тест із 6-хвилинною ходьбою, м | 287,33±29,31 | 309,00±29,56 p<0,05 | 288,26±13,29 | 338,78±14,21 p<0,05 p ₁ >0,05 |
| mMRC шкала задишки, бали | 2,20±0,26 | 1,67±0,21 p>0,05 | 2,12±0,17 | 1,31±0,14 p ₁ <0,05 p ₁ >0,05 |
| САТ-тест, бали | 21,87±1,96 | 18,60±1,55 p=0,01 | 19,78±1,25 | 14,06±1,01 p<0,001 p ₁ >0,05 |
| Індекс BODE | 5,27±0,51 | 4,33±0,45 p<0,05 | 5,41±0,31 | 3,61±0,25 p<0,001 p ₁ >0,05 |

Примітка: p – достовірна різниця показників до та після лікування в контрольній та основній групі, p₁ – достовірна різниця показників між контрольною та основною групою пацієнтів.

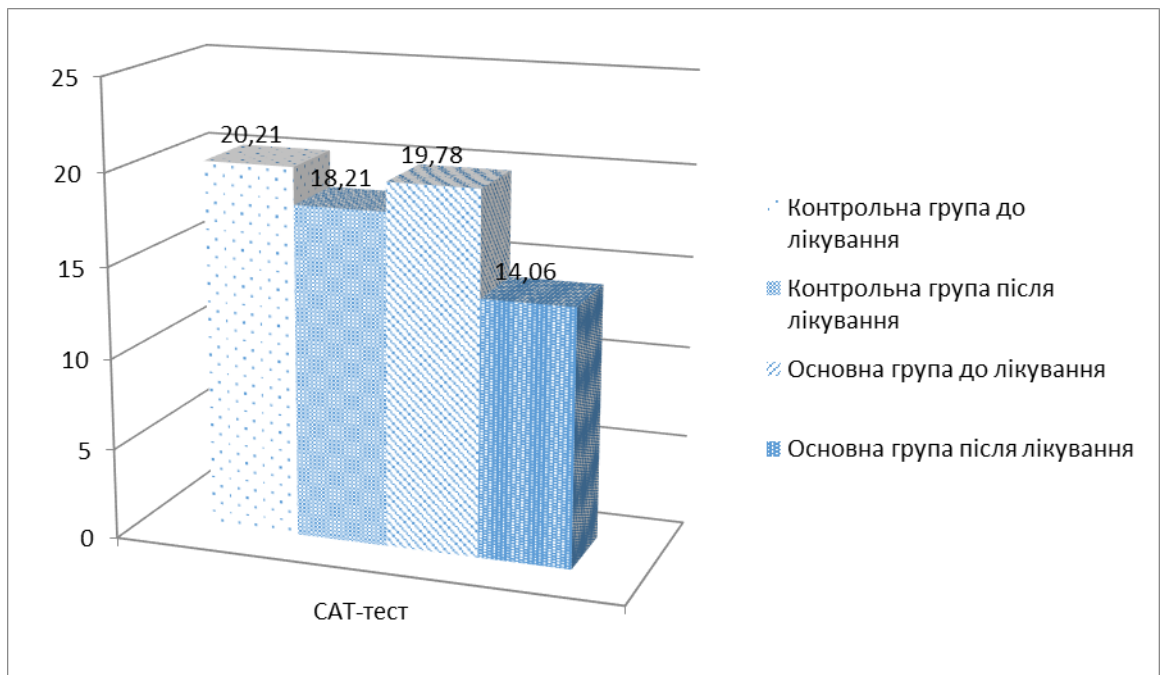


Рис. 5.4 - САТ-тест в динаміці лікування аторвастатином хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2

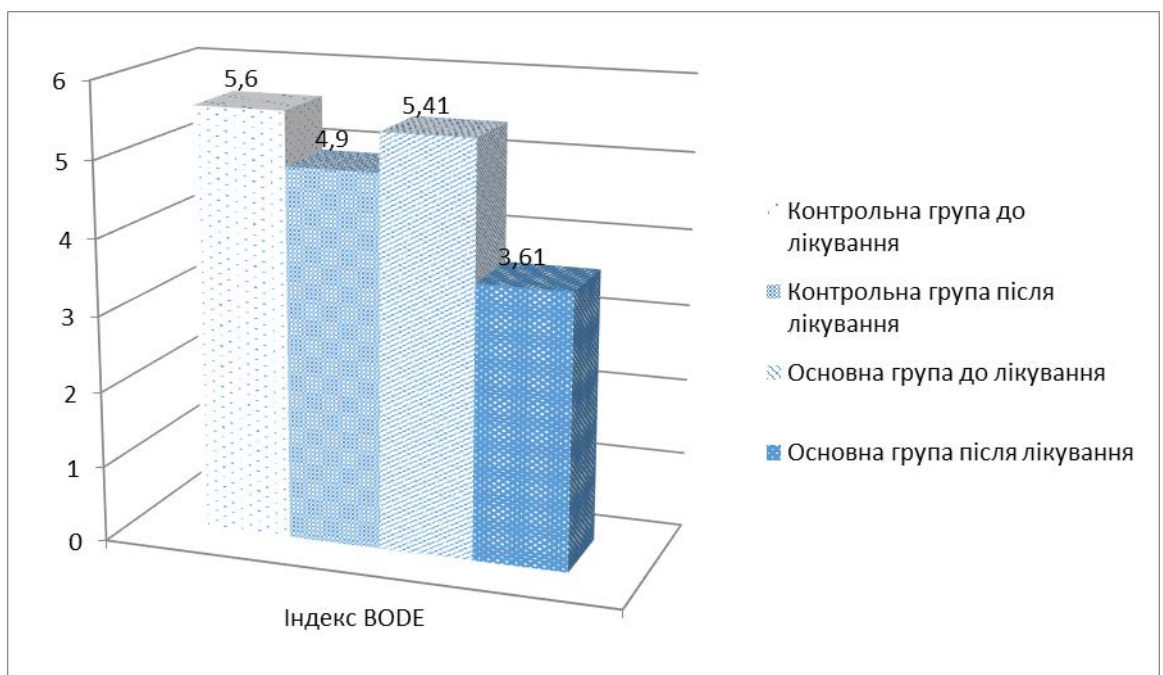


Рис. 5.5 - Індекс BODE в динаміці лікування аторвастатином хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2

Також, за результатами нашого дослідження, індекс BODE наприкінці лікування достовірно знижувався. Отже, можна припустити, що аторвастатин покращує прогноз хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2.

При оцінці вуглеводного обміну (табл. 5.2) в динаміці лікування аторвастатином не відмічалось достовірних змін як в групі контролю, так і в основній групі пацієнтів ($p>0,05$). Рівень глюкози натще, глюкози через 2 години та HbA_{1c} не змінювались в динаміці лікування.

Таблиця 5.2 - Показники вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 у динаміці лікування аторвастатином

| Параметри | Контрольна група хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 n=15 | | Основна група хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 n=49 | |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| | До лікування | Після лікування | До лікування | Після лікування |
| Глюкоза натще, ммоль/л | 7,81±0,72 | 7,41±0,59 $p>0,05$ | 7,45±0,35 | 7,21±0,29 $p>0,05$ $p_1>0,05$ |
| Глюкоза через 2 години, ммоль/л | 8,99±1,35 | 8,61±1,18 $p>0,05$ | 9,02±0,65 | 7,99±0,54 $p>0,05$ $p_1>0,05$ |
| HbA_{1c} , % | 6,07±0,45 | 5,99±0,34 $p>0,05$ | 6,25±0,26 | 6,13±0,23 $p>0,05$ $p_1>0,05$ |
| Загальний холестерол, ммоль/л | 6,66±0,23 | 6,60±0,48 $p>0,05$ | 6,79±0,17 | 4,76±0,11 $p<0,001$ $p_1<0,001$ |
| Тригліцероли, ммоль/л | 2,61±0,16 | 2,51±0,13 $p>0,05$ | 2,59±0,10 | 1,77±0,05 $p<0,001$ $p_1<0,001$ |
| Холестерол ліпопротеїнів низької щільності, ммоль/л | 70,87±3,20 | 69,87±3,6 3 $p>0,05$ | 72,28±2,14 | 54,35±1,18 $p<0,001$ $p_1<0,001$ |
| Холестерол ліпопротеїнів високої щільності, ммоль/л | 0,94±0,07 | 0,89±0,06 $p>0,05$ | 0,97±0,03 | 1,01±0,03 $p>0,05$ $p_1>0,05$ |
| Холестерол ліпопротеїнів дуже низької щільності, ммоль/л | 1,23±0,09 | 1,05±0,07 $p<0,05$ | 1,17±0,05 | 0,82±0,02 $p<0,001$ $p_1<0,001$ |

Примітка: p – достовірна різниця показників до та після лікування в контрольній та основній групі, p_1 – достовірна різниця показників між контрольною та основною групою пацієнтів.

Аналіз показників ліпідного спектру крові (табл. 5.2) у хворих основної групи показав достовірне зниження загального ХС на 42,6% ($p < 0,001$), ХС ЛПНЩ на 32,9% ($p < 0,001$), ХС ЛПДНЩ на 42,7% ($p < 0,001$), ТГ на 46,3% ($p < 0,001$), проте ХС ЛПВЩ достовірних змін не зазнавав ($p > 0,05$). Порівняно із хворими контрольної групи загальний холестерин був на 27,9% ($p < 0,001$) нижчим. ХЛ ЛПНЩ та ХЛ ЛПДНЩ були також на 22,2% та на 21,9% відповідно нижчими ($p < 0,001$).

У хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2, які отримували аторвастатин, ТГ були на 29,5% нижчим ($p < 0,001$), ніж у контрольній групі пацієнтів. ХЛ ЛПВЩ достовірно не мав різниці між групами пацієнтів після лікування ($p > 0,05$). У хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2, які не отримували до базисного лікування аторвастатин, показники ліпідного обміну не змінювались в динаміці лікування, лише ХЛ ЛПДНЩ достовірно знижувався на 14,6%, $p < 0,05$.

За результатами нашого дослідження аторвастатин не впливав на вуглеводний обмін, але покращував ліпідний спектр крові. Отже, у пацієнтів на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 використання аторвастатину не погіршує перебіг ЦД, проте, можливо, призводить до зменшення кардіоваскулярного ризику, покращуючи показники вуглеводного обміну.

Рівень адипоцитокінів у сироватці крові (табл. 5.3) при використанні аторвастатину достовірно зазнавав змін з боку лептину (знижувався на 37,9% ($p < 0,001$)), резистину (на 12,6% ($p < 0,05$)) при відсутності достовірних змін адипонектину ($p > 0,05$). При порівнянні із контрольною групою хворих, рівень лептину достовірно був на 18,0% ($p < 0,05$) нижчим. Вміст адипонектину та резистину у сироватці крові наприкінці лікування достовірно не відрізнявся від контрольної групи пацієнтів.

Про- та протизапальні цитокіни та СРБ у хворих основної групи також достовірно змінювались в динаміці лікування у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2, зокрема ФНПа знижувався у 2,1 рази ($p < 0,001$), ТФР β_1 на 57,5% ($p < 0,001$) та СРБ у 2,0 рази відповідно ($p < 0,001$) (табл. 5.4).

Таблиця 5.3 - Показники рівня адипоцитокінів у хворих на ХОЗЛ із супутнім цукровим діабетом типу 2 у динаміці лікування аторвастатином

| Параметри | Контрольна група хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 n=15 | | Основна група хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 n=35 | |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| | До лікування | Після лікування | До лікування | Після лікування |
| Лептин, нг/мл | 49,99±6,34 | 46,96±6,07 p<0,05 | 53,12±4,58 | 38,51±3,91 p<0,001 p ₁ <0,05 |
| Резистин, нг/мл | 12,45±0,59 | 11,83±0,59 p>0,05 | 15,30±1,11 | 13,59±0,79 p<0,05 p ₁ >0,05 |
| Адипонектин, нг/мл | 4,48±0,42 | 4,65±0,46 p>0,05 | 4,79±0,27 | 5,23±0,31 p>0,05 p ₁ >0,05 |

Примітка: p – достовірна різниця показників до та після лікування в контрольній та основній групі, p₁ – достовірна різниця показників між контрольною та основною групою пацієнтів.

Таблиця 5.4 - Показники рівня про- та протизапальних цитокінів, С-реактивного білка у сироватці крові у хворих на ХОЗЛ із супутнім цукровим діабетом типу 2 у динаміці лікування аторвастатином

| Параметри | Контрольна група хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 n=15 | | Основна група хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 n=35 | |
|-------------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| | До лікування | Після лікування | До лікування | Після лікування |
| ФНПа, пг/мл | 616,83± 63,08 | 561,51±57,46 p<0,05 | 659,47±33,01 | 320,20±33,71 p<0,001 p ₁ <0,05 |
| ТФРβ1, пг/мл | 16590,53± 1248,33 | 15364,82± 1185,80 p>0,05 | 16116,91±875,15 n=47 | 10230,03±646,21 n=47 p<0,001 p ₁ <0,05 |
| С-реактив- ний білок | 7,79±0,96 | 6,07±0,72 p<0,05 | 8,12±0,51 | 4,09±0,35 p<0,001 p ₁ <0,05 |

Примітка: p – достовірна різниця показників до та після лікування в контрольній та основній групі, p₁ – достовірна різниця показників між контрольною та основною групою пацієнтів.

Порівняно із контрольною групою пацієнтів рівень ФНПа, ТФРβ₁ та СРБ були на 43,0%, 33,4% та 32,6% (p<0,05) нижчими. У хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2, які не отримували у комплексному лікуванні аторвастатин, знижувались в динаміці лікування ФНПа на 9,0% та СРБ на 22,1% (p<0,05). ТФРβ₁ у даній групі пацієнтів не змінювався наприкінці лікування (p>0,05).

Отже, показано, що аторвастатин достовірно впливав на показники системного запалення (знижував рівні у сироватці крові адипоцитокінів, про- та протизапальних цитокінів, СРБ).

Аналіз показників функціонального стану ендотелію наприкінці лікування показав вірогідне зростання рівня нітратів/нітритів на 35,3% (p<0,001), зниження КЦЗЕ у 2 рази (p<0,001) та ET-1 у 2,3 рази (p<0,001) (табл. 5.5).

Таблиця 5.5 - Показники функціонального стану ендотелію у хворих на ХОЗЛ із супутнім цукровим діабетом типу 2 у динаміці лікування аторвастатином

| Параметри | Контрольна група хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2, n=15 | | Основна група хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2, n=35 | |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| | До лікування | Після лікування | До лікування | Після лікування |
| Рівень нітритів/нітратів, мкмоль/л | 15,23±1,17 | 17,03±1,02 p>0,05 | 14,41±0,67 n=49 | 22,28±0,77 n=49 p<0,001 p ₁ <0,001 |
| Кількість циркулюючих злущених ендотеліоцитів, 10 ⁴ /л | 16,93±1,31 | 14,73±1,15 p<0,05 | 19,21±0,71 n=46 | 9,80±0,49 n=46 p<0,001 p ₁ <0,001 |
| Ендотелін-1, пмоль/л | 0,27±0,03 | 0,23±0,02 p<0,05 | 0,28±0,02 n=39 | 0,13±0,01 n=39 p<0,001 p ₁ <0,001 |

Примітка: p – достовірна різниця показників до та після лікування в контрольній та основній групі, p₁ – достовірна різниця показників між контрольною та основною групою пацієнтів.

При порівнянні із контрольною групою пацієнтів, рівень нітратів/нітритів був на 30,8% вищим ($p < 0,05$). КЦЗЕ та ET-1 в крові були на 33,5% та 43,5% відповідно нижчими ($p < 0,05$). В контрольній групі пацієнтів в динаміці лікування знижувалися рівень ET-1 на 14,8% ($p < 0,05$) та КЦЗЕ на 13,0% ($p < 0,05$). Рівень нітратів/нітритів залишався сталим ($p > 0,05$).

Отже, встановлено, що у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 використання у комплексній терапії аторвастатину призводить до покращання функціонального стану ендотелію, що проявлялося у зростанні рівня нітратів/нітритів та зниженні КЦЗЕ та рівня ET-1 у сироватці крові.

Резюме. Отримані нами результати дослідження показують, що шестимісячне використання аторвастатину у комплексному лікуванні хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 призводить до виразнішого покращення клінічної симптоматики ХОЗЛ, ніж у пацієнтів контрольної групи. Кашель, задишка та продукція мокротиння за шкалою BCSS значно зменшувались наприкінці лікування. За шкалою симптомів P.L. Raggiaro кашель, задишка, продукція мокротиння та її характер також істотно зменшувались під впливом аторвастатину.

Під впливом терапії аторвастатином відбувалося зниження частоти загострень за рік, числа викликів швидкої медичної допомоги та кількості госпіталізації у стаціонар за рік.

При використанні у комплексному лікуванні аторвастатину впродовж шести місяців у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 спостерігається покращення складу тіла пацієнтів за даними біоімпедансометрії, зокрема зниження % жирової маси, рівня вісцерального жиру, ІМТ та тенденція до покращення м'язової маси, покращання бронхіальної прохідності, що проявлялося у зростанні ОФВ₁ наприкінці лікування аторвастатином.

Покращення суб'єктивного сприйняття хворими ХОЗЛ за САТ-тестом та толерантності до фізичного навантаження в динаміці лікування аторвастатином хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2.

Індекс BODE наприкінці лікування достовірно знижувався.

Аторвастатин не впливав на вуглеводний обмін, але покращував ліпідний спектр крові. Достовірно покращував показники системного запалення (знижував рівні у сироватці крові адипоцитокінів, про- та протизапальних цитокінів, СРБ).

Терапія аторвастатином призводить до покращання функціонального стану ендотелію, що проявлялося у зростанні рівня нітратів/нітритів та зниженні КЦЗЕ та рівня ET-1 у сироватці крові.

Матеріали, викладені в даному розділі, опубліковані в наукових працях автора [121, 166].

РОЗДІЛ 6

ДИФЕРЕНЦІЙОВАНЕ ЗАСТОСУВАННЯ АТОРВАСТАТИНУ У ХВОРИХ
НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ,
ПОЄДНАНЕ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2, ЗАЛЕЖНО ВІД
ПОЛІМОРФНОГО ВАРІАНТУ С3435Т ГЕНА MDR1

Враховуючи результати, отримані при застосуванні аторвастатину у хворих на ХОЗЛ, поєднане із ЦД типу 2, порівняно із групою контролю (пацієнти на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2, які не отримували додатково аторвастатин) метою даного етапу дослідження стало вивчення ефективності диференційованого лікування аторвастатину у хворих на ХОЗЛ, поєданого із ЦД типу 2, залежно від поліморфного варіанту С3435Т гена MDR1.

У дослідження були включені 49 пацієнтів із ХОЗЛ та супутнім ЦД типу 2, які були розділені на 2 групи. Перша група (26 хворих) отримувала 40 мг аторвастатину впродовж 6 місяців лікування. Друга група (23 пацієнти) – шестимісячне лікування 20 мг аторвастатину.

Оцінку ефективності терапії проводили за САТ-тестом, тестом із 6-хвилинною ходьбою, інтегральним індексом BODE, спірометрією, біоімпедансометрією, показниками вуглеводного та ліпідного обмінів, функціонального стану ендотелію та СРБ.

Аналіз САТ-тесту (рис. 6.1) у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 в динаміці лікування 40 мг аторвастатину показав, що за СС генотипу змін не спостерігалось, проте при генотипі СТ та ТТ після лікування загальна сума балів знизилась на 37,4 та 66,9% відповідно ($p < 0,05$) (табл. 6.1, рис. 6.2). Тест із 6-хвилинною ходьбою достовірно змінювався тільки за генотипу СТ (зріс на 25,2%, $p < 0,05$).

Інтегральний індекс BODE в динаміці лікування знижувався у всіх групах пацієнтів незалежно від генотипу (СС – у 1,9 рази, СТ – на 57,1%, ТТ – на 59,2%, $p < 0,05$) (рис. 6.3).

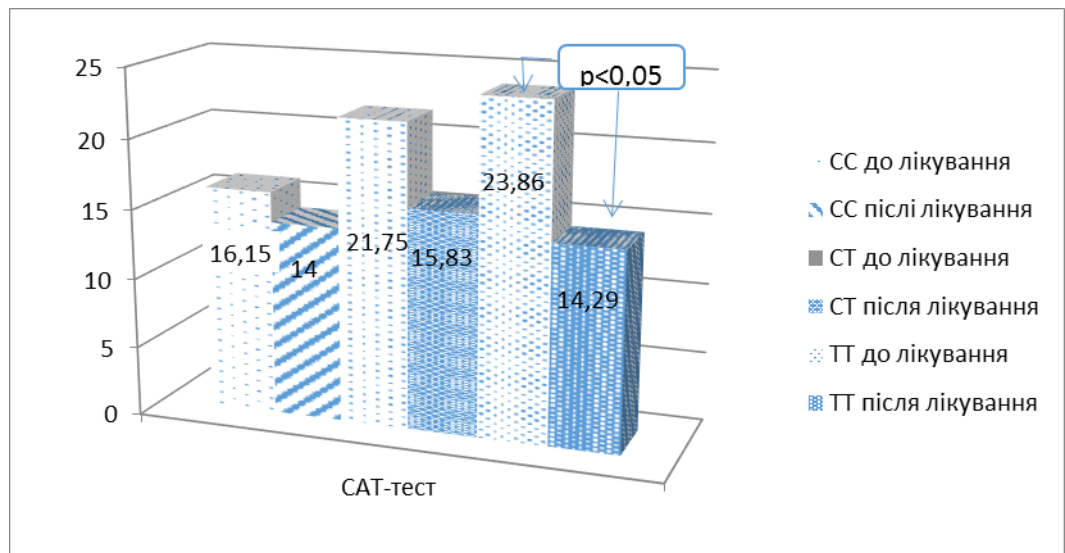


Рис. 6.1 - Динаміка САТ-тесту при лікуванні аторвастатином хворих на ХОЗЛ із ЦД типу 2 залежно від поліморфного варіанта С3435Т гена MDR1

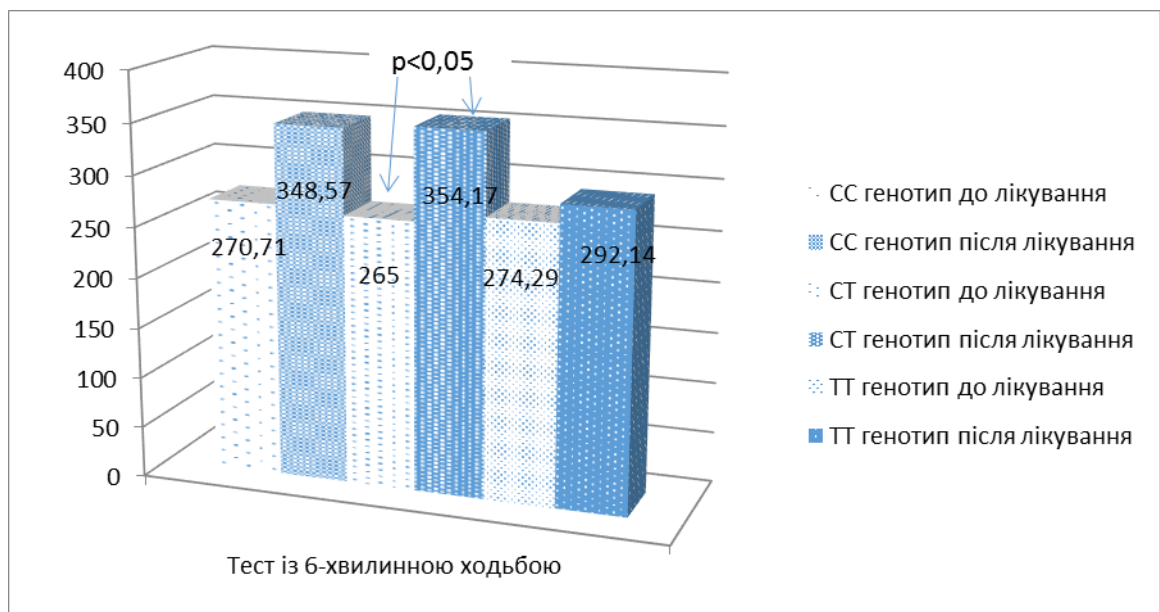


Рис. 6.2 - Тест із 6-хвилинною ходьбою у хворих на ХОЗЛ із ЦД типу 2 в динаміці лікування аторвастатином залежно від поліморфного варіанта С3435Т гена MDR1

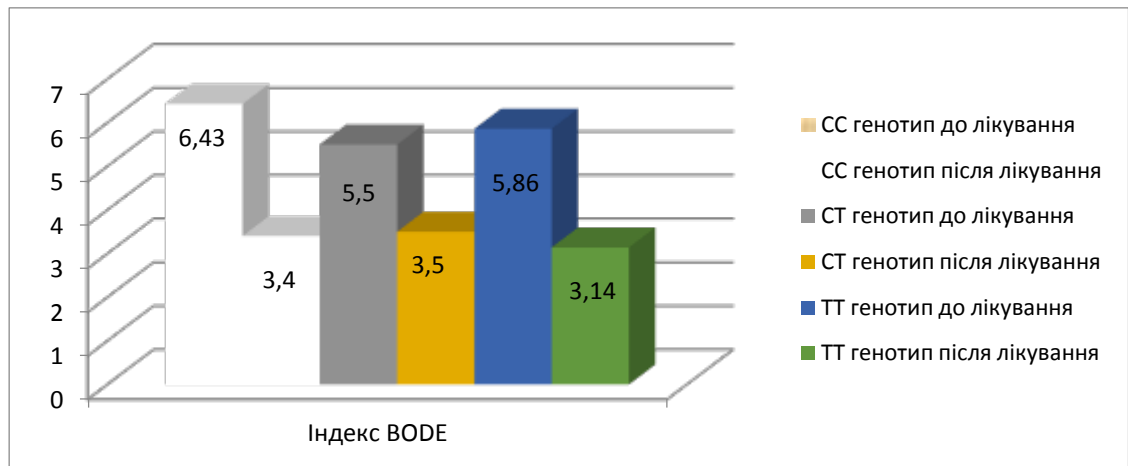


Рис. 6.3 - Індекс BODE у хворих на ХОЗЛ із ЦД типу 2 в динаміці лікування аторвастатином залежно від поліморфного варіанта С3435Т гена MDR1

Таблиця 6.1 - Динаміка змін САТ-тесту, тесту із 6-хвилинною ходьбою, індексу BODE та показників біоімпедансометрії у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 при застосуванні 40 мг аторвастатину залежно від поліморфізму гена MDR1 (С3435Т)

| Пара- метри | СС n=7 | | СТ n=12 | | ТТ n=7 | |
|----------------------------------------|------------------|----------------------------|------------------|----------------------------|------------------|----------------------------|
| | до лікування | після лікування | до лікування | після лікування | до лікування | після лікування |
| САТ, бали | 16,15± 2,46 | 14,00± 3,13 p>0,05 | 21,75± 2,13 | 15,83± 1,62 p<0,05 | 23,86± 3,81 | 14,29± 3,64 p<0,05 |
| Тест з 6-хви- линною ходьбою | 270,71± 28,84 | 348,57± 51,43 p>0,05 | 265,00± 25,18 | 354,17± 23,27 p<0,05 | 274,29± 26,89 | 292,14± 24,10 p>0,05 |
| Індекс BODE | 6,43±0,43 | 3,40±0,65 p<0,05 | 5,50±0,71 | 3,50±0,51 p<0,05 | 5,86±0,87 | 3,14±0,63 p<0,05 |
| ІМТ, кг/м ² | 35,62± 1,85 | 32,09± 1,69 p>0,05 | 34,08± 1,35 | 31,31± 1,01 p>0,05 | 32,07± 0,57 | 29,31± 1,20 p<0,05 |
| % вмісту жиру в організмі | 29,83± 2,17 | 30,23± 3,84 p>0,05 | 33,48± 2,19 | 28,48± 2,50 p>0,05 | 29,30± 2,57 | 27,00± 1,96 p<0,05 |
| Рівень вісцераль ного жиру, % | 18,00± 2,09 | 14,00± 1,29 p>0,05 | 15,33± 1,08 | 13,33± 1,01 p>0,05 | 14,14± 1,08 | 13,43± 0,61 p>0,05 |

Примітка: p – достовірна різниця до та після лікування аторвастатином

При оцінці складу тіла за біоімпедансометрією встановлено, що ІМТ та відсоток жирової маси вірогідно знижувалися тільки за генотипу ТТ на 8,6% та на 7,8% відповідно, $p < 0,05$.

Варто зазначити, що при використанні аторвастатину у дозі 40 мг впродовж шести місяців лікування хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 спостерігалось вірогідне зростання в крові глюкози натще за генотипу СС на 18,1%, за СТ генотипу – на 12,2% та за ТТ генотипу – на 14,4%, $p < 0,05$. Рівень глюкози в крові через 2 години вірогідно зростав в динаміці лікування за генотипу ТТ на 16,9%, $p < 0,05$ (табл. 6.2).

При оцінці показників ліпідного спектру крові (табл. 6.2) в динаміці лікування 40 мг аторвастатину впродовж шести місяців лікування показав достовірне зниження рівня ЗХ у всіх групах хворих, проте найнижчі показники були серед хворих із ТТ генотипом (знижувався на 83,5%, $p < 0,05$). Рівень ХЛ ЛПНЩ та ХЛ ЛПДНЩ у сироватці крові вірогідно знижувався за генотипу СС на 25,9% та 67,5% відповідно ($p < 0,05$), за генотипу СТ – на 23,0% та 47,1% відповідно ($p < 0,05$), за генотипу ТТ – на 34,4% та 62,5% відповідно ($p < 0,05$). ХЛ ЛПВЩ в сироватці крові в динаміці лікування вірогідних змін не зазнавав. Тригліцероли сироватки крові в динаміці лікування знижувались за генотипу СС на 65,9% та за генотипу ТТ на 49,7%, $p < 0,05$.

При аналізі показників функціонального стану ендотелію (табл. 6.3) встановлено, що КЦЗЕ вірогідно знижувалась у всіх групах хворих незалежно від генотипу (СС – у 2,6 рази, СТ – у 2,4 рази та ТТ – в 1,8 рази, $p < 0,05$). Рівень нітратів/нітритів вірогідно зростав за генотипу СС на 34,8% та за генотипу СТ на 28,1%, водночас за генотипу ТТ спостерігалось зростання у 1,9 рази, $p < 0,05$. СРБ у сироватці крові в динаміці лікування 40 мг аторвастатину впродовж шести місяців значно знижувався у всіх групах хворих (за генотипу СС у 1,9 рази, за генотипу СТ у 2,0 рази та за генотипу ТТ у 1,9 рази, $p < 0,05$).

Таблиця 6.2 - Динаміка змін показників вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 при застосуванні 40 мг аторвастатину залежно від поліморфізму гена MDR1 (C3435T)

| Параметри | СС n=7 | | СТ n=12 | | ТТ n=7 | |
|----------------------------------------------------------|----------------|--------------------------|----------------|--------------------------|----------------|--------------------------|
| | до лікування | після лікування | до лікування | після лікування | до лікування | після лікування |
| Глюкоза натще, ммоль/л | 6,47± 0,87 | 7,9±1,25 p<0,05 | 7,15± 0,60 | 8,14± 0,78 p<0,05 | 7,54± 0,91 | 8,81±0,9 2 p<0,05 |
| Глюкоза через 2 години, ммоль/л | 8,86± 1,89 | 9,60± 1,80 p>0,05 | 8,52± 1,32 | 8,27± 1,53 p>0,05 | 10,36± 1,87 | 12,47± 2,09 p<0,05 |
| НьА _{1с} , % | 6,60± 0,73 | 7,20± 0,21 p>0,05 | 5,97± 0,41 | 5,71± 0,38 p>0,05 | 6,83± 0,52 | 8,47± 0,71 p<0,05 |
| Загальний холестерин, ммоль/л | 7,47± 0,49 | 4,91± 0,20 p<0,05 | 6,15± 0,44 | 4,89± 0,25 p<0,05 | 6,90± 0,41 | 3,76±0,3 5 p<0,05 |
| Тригліцероли, ммоль/л | 2,87± 0,36 | 1,73± 0,05 p<0,05 | 2,29± 0,25 | 1,80± 0,07 p>0,05 | 2,89± 0,29 | 1,93±0,2 4 p<0,05 |
| Холестерин ліпопротеїнів низької щільності, ммоль/л | 61,00± 2,61 | 48,42± 1,31 p<0,05 | 64,17± 5,43 | 52,17± 2,17 p<0,05 | 77,00± 4,56 | 57,29± 4,08 p<0,05 |
| Холестерин ліпопротеїнів високої щільності, ммоль/л | 0,99± 0,03 | 1,04± 0,07 p>0,05 | 1,11± 0,10 | 1,13± 0,07 p>0,05 | 0,88± 0,05 | 0,81±0,0 3 p>0,05 |
| Холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності, ммоль/л | 1,29± 0,16 | 0,77± 0,03 p<0,05 | 1,03± 0,11 | 0,70± 0,06 p<0,05 | 1,30± 0,13 | 0,80±0,0 7 p<0,05 |

Примітка: p – достовірна різниця до та після лікування аторвастатином відповідно, p<0,05.

Таблиця 6.3 - Динаміка змін показників функціонального стану ендотелію та СРБ у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 при застосуванні 40 мг аторвастатину залежно від поліморфізму гена MDR1 (C3435T)

| Параметри | СС n=7 | | СТ n=12 | | ТТ n=7 | |
|-------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------------|----------------|--------------------------|----------------|--------------------------|
| | до лікування | після лікування | до лікування | після лікування | до лікування | після лікування |
| Кількість циркулюючих злущених ендотеліоцитів, 10 ⁴ /л | 20,14± 1,75 | 7,71± 0,68 p<0,05 | 20,67± 1,54 | 8,75± 0,82 p<0,05 | 20,57±1, 74 | 11,14± 0,96 p<0,05 |
| Рівень нітратів/нітритів, мкмоль/л | 16,39± 1,78 | 25,13± 1,99 p<0,05 | 15,74± 1,34 | 21,90± 1,76 p<0,05 | 11,29± 1,88 | 20,97± 2,38 p<0,05 |
| С-реактивний білок | 8,00± 1,46 | 4,32± 0,94 p<0,05 | 7,41± 1,02 | 3,73± 0,56 p<0,05 | 8,09± 1,46 | 4,29± 0,81 p<0,05 |

Примітка: p – достовірна різниця до та після лікування аторвастатином

Отже, за результатами нашого дослідження встановлено, що при використанні 40 мг аторвастатину впродовж шести місяців лікування у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 спостерігалось покращення якості життя пацієнтів за САТ тестом за генотипу СС та СТ, зростання толерантності до фізичного навантаження за генотипу СТ та зниження інтегрального індексу BODE незалежно від генотипу.

Зниження ІМТ та % жирової маси спостерігалось за генотипу ТТ. Проте, дана терапія призводила до погіршення показників вуглеводного обміну (вірогідне зростання глюкози натще та через 2 години). Рівні ЗХ та ХЛ ЛПНЩ значно знижувались за ТТ генотипу. При даному генотипі рівень нітратів/нітритів значно зростав порівняно із СС та СТ генотипом. СРБ знижувався незалежно від генотипу.

При оцінці САТ-тесту в динаміці лікування 20 мг аторвастатину у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 встановлено, що вірогідне зниження загальної кількості балів було при наявності Т алелю (СТ – на 23,1% та ТТ у 1,9 рази, $p < 0,05$) (табл. 6.4).

Таблиця 6.4 - Динаміка змін показників САТ-тесту, тесту із 6-хвилинною ходьбою, індексу BODE, показників біоімпедансометрії у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 при застосуванні 20 мг аторвастатину залежно від поліморфізму гена MDR1 (C3435T)

| Параметри | СС n=6 | | СТ n=11 | | ТТ n=6 | |
|----------------------------|------------------|--------------------------------|------------------|--------------------------------|------------------|--------------------------------|
| | до лікування | після лікування | до лікування | після лікування | до лікування | після лікування |
| САТ, бали | 16,17± 4,40 | 11,67± 2,74 $p > 0,05$ | 17,45± 2,24 | 14,18± 2,14 $p < 0,05$ | 23,17±4,4 8 | 12,50±2, 93 $p < 0,05$ |
| Тест з 6-хвилинною ходьбою | 331,67± 39,45 | 356,67± 45,95 $p > 0,05$ | 287,27± 19,64 | 324,09± 20,01 $p < 0,05$ | 330,00± 69,67 | 360,00±6 6,97 $p < 0,05$ |
| Індекс BODE | 4,50± 0,76 | 3,67± 0,71 $p > 0,05$ | 4,91± 0,51 | 2,91± 0,44 $p < 0,05$ | 6,33± 1,33 | 4,00±0,8 7 $p < 0,05$ |
| ІМТ, кг/м ² | 34,43± 1,96 | 28,07± 1,11 $p < 0,05$ | 34,12± 0,95 | 29,62± 0,62 $p < 0,05$ | 34,28± 2,73 | 32,17±2, 14 $p < 0,05$ |
| % вмісту жиру в організмі | 28,38± 1,60 | 22,15± 1,16 $p < 0,05$ | 31,05±2, 45 | 29,77± 2,05 $p = 0,05$ | 31,42± 4,81 | 29,00±3, 66 $p < 0,05$ |
| Рівень вісцерального жиру | 16,50± 1,54 | 12,33± 0,67 $p > 0,05$ | 15,55±0, 95 | 14,00± 0,63 $p < 0,05$ | 16,50± 1,23 | 14,00±0, 68 $p < 0,05$ |

Примітка: p – достовірна різниця до та після лікування аторвастатином

Також у цій категорії хворих нами було встановлено вірогідне зростання відстані, пройденої хворими за шість хвилин – за генотипу СТ – на 11,4; та за генотипу ТТ – на 8,3%, $p < 0,05$. Інтегральний індекс BODE

вірогідно знижувався у хворих за генотипу СТ – на 68,7% та за генотипу ТТ – на 58,3% ($p < 0,05$). Аналіз показників біоімпедансометрії в динаміці лікування показав вірогідне зниження ІМТ за генотипу СС на 22,7%, за генотипу СТ на 15,2% та генотипу ТТ на 6,6%, $p < 0,05$. % жирової маси вірогідно знижувався за генотипу СС на 28,1% та за генотипу ТТ на 8,3%, $p < 0,05$. Рівень вісцерального жиру вірогідно знижувався за наявності алелю Т (СТ генотип – на 11,1% та ТТ генотип – на 17,9%, $p < 0,05$).

Слід зауважити, що при використанні 20 мг аторвастатину впродовж шести місяців у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 не спостерігалось достовірних змін з боку показників вуглеводного обміну (табл. 6.5).

Водночас нами встановлено вірогідне покращення показників ліпідного спектру крові (табл. 6.5). Зокрема, рівень ЗХ знижувався за СС генотипу у 1,6 рази, за генотипу СТ на 20,5% та за генотипу ТТ на 40,5%, $p < 0,05$. ХЛ ЛПНЩ та ХЛ ЛПДЩ сироватки крові вірогідно знижувалися в динаміці лікування у всіх групах хворих незалежно від генотипу (за СС генотипу на 63,2 та 59,2% відповідно, за СТ генотипу на 28,9 та 37,8% відповідно та за генотипу ТТ – на 38,8 та 36,0% відповідно ($p < 0,05$)).

ХЛ ЛПВЩ вірогідно зростав тільки за генотипу СС на 44,3%, $p < 0,05$. Тригліцероли сироватки крові в динаміці лікування 20 мг аторвастатину вірогідно знижувалися за генотипу СС в 1,6 рази, за генотипу СТ – в 1,4 рази та за генотипу ТТ – в 1,6 рази ($p < 0,05$).

Аналіз показників функціонального стану ендотелію (табл. 6.6) у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2, яким до комплексної терапії додавали 20 мг аторвастатину, показав значне вірогідне зниження КЦЗЕ в крові за генотипу СС – у 2,2 рази, за генотипу СТ – в 1,6 рази та за генотипу ТТ – в 1,4 рази ($p < 0,05$). Рівень нітратів/нітритів у крові в динаміці лікування вірогідно зростав при наявності Т алелю (за генотипу СТ – в 1,8 рази та за генотипу ТТ – в 1,6 рази, $p < 0,05$). У цій групі хворих також спостерігалось значне вірогідне зниження рівня СРБ у сироватці крові (за СТ генотипу – у 2,2 рази та за генотипу ТТ – у 2,5 рази, $p < 0,05$).

Таблиця 6.5 - Динаміка змін показників вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 при застосуванні 20 мг аторвастатину залежно від поліморфізму гена MDR1 (C3435T)

| Параметри | СС n=6 | | СТ n=11 | | ТТ n=6 | |
|----------------------------------------------------------|----------------|--------------------------|----------------|--------------------------|----------------|--------------------------|
| | до лікування | після лікування | до лікування | після лікування | до лікування | після лікування |
| Глюкоза натще, ммоль/л | 6,98± 1,14 | 6,45± 0,57 p>0,05 | 7,76± 0,71 | 7,05± 0,62 p>0,05 | 8,14± 0,83 | 6,92± 0,57 p>0,05 |
| Глюкоза через 2 години, ммоль/л | 9,10± 1,98 | 5,42± 0,21 p>0,05 | 8,66± 1,36 | 8,48± 1,21 p>0,05 | 9,08± 2,08 | 8,62± 1,68 p>0,05 |
| HbA _{1c} , % | 7,20± 1,14 | 6,23± 1,02 p>0,05 | 6,07± 0,59 | 6,47± 0,47 p>0,05 | 5,08± 0,57 | 5,45± 0,37 p>0,05 |
| Загальний холестерол, ммоль/л | 7,28± 0,52 | 4,63± 0,15 p<0,05 | 6,23± 0,18 | 5,17± 0,16 p<0,05 | 6,77± 0,48 | 4,82± 0,20 p<0,05 |
| Тригліцероли, ммоль/л | 2,68± 0,25 | 1,68± 0,19 p<0,05 | 2,51± 0,14 | 1,81± 0,07 p<0,05 | 2,60± 0,20 | 1,62± 0,26 p<0,05 |
| Холестерин ліпопротеїнів низької щільності, ммоль/л | 78,33± 4,67 | 48,00± 1,61 p<0,05 | 75,91± 3,25 | 58,91± 2,09 p<0,05 | 83,50± 5,52 | 60,17± 2,94 p<0,05 |
| Холестерин ліпопротеїнів високої щільності, ммоль/л | 0,93± 0,07 | 1,67± 0,08 p<0,05 | 0,95± 0,03 | 0,97± 0,04 p>0,05 | 0,87± 0,06 | 0,85± 0,07 p>0,05 |
| Холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності, ммоль/л | 1,21± 0,11 | 0,76± 0,09 p<0,05 | 1,13± 0,06 | 0,82± 0,03 p<0,05 | 1,17± 0,09 | 0,86± 0,08 p<0,05 |

Примітка: p – достовірна різниця до та після лікування аторвастатином

Таблиця 6.6 - Динаміка змін показників функціонального стану ендотелію та СРБ у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 при застосуванні 20 мг аторвастатину залежно від поліморфізму гена MDR1 (C3435T)

| Параметри | СС n=6 | | СТ n=11 | | ТТ n=6 | |
|-------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------------|----------------|--------------------------|----------------|--------------------------|
| | до лікування | після лікування | до лікування | після лікування | до лікування | після лікування |
| Кількість циркулюючих злущених ендотеліоцитів, 10 ⁴ /л | 18,17± 1,28 | 8,17± 0,60 p<0,05 | 18,27± 1,62 | 11,73± 1,28 p<0,05 | 15,20± 1,43 | 10,80± 1,69 p<0,05 |
| Рівень нітратів/нітритів, мкмоль/л | 18,00± 1,55 | 21,48± 2,20 p>0,05 | 12,47± 1,25 | 22,62± 1,48 p<0,05 | 13,07± 1,33 | 21,42± 1,92 p<0,05 |
| С-реактивний білок | 8,00± 1,26 | 5,68± 1,53 p>0,05 | 8,09± 1,17 | 3,65± 0,69 p<0,05 | 9,60± 1,47 | 3,80± 1,11 p<0,05 |

Примітка: p – достовірна різниця до та після лікування аторвастатином

Використання у лікуванні хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 аторвастатину у дозі 20 мг призводить до покращення перебігу ХОЗЛ, поєднаного із ЦД типу 2, особливо за наявності алелю Т (зниження кількості балів за САТ тестом, зростання толерантності до фізичного навантаження, зниження інтегрального індексу BODE), покращення ліпідного спектру крові та функціонального стану ендотелію за відсутності впливу на вуглеводний обмін (показники достовірно не змінювались наприкінці лікування).

Резюме. Використання 40 мг аторвастатину впродовж шести місяців лікування у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 призводить до покращення якості життя пацієнтів за САТ тестом при генотипах СТ та ТТ, зростання толерантності до фізичного навантаження при генотипі СТ та зниження інтегрального індексу BODE незалежно від генотипу. Зниження ІМТ та % жирової маси спостерігалось за генотипу ТТ. Водночас використання аторвастатину у дозі 40 мг призводило до погіршення показників вуглеводного обміну (вірогідне зростання глюкози натще та через

2 години). Вміст ЗХ та ХЛ ЛПНЩ істотніше знижувались за ТТ генотипу. При даному генотипі рівень нітратів/нітритів значно зростає порівняно із СС та СТ генотипом. СРБ знижувався незалежно від генотипу.

Використання у лікуванні хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 аторвастатину у дозі 20 мг призводить до покращення перебігу ХОЗЛ, поєднаного із ЦД типу 2, особливо за наявності алелі Т (зниження кількості балів за САТ тестом, зростання толерантності до фізичного навантаження, зниження інтегрального індексу BODE), покращення ліпідного спектру крові та функціонального стану ендотелію за відсутності впливу на вуглеводний обмін (показники достовірно не змінювались наприкінці лікування).

Матеріали, викладені в даному розділі, опубліковані в науковій праці автора [122].

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Відомо, що ХОЗЛ асоціюється із розвитком системних та коморбідних станів, зокрема ішемічної хвороби серця, ЦД типу 2 [59, 94, 98, 181, 277, 306], остеопорозу, депресії та інших захворювань [169, 175, 224, 261]. Це пов'язано із спільними факторами ризику, а саме з курінням, старінням населення та малорухомим способом життя [244, 261, 278].

Згідно з базою даних, яка отримана при обстеженні більше ніж 900 тисяч пацієнтів, встановлено, що при ХОЗЛ ризик розвитку ЦД типу 2 є вищим (10,5% у загальній популяції на противагу 18,7% у хворих із ХОЗЛ) [162, 202]. Проведені дослідження та мета-аналіз бази даних пояснює можливі механізми взаємозв'язку ХОЗЛ та ЦД типу 2, проте залишаються відкритими питання діагностики та лікування за поєданого перебігу даних патологій [163, 199, 200, 202, 224, 244]. З іншого боку, у дослідженні Chelsey George та I-Lin Hsu показано зростання ризику розвитку ХОЗЛ у хворих з діабетом, у тому числі ЦД типу 2 [186, 202] та наявність обструкції на рівні центральних бронхів при проведенні спірометрії [190].

Отже, одним із завдань дисертаційного дослідження було вивчення клінічних особливостей, показників ФЗД, біоімпедансного аналізу, толерантності хворих до фізичного навантаження, якості життя пацієнтів, інтегрального індексу BODE та показників системного запалення, функціонального стану ендотелію, ліпідного та вуглеводного обмінів у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2.

В обстеженні брало участь 102 пацієнти на ХОЗЛ з та без супутнього ЦД типу 2. Хворі були розділені на дві групи: основна (хворі на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 (49 пацієнтів) та контрольна (хворі на ХОЗЛ (53 пацієнти). Для порівняння обстежували 40 практично здорових осіб (контроль).

Вираженість клінічних симптомів ХОЗЛ (задишка, кашель, мокротиння)

проводили за результатами шкал BCSS та симптомів ХОЗЛ за P.L. Raggiaro (задишка, кашель, продукція мокротиння та її колір).

Зазначається, що оцінка симптомів за шкалою P.L. Raggiaro у хворих на ХОЗЛ демонструє відповідну візуалізацію клінічного перебігу хвороби, для якої характерною є висока частота виявлення гнійного мокротиння та вираженої задишки [27, 127].

У нашому дослідженні згідно з бальною шкалою BCSS та шкалою симптомів P.L. Raggiaro встановлено, що у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 захворювання перебігає з більш вираженою клінічною симптоматикою, що проявлялось значною задишкою та кашлем з гіршою продукцією мокротиння та її характером (частіше гнійного), безсонням вночі, загальною слабкістю, підвищенням температури тіла порівняно із хворими на ХОЗЛ без діабету.

Встановлено, що за поєданого перебігу ХОЗЛ із ЦД типу 2 згідно із шкалою симптомів P.L. Raggiaro кашель був більш виражений, ніж у групі порівняння, проте характер харкотиння не мав різниці між групами пацієнтів з та без ЦД типу 2 [97].

При обстеженні пацієнтів із ХОЗЛ пилової етіології із супутнім ЦД типу 2 показано, що для цього контингенту хворих характерним є більш виражений кашель та частіше гнійний характер мокротиння за шкалою симптомів P.L. Raggiaro [41].

В іншому дослідженні, де під спостереженням перебували хворі на ХОЗЛ із МС залежно від етнічної приналежності, валідизований опитувальник респіраторних симптомів за шкалою симптомів P.L. Raggiaro допоміг об'єктивно оцінити клінічні симптоми ХОЗЛ [10].

Відомо, що останнім часом виділяють фенотип ХОЗЛ із частими загостреннями [103], а також активно вивчається вплив супутньої патології, зокрема ЦД типу 2, на частоту загострення ХОЗЛ [310]. Показано, що у групі пацієнтів на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 порівняно із контрольною групою пацієнтів із ХОЗЛ спостерігаються більш часті загострення за рік.

Загострення три і більше разів відмічено в основній групі у 39,2% випадків порівняно із контролем (у 12,0% випадків) [97].

У нашому дослідженні встановлено, що у групі хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 відмічалась вища частота загострень за рік (на 33,3%, $p < 0,05$), число викликів швидкої допомоги з приводу загострення хвороби (в 2,4 рази) та госпіталізації у стаціонар за рік (у 1,6 рази), тривалість стаціонарного лікування.

Burt M.J. et al. встановили, що у хворих із загостренням ХОЗЛ під час госпіталізації в стаціонар спостерігається підвищення глюкози в крові, що може бути пов'язано із стресом та прийомом ГКС і це є фактором подовження перебування хворих у стаціонарі [156].

При дослідженні показників функції зовнішнього дихання встановлено, що у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 спостерігались нижчі показники спірометрії, які характеризують бронхіальну прохідність, зокрема $ОФВ_1$, $ПОШ_{вид}$, $МОШ_{25}$, $МОШ_{50}$ та $МОШ_{75}$, $СОШ_{25-75}$ та співвідношення $ОФВ_1/ФЖЄЛ$.

Отримані нами результати підтверджуються проведеними дослідженнями функції зовнішнього дихання у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 [138, 239, 279]. Так, рядом авторів із Гарвардського університету, за підтримки Національного інституту здоров'я, показано достовірно нижчі показники спірометрії та толерантності до фізичного навантаження у хворих із ЦД типу 2 та за поєднаного його перебігу із ХОЗЛ [138]. У дослідженні, яке включало пацієнтів з ЦД типу 2 та при поєднанні із захворюваннями органів дихання латиноамериканського та іспанського походження продемонстровано зниження легеневої функції [219].

В інших дослідженнях продемонстровано також зниження легеневої функції у хворих на ЦД типу 2 [138, 196, 202, 217, 221, 275, 279, 317]. Так, у роботі японських вчених TOPICS 9 показано зниження показників функції легень при хронічній гіперглікемії [196]. При обстеженні чоловіків корейської приналежності виявили, що зниження функції легень суттєво

асоціюється із розвитком ЦД типу 2 [221]. У роботі Arana A. доведено, що ЦД типу 2 незалежно асоційований із зниженням функції легень. У цьому дослідженні продемонстровано знижені показники ФЖЄЛ, ОФВ₁, ПОШ_{вид} у хворих на ЦД типу 2 порівняно з контролем, проте співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ було, навпаки, достовірно вищим. Цей факт пояснюється тим, що у хворих на ЦД типу 2 зниження функції легень пов'язано саме із рестриктивними порушеннями [138].

За результатами нашого дослідження статичні показники та повільна ЖЄЛ за поєднаного перебігу ХОЗЛ та ЦД типу 2 були нижчими ніж у хворих на ХОЗЛ.

У 5-річному дослідженні, яке включало 7524 пацієнтів із ЦД типу 2, продемонстровано зниження легеневої функції, а саме розвиток рестриктивних змін в легенях [292].

МВЛ теж була у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 нижче, ніж у групі хворих на ХОЗЛ. У дослідженні Leonello Fusco et al. показано, що у хворих на ЦД типу 2 спостерігалось зниження МВЛ [185].

Механізми, які лежать в основі розвитку рестриктивних змін в легенях при ЦД типу 2, до кінця не з'ясовані. Науковці запропонували декілька можливих пояснень, а саме глюкозування стінок грудної клітки та бронхіального дерева та підсилене утворення перехресних зв'язків між поліпептидами колагену в сполучній тканині легень, що призводить до зниження ФЖЄЛ [138]. Також рестриктивні зміни пов'язують з діабетичною мікроангіопатією, що призводить до потовщення альвеолярного епітелію, базальної пластинки легеневих капілярів, централобулярної емфіземи та легеневої мікроангіопатії [138, 163].

Останніми десятиліттями активно вивчається склад тіла при різних захворюваннях, в тому числі при ХОЗЛ [305]. Доведено, що для хворих на ХОЗЛ важливим є розрахунок ІМТ та м'язової маси, оскільки зниження ІМТ нижче 21 та м'язової маси є предиктором смертності пацієнтів [282]. З іншого боку, описаний «парадокс ожиріння» – зростання виживаємості

хворих із збільшенням ІМТ [293]. У дослідженні Jenkins D.A. et al. зазначається, що для хворих із ЦД типу 2 характерним є також “парадокс ожиріння”, яке важко модифікується статусом куріння. Вони показали, що в осіб чоловічої статі, які мають ЦД типу 2 і ожиріння, нижчий ризик смерті, ніж у пацієнтів із нормальним ІМТ [210]. Проте, механізми протективного ефекту надмірної маси тіла досі достатньо не вивчені і є дискусійними. Одним із можливих механізмів може бути підвищення саме м’язової маси [86]. Тому, одним із завдань дисертаційного дослідження було вивчення складу тіла за допомогою біоімпедансометрії у хворих за поєданого перебігу ХОЗЛ та ЦД типу 2.

Показники біоімпедансного аналізу у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 достовірно перевищували відповідні показники у хворих на ХОЗЛ, зокрема спостерігалися вищі ІМТ, % жирової маси, вісцерального жиру, кісткової маси, м’язової маси та метаболічний вік.

При вивченні складу тіла деякими авторами продемонстровано, що у хворих на ХОЗЛ із ожирінням спостерігалось зростання відсотка жирової маси, вісцерального жиру, метаболічного віку та м’язової маси [86].

Проведені дослідження щодо толерантності хворих до фізичного навантаження показали зменшення проходження відстані за шість хвилин хворими за поєданого перебігу ХОЗЛ та ЦД типу 2 [41, 138, 245].

В інших дослідженнях також показано, що за поєданого перебігу ХОЗЛ із МС, до яких входили пацієнти із ожирінням та ЦД типу 2, спостерігалось зниження толерантності до фізичного навантаження за тестом із 6-хвилинною ходьбою [86].

За результатами нашого дослідження толерантність до фізичного навантаження за тестом із 6-хвилинною ходьбою достовірно була нижчою за поєданого перебігу ХОЗЛ та ЦД типу 2.

При вивченні впливу ХОЗЛ на якість життя пацієнтів за САТ-тестом встановлено, що різниці між групою хворих з та без супутнього діабету не спостерігалось, тобто пацієнти суб’єктивно однаково сприймали основне

захворювання.

Проте, при вивченні інтегрального індексу BODE, за яким можна оцінити тяжкість перебігу ХОЗЛ та його прогноз (оскільки багатьма дослідженнями доведено, що даний показник є більш інформативним, ніж кожний параметр окремо), встановили, що хворі на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 набирали більшу кількість балів, ніж пацієнти із ХОЗЛ.

У дослідженні Wells С.Е. et al. вивчали такі показники як САТ-тест та індекс BODE у хворих на ХОЗЛ із інсулінорезистентністю та їхню залежність від слабкості скелетних м'язів [311].

Отже, можна припустити, що поєднання ХОЗЛ та ЦД типу 2 призводить до погіршення клінічних даних, зростання частоти загострень та тривалості госпіталізацій пацієнтів, зниженню показників ФЗД, змін у складі тіла, зниження толерантності до фізичного навантаження та впливу на тяжкість та прогноз ХОЗЛ.

Відомо, що мокротиння є важливим діагностичним матеріалом для оцінки запалення дихальних шляхів, але дані щодо рівня нейтрофілів є неоднозначні [5]. Також встановлено, що для деяких хворих на ХОЗЛ є характерним зростання еозинофілів у мокротинні [5]. Отже, ми вирішили дослідити рівень лейкоцитів та еозинофілів в крові та мокротинні за поєданого перебігу ХОЗЛ із ЦД типу 2. Встановлено, що у даного контингенту хворих спостерігався вищий рівень лейкоцитів у крові та в мокротинні за нижчого рівня еозинофілів порівняно із контрольною групою хворих. У дослідженні Vujić T. et al. встановлено вищий рівень лейкоцитів крові у хворих на ХОЗЛ, поєданий із МС, серед яких переважали хворі на ЦД типу 2 [307].

Останніми роками вивчалась роль адипокінів у патогенезі серцево-судинних захворювань, МС, ЦД типу 2 та при захворюваннях органів дихання, зокрема при ХОЗЛ [247]. Доведено, що при ХОЗЛ із ожирінням спостерігається дисбаланс адипокінів [91]. При ЦД типу 2 також вивчали їхню роль у розвитку та прогресуванні хвороби [272]. Описано, що лептин –

нейрогормональний медіатор, є продуктом гена ожиріння. При ожирінні виникає компенсаторна резистентність гіпоталамуса до центральної дії лептину, що призводить до гіперлептинемії [104]. Доведено, що при ХОЗЛ, МС та ожирінні спостерігається зростання рівня лептину у сироватці крові [91, 247]. За результатами нашого дослідження встановлено вищий рівень лептину за поєданого перебігу ХОЗЛ та ЦД типу 2.

Резистин належить до багатих на цистеїн білків, які виробляються адипоцитами та макрофагами і є антагоністом інсуліну, тобто пригнічує інсулін-опосередковане захоплення глюкози тканинами-мішенями. Підвищений рівень резистину розглядається як прогностичний маркер ожиріння, інсулінорезистентності та ЦД типу 2 [104]. У нашій роботі рівень резистину був вірогідно вищим у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 порівняно із хворими на ХОЗЛ.

Адипонектин бере участь у регуляції енергетичного гомеостазу організму. Рівень адипонектину позитивно корелює із чутливістю до інсуліну. Низький його рівень пов'язаний із розвитком інсулінорезистентності [104]. Нами встановлений нижчий рівень у сироватці крові адипонектину у хворих основної групи, ніж у пацієнтів на ХОЗЛ. У дослідженні Minas M. et al. також виявлений знижений рівень адипонектину в сироватці крові при поєднанні ХОЗЛ із МС [247].

Багатьма дослідженнями підтверджений факт ролі системного запалення в патогенезі ХОЗЛ [90, 307]. Показано, що при ХОЗЛ спостерігається зростання рівня прозапальних цитокінів та СРБ у сироватці крові [45, 70, 90, 95]. Доведено, що рівень СРБ є маркером подальших загострень [60]. Для хворих із ЦД типу 2 також характерним є розвиток системного запалення та ендотеліальної дисфункції, що підтверджується зростанням в крові рівня СРБ [276, 279, 299, 317], прозапальних цитокінів (ФНПа, ІЛ-6 та інш.), та молекул адгезії в крові, що є причиною розвитку судинних ускладнень [178, 272]. У роботі Klein O.L. виявлено, що за поєданого перебігу ЦД типу 2 із захворюваннями органів дихання, зокрема

ХОЗЛ, спостерігається вищий рівень СРБ [219]. В іншому дослідженні показано, що за поєданого перебігу ХОЗЛ та МС маркери системного запалення є вищими, ніж при ХОЗЛ [307]. У дослідженні Бичкової Н.Г. встановлено, що у хворих на ХОЗЛ із МС рівень ФНПа був достовірно вищим, ніж у контролі [7]. В іншому дослідженні показаний високий його рівень за поєданого перебігу ХОЗЛ та ЦД типу 2 [41].

За результатами нашого спостереження встановлено, що за поєданого перебігу ХОЗЛ та ЦД типу 2 характерним є високий рівень ФНПа, ТФРβ₁ та С-реактивного білка у сироватці крові.

Встановлено, що однією із патогенетичних ланок розвитку та прогресування ХОЗЛ є наявність ендотеліальної дисфункції [47, 48, 49, 62, 89]. У даного контингенту хворих спостерігається дисбаланс вазоконстрикторів та вазодилаторів [101, 102].

Причиною розвитку ЕД при ХОЗЛ можливо є хронічна гіпоксія, старіння, оксидативний стрес, системне запалення, дисбаланс адипокінів та дисліпідемія, а тригерним фактором є тютюнопаління [47-49]. Проте, і сьогодні продовжується пошук механізмів ЕД та можливостей її корекції. З іншого боку, у хворих на ЦД типу 2 також спостерігається ЕД, причинами якої є оксидативний стрес, запалення та дисліпідемія [212, 257]. Отже, можна передбачати, що за поєданого перебігу ХОЗЛ та ЦД типу 2 будуть спостерігатися суттєві зміни у функціональному стані ендотелію. За результатами нашої роботи, у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 спостерігався високий рівень у сироватці крові ЕТ-1, молекул міжклітинної адгезії sVCAM-1, КЦЗЕ при низькому рівні нітритів/нітратів.

У дослідженні Распутінової Л.В. встановлено високий рівень ЕТ-1 та низький рівень нітратів/нітритів у хворих на ХОЗЛ [79]. В іншому дослідженні показано високий рівень ЕТ-1 у хворих на ЦД типу 2 [73]. У нашій роботі встановлено, що у хворих на ХОЗЛ за поєданого його перебігу із ЦД типу 2 спостерігається високий рівень ЕТ-1 та низький вміст нітритів/нітратів у сироватці крові.

Одним із механізмів зростання рівня ET-1 при бронхолегеневій патології є гіпоксія, яка індукує експресію гена ендотеліну і спричиняє ендотелійзалежну вазоконстрикцію [101, 102].

У нашій роботі показано зростання рівня молекули міжклітинної адгезії sVCAM-1 як у групі хворих на ХОЗЛ, так і при поєднанні із ЦД типу 2. В останній групі рівень sVCAM-1 був достовірно вищим, ніж у контрольній групі хворих. Так, у дослідженні Odegaard A.O. et al. показано, що для хворих на ЦД типу 2 характерним є розвиток ендотеліальної дисфункції, зокрема зростання рівня молекул міжклітинної адгезії [257].

Відомо, що КЦЗЕ характеризує ступінь пошкодження судинної стінки, рівень десквамації ендотелію і є загально визнаним морфологічним маркером пошкодження ендотелію, показником балансу між загибеллю клітин та їх регенерацією [18, 19]. Багато робіт продемонструвало високий рівень КЦЗЕ в крові при розвитку дисфункції ендотелію, яка є однією з патогенетичних ланок розвитку та прогресування захворювань органів дихання, ССЗ, цукрового діабету та ін. [25, 101, 102, 130]. Показано, що у хворих на ХОЗЛ та за поєданого його перебігу із МС, ожирінням та ЦД типу 2 зростає рівень КЦЗЕ в крові [89]. Результати нашого дослідження демонструють також підвищений рівень КЦЗЕ у хворих на ХОЗЛ із ЦД типу 2.

При аналізі показників вуглеводного та ліпідного обмінів нами встановлено, що для хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 характерним є підвищений рівень глюкози натще та через 2 години, глікозильованого гемоглобіну, ІРІ та НОМА-ІР. У дослідженні Koskela H.O. et al. показано, що у 79% госпіталізованих хворих з приводу загострення ХОЗЛ спостерігається гіперглікемія, пов'язана із препаратами, курінням та метаболічними змінами [220]. Науковцями передбачається декілька механізмів підвищення глюкози в крові у хворих на ХОЗЛ, зокрема внаслідок прийому ГКС та β -агоністів, гіпоксії, ацидозу, стресу, та повідомляється про ризик подовження перебування в стаціонарі та смерті пацієнтів [200, 296]. Проте, у дослідженні Nabib G. et al. продемонстровано,

що ГКС під час загострення ХОЗЛ не призводили до підвищення глікозильованого гемоглобіну в крові [191]. Можна припустити, що прийом ГКС не впливає на компенсацію діабету. Тому, можливо, існують інші причини та механізми, які призводять до підвищення глюкози та глікозильованого гемоглобіну в крові, зокрема розвиток системного запалення. З іншого боку, побічними ефектами гіперглікемії є вплив на оксидативний стрес, запалення, імунну систему, ендотелій [200]. Цікавим фактом виявились отримані результати дослідження Kasirye Y. et al., які, навпаки, показали, що саме низький рівень глюкози, а не його підвищення, виявляє побічні ефекти на перебіг ХОЗЛ, а саме на тривалість госпіталізації та ускладнення [214].

У дослідженні Мартиненко А.В. показано, що у хворих на ЦД типу 2 спостерігається атерогенна дисліпідемія [56]. Інші дослідження демонструють розвиток дисліпідемії та можливі шляхи корекції у хворих із ЦД типу 2 [56, 313]. При обстеженні 30 хворих на ЦД типу 2 встановлено зниження ХЛ ЛПВЩ, зростання рівня ЗХ, ТГ, ХС ЛПНЩ [212]. За даними одного із авторів, у хворих на ЦД типу 2 діагностується діабетична дисліпідемія, ключову роль у розвитку якої відіграє інсулінорезистентність [76]. Доведено також, що у хворих на ХОЗЛ часто спостерігається дисліпідемія [88]. Вивчалися показники ліпідного обміну при коморбідних станах, зокрема при захворюваннях органів дихання та ожирінні, та обговорювалися шляхи корекції [92, 317]. У нашій роботі показано, що у хворих за поєданого перебігу ХОЗЛ і ЦД типу 2 спостерігається виражена дисліпідемія, що проявлялось у високому рівні ЗХ, ХЛ ЛПНЩ, ХЛ ЛПДНЩ, ТГ, ІА, проте рівень ХЛ ЛПВЩ виявився низьким.

Відомо, що ХОЗЛ – це мультифакторіальна хвороба [267], яка характеризується ген-генною взаємодією [291], а також впливом навколишнього середовища [284], проте ще не до кінця вивчені всі механізми розвитку та прогресування даної патології. Вивчається роль поліморфізму гена MDR1 (C3435T) у розвитку та прогресуванні ХОЗЛ [281,

300, 320], хоча результати є протилежними. Відомо, що ген множинної лікарської стійкості (MDR1) локалізований у хромосомі 7q21 та продукти цього гена (протеїн-1 множинної лікарської стійкості та білок легень, що пов'язаний із резистентністю) діють як антиоксиданти та є захисниками легеневої тканини проти оксидативного стресу та токсичних компонентів, які виділяються при курінні цигарок [198].

Увагу вчених даний поліморфізм гена привернув у дослідженні ЦД типу 2 [274], хоча отримані результати є поодинокими і неоднозначними, проте можуть бути використані у фармакогенетиці при порушеннях ліпідного та вуглеводного обмінів.

Тому, метою дисертаційного дослідження стало вивчення генотипів поліморфізму гена MDR1 (C3435T) та взаємозв'язок його із клінічними, інструментальними та лабораторними показниками при поєднанні ХОЗЛ із ЦД типу 2.

У дослідження були включені 102 пацієнти із ХОЗЛ, яких розділили на дві групи: 53 пацієнти із ХОЗЛ (II група) та 49 хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 (I група). Контрольну групу становили 40 практично здорових осіб.

Деякими науковцями доведено роль поліморфізму гена MDR1 (C3435T) у розвитку і прогресуванні ХОЗЛ [281]. Так, у роботі турецьких науковців показано асоціацію розвитку дисфункції правого шлуночка та оксидативного стресу із Т алелем у хворих на ХОЗЛ [300, 320]. Вивчається також роль даного поліморфізму гена у розвитку ЦД типу 2 [274]. Так, турецькими вченими вперше вивчено взаємозв'язок між поліморфізмом гена MDR1 (C3435T) та ЦД типу 2, а також із впливом на рівень ліпідів у крові. Ними показано, що за даного поліморфізму гена не виявлено асоціацію алелі Т із розвитком хвороби і залежності рівня ліпідів від генотипу. Хоча вони і не знайшли прямої сильної кореляції між рівнем ліпідів у хворих на діабет та поліморфізмом гена MDR1 (C3435T), проте вказують, що, можливо, це пов'язано із комплексом ефектів даного поліморфізму та використанням

ліків, які хворі приймають регулярно [320]. Результати нашого дослідження показали відсутність достовірної різниці між генотипами контрольної групи здорових осіб, хворих на ХОЗЛ і за коморбідного його перебігу із ЦД типу 2.

Нами встановлено, що всі досліджувані показники біоімпедансометрії різнилися між групами пацієнтів незалежно від генотипу досліджуваного нами поліморфізму гена, проте, слід зазначити, що м'язова маса за наявності у пацієнтів ТТ генотипу не виявляла різниці між групою хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 та пацієнтів із ХОЗЛ. Порушення бронхіальної прохідності (за показником $ОФВ_1$) також не залежало від генотипу у пацієнтів двох груп. Вплив ХОЗЛ на якість життя пацієнтів за САТ-тестом був однаковий у двох групах пацієнтів (різниці між групами хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 та пацієнтами із ХОЗЛ не було), однак за поєданого перебігу ХОЗЛ та ЦД типу 2 встановлена достовірна різниця між генотипами, а саме вища загальна кількість балів за ТТ генотипу гена MDR1 (C3435T).

У роботі показано, що за СТ генотипу досліджуваного гена хворі на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 проходили меншу відстань за шість хвилин, ніж хворі на ХОЗЛ. Остання група також, за інтегральним індексом BODE, мала гірший прогноз та тяжкість перебігу хвороби.

Хворі на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 мали відповідно гірші показники вуглеводного та ліпідного обмінів, але, варто зазначити, що за генотипу ТТ гена MDR1 (C3435T) у даній категорії хворих спостерігався достовірно вищий рівень глюкози натще, загального холестеролу та ХЛ ЛПНЩ.

Індійські вчені також вивчали взаємозв'язок даного поліморфізму гена із вуглеводним та ліпідним обмінами у хворих на діабет та отримані ними дані підтвердили попередні результати [274].

При дослідженні адипокінів у сироватці крові залежно від поліморфного варіанту гена MDR1 (C3435T) встановлено, що рівень лептину у сироватці крові був достовірно вищим у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 незалежно від генотипу досліджуваного нами поліморфізму гена,

проте за наявності генотипу ТТ різниця була найвищою. У даній групі пацієнтів рівень резистину достовірно не відрізнявся від хворих на ХОЗЛ. Рівень адипонектину різнився між двома групами пацієнтів за генотипу СТ та ТТ.

Рівень ФНПа у сироватці крові був достовірно вищий у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 незалежно від генотипу гена MDR1 (С3435Т). Вміст ТФРβ₁ при розподілі на генотипи за досліджуванним нами поліморфізмом гена не мав різниці між групами пацієнтів. СРБ достовірно був вищим у хворих I групи порівняно із групою хворих на ХОЗЛ за генотипу СС.

Аналіз показників функціонального стану ендотелію показав, що КЦЗЕ достовірно була вищою у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 незалежно від генотипу. Рівень нітритів/нітратів мав різницю між двома групами пацієнтів за генотипу СТ та ТТ, але, варто також зазначити, що спостерігався достовірно нижчий його рівень за генотипу ТТ порівняно із СС генотипом (в 1,4 рази). Рівень ET-1 достовірно був вищим у хворих I групи, ніж у II незалежно від генотипу. Вміст молекул міжклітинної адгезії sVCAM-1 виявився достовірно вищим у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 за генотипу СС та СТ. За ТТ генотипу достовірної різниці не спостерігалось.

Відомо, що ХОЗЛ асоціюється з хронічним системним запаленням низької градації та коморбідністю [168, 187, 249]. Сьогодні хоча і досягнуті успіхи у лікуванні ХОЗЛ, проте, окрім впливу на бронхіальну прохідність, не вказується ефективність використання засобів із протизапальною дією. Встановлено, що статини, окрім безпосереднього впливу на ліпідний обмін, володіють плеїотропними властивостями, зокрема протизапальними, антиоксидантними, впливом на функцію ендотелію [40, 309]. Проведені чисельні дослідження, а також мета-аналізи показали ефективність їх застосування щодо впливу на кардіоваскулярну смертність, а також зниження частоти загострення і смертності серед пацієнтів на ХОЗЛ [252, 309]. Деякі дослідження демонструють також покращання функції легень,

толерантності до фізичного навантаження, зниження показників запалення та задишки при використанні у лікуванні хворих на ХОЗЛ [321]. Інші, навпаки, показують відсутність впливу статинів на частоту і тяжкість загострення [171, 321]. Досі до кінця не вивчена роль статинів у патогенезі ХОЗЛ, особливо за коморбідного його перебігу із серцево-судинною патологією та цукровим діабетом типу 2. З іншого боку, існують різні погляди на застосування статинів при ЦД типу 2. Деякі автори зазначають, що, незважаючи на суперечливі дані щодо негативного впливу статинів на метаболізм у хворих із ЦД типу 2, відзначаються незаперечливі переваги застосування аторвастатину у дозі 20 мг або розувастатину у дозі 10 мг у даного контингенту хворих [253].

Отже, метою роботи було вивчити ефективність застосування аторвастатину у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2.

Хворих розділили на дві групи – основна та контрольна. Хворим на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 основної групи (49 хворих) призначали аторвастатин у дозі 20-40 мг 1 раз на добу. Контрольна група (15 пацієнтів на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2) отримувала базисне лікування без аторвастатину. Оцінку ефективності терапії проводили через шість місяців лікування із використанням наступних методів діагностики: клінічні дані (САТ-тест, шкала BCSS та шкала симптомів ХОЗЛ за P.L. Raggiaro (задишка, кашель, продукція мокротиння та її колір), кількість загострень за рік, число викликів швидкої медичної допомоги, кількість госпіталізацій за рік, показники біоімпедансометрії, спірометрії, тест із шестихвилинною ходьбою, шкала задишки mMRC, індекс BODE, показники вуглеводного та ліпідного обмінів, адипокіни, ФНПа, ТФРβ₁, СРБ, показники функціонального стану ендотелію (ЕТ-1, КЦЗЕ, рівень нітритів/нітратів).

Встановлено, що у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2, які отримували аторвастатин, клінічна симптоматика перебігу ХОЗЛ покращувалась виразніше ніж у пацієнтів контрольної групи. Кашель, задишка та продукція мокротиння за шкалою BCSS значно зменшувались

наприкінці лікування. За шкалою симптомів P.L. Raggiago кашель, задишка, продукція мокротиння та її характер також значно покращувались під впливом аторвастатину. Варто відзначити, що використання у комплексному лікуванні аторвастатину у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 призводило до зниження частоти загострень за рік, числа викликів швидкої медичної допомоги та кількості госпіталізації у стаціонар за рік.

Результати нашого дослідження показали, що при використанні у комплексному лікуванні аторвастатину впродовж шести місяців у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 спостерігається покращення складу тіла пацієнтів за даними біоімпедансометрії, зокрема зниження % жирової маси, рівня вісцерального жиру, ІМТ та тенденція до покращення м'язової маси.

В літературі трапляються неоднозначні результати щодо впливу статинів на функцію зовнішнього дихання у хворих на ХОЗЛ. Деякими дослідниками відзначений позитивний вплив статинів на спірометричні показники [252], в інших достовірних змін не було [142]. Наші результати показали лише тенденцію до зростання $ОФВ_1$ наприкінці лікування аторвастатином.

Ми отримали також покращення суб'єктивного сприйняття хворими ХОЗЛ за САТ-тестом та толерантності до фізичного навантаження в динаміці лікування аторвастатином хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2.

У контрольованому пілотному дослідженні групою авторів [252] показаний позитивний вплив аторвастатину на толерантність хворих до фізичного навантаження за тестом із 6-хвилинною ходьбою та покращення якості життя за тестом св. Георгія. Ми отримали також покращення суб'єктивного сприйняття хворими ХОЗЛ за САТ-тестом та толерантності до фізичного навантаження в динаміці лікування аторвастатином хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2.

Відомо, що інтегральний індекс BODE характеризує прогноз хворих на ХОЗЛ, а також тяжкість перебігу [280]. Останнім часом його використовують також для оцінки ефективності терапії. За результатами нашого дослідження

індекс BODE наприкінці лікування достовірно знижувався. Отже, можна припустити, що аторвастатин покращує прогноз хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2. Ряд досліджень показали зниження смертності пацієнтів із ХОЗЛ за використання статинів [270, 309].

За результатами нашого дослідження, аторвастатин не впливав на вуглеводний обмін, але покращував ліпідний спектр крові. Отже, у пацієнтів із ХОЗЛ та супутнім ЦД типу 2 використання аторвастатину не погіршує перебіг ЦД, проте, можливо, призводить до зменшення кардіоваскулярного ризику, покращуючи показники вуглеводного обміну.

В одному із досліджень на японській популяції вивчали ефективність дії аторвастатину (з переходом на розувастатин) на ліпідний спектр крові у хворих на ЦД типу 2. Вони показали, що тривале використання аторвастатину у дозі 10 мг (спостереження тривало 12 місяців) з переходом на розувастатин у дозі 5 мг призводило до достовірного зниження ХЛ ЛПНЩ у хворих на ЦД типу 2 з гіпрехолестеринемією. При цьому побічних ефектів з боку печінки та перебігу ЦД типу 2 не спостерігали [143].

За результатами контрольованого пілотного дослідження 12-тижневе лікування аторвастатином у хворих на ХОЗЛ [252] не призводило до достовірних змін показників ліпідного спектру крові. Проте інші автори показують позитивні ефекти статинів на ліпідний обмін у хворих на ХОЗЛ [321]. Так, у дослідженні Jung K.Y. et al. показано, що 12-місячне лікування розувастатином покращує ліпідний спектр крові у хворих на ЦД типу 2 (достовірно знижувався ХЛ ЛПНЩ та зростав ХЛ ЛПВЩ) [212]. Можливо, такі різні результати пов'язані із різними дозами аторвастатину, тривалістю терапії, супутніми захворюваннями та іншими факторами, які могли вплинути на результати дослідження.

Багатьма дослідженнями доведені протизапальні ефекти статинів [252, 270, 309]. У дисертаційній роботі показано, що аторвастатин достовірно впливав на показники системного запалення (знижував рівні у сироватці крові адипоцитокінів, про- та протизапальних цитокінів, СРБ).

Враховуючи, що статини покращують функціональний стан ендотелію, ми вивчали вплив аторвастатину на ендотеліальну дисфункцію у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2. Встановлено, що у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 використання у комплексній терапії аторвастатину призводило до покращання функціонального стану ендотелію, що проявлялося у зростанні рівня нітритів/нітратів та зниженні КЦЗЕ та рівня ET-1 у сироватці крові.

Так, у дослідженні Jung K.Y. et al. розувастатин при 12 місячному лікуванні призводив до покращання показників функціонального стану ендотелію у хворих на ЦД типу 2 [212].

Останнім часом велику увагу приділяють вивченню питання щодо персоніфікованої терапії при багатьох захворюваннях внутрішніх органів, яка враховує фармакогенетичну взаємодію з лікарськими засобами [28, 85, 135].

Як вже зазначалось, статини не тільки використовуються для корекції дисліпідемії, але й як засоби з протизапальними, антиоксидантними та іншими плейотропними ефектами [142, 171, 252, 309, 321]. Цікавим напрямком стало вивчення ролі поліморфізму генів, зокрема поліморфного варіанту С3435Т гена MDR1 в ефективності та безпечності використання статинів [28]. Дані в літературі є суперечливими: ряд авторів вказують на залежність від даного поліморфізму гена MDR1, проте інші не знаходили такої залежності [136].

Отже, вивчення ролі поліморфного варіанту С3435Т гена MDR1 в ефективності терапії статинами у хворих із дисліпідемією, зокрема при ХОЗЛ та ЦД типу 2 є актуальним.

Відомо, що глікопротеїн-Р є аденозинтрифосфат (АТФ) – залежним насосом, експресується шляхом поляризації в плазматичній мембрані клітин бар'єрів та органів виділення, де здійснює протекторну та елімінаційну функції. Р-глікопротеїн – продукт гена MDR1, який локалізований у 7 хромосомі. Даний ген має більше 20 поліморфізмів (mona). Найбільше клінічне значення має поліморфний маркер С3435Т [113].

Враховуючи результати, отримані при застосуванні аторвастатину у хворих на ХОЗЛ, поєднане із ЦД типу 2, порівняно із групою контролю (пацієнти на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2, які не отримували додатково аторвастатин) одним із завдань роботи було вивчення ефективності диференційованого лікування аторвастатином у хворих на ХОЗЛ, поєднане із ЦД типу 2, залежно від поліморфного варіанту С3435Т гена MDR1.

У дослідження були включені 49 пацієнтів із ХОЗЛ та супутнім ЦД типу 2, які були розділені на 2 групи. Перша група (26 хворих) отримувала 40 мг аторвастатину впродовж 6 місяців лікування. Друга група (23 пацієнти) – шестимісячне лікування 20 мг аторвастатину.

Оцінку ефективності терапії проводили за САТ-тестом, тестом із 6-хвилинною ходьбою, інтегральним індексом BODE, спірометрією, біоімпедансометрією, показниками вуглеводного та ліпідного обмінів, функціонального стану ендотелію та СРБ.

За результатами нашого дослідження встановлено, що при використанні 40 мг аторвастатину впродовж шести місяців лікування у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 спостерігалось покращення якості життя пацієнтів за САТ тестом за генотипу СС та СТ, зростання толерантності до фізичного навантаження за генотипу СТ та зниження інтегрального індексу BODE незалежно від генотипу.

Зниження ІМТ та % жирової маси спостерігалось за генотипу ТТ. Проте, дана терапія призводила до погіршення показників вуглеводного обміну (вірогідне зростання глюкози натще та через 2 години). Рівні ЗХ та ХЛ ЛПНЩ значно знижувались за ТТ генотипу. При даному генотипі рівень нітритів/нітратів істотно зростав порівняно із СС та СТ генотипом. СРБ знижувався незалежно від генотипу.

За результатами дослідження Shabana M.F. et al. встановлено, що застосування аторвастатину впродовж 1 місяця у пацієнтів із ТТ генотипом вища була концентрація ХЛ ЛПВЩ, ніж за генотипу СС [288]. У дослідженні Alzoubi K.H. et al. показано, що ТТ генотип асоціювався із нижчим рівнем

ХЛ ЛПНЦ після лікування аторвастатином порівняно із пацієнтами із СТ та СС генотипом [136].

Попередні дослідження продемонстрували залежність відповіді на лікування аторвастатином від поліморфного варіанту С3435Т гена MDR1 [28].

Встановлено, що за генотипу ТТ знижена експресія гена MDR1 у дванадцятипалій кишці, у нирках, що призводить до сповільнення виведення лікарських засобів-субстратів глікопротеїну-Р, яким є аторвастатин [113]. За даного генотипу буде спостерігатися вища плазмова концентрація аторвастатину [136, 227].

Ряд досліджень показало, що при гомозиготному генотипі спостерігалася краща відповідь на лікування аторвастатином [227].

Отже, результати нашого дослідження збігаються із даними науковців, що за генотипу ТТ відповідь на лікування аторвастатином є кращою, ніж за генотипу СС та СТ. Це, можливо, зв'язано із особливостями метаболізму аторвастатину.

Враховуючи отримані результати щодо використання 40 мг аторвастатину у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 та даних інших досліджень щодо сповільнення виведення аторвастатину із організму за ТТ генотипу, вирішили вивчити ефективність застосування 20 мг аторвастатину.

Встановлено, що використання у лікуванні хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 аторвастатину у дозі 20 мг призводить до покращання перебігу ХОЗЛ, поєднаного із ЦД типу 2, особливо за наявності алелі Т (зниження кількості балів за САГ тестом, зростання толерантності до фізичного навантаження, зниження інтегрального індексу BODE), покращання ліпідного спектру крові та функціонального стану ендотелію за відсутності впливу на вуглеводний обмін (показники достовірно не змінювались наприкінці лікування).

Отже, можна припустити, що для хворих на ХОЗЛ за поєднаного його перебігу із ЦД типу 2 використання 20 мг аторвастатину для покращання перебігу захворювань є достатнім, особливо у пацієнтів із генотипом ТТ.

ВИСНОВКИ

1. Хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім цукровим діабетом типу 2 характеризується більш вираженими задишкою (в 1,7 рази; $p < 0,05$) та кашлем (в 1,4 рази; $p < 0,05$), підвищеною продукцією мокротиння (в 1,8 рази, $p < 0,05$) та гіршим його характером (в 1,9 рази, $p < 0,05$) (за шкалою P.L. Raggiaro). Вищими є також частота загострень (на 33,3%, $p < 0,05$), число викликів швидкої допомоги з приводу загострення хвороби (у 2,4 рази, $p < 0,05$) та госпіталізації в стаціонар за рік (у 1,6 рази, $p < 0,05$), тривалість стаціонарного лікування (($14,6 \pm 0,21$) днів проти ($11,3 \pm 0,31$ днів) – у пацієнтів контрольної групи) за нижчих показників спірометрії (ОФВ₁, ПОШ_{вид}, МОШ₂₅, МОШ₅₀, МОШ₇₅, СОШ₂₅₋₇₅, ОФВ₁/ФЖЄЛ, ЖЄЛ, МВЛ та повільна ЖЄЛ).

2. При хронічному обструктивному захворюванні легень із супутнім цукровим діабетом типу 2 спостерігаються вищі індекс маси тіла (на 42,4%, $p < 0,05$), відсоток жирової маси (на 54,2%, $p < 0,05$), рівень вісцерального жиру (на 52,9%, $p < 0,05$), кісткова маса (на 19,7%, $p < 0,05$), м'язова маса (на 17,6%, $p < 0,05$) та метаболічний вік (на 16,6%, $p < 0,05$). Притаманним є зниження толерантності до фізичного навантаження (на 12,9%, $p < 0,05$) та тяжчий перебіг і прогноз ХОЗЛ за індексом BODE (на 33,3%, $p < 0,05$).

3. Хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім цукровим діабетом типу 2 супроводжується вищим рівнем лейкоцитів (на 25,6% та 46,2% відповідно, $p < 0,05$) за нижчого рівня еозинофілів (на 43,4% та 29,0% відповідно, $p < 0,05$) у крові та в мокротинні, а також більшим рівнем лептину (у 1,9 рази, $p < 0,05$), резистину (у 1,8 рази), ФНПа, ТФРβ₁ та С-реактивного білка в сироватці крові при меншому вмісті адипонектину (на 43,2%, $p < 0,05$) за вираженої дисліпідемії (вищий рівень загального холестеролу, холестеролу ліпопротеїнів низької щільності, холестеролу ліпопротеїнів дуже низької щільності, тригліцеролів, індексу атерогенності за нижчого рівня холестеролу ліпопротеїнів високої щільності) та

дисфункції ендотелію (збільшення вмісту ендотеліну-1 (у 2,2 рази), молекули міжклітинної адгезії sVCAM-1 (в 1,7 рази), кількості циркулюючих злуцених ендотеліоцитів (на 31,7%, $p<0,05$) за одночасного зниження рівня нітратів/нітритів (на 25,4%, $p<0,05$).

4. Частоти генотипів за поліморфним варіантом С3435Т гена MDR1 становили 22,5% (CC), 47,5% (TC) та 30,0% (TT) у практично здорових осіб, 28,3% (CC), 49,1% (CT) та 22,6% (TT) – у хворих на ХОЗЛ, 26,5% (CC), 47,0% (CT) та 26,5% (TT) – у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2. Водночас виявлена асоціація даного поліморфізму гена із клінічними даними за САТ-тестом, толерантністю до фізичного навантаження, індексом BODE, деякими показниками вуглеводного обміну (глюкоза натще) та ліпідного обміну (загальний холестерол та холестерол ліпопротеїнів низької щільності), вмістом лептину та адипонектину в сироватці крові, функціональним станом ендотелію (рівень нітратів/нітритів) за наявності мінорної алелі T.

5. Використання аторвастатину впродовж шести місяців у комплексному лікуванні хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 сприяє покращанню клінічної симптоматики (зменшення кашлю на 24,5% ($p<0,05$), задишки на 18,2% ($p<0,05$), продукції мокротиння (на 19,8%, $p<0,05$) та її характеру (на 31,4%, $p<0,05$) за шкалою симптомів P.L. Raggiaro), зниженню частоти загострень на 19,6% ($p<0,05$), числа викликів швидкої медичної допомоги на 37,5% ($p<0,05$) та кількості госпіталізацій у стаціонар за рік (на 21,6%, ($p<0,05$), покращанню складу тіла (зниження відсотку жирової маси, рівня вісцерального жиру, індексу маси тіла та тенденція до покращання м'язової маси), бронхіальної прохідності, толерантності хворих до фізичного навантаження, ліпідного спектру крові, якості життя, прогнозу та зменшенню тяжкості перебігу коморбідної патології, проявів системного запалення (зниження вмісту адипоцитокінів, про- та протизапальних цитокінів, С-реактивного білка у сироватці крові), ендотеліальної дисфункції (зростання рівня нітратів/нітритів (на 30,8%, $p<0,05$) та

зниження вмісту ендотеліну-1 (на 43,5%, $p < 0,05$) у сироватці крові; зменшення кількості циркулюючих злущених ендотеліоцитів (на 33,5%, $p < 0,05$).

6. Встановлена залежність відповіді на лікування аторвастатином у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 від генотипу гена MDR1 (C3435T) та дози препарату. Застосування 40 мг аторвастатину впродовж шести місяців призводить до покращання якості життя пацієнтів за САТ-тестом (за наявності алелі T), толерантності до фізичного навантаження (за генотипу СТ), зниження індексу маси тіла, відсотка вмісту жиру в організмі (за генотипу TT) та індексу BODE (незалежно від генотипу). За наявності генотипу TT істотніше знижується вміст загального холестеролу та холестеролу ліпопротеїнів низької щільності та підвищується концентрація нітритів/нітратів (порівняно із СС та СТ генотипом) за одночасного зниження толерантності до глюкози та підвищення концентрації HbA_{1c} ($p < 0,05$). При застосуванні 20 мг аторвастатину покращується ліпідний спектр крові та функціональний стан ендотелію за відсутності впливу на вуглеводний обмін (незалежно від генотипу), знижується кількість балів за САТ-тестом та інтегральний індекс BODE при зростанні толерантності до фізичного навантаження (за наявності алелі T).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. За поєднаного перебігу ХОЗЛ із цукровим діабетом типу 2 рекомендовано визначати склад тіла за допомогою біоімпедансометрії (індекс маси тіла, відсоток жирової маси, рівень вісцерального жиру, кісткова маса, м'язова маса, метаболічний вік), рівень лейкоцитів та еозинофілів в крові та в мокротинні, вміст фактора некрозу пухлин- α , трансформувального фактора росту- $\beta 1$, С-реактивного білка, адипоцитокінів (лептину, адипонектину, резистину) в сироватці крові, показники функціонального стану ендотелію (ендотелін-1, кількість циркулюючих злуцених ендотеліоцитів, нітрати/нітри, молекула міжклітинної адгезії sVCAM-1), ліпідний спектр крові.

2. Для зменшення клінічних проявів, тяжкості захворювання, частоти загострень, кількості госпіталізацій у стаціонар за рік, вираженості системного запалення та ендотеліальної дисфункції, а також з метою покращання складу тіла, бронхіальної прохідності, толерантності до фізичного навантаження, ліпідного спектру крові, якості життя пацієнтів та прогнозу захворювання при ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 рекомендовано додатково до комплексної терапії призначати 20-40 мг аторвастатину впродовж шести місяців.

3. Для персоніфікованого призначення аторвастатину хворим на ХОЗЛ, поєднане із ЦД типу 2, рекомендовано визначати поліморфізм С3435Т гена MDR1 (за наявності генотипу ТТ слід використовувати 20 мг аторвастатину, оскільки це не призводить до зниження толерантності до глюкози та зростання HbA1c).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Авдеев СН, Трушенко НВ. Тройная терапия в лечении хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2019; 29(2): 199-206.
2. Авдеев СН, Айсанов ЗР, Архипов ВВ, Белевский АС, Лещенко ИВ, Синопальников АИ. Роль и значение ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: современные рекомендации. заключение совета экспертов. Пульмонология. 2019; 29(5): 632-636.
3. Авдеев СН, Айсанов ЗР, Архипов ВВ, Белевский АС, Лещенко ИВ, Овчаренко СИ, Емельянов АВ, Демко ИВ, Игнатова ГЛ, Трофименко ИН, Шмелев Е.И. Ингаляционные глюкокортикостероиды в лечении хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2020; 30 (3): 330-343.
4. Айсанов ЗР, Авдеев СН, Архипов ВВ, Белевский АС, Лещенко ИВ, Овчаренко СИ, Шмелев ЕИ, Чучалин АГ. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений. Пульмонология. 2017;27(1):13-20.
5. Анаев ЭХ, Анохина ТН, Кушаева МЭ, Чучалин АГ. Неинвазивные биомаркеры хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2013;(3):97-104.
6. Бабич ПН, Чубенко АВ, Лапач СН. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение третье. Отношение шансов: понятие, вычисление и интерпретация. Український медичний часопис. 2005; 2(46): 113-119.
7. Бичкова НГ, Бичкова СА, Морозова ЗВ, Морозов ТА, Бичков ОА, Швечикова ВП. Клініко-імунологічна ефективність антигіпертензивної терапії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень,

поєднане із метаболічним синдромом. Імунологія та алергологія: наука і практика. 2015;1:99-102.

8. Бичкова НГ, Бичкова СА. Продукція та рівень прозапальних цитокінів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане з метаболічним синдромом. Медична наука України. 2015; 11(3-4): 45-49.
9. Бичкова СА, Бичкова НГ. Сучасні аспекти статинотерапії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане із метаболічним синдромом. Імунологія та алергологія: наука і практика. 2013; 2: 20-25.
10. Борисова ЕП, Кылбанова ЕС. Клинико-функциональные особенности хронической обструктивной болезни легких у лиц якутской национальности с метаболическим синдромом. Медицинские науки. 2014; 7: 241–245.
11. Будневский АВ, Ромашов ББ, Полякова НВ, Малыш ЕЮ. Актуальные вопросы патогенеза, клиники и лечения сочетания хронической обструктивной болезни легких и сахарного диабета. Терапия. 2016; 1 (5): 36-41.
12. Будневский АВ, Овсянников ЕС, Мальцева ЮС, Полякова НВ, Шкатова ЯС. Особенности течения хронической обструктивной болезни легких на фоне метаболического синдрома. Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2020; 8(2): 164-171.
13. Варварина ГН, Макарова ЕВ, Пластинина СС, Милютин МЮ, Меньков НВ, Сальцев СГ. Обструктивные заболевания легких и нарушения углеводного обмена: в фокусе - гипергликемия у госпитализированных больных. Терапия. 2019; 5 (6): 143-150.
14. Васина ЛВ, Петрищев НН, Власов ТД. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017; 16(1): 4-15.
15. Визель АА, Визель ИЮ. Глобальная инициатива GOLD и национальные рекомендации по ведению больных хронической обструктивной

- боллезью легких (ХОБЛ): место двойной бронходилатации. Медицинский совет. 2019; 15: 17-21.
16. Войнаровська ГП, Асанов ЕО. Ішемічна хвороба серця та хронічне обструктивне захворювання легень: актуальна проблема коморбідності у внутрішній медицині. ScienceRise. Medical science. 2020; 3: 20-24.
 17. Гетман ЕА, Крахмалова ЕО, Калашник ДН. Динамика клинической симптоматики легочной гипертензии у пациентов с ХОЗЛ и сопутствующей ИБС на фоне терапии статинами. Український пульмонологічний журнал. 2014; 1(83): 39-44.
 18. Гоженко АИ, Кузнецова АС, Кузнецова ЕС, Быць ТН, Сусла АБ. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе осложнений сахарного диабета. Сообщение I. Эндотелиальная дисфункция: этиология, патогенез и методы диагностики. Эндокринологія. 2017; 22(2): 171-181.
 19. Гоженко АИ, Кузнецова АС, Кузнецова ЕС, Быць ТН. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе осложнений сахарного диабета. Сообщение II. Эндотелиальная дисфункция как основное патогенетическое звено сосудистых осложнений сахарного диабета 2-го типа. Эндокринологія. 2017; 22(4): 381-389.
 20. Горовенко НГ, Ступницька ГЯ, Подольська СВ. Можливість використання поліморфних варіантів генів ADRB2, NR3C1, MDR1 для персоніфікованого призначення комбінованої терапії інгаляційними кортикостероїдами та b2-агоністами пролонгованої дії у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень. Український пульмонологічний журнал. 2014; 4(86): 5-8.
 21. Григорьева НЮ, Майорова МВ, Королева МЕ, Самолук МО. Особенности формирования и развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных хронической обструктивной болезнью легких. Терапевтический архив. 2019; 91(1): 43-47.

22. Діденко ДВ. Діагностика хронічного обструктивного захворювання легень у пацієнтів з ішемічною хворобою серця в умовах стаціонару. Буковинський медичний вісник. 2017; 21(2): 8-12.
23. Дронь ЛА, Купновицька ІГ. Поліпшення ендотеліальної функції та функції зовнішнього дихання у пацієнтів з коморбідністю (артеріальна гіпертензія та хронічне обструктивне захворювання легень III ступеня) шляхом застосування донатора азоту оксиду — L-аргініну. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2018; 4(35): 66-72.
24. Ермекбаева БА, Сергазы Ш, Жаугашева СК. Фиксированные комбинации длительнодействующих бронходилататоров в терапии хронической обструктивной болезни легких. Медицина (Алматы). 2019; 10-11 (208-209): 73-86.
25. Єрмоєнко ГВ, Оспанова ТС, Бездітко ТВ. Особливості профібротичних маркерів та ендотеліальної дисфункції у хворих на бронхіальну астму та в коморбідності з ожирінням та цукровим діабетом 2 типу. ScienceRise: Medical Science. 2018; 7 (27): 33–38.
26. Ждан ВМ, Хайменова ГС, Бабаніна МЮ, Волченко ГВ, Ткаченко МВ. Особливості показників ліпідного профілю крові у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень. Вісник проблем біології і медицини. 2018; 4(1): 73-75.
27. Железнякова НМ, Пасиешвили ТМ. Хронический панкреатит и хроническая обструктивная болезнь легких: клинические аспекты коморбидности. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016; 130(6): 28-32.
28. Казаков РЕ, Евтеев ВА, Муслимова ОВ, Мазеркина ИА, Демченкова ЕЮ, Ших ЕВ. Перспективы использования полиморфизма С3435Т гена Р-гликопротеина ABCB1 в персонализированной медицине. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2017; 7(4): 212-220.

29. Капустник ВА, Архипкіна ОЛ. Клінічні аспекти рівню ендотеліну у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень на тлі гіпертонічної хвороби. Вісник проблем біології і медицини. 2018; 1(2): 125-129.
30. Капустник ВА, Костюк ІФ, Меленевич АЯ. Залежність цитокінемії від клінічного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою. Медичні перспективи. 2018; 23(3): 41-46.
31. Капустник ВА, Мельник ОГ, Меленевич АЯ, Саніна КІ. Структурно-функціональні зміни міокарда у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою. Міжнародний медичний журнал. 2018; 23(2): 12-15.
32. Кобылянский ВИ, Бабаджанова ГЮ, Сунцов ЮН. Изучение связи между хронической обструктивной патологией легких и сахарным диабетом 1-го и 2-го типа. Тер. архив. 2010; 82 (3): 13-18.
33. Кобылянский ВИ, Бабаджанова ГЮ. К диагностике нарушения толерантности к глюкозе и сахарного диабета у больных хронической обструктивной болезнью легких. Российский медицинский журнал. 2014; 20(1): 26-29.
34. Кобылянский ВИ. Нарушение углеводного обмена при хронической обструктивной болезни легких. Клиническая медицина. 2016; 94(6): 405-410.
35. Коваленко ОМ, Родіонова ВВ. Особливості ліпідного спектра крові у коморбідних пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень та артеріальною гіпертензією. Український медичний часопис. 2018; 5(2): 20-23.
36. Кожевникова СА, Будневский АВ, Овсянников ЕС, Малыш ЕЮ. Хроническая обструктивная болезнь легких: эпидемиология, патогенетические механизмы, лечение (обзор). Патогенез. 2016; 14(1): 14-17.

37. Колесникова ОМ. Хроническое обструктивное заболевание легких и его сочетание с ишемической болезнью сердца: механизмы прогрессирования и медико-социальная значимость коморбидности. *Sciences of Europe*. 2017; 1 (18): 39-47.
38. Колесникова ЕН, Крахмалова ЕО. Влияние фактора курения при коморбидном течении хронического обструктивного заболевания легких и ишемической болезни сердца. *Український терапевтичний журнал*. 2018; 2(57): 31-37.
39. Коломієць ВВ, Боброва ОВ, Ванханен НВ, Подоляка ВЛ. Лікування аторвастатином хворих на есенціальну гіпертензію і хронічне обструктивне захворювання легень. *Вісник наукових досліджень*. 2010; 4(61): 10-12.
40. Костіна ВМ, Зюзін ВО, Зінченко ТМ. Корекція лікування та реабілітація хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане з метаболічним синдромом. *Наукові праці [Чорноморського державного університету імені Петра Могили комплексу "Києво-Могилянська академія"]*. Серія : Екологія. 2011; 152 (140): 72-75.
41. Костюк ІФ, Поліщук ВТ, Бязрова ВВ, Стеблина НП. Клініко-імунологічні особливості хронічної обструктивної хвороби легень професійного генезу у хворих на цукровий діабет 2 типу. *Вісник проблем біології і медицини*. 2013;4(1):153-156.
42. Костюк ІФ, Меленевич АЯ. Роль інтерлейкіну-18 та інтерлейкіну-10 у формуванні структурно-функціональних змін міокарду при хронічному обструктивному захворюванні легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою. *Медицина сьогодні і завтра*. 2017; 3 (76): 48-54.
43. Крахмалова ОО, Шторх ВВ, Калашник ДМ, Колеснікова ОМ, Гетман ОА. Хронічне обструктивне захворювання легень і супутні патологічні стани. *Український терапевтичний журнал*. 2016; 2(49): 119-123.

44. Куваев ВС. Комплексная оценка эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких: автореферат канд. мед. наук : 14.01.04 "Внутренние болезни"/ Сам. гос. мед. ун-т. 2015. 24 с.
45. Куюн ЛО. Локальні рівні прозапальних та супресивних цитокінів при загостренні хронічного обструктивного захворювання легень. Світ медицини та біології. 2016; 4(58): 36-38.
46. Кытикова ОЮ, Гвозденко ТА, Виткина ТИ, Новгородцев АД. Генотоксический эффект окислительного стресса у больных хронической обструктивной болезнью легких старшего возраста. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2015; 56: 46-49.
47. Лемко ОІ, Вантюх НВ. Ендотеліальна дисфункція та її місце в патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень (Частина І). Український терапевтичний журнал. 2017; 2(53): 91-97.
48. Лемко ОІ, Вантюх НВ. Ендотеліальна дисфункція та її місце в патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень (Частина ІІ). Український терапевтичний журнал. 2017; 3(54): 71-77.
49. Лемко ОІ, Вантюх НВ. Ендотеліальна дисфункція та її місце в патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень (Частина ІІІ). Український терапевтичний журнал. 2017; 4(55): 75-81.
50. Лещенко ИВ, Баранова ИИ, Карамузина АЮ, Кривоногов АВ, Медведский ЕА, Михайлова ИА, Рыжкова АЛ, Эсаулова НА. Хроническая обструктивная болезнь легких: алгоритмы диагностики и лечения. Уральский медицинский журнал. 2019; 10 (178): 168-178.
51. Макаревич АЭ. Современное лечение хронической обструктивной болезни легких. Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. 2019; 3 (67): 5-18.
52. Макарова МА, Авдеев СН, Чучалин АГ. Гипоксемия как потенциальный фактор развития эндотелиальной дисфункции и артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких. Пульмонология. 2013;(3):36-40.

53. Максів ХЯ, Марущак МІ. Коморбідність хронічного обструктивного захворювання легень з артеріальною гіпертензією: стан системи антиоксидантного захисту. Вісник медичних і біологічних досліджень. 2019; 1: 35-40.
54. Максів ХЯ, Марущак МІ. Роль оксидативного стресу в розвитку хронічного обструктивного захворювання легень. Медична та клінічна хімія. 2019; 21(1): 120-125.
55. Максів ХЯ, Марущак МІ. Гематологічні та біохімічні показники у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень та артеріальною гіпертензією. Вісник медичних і біологічних досліджень. 2019; 2: 24-28.
56. Мартыненко АВ, Кошля ВИ, Клицунова ЮА. Особенности диагностики и коррекции дислипидемии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Семейная медицина. 2016; 1(63): 93-95.
57. Меленевич А. Я. Клінічне значення інтерлейкіну-18 та інтерлейкіну-10 у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою. Запорізький медичний журнал. 2018; 20 (5): 623-627.
58. Мельникова ЮС, Макарова ТП. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. Казанский медицинский журнал. 2015; 96(4): 659-665.
59. Мостовой ЮМ, Распутіна ЛВ, Довгань АО, Овчарук МВ. Проблема коморбідних станів у Національній угоді з діагностики та лікування хронічного обструктивного захворювання легень із позиції власного досвіду. Обговорення Наказу №555. Буковинський медичний вісник. 2014; 18(3): 221-226.
60. Мостовой ЮМ. Хронічне обструктивне захворювання легень. Ключові питання. Український медичний часопис. 2016; 4(114): 63-66.
61. Мостовой ЮМ, Слєпченко НС, Дмитрієв КД. Вплив генетичних факторів на розвиток та перебіг хронічного обструктивного

- захворювання легень. Український пульмонологічний журнал. 2018; 3: 52-58.
62. Мостовой ЮМ, Слепченко НС, Дмитрієв КД, Сидоров АА. Хронічне обструктивне захворювання легень та серце: здобутки та питання сьогодення. Український пульмонологічний журнал. 2018; 4(102): 56-61.
63. Недомолкина СА. Особенности цитокинового статуса и эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с сахарным диабетом 2 типа: автореферат дис. канд. мед. наук: 14.01.04 "Внутренние болезни". Воронеж. гос. мед. акад. им. Н.Н. Бурденко. 2018. 24 с.
64. Неміш ІЛ, Ступницька ГЯ, Федів ОІ. Патогенетичні особливості коморбідного перебігу стабільної ішемічної хвороби серця при поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень та ожирінням (огляд літератури). Вісник проблем біології і медицини. 2019; 3(152): 31-35.
65. Никитин ВА, Васильєва ЛВ, Толстых ЕМ, Ноговицина АС. Роль системного воспаления в развитии коморбидности при хронической обструктивной болезни легких. Туберкулез и болезни легких. 2017; 95(6): 61-66.
66. Овсянников ЕС, Авдеев СН, Будневский АВ. Системное воспаление у больных хронической обструктивной болезнью легких и ожирением. Терапевтический архив. 2020; 92(3): 13-18.
67. Островський ММ, Кулинич-Міськів МО, Савеліхіна Ю. Новітні проблеми лікування хронічного обструктивного захворювання легень в пульмонологічній практиці. Art of medicine. 2018; 2: 157-165.
68. Островський ММ, Корж НВ. Маркери системного запалення та надмірна маса тіла у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із III ступенем бронхообструкції. Астма та алергія. 2019; 2: 10-16.

69. Перцева ТА, Санина НА. Выраженность системных воспалительных реакций у больных хронической обструктивной болезнью легких. Пульмонология. 2013; (1): 38-41.
70. Перцева ТО, Михайличенко ДС. Сироватковий рівень трансформуючого фактора росту- $\beta 1$ у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та його взаємозв'язок з клініко-функціональними показниками. Український пульмонологічний журнал. 2016; 4(94): 33-36.
71. Перцева ТО, Конопкіна ЛІ. Сучасні погляди на діагностику та лікування хронічного обструктивного захворювання легень. Український пульмонологічний журнал. 2018; 4(102): 13-15.
72. Перцева НО. Зв'язок морфологічних змін формених елементів крові з ендотеліальною функцією, функцією нирок і ліпідемічним профілем у хворих на цукровий діабет 2 типу з субоптимальним глікемічним контролем і артеріальною гіпертензією. Morphologia. 2016;10(1):62-71.
73. Перцева НО. Ендотеліальна дисфункція та судинно-тромбоцитарний гемостаз у хворих на цукровий діабет 2 типу з артеріальною гіпертензією на тлі поганої компенсації глікемії. Morphologia. 2017; 11(1): 51-56.
74. Петров ЄЄ, Треумова СІ, Бурмак ЮГ, Борисова ЗО. Порівняльна характеристика функціональних показників ендотелію у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень в умовах коморбідності. Вісник проблем біології і медицини. 2018; Вип. 1(2): 179-184.
75. Полякова НВ. Клиническая эффективность терапии рофлумаилостом и физических тренировок у больных хронической обструктивной болезнью легких и сахарным диабетом типа 2: автореферат дис. канд. мед. наук : 14.01.04 "Внутренние болезни". Воронеж. гос. мед. акад. им. Н.Н. Бурденко. 2017. 24 с.
76. Протасов КВ. Атерогенная дислипидемия при сахарном диабете. сообщение 1: патогенез, клиническая и прогностическая значимость,

показатели контроля липидного обмена. Сибирский медицинский журнал. 2012; 112(5): 5-9.

77. Радченко ОМ, Пилипів ЛІ. Лептин крові та функція зовнішнього дихання у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. Буковинський медичний вісник. 2017; 21(1): 164-166.
78. Радченко ОМ, Пилипів ЛІ. Вплив ожиріння на функцію зовнішнього дихання у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2017; 5(1): 593–596.
79. Распутіна ЛВ. Особливості ендотелій-залежної вазодилатації та структурно-функціонального ремоделювання серця у хворих з поєднаним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби. Український пульмонологічний журнал. 2012; 2(76): 55-58.
80. Сапрыкин ИП, Сапрыкина ЕЕ. Хроническая обструктивная болезнь легких: изменения в рекомендациях GOLD 2020. Научный электронный журнал Меридиан. 2020; 6 (40): 81-83.
81. Семидоцька ЖД, Чернякова Ю, Піонова ОМ, Трифонова НС. Сучасні аспекти хронічного обструктивного захворювання легень. Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. 2016; (2): 4-12.
82. Сергеева ВА, Харькова ЮО. Сахарный диабет 2-го типа у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: акцент на проблеме. Практическая пульмонология. 2019; (4): 18-24.
83. Синько УВ. Особливості змін показників функції зовнішнього дихання, лізоциму бронхоальвеолярного секрету та функціональних резервів міокарду у пацієнтів з ХОЗЛ, що поєднується з ІХС. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2013; 17(2): 399-401.

84. Скотников АС, Дохова ОМ, Шульгина ЕС. Системное воспаление и осложнения «сосудистой» коморбидности у больных ХОБЛ. Архивъ внутренней медицины. 2015; 5(25): 49-54.
85. Степанова ИИ, Чорбинская СА, Барышникова ГА, Воронина НА. Персонафицированная терапия у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019; (4): 137-146.
86. Ступницька ГЯ. Показники біоімпедансометрії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім ожирінням та толерантність до фізичного навантаження. Буковинський медичний вісник. 2013; 17(4): 148-153.
87. Ступницька ГЯ, Федів ОІ. Хронічне обструктивне захворювання легень, ожиріння та оксидативний стрес. Буковинський медичний вісник. 2013; 17(3): 180-183.
88. Ступницька ГЯ, Федів ОІ, Ігнатюк ТВ, Стратійчук ТМ. Стан ліпідного обміну та рівень цинку в крові у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане із абдомінальним ожирінням. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2013; 13 (3): 277-281.
89. Ступницька ГЯ. Ендотеліальна дисфункція у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень залежно від нутрітивного статусу. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2014; 14(4): 105-109.
90. Ступницька ГЯ. Роль фактора некрозу пухлин α , трансформуючого фактору росту $\beta 1$ та С-реактивного білка у патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень залежно від нутрітивного статусу. Галицький лікарський вісник. 2014; 21(4): 62-66.
91. Ступницька ГЯ. Роль адипокінів у патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень залежно від нутрітивного статусу. Світ медицини та біології. 2014; 4(47): 63-66.

92. Ступницька ГЯ. Ефективність використання телмісартану та комбінації амлодипіну з аторвастатином у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із ожирінням. Український терапевтичний журнал. 2015; 1(44): 51-56.
93. Сухатерина НА. Динамика показателів ліпидного спектра і маркерів запалення на фоні прийому аторвастатину у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в поєднанні з хронічною обструктивною хворобою легень. Атеросклероз і дисліпидемії. 2016; 3 (24): 68-74.
94. Сухонос НК. Роль апоптозу при поєднаному перебігу хронічного обструктивного захворювання легень і цукрового діабету 2-го типу. Міжнародний медичний журнал. 2017; 23(3): 22-27.
95. Телекі ЯМ, Ібрагімова ЛС, Городинський СІ, Гончарук ЛМ. Показники васкулоендотеліального та гранулоцитарного колонієстимулюючого факторів росту у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім хронічним панкреатитом у динаміці лікування. Клінічна та експериментальна патологія. 2019; 18(2): 86-91.
96. Терешкевич ГТ. Розвиток біоетики в Україні (державно-управлінський аспект): дис. ... канд. з держ. упр.: 25.00.02. Львів, 2004. 250 с.
97. Титова ЕА. Особливості перебігу і лікування хронічної обструктивної хвороби легень в поєднанні з цукровим діабетом. Автореф. дис....д-ра мед.наук. 14.00.43. Алтайський державний медичний університет, Барнаул. 2008. 37 с.
98. Ткаченко ТВ, Пентюк НО, Пентюк ЛО. Коморбідні стани у пацієнтів із інфекційним загостренням хронічного обструктивного захворювання легень. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2015; 19(2): 443-448.
99. Тодоріко ЛД, Петренко ВІ, Шевченко ОС, Сем'янів ІО, Бойко АВ. Хронічне обструктивне захворювання легень: реалії топової проблеми респіраторної медицини з позицій сьогодення. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2018; 4(35): 11-18.

100. Голох ОС. Сучасні підходи до лікування хворих на ХОЗЛ. Український пульмонологічний журнал. 2016; 2(92): 62-63.
101. Треумова СІ, Петров ЄЄ, Боряк ВП. Хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з метаболічним синдромом. Вісник проблем біології і медицини. 2015;1(1): 33-36.
102. Треумова СІ, Петров ЄЄ, Бурмак ЮГ, Іваницька ТА. Хронічне обструктивне захворювання легень і ішемічна хвороба серця: проблеми коморбідності (огляд літератури): Вісник проблем біології і медицини. 2017; 4(3): 66-72.
103. Трушенко НВ, Сопова МИ, Сопова ВИ. Фенотипы хронической обструктивной болезни легких - путь к персонализированной терапии. Практическая пульмонология. 2019; 3: 32-39.
104. Урбанович АМ. Гормони жирової тканини та їх клінічне значення. Ендокринологія. 2013; 18(1): 69-72.
105. Урсул ОО. Особливості вуглеводного обміну у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень за коморбідного перебігу хронічного панкреатиту. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2017; 13(1): 66-71.
106. Урясьев ОМ, Панфилов ЮА, Гранаткин МА, Пыко АА. Коморбидная патология при хронической обструктивной болезни легких. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2020; 2 (74): 174-177.
107. Устінов О. Цукровий діабет: сучасна парадигма лікування. Український медичний часопис. 2012; 5(91): 30-31.
108. Федів ОІ, Чернецька НВ, Оліник ОЮ. Окиснювальна модифікація білків та протеолітична активність крові у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та цукровий діабет типу 2. Мат. наук-практ. конф. з міжнародн. участю Метаболічний синдром: мультидисциплінарний підхід. 14–15 квіт. 2016 р. Чернівці, 2016: 122-123.

109. Фещенко ЮІ. Нові підходи до діагностики та лікування бронхіальної астми та хронічного обструктивного захворювання легень. Астма та алергія. 2016; 4: 39-44.
110. Фещенко ЮІ, Гаврисюк ВК, Дзюблик ОЯ, Мостовой ЮМ, Перцева ТО, Полянська МО, Ячник АІ, Яшина ЛО. Адаптована клінічна настанова: хронічне обструктивне захворювання легень (частина 1). Український пульмонологічний журнал. 2019; 2(104): 5-18.
111. Фещенко ЮІ, Гаврисюк ВК, Дзюблик ОЯ, Мостовой ЮМ, Перцева ТО, Полянська МО, Ячник АІ, Яшина ЛО. Адаптована клінічна настанова: хронічне обструктивне захворювання легень (частина 2). Український пульмонологічний журнал. 2019; 3(105): 5-21.
112. Фещенко ЮІ, Островський ММ, Варунків ОІ. Лікування бронхообструктивного синдрому: бета-агоністи. Український пульмонологічний журнал. 2019; 3(105): 32-36.
113. Хайтович МВ. Транспортер лікарських засобів глікопротеїн-Р: клінічне значення. Медична наука України. 2016; 12(1-2): 86-93.
114. Хамитов РФ, Визель АА, Жестков АВ, Богданова ЮВ, Галушина ІА, Зверева ЕВ, Зулкарнеев РХ, Кулбаисов АМ, Мишланов ВЮ, Павлов ПІ, Сушенцов ВГ, Стародубцева ОІ, Стешенко РН, Федотов ВД. Ингаляционные глюкокортикостероиды и хроническая обструктивная болезнь легких: пересмотр концепции. Вестник современной клинической медицины. 2020; 13(3): 58-63.
115. Цинтар ТП, Федів ОІ, Ступницька ГЯ, Глуговська СВ. Ендотеліальна дисфункція та морфофункціональні властивості еритроцитів при неалкогольному стеатогепатиті, поєднаному з хронічним обструктивним захворюванням легень, у хворих на ожиріння. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2017; 13(6): 415-419.
116. Чаплинська НВ, Рудник ВТ. Вторинний остеопороз у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. Галицький лікарський вісник. 2019; 26(1): 39-41.

117. Чернецька НВ. Ендотеліальна дисфункція у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане із цукровим діабетом 2 типу. Мат. IV Міжнар. мед.-фармац. конгресу студентів і молодих вчених. Інновації та перспективи сучасної медицини, ВІМСО 2017, 5-7 квітня 2017 року. Хист. 2017; 19: 403.
118. Чернецька НВ, Нестеровська ОА. Метаболізм адипокінів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане із цукровим діабетом типу 2, залежно від нутритивного статусу. Мат. V Міжнар. мед.-фармац. конгресу студентів і молодих вчених ВІМСО 2018, 4-6 квітня 2018 року. Чернівці, 2018: 334.
119. Чернецька НВ, Невмержицька ЛВ, Оліник ОЮ. Судинно-ендотеліальна дисфункція у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. Мат. XX Міжнар. мед. конгресу студ. та молодих вчених. Сучасні погляди на актуальні питання теоретичної, експериментальної та практичної медицини. 25–27 квіт. 2016 р. Тернопіль, 2016: 57.
120. Чернецька НВ, Федів ОІ, Ступницька ГЯ. Особливості клінічного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень, поєданого із цукровим діабетом типу 2. Україна. Здоров'я нації. 2020; 2(59): 167-168.
121. Чернецька НВ. Ефективність застосування аторвастатину у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім цукровим діабетом типу 2. Буковинський медичний вісник. 2020; 24(1): 188–194.
122. Чернецька НВ, Федів ОІ, Ступницька ГЯ. Диференційоване застосування аторвастатину в лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане з цукровим діабетом типу 2. Клінічна та експериментальна патологія. 2020; 19 (1): 119–126.
123. Чернецька НВ. Особливості поєданого перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та цукрового діабету типу 2. Клінічна та експериментальна патологія. 2020; 19 (3): 138-143.

124. Чернобривенко ОО. Побічна легенева дія статинів при стенокардії з хронічним обструктивним захворюванням легень: клінічний випадок. Кардиология: от науки к практике. 2017; 3: 115-119.
125. Четаїкіна АВ, Дутка РЯ, Склярів ЄЯ. Рівні TNF- α у хворих із хронічним обструктивним захворюванням легень у поєднанні з гастропатіями після лікування даної коморбідної патології. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2019; 1(37): 160-165.
126. Чучалин АГ, Цеймах ИЯ, Момот АП, Мамаев АН, Карбышев ИА, Строзенко ЛА. Факторы тромбогенного риска у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких. Клиническая медицина. 2015; 93 (12): 18-23.
127. Шойхет ЯН, Титова ЕА, Дуков ЛГ, Капитонова МА, Реуцкая ЕМ. Клиническое течение и антибактериальная терапия хронической обструктивной болезни легких в сочетании с бронхоэктазами. Сибирский медицинский журнал. 2013; 28(4): 67-70.
128. Шолкова МВ, Доценко ЭА. Эндотелиальная дисфункция при хронических обструктивных заболеваниях легких. Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. 2019; 3 (1): 539-545.
129. Шолкова МВ, Доценко ЭА, Бураков ИИ, Гончарик АВ, Ибрагимова ЖА. Плейотропные эффекты аторвастатина у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: влияние на показатели оксидативного стресса. Проблемы здоровья и экологии. 2019; 59 (1): 20-24.
130. Яременко ВВ. Дисфункція ендотелію і можливості її терапевтичної корекції при хронічному обструктивному захворюванні легень у поєднанні з артеріальною гіпертензією. Медицина третього тисячоліття : зб. тез міжвуз. конф. молодих вчених та студентів (Харків, 17-18 січня 2012 р.). МОЗ України, Харк. нац. мед. ун-т. Харків, 2012: 88.
131. Abbing HD. Developments in international / European health law. European Journal Health Law. 2009; 16(1): 81-88.

132. Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. *Int J Mol Sci.* 2017; Jun 21;18(6):1321.
133. Adas-Okuma MG, Maeda SS, Gazzotti MR, Roco CM, Pradella CO, Nascimento OA, et al. COPD as an independent risk factor for osteoporosis and fractures. *Osteoporos Int.* 2020 Apr;31(4):687-697.
134. Agustí A, Hogg JC. Update on the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 2019 Sep 26;381(13):1248-1256.
135. Alfonsi JE, Hegele RA, Gryn SE. Pharmacogenetics of lipid-lowering agents: precision or indecision medicine?. *Current atherosclerosis reports.* 2016; 18(5): 24.
136. Alzoubi KH, Khabour OF, Al-azzam SI, Mayyas F, Mhaidat NM. The role of Multidrug Resistance-1 (MDR1) variants in response to atorvastatin among Jordanians. *Cytotechnology.* 2015; 67(2): 267-274.
137. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020;43(Suppl. 1):S14–S31.
138. Aparna A. Pulmonary function tests in type 2 diabetics and non-diabetic people - a comparative study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2013 Aug, 7(8): 1606-1608.
139. Atahan E, Batar B, Guven M, Tutluoglu B. The effect of MDR1 Polymorphisms on the development of COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 193: A4908.
140. ATS Statement: guidelines for the six-minute walk test / ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2002; 166(1): 111-117.
141. Baba S, Takashima T, Hirota M, Kawashima M, Horikawa E. Relationship between pulmonary function and elevated glycated hemoglobin levels in health checkups: A cross-sectional observational study in Japanese participants. *J Epidemiol.* 2017 Nov; 27(11):511-515.

142. Balaguer C, Peralta A, Ríos Á, Iglesias A, Valera JL, Noguera A, Sala-Llinas E. Effects of simvastatin in chronic obstructive pulmonary disease: Results of a pilot, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Contemporary clinical trials communications*. 2016; 2: 91-96.
143. Bando Y, Toyama H, Kanehara H, Hisada A, Okafuji K, Toya D, Tanaka N. Switching from atorvastatin to rosuvastatin lowers small, dense low-density lipoprotein cholesterol levels in Japanese hypercholesterolemic patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice*. 2016; 111:66-73.
144. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016. 138 (1): 16-27.
145. Barnes PJ. Senescence in COPD and Its Comorbidities. *Annual Review of Physiology*. 2017; 79(1): 517–539.
146. Barrecheguren M, Monteagudo M, Ferrer J. Treatment patterns in COPD patients newly diagnosed in primary care. A population-based study. *Respiratory medicine*. 2016; 111: 47-53.
147. Benz E, Trajanoska K, Lahousse L, Schoufour JD, Terzikhan N, De Roos E, de Jonge GB, Williams R, Franco OH, Brusselle G, Rivadeneira F. Sarcopenia in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2019 Nov 13;28(154):190049.
148. Bhansali S, Bhansali A, Walia R, Saikia UN, Dhawan V. Alterations in mitochondrial oxidative stress and mitophagy in subjects with prediabetes and type 2 diabetes mellitus. *Frontiers in endocrinology*. 2017;8:347.
149. Białas AJ, Sitarek PB, Miłkowska-Dymanowska J, Piotrowski WJ, Górski P. The role of mitochondria and oxidative/antioxidative imbalance in pathobiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Oxid. Med. Cell. Long*. 2016; 2016: 7808576.
150. Białas AJ, Pedone C, Piotrowski WJ, Antonelli Incalzi R. Platelet distribution width as a prognostic factor in patients with COPD—pilot study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017; 12: 2261-2267.

151. Bitar AN, Syed Sulaiman SA, Ali IAH, Khan I, Khan AH. Osteoporosis among Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Systematic Review and Meta-analysis of Prevalence, Severity, and Therapeutic Outcomes. *J Pharm Bioallied Sci.* 2019 Oct-Dec;11(4):310-320.
152. Boukhenouna S, Wilson MA, Bahmed K, Kosmider B. Reactive Oxygen Species in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2018;2018: 5730395. 9 p. Available from: <https://doi.org/10.1155/2018/5730395>.
153. Brandsma CA, Van den Berge M, Hackett TL, Brusselle G, Timens W. Recent advances in chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis: from disease mechanisms to precision medicine. *J Pathol.* 2020 Apr;250(5):624-635.
154. Breyer MK, Rutten EP, Locantore NW, Watkins ML, Miller BE, Wouters EF: Dysregulated adipokine metabolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Invest* 2012, 42(9): 983–991.
155. Burt MG, Roberts GW, Aguilar-Loza NR, Frith P, Stranks SN. Continuous monitoring of circadian glycemic patterns in patients receiving prednisolone for COPD. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2011;96(6):1789-1796.
156. Burt MG, Roberts GW, Aguilar-Loza NR, Quinn SJ, Frith PA, Stranks SN. Relationship between glycaemia and length of hospital stay during an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Med J.* 2013;43(6): 721-724.
157. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, D'Alessio DA, Davies MJ. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2020 Feb;43(2):487-493.

158. Calzetta L, Rogliani P, Matera MG, Cazzola M. A systematic review with meta-analysis of dual bronchodilation with LAMA/LABA for the treatment of stable COPD. *Chest*. 2016; 149(5): 1181-1196.
159. Can U, Yerlikaya FH, Yosunkaya S. Role of oxidative stress and serum lipid levels in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2015; 78 (12): 702-708.
160. Cao C, Wu Y, Xu Z. The effect of statins on chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and mortality: a systematic review and meta analysis of observational research. *Sci. Rep*. 2015; 5:16461.
161. Carter P, Lagan J, Fortune C, Bhatt DL, Vestbo J, Niven R, Chaudhuri N, Schelbert EB et al. Association of Cardiovascular Disease With Respiratory Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2019 May 7;73(17): 2166-2177.
162. Cazzola M, Bettoncelli G, Sessa E, Cricelli C, Biscione G. Prevalence of comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2010; 80(2): 112–119.
163. Cazzola M, Rogliani P., Calzetta L, Lauro D, Page C, Matera MG. Targeting mechanisms linking COPD to type 2 diabetes mellitus. *Trends in pharmacological sciences*. 2017; 38(10):940-951.
164. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, Plata VP, Cabral HJ. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *New England Journal of Medicine*. 2004; 350(10): 1005-1012.
165. Chen H, Li Z, Dong L, Wu Y, Shen H, Chen Z. Lipid metabolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019; 14:1009-1018.
166. Chernetska N, Fediv O, Stupnytska G, Nesterovska O. The role of vitamin D supplementation for prevention of exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disorder and metabolic syndrome. *Materials of scientific and practical conference with international participation. Pulmonology and comorbidity*. March 28-29, 2019. Chernivtsi, 2019: 96.

167. Chernetska NV, Stupnytska HYa, Fediv OI. The role of MDR1 (c3435t) gene polymorphism in patients with chronic obstructive pulmonary disease associated with type 2 diabetes mellitus. *Journal of medicine and life*. 2020; 13 (3): 349-355.
168. Choudhury G., Rabinovich R., MacNee W. Comorbidities and systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Clinics in chest medicine*. 2014;35(1):101-130.
169. Choudhury G, MacNee W. Role of Inflammation and Oxidative Stress in the Pathology of Ageing in COPD: Potential Therapeutic Interventions. *COPD*. 2017; 14(1): 122-135.
170. Chwalba A, Machura E, Ziora K, Ziora D. The role of adipokines in the pathogenesis and course of selected respiratory diseases. *Endokrynol Pol*. 2019;70(6):504-510.
171. Citgez E, van der Palen J, Koehorst-ter Huurne K, Movig K, van der Valk P, Brusse-Keizer M. Statins and morbidity and mortality in COPD in the COMIC study: a prospective COPD cohort study. *BMJ Open Respiratory Research*. 2016; 3(1): e000142.
172. Clarenbach CF, Sievi NA, Kohler M. Annual progression of endothelial dysfunction in patients with COPD. *Respiratory medicine*. 2017; 132: 15-20.
173. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes care*. 2018; 41(12):2669-2701.
174. Dhamodharan P, Arumugam M. Multiple Gene Expression Dataset Analysis Reveals Toll-Like Receptor Signaling Pathway is Strongly Associated With Chronic Obstructive Pulmonary Disease Pathogenesis. *COPD*. 2020; 17(6): 684-698.
175. Diez-Manglano J, Barquero-Romero J, Almagro P, Cabrera FJ, García FL, Montero L, Soriano JB & Working Group on COPD; Spanish Society of

- Internal Medicine. COPD patients with and without metabolic syndrome: clinical and functional differences. *Internal and emergency medicine*. 2014; 9(4):419-425.
176. Di Stefano A, Maniscalco M, Balbi B, Ricciardolo FLM. Oxidative and nitrosative stress involvement in the pathogenesis of obstructive lung diseases of increasing severity. *Curr Med Chem*. 2020 Jun 4. doi: 10.2174/0929867327666200604165451. Online ahead of print.
177. Domej W, Oetl K, Renner W. Oxidative stress and free radicals in COPD--implications and relevance for treatment. *Int J Chronic Obstruct Pulmon Dis*. 2014; 9: 1207–1224.
178. Domingueti CP, Dusse LMS'A, Carvalho MdG, Sousa LP, Gomes KB, Fernandes AP. Diabetes mellitus: the linkage between oxidative stress, inflammation, hypercoagulability and vascular complications. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2016;30(4):738-745.
179. Dugani SB, Akinkuolie AO, Paynter N, Glynn RJ, Ridker PM, Mora S. Association of lipoproteins, insulin resistance, and rosuvastatin with incident type 2 diabetes mellitus: secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA cardiology*. 2016;1(2):136-145.
180. Fabbri LM, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet*. 2007; 370: 797–799.
181. Feary JR, Rodrigues LC, Smith CJ, Hubbard RB, Gibson JE. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax*. 2010; 65(11):956-962.
182. Figueira Gonçalves JM, Garcia Bello MA, Golpe R, Alonso Jerez JL, Garcia-Talavera I. Impact of diabetes mellitus on the risk of severe exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Respir J*. 2020 Aug 11. doi: 10.1111/crj.13255. Online ahead of print.

183. Frasci Z. New European Society of Cardiology Guidelines on diabetes; prediabetes, and cardiovascular diseases - a truly strong base for the major paradigm shift in clinical practice? *Anatol J Cardiol* 2019 Nov;22(5):214-218.
184. Fukunaga, K, Nakagawa H, Ishikawa T, Kubo M, Mushiroda T. ABCB1 polymorphism is associated with atorvastatin-induced liver injury in Japanese population. *BMC genetics*. 2016; 17(1): 79.
185. Fuso L, Pitocco D, Condoluci C, Conte E, Contu C, Rizzi A, Angeletti G, Bibi BF, Antonelli-Incalzi R. Decline of the lung function and quality of glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Intern Med*. 2015 May;26(4):273-8.
186. George C, Ducatman AM, Conway BN. Increased risk of respiratory diseases in adults with Type 1 and Type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;142:46-55.
187. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global Strategy For The Diagnosis, Management, And Prevention Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2020 Report)*. November 2019. 125 p.
188. Guerra S, Sherrill DL, Bobadilla A, Martinez FD, Barbee RA: The relation of body mass index to asthma, chronic bronchitis, and emphysema. *Chest* 2002, 122(4):1256–1263.
189. Guo Y, Zhang T, Wang Z, Yu F, Xu Q, Guo W, Wu C, He . Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine (Baltimore)*. 2016. Vol. 95, № 28. P:e4225. Published online 2016 Jul 18. doi: 10.1097/ MD.0000000000004225.
190. Gutiérrez-Carrasquilla L, Sánchez E, Barbé F, Dalmases M, López-Cano C, Hernández M, Rius F, Carmona P, Hernández C et al. Effect of Glucose Improvement on Spirometric Maneuvers in Patients With Type 2 Diabetes: The Sweet Breath Study. *Diabetes care*. 2019;42(4):617-624.
191. Habib G, Dar-Esaif Y, Bishara H, Artul S, Badarny S, Chernin M, Jabbour A. The impact of corticosteroid treatment on hemoglobin A1C levels among

- patients with type-2 diabetes with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Respir Med* 2014;108(11):1641-1646.
192. Hancu A. Nutritional Status as a Risk Factor in COPD. *Maedica (Buchar)*. 2019 Jun;14(2):140-143.
193. Hanson C, LeVan T. Obesity and chronic obstructive pulmonary disease: recent knowledge and future directions. *Curr Opin Pulm Med*. 2017;23(2):149-153.
194. Hanson C, Bowser EK, Frankenfield DC, Piemonte TA. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A 2019 Evidence Analysis Center Evidence-Based Practice Guideline. *J Acad Nutr Diet*. 2020 Feb 17. pii: S2212-2672(19)31696-X.
195. Harik-Khan RI, Fleg JL, Wise RA: Body mass index and the risk of COPD. *Chest* 2002, 121(2):370–376.
196. Heianza Y, Arase Y, Tsuji H, Saito K, Amakawa K, Hsieh SD et al. Low lung function and risk of type 2 diabetes in Japanese men: the Toranomon Hospital Health Management Center Study 9 (TOPICS 9). *Mayo Clin Proc* 2012;87:853-861
197. Hersh CP, Make BJ, Lynch DA, Barr GR, Bowler RP, Calverley PMA, Castaldi PJ, Cho MH et al. Non-emphysematous chronic obstructive pulmonary disease is associated with diabetes mellitus. *BMC pulmonary medicine*. 2014; 14(1): 164.
198. Hikichi M, Mizumura K, Maruoka S, Gon Y. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) induced by cigarette smoke. *J Thorac Dis*. 2019; 11(Suppl 17):S2129-S2140.
199. Hitchings AW, Archer JRH, Shelley A, Srivastava SA, Baker EH. Safety of metformin in patients with chronic obstructive pulmonary disease and type 2 diabetes mellitus. *COPD*. 2015;12(2):126-131.
200. Hitchings AW, Lai D, Jones PW, Baker EH. Metformin in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2016;71(7):587-593.

201. Ho TW, Huang CT, Ruan SY, Ysai YJ, Lai F, Yu CJ. Diabetes mellitus in patients with chronic obstructive pulmonary disease-The impact on mortality. *PLoS One*. 2017; 12(4): e0175794.
202. Hsu IL, Lu CL, Li CC, Tsai SH, Chen CZ, Hu SC, Li CY. Population-based cohort study suggesting a significantly increased risk of developing chronic obstructive pulmonary disease in people with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice*. 2018;138:66-74.
203. Hughes MJ, McGettrick HM, Sapey E. Shared mechanisms of multimorbidity in COPD, atherosclerosis and type-2 diabetes: the neutrophil as a potential inflammatory target. *Eur Respir Rev* 2020; 29: 190102 [<https://doi.org/10.1183/16000617.0102-2019>].
204. Hwang YC, Jun JE, Jeong IK, Ahn KJ, Chung HY. Comparison of the efficacy of rosuvastatin monotherapy 20 mg with rosuvastatin 5 mg and ezetimibe 10 mg combination therapy on lipid parameters in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes & metabolism journal*. 2019;43(5):582-589.
205. Ilchenko SI, Fialkovska AO, Koreniuk OS, Yaroshevskaya TV, Kramarenko NM, Skriabina KV. Clinical features of chronic bronchitis and genetic risk factors for the development of chronic obstructive pulmonary disease in adolescent smokers. *Wiad Lek*. 2020;73(2):250-253.
206. Ingebrigtsen T, Marott J, Nordestgaard B. Statin use and exacerbations in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2015; 70(1): 33-40.
207. Ingebrigtsen TS, Marott JL, Rode L, Vestbo J, Lange P, Nordestgaard BG. Fibrinogen and α 1-antitrypsin in COPD exacerbations. *Thorax*. 2015; 70(11): 1014-1021.
208. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 7th Edition. 2015. *Diabetes Atlas* <http://www.diabetesatlas.org/>.
209. International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects / Council for International Organizations of Medical Sciences. *Bulletin Medical Ethics*. 2002; 182: 17-23.

210. Jenkins DA, Bowden J, Robinson HA, Sattar N, Loos RJF, Rutter MK, Sperrin M. Adiposity-mortality relationships in type 2 diabetes, coronary heart disease, and cancer subgroups in the UK Biobank, and their modification by smoking. *Diabetes care*. 2018; 41(9): 1878-1886.
211. Joo H, Park J, Lee SD, Oh YM. Comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease in Koreans: a population-based study. *J Korean Med Sci* 2012; 27(8): 901–906.
212. Jung KY, Kim KM, Han SK, Yun HM, Oh TJ, Choi SH, Park KS, Jang HC, Lim S. Effect of rosuvastatin on cholesterol efflux capacity and endothelial function in type 2 diabetes mellitus and dyslipidemia. *Circulation Journal*. 2018;82(5):1387-1395.
213. Kang HK, Kim K, Lee H, Jeong BH, Koh WJ, Park HY. COPD assessment test score and serum C-reactive protein levels in stable COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016; 11: 3137-3143.
214. Kasirye Y, Simpson M, Mamillapalli CK, Epperla N, Liang H. Association between blood glucose level and outcomes in patients hospitalized for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *WMJ*. 2013;112(6):244-249.
215. Katsiki N, Steiropoulos P, Papanas N, Mikhailidis DP. Diabetes Mellitus and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: An Overview. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2019 Nov 18. <https://doi.org/10.1055/a-1038-3883>. Online ahead of print.
216. Khan NA, Daga MK, Ahmad I, Mawari G, Kumar S, Kumar N, Husain SA. Evaluation of BODE index and its relationship with systemic inflammation mediated by proinflammatory biomarkers in patients with COPD. *Journal of inflammation research*. 2016; 9: 187-198.
217. Kim HJ, Lee JY, Jung HS, Kim D-K, Lee S-M, Yim J-J, Yang S-C, Yoo C-G et al. The impact of insulin sensitizers on lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease and diabetes. *Int Journal Tuberc Lung Dis*. 2010;14(3):362-367.

218. Kinney GL, Black-Shinn JL, Wan ES, Make B, Regan E, Lutz S, Soler X, Silverman EK et al. Pulmonary function reduction in diabetes with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Diabetes Care* 2014; 37(2):389-395.
219. Klein OL, Aviles-Santa L, Cai J, Collard HR, Kanaya AM, Kaplan RC, Kinney GL, Mendes E, Smith L, Talavera G, Wu D, Daviglius M. Hispanics/Latinos With Type 2 Diabetes Have Functional and Symptomatic Pulmonary Impairment Mirroring Kidney Microangiopathy: Findings From the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos (HCHS/SOL). *Diabetes Care*. 2016 Nov;39(11):2051-2057.
220. Koskela HO, Salonen PH, Niskanen L. Hyperglycaemia during exacerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Respir J* 2013;7(4):382-389
221. Kwon CH, Rhee EJ, Song JU, Kim JT, Kwag HJ, Sung KC. Reduced lung function is independently associated with increased risk of type 2 diabetes in Korean men. *Cardiovasc Diabetol* 2012;11:38
222. Laghi F, Adiguzel N, Tobin MJ. Endocrinological derangements in COPD. *European respiratory journal*. 2009;34(4):975-996.
223. Lam KB, Jordan RE, Jiang CQ, Thomas GN, Miller MR, Zhang WS, Lam TH, Cheng KK, Adab P. Airflow obstruction and metabolic syndrome. The Guangzhou Biobank Cohort Study. *Eur Respir J*. 2010;35(2):317-323.
224. Lee CT, Mao IC, Lin CH, Lin SH, Hsieh MC. Chronic obstructive pulmonary disease: a risk factor for type 2 diabetes: a nationwide population-based study. *Eur J Clin Invest*. 2013 Nov;43(11):1113-9.
225. Lee YH, Magkos F, Mantzoros CS, Kang ES. Effects of leptin and adiponectin on pancreatic β -cell function. *Metabolism* 2011, 60:1664–1672.
226. Leone N, Courbon D, Thomas F, Bean K, Jégo B, Leynaert B, Guize L, Zureik M. Lung function impairment and metabolic syndrome: the critical role of abdominal obesity. *Am J Respir Crit Care Med* 2009, 179(6):509–516.

227. León-Cachón RB, Ascacio-Martínez JA, Gamino-Peña ME, Cerda-Flores RM, Meester I, Gallardo-Blanco HL, Barrera-Saldaña HA. A pharmacogenetic pilot study reveals MTHFR, DRD3, and MDR1 polymorphisms as biomarker candidates for slow atorvastatin metabolizers. *BMC cancer*. 2016; 16(1): 74.
228. Li CL, Zhou W, Cao J, Feng J. Metabolic Syndrome prevalence in patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: relationship with systemic inflammation. *Clin Respir J*. 2020 Aug 10. doi: 10.1111/crj.13253. Online ahead of print.
229. Li J, Lu Y, Li N, Li P, Wang Z, Ting W, Liu X, Wu W. Chemerin: A Potential Regulator of Inflammation and Metabolism for Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Pulmonary Rehabilitation. *Biomed Res Int*. 2020 Apr 6;2020:4574509. doi: 10.1155/2020/4574509. eCollection 2020.
230. Li Q, Hong J, Wu J, Huang ZX, Li QJ, Yin RX, Wang F. The role of common variants of ABCB1 and CYP7A1 genes in serum lipid levels and lipid-lowering efficacy of statin treatment: a meta-analysis. *Journal of clinical lipidology*. 2014; 8(6): 618-629.
231. Lima CA, Oliveira RC, Oliveira SAG, Silva MASD, Lima AA, Andrade MS, Pinho CM. Quality of life, anxiety and depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Bras Enferm*. 2020;73 Suppl 1:e20190423. doi: 10.1590/0034-7167-2019-0423. Epub 2020 Jul 10.
232. Lin CM, Yang TM, Yang YH. Statin Use and the Risk of Subsequent Hospitalized Exacerbations in COPD Patients with Frequent Exacerbations. *Int J Chronic Obstruct Pulmon Dis*. 2020; 15: 289–299.
233. Lin SH, Cheng PC, Tu ST, Hsu SR, Cheng YC, Liu YH. Effect of metformin monotherapy on serum lipid profile in statin-naïve individuals with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Peer J*. 2018;6:e4578. doi: 10.7717/peerj.4578
234. Liu G, Hu Y, Zong G, Pan A, Manson JE, Rexrode KM, Rimm EB, Hu FB, Sun Q. Smoking cessation and weight change in relation to cardiovascular

- disease incidence and mortality in people with type 2 diabetes: a population-based cohort study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2020;8(2):125-133.
235. Lu Y, Chang R, Yao J. Effectiveness of long-term using statins in COPD—a network meta-analysis. *Respiratory Research*. 2019; 20: 1-14.
236. Lv X, Li K, Hu Z. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Autophagy. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1207:559-567.
237. Lycett D, Nichols L, Ryan R, Farley A, Roalfe A, Mohammed MA, Szatkowski L, Coleman T, Morris R, Farmer A, Aveyard P. The association between smoking cessation and glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a THIN database cohort study. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2015; 3(6): 423-430.
238. Machado FVC, Pitta F, Hernandez NA, Bertolini GL. Physiopathological relationship between chronic obstructive pulmonary disease and insulin resistance. *Endocrine*. 2018 Jul;61(1):17-22. doi: 10.1007/s12020-018-1554-z. Epub 2018 Mar 6.
239. Machida H, Shibata Y, Inoue S, Igarashi A, Tokairin Y, Yamauchi K, Kimura T, Sato K, Nakano H, Nishiwaki M, Kobayashi M et al. Prevalence of diabetes mellitus in individuals with airflow obstruction in a Japanese general population: The Yamagata-Takahata Study. *Respiratory investigation*. 2018;56(1):34-39.
240. Maneechotesuwan K, Kasetsinsombat K, Wongkajornsilp A, Barnes PJ. Simvastatin up-regulates adenosine deaminase and suppresses osteopontin expression in COPD patients through an IL-13-dependent mechanism. *Respiratory research*. 2016; 17(1): 104.
241. Manisalidis I, Stavropoulou E, Stavropoulos A, Bezirtzoglou E. Environmental and Health Impacts of Air Pollution: A Review. *Front Public Health*. 2020 Feb 20;8:14. doi: 10.3389/fpubh.2020.00014. eCollection 2020.

242. Matthews DR, Matthews PC. Banting Memorial Lecture 2010: Type 2 diabetes as an 'infectious' disease: is this the Black Death of the 21st century? *Diabet Med* 2011, 28(1):2–9.
243. McGuinness AJA., Sapey E. Oxidative stress in COPD: sources, markers, and potential mechanisms. *Journal of clinical medicine*. 2015; 6(2): 21.
244. Meteran H, Backer V, Kyvik KO, Skytthe A, Thomsen SF. Comorbidity between chronic obstructive pulmonary disease and type 2 diabetes: a nationwide cohort twin study. *Respiratory medicine*. 2015;109(8):1026-1030.
245. Miller J, Edwards LD, Agustí A, Bakke P, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Crim C, Lomas DA, Miller BE, Rennard S, Silverman EK, Tal-Singer R, Vestbo J, Wouters E, Yates JC, Macnee W. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. *Respir Med*. 2013; 107(9): 1376-84.
246. Milojkovic M, Milacic N, Radovic J, Ljubicavljevic S. MDR1 gene polymorphisms and P-glycoprotein expression in respiratory diseases. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2015 Sep;159(3):341-6.
247. Minas M, Kostikas K, Papaioannou AI, Mystridou P, Karetsi E, Georgoulas P, Liakos N, Pournaras S, Gourgoulialis KI. The association of metabolic syndrome with adipose tissue hormones and insulin resistance in patients with COPD without co-morbidities. *COPD*. 2011;8(6):414-420.
248. Mirrakhimov AE. Chronic obstructive pulmonary disease and glucose metabolism: a bitter sweet symphony. *Cardiovasc Diabetol*. 2012 Oct 27;11:132.
249. Mirza S, Clay RD, Koslow MA, Scanlon PD. COPD Guidelines: A Review of the 2018 GOLD Report. *Mayo Clin Proc*. 2018 Oct;93(10):1488-502.
250. Mizumura K, Cloonan SM, Nakahira K, Bhashyam AR, Cervo M, Kitada T, Glass K, Owen CA et al. Mitophagy-dependent necroptosis contributes to the pathogenesis of COPD. *J Clin Invest* 2014;124(9):3987-4003.

251. Moussa SB, Sfaxi I, Tabka Z, Saad HB, Rouatbi S. Oxidative stress and lung function profiles of male smokers free from COPD compared to those with COPD: a case-control study. *Libyan Journal of Medicine*. 2014; 9 (1): 23873.
252. Mroz RM, Lisowski P, Tycinska A, Bierla J, Trzeciak PZ, Minarowski L, Duszewska AM. Anti-inflammatory effects of atorvastatin treatment in chronic obstructive pulmonary disease. A controlled pilot study. *J. Physiol. Pharmacol*. 2015; 66(1), 111-128.
253. Nemtsova VD. The effect of statin therapy on oxidative stress indices in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*. 2018; 20(1): 26-30.
254. Neukamm A, Hoiseth AD, Einvik G, Lehmann S, Hage T-A, Søyseth V, Omland T. Rosuvastatin treatment in stable chronic obstructive pulmonary disease (RODEO): a randomized controlled trial. *J Intern Med*. 2015;278(1):59–67.
255. Nilsson U, Johansson B, Eriksson B, Blomberg A, Lundbäck B, Lindberg A. Ischemic heart disease among subjects with and without chronic obstructive pulmonary disease--ECG-findings in a population-based cohort study. *BMC Pulm Med*. 2015 Dec 4;15:156. doi: 10.1186/s12890-015-0149-1.
256. Nowotny K, Jung T, Höhn A, Weber D, Tilman Grune T. Advanced glycation end products and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Biomolecules*. 2015;5(1):194-222.
257. Odegaard AO, Jacobs DR Jr, Sanchez OA, Goff DC Jr, Reiner AP, Gross MD. Oxidative stress, inflammation, endothelial dysfunction and incidence of type 2 diabetes. *Cardiovascular diabetology*. 2016; 15(1):51.
258. Otte A, Maier-Lenz H, Dierckx RA. Good clinical practice: historical background and key aspects. *Nuclear Medicine Communication*. 2005; 26(7): 563-574.
259. Pamidi S, Tasali E. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: is there a link? *Front Neurol* 2012;3:126. doi: 10.3389/fneur.2012.00126.

260. Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu FB, Wu T. Relation of active, passive, and quitting smoking with incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Diabetes & endocrinology*. 2015; 3(12): 958-967.
261. Patel ARC, Hurst JR. Extrapulmonary comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease: state of the art. *Expert review of respiratory medicine*. 2011;5(5):647-662.
262. Peng Y, Zhong G-C, Wang L, Guan L, Wang A, Hu K, Shen J. Chronic obstructive pulmonary disease, lung function and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMC Pulm Med*. 2020 May 11;20(1):137.
263. Pernicova I, Kelly S, Ajodha S, Sahdev A, Bestwick JP, Gabrovska P, Akanle O, Ajjan R et al. Metformin to reduce metabolic complications and inflammation in patients on systemic glucocorticoid therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, phase 2 trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2020;8(4):278-291.
264. Portaluppi F, Touitou Y, Smolensky MH. Ethical and methodological standards for laboratory and medical biological rhythm research. *Chronobiol International*. 2008; 25(6): 999-1016.
265. Pustovit SV. Some methodological aspects of ethics committees' expertise: the Ukrainian example. *Science and Engineering Ethics*. 2006; 12(1): 85-94.
266. Quaderi SA, Hurst JR. The unmet global burden of COPD. *Global health, epidemiology and genomics*. 2018; 3: e4. doi: 10.1017/gheg.2018.1.
267. Rabe KF, Watz H. Chronic obstructive pulmonary disease. *The Lancet*. 2017; 389(10082): 1931–1940.
268. Racanelli AC, Kikkers SA, Choi AMK, Cloonan SM. Autophagy and inflammation in chronic respiratory disease. *Autophagy*. 2018;14(2):221-232.
269. Rasmussen SM, Brok J, Backer V, Thomsen SF, Meteran H. Association Between Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *COPD*. 2018 Oct;15(5):526-535.

270. Raymakers AJ, Sadatsafavi M, Sin DD, De Vera MA, Lynd LD. The impact of statin drug use on all-cause mortality in patients with COPD: a population-based cohort study. *Chest*. 2017; 152(3): 486-493.
271. Recio Iglesias J, Díez-Manglano J, López García F, Díaz Peromingo JA, Almagro P, Varela Aguilar JM. Management of the COPD Patient with Comorbidities: An Experts Recommendation Document. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020 May 7;15:1015-1037.
272. Reinehr T, Karges B, Meissner T, Wiegand S, Stoffel-Wagner B, Holl RW, Woelfle J. Inflammatory markers in obese adolescents with type 2 diabetes and their relationship to hepatokines and adipokines. *The Journal of pediatrics*. 2016;173:131-135.
273. Rice TW. The historical, ethical, and legal background of human-subjects research. *Respiratory Care*. 2008; 53(10): 1325-1329.
274. Rizvi S, Raza ST, Mehdi SR, Siddiqi Z, Eba A, Mahdi F. The relationship between Multidrug Resistance Protein 1(rs1045642) and Cholesterol 24-hydroxylase (rs754203) genes polymorphism with type 2 diabetes mellitus. *British Journal of Biomedical Science*. 2017; 74(1): 30–35.
275. Roberts TJ, Burns AT, MacIsaac RJ, MacIsaac AI, David L, Prior DL, Gerche AL. Diagnosis and significance of pulmonary microvascular disease in diabetes. *Diabetes care*.2018;41(4):854-861.
276. Rodrigues KF, Pietrani NT, Bosco AA, Campos FMF, Sandrim VC, Gomes KB. IL-6, TNF- α , and IL-10 levels/polymorphisms and their association with type 2 diabetes mellitus and obesity in Brazilian individuals. *Archives of endocrinology and metabolism*. 2017;61(5):438-446.
277. Rogliani P, Calzetta L, Segreti A, Barrile A, Cazzola M. Diabetes mellitus among outpatients with COPD attending a university hospital. *Acta diabetologica*. 2014;51(6):933-940.
278. Rogliani P, Ora J, Daniele ND, Lauro D. Pleiotropic effects of hypoglycemic agents: implications in asthma and COPD. *Current opinion in pharmacology*.2018;40:34-38.

279. Röhling M, Pesta D, Markgraf DF, Strassburger K, Knebel B, Burkart V, Szendroedi J, Müssig K et al. Metabolic determinants of impaired pulmonary function in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2018;126 (09):584-589.
280. Roth OZ, Crocetta NP, Ostroff ML, Ostroff JL. A Review of the 2019 GOLD Guidelines for COPD. *US Pharm*. 2019;44(7):HS-8-HS-16.
281. Russo P, Tomino C, Santoro A, Prinzi G, Proietti S, Kisialiou A, Provinciali M. FKBP5 rs4713916: a potential genetic predictor of interindividual different response to inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease in a real-life setting. *International journal of molecular sciences*. 2019; 20(8): 2024.
282. Rutten EPA, Wouters EFM, Franssen FME. Malnutrition and obesity in COPD. *Eur. Respir. Monogr*. 2013; 59: 80-92.
283. Sánchez E, Gutiérrez-Carrasquilla L, Barbé F, Betriu À, López-Cano C, Gaeta AM, Purroy F, Pamplona R, Ortega M, Fernández E, Hernández C, Lecube A, Simó R; ILERVAS Project. Lung function measurements in the prediabetes stage: data from the ILERVAS Project. *Acta Diabetol*. 2019 Sep;56(9):1005-1012.
284. Sarkar C, Zhang B, Ni M, Kumari S, Bauermeister S, Gallacher J, Webster C. Environmental correlates of chronic obstructive pulmonary disease in 96 779 participants from the UK Biobank: a cross-sectional, observational study. *The Lancet Planetary Health*. 2019; 3(11): 478–490.
285. Schöttker B, Xuan Y, Xīn Gàò X, Anusruti A, Brenner H. Oxidatively Damaged DNA/RNA and 8-Isoprostane Levels Are Associated With the Development of Type 2 Diabetes at Older Age: Results From a Large Cohort Study. *Diabetes care*. 2020;43(1):130-136.
286. Schoukens P. The right to access health care: health care according to European social security law instruments. *Medical Law*. 2008; 27(3): 501-533.

287. Sexton P., Metcalf P., Kolbe J. Respiratory effects of insulin sensitisation with metformin: a prospective observational study. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2014;11(2):133-142.
288. Shabana MF, Mishriki AA, Issac MSM, Bakhoun SW. Do MDR1 and SLCO1B1 polymorphisms influence the therapeutic response to atorvastatin? A study on a cohort of Egyptian patients with hypercholesterolemia. *Molecular diagnosis & therapy*. 2013; 17(5): 299-309.
289. Sidletskaya K, Vitkina T, Denisenko Y. The Role of Toll-Like Receptors 2 and 4 in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020 Jun 23;15:1481-1493. doi: 10.2147/COPD.S249131. eCollection 2020.
290. Silva DR, Gazzana MB, Knorst MM. C-reactive protein levels in stable COPD patients: a case-control study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015; 10: 1719–1725.
291. Silverman EK. Genetics of COPD. *Annual Review of Physiology*. 2020; 82:17.1-17.19.
292. Sonoda N, Morimoto A, Tatsumi Y, Asayama K, Ohkubo T, Izawa S, Ohno Y. A prospective study of the impact of diabetes mellitus on restrictive and obstructive lung function impairment: The Saku study. *Metabolism*. 2018;82:58-64.
293. Spelta F, Fratta Pasini AM, Cazzoletti L, Ferrari M. Body weight and mortality in COPD: focus on the obesity paradox. *Eat Weight Disord*. 2018 Feb;23(1):15-22.
294. Stojkovikj J, Zafirova-Ivanovska B, Kaeva B, Anastasova S, Angelovska I, Jovanovski S, Stojkovikj D. The Prevalence of Diabetes Mellitus in COPD Patients with Severe and Very Severe Stage of the Disease. *Open access Macedonian journal of medical sciences*. 2018. Vol. 4(2). P. 253–258.
295. Stupnytska G, Fediv O, Chernetska N, Nesterovska O. The Clinical differences between patients with eosinophilic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD), COPD patients and asthma-COPD

- overlap syndrome. Materials of scientific and practical conference with international participation. Pulmonology and comorbidity. March 28-29, 2019. Chernivtsi, 2019: 97.
296. Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *The American journal of medicine*. 2010; 123(11):1001-1006.
297. Sundh J, Ställberg B, Lisspers K, Montgomery SM, Janson C. Co-morbidity, body mass index and quality of life in COPD using the Clinical COPD Questionnaire. *COPD* 2011; 8:173–181.
298. Szucs B, Szucs C, Petrekanits M, Varga JT. Molecular Characteristics and Treatment of Endothelial Dysfunction in Patients with COPD: A Review Article. *Int J Mol Sci*. 2019 Sep 4;20(18):4329. doi: 10.3390/ijms20184329.
299. Tangvarasittichai S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. *World journal of diabetes*. 2015;6(3):456.
300. Toru Ü, Ayada C, Genç O, Turgut S, Turgut G, Bulut İ. MDR-1 gene C/T polymorphism in COPD: data from Aegean part of Turkey. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2014; 7(10): 3573.
301. Turgut S, Turgut G, Atalay EO. Genotype and allele frequency of human multidrug resistance (MDR1) gene C3435T polymorphism in Denizli province of Turkey. *Molecular Biology Reports*. 2006; 33(4): 295-300.
302. Ullah R, Ashraf S. Chronic obstructive lung disease: A rising problem for the world. *Pakistan Journal of Chest Medicine*. 2018; 23(4): 130-33.
303. Ulvestad M, Skottheim IB, Jakobsen GS, Bremer S, Molden E, Åsberg A, Christensen H. Impact of OATP1B1, MDR1, and CYP3A4 expression in liver and intestine on interpatient pharmacokinetic variability of atorvastatin in obese subjects. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2013; 93(3): 275-282.
304. Undas A, Kaczmarek P, Stepień E, et al. Fibrin clot properties are altered in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Beneficial effects of simvastatin treatment. *Thromb. Haemost.* 2009;102(6):1176–1182.

305. van den Borst B, Gosker HR, Koster A, Yu B, Kritchevsky SB, Liu Y, Meibohm B, Rice TB, Shlipak M, Yende S, Harris TB, Schols AM; Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study. The influence of abdominal visceral fat on inflammatory pathways and mortality risk in obstructive lung disease. *The American journal of clinical nutrition*. 2012; 96(3):516-526.
306. Vanfleteren LEGW, Spruit MA, Wouters EFM, Franssen FME. Management of chronic obstructive pulmonary disease beyond the lungs. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2016;4(11):911-924.
307. Vujic T, Nagorni O, Maric G, Popovic L, Jankovic J. Metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease: frequency and relationship with systemic inflammation. *Hippokratia*. 2016; 20(2): 110–114.
308. Walsh A, Perrem L, Khashan AS. Statins versus placebo for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019; 7:CD011959. doi: 10.1002/14651858.cd011959.pub2.
309. Walton GM, Stockley JA, Griffiths D, Sadhra CS, Purvis T, Sapey E. Repurposing Treatments to Enhance Innate Immunity. Can Statins Improve Neutrophil Functions and Clinical Outcomes in COPD? *J Clin Med*. 2016 Oct 11;5(10). pii: E89.
310. Wang Y, Stavem K, Dahl FA, Humerfelt S, Haugen T. Factors associated with a prolonged length of stay after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:99-105.
311. Wells CE, Polkey MI, Baker EH. Insulin resistance is associated with skeletal muscle weakness in COPD. *Respirology*. 2016;21(4):689-96.
312. Williams EJ, Baines KJ, Smart JM. Rosuvastatin, lycopene and omega-3 fatty acids: A potential treatment for systemic inflammation in COPD; a pilot study. *J Nutr Intermed Metab*. 2016; 5: 86-95.

313. Wolide AD, Zawdie B, Alemayehu T, Tadesse S. Association of trace metal elements with lipid profiles in type 2 diabetes mellitus patients: a cross sectional study. *BMC Endocr. Disord.* 2017; 17(1): 64.
314. World Health Organization et al. Global report on diabetes: World Health Organization. Report No.: 9789241565257. WHO.2016.
315. Xuan Y, Gào X, Anusruti A, Holleczeck B, Jansen E H J M, Muhlack DC et al. Association of Serum Markers of Oxidative Stress With Incident Major Cardiovascular Events, Cancer Incidence, and All-Cause Mortality in Type 2 Diabetes Patients: Pooled Results From Two Cohort Studies. *Diabetes care.* 2019;42(8):1436-1445.
316. Yao Y, Zhou J, Diao X, Wang S. Association between tumor necrosis factor- α and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis.* 2019 Jan-Dec;13:1753466619866096. doi: 10.1177/1753466619866096.
317. Yeh F, Dixon AF, Marion S, Schaefer C, Zhang Y, Best LG, Calhoun D, Rhoades ER, Lee ET. Obesity in adults is associated with reduced lung function in metabolic syndrome and diabetes: the Strong Heart Study. *Diabetes care.* 2011;34(10):2306-2313.
318. Yen FS, Wei JC, Yang YC, Hsu CC, Hwu CM. Respiratory outcomes of metformin use in patients with type 2 diabetes and chronic obstructive pulmonary disease. *Sci Rep.* 2020 Jun 24;10(1):10298.
319. Yoon H, Li Y, Man SF, Tashkin D, Wise RA, Connett JE et al. The complex relationship of serum adiponectin to COPD outcomes. *Chest* 2012, 142(4): 885–892.
320. Yücel O, Güneş H, Yücel H, Zorlu A. Association between multidrug resistance-1 C3435T gene polymorphism and right ventricular dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease: cross-sectional study. *Sao Paulo Medical Journal.* 2018; 136(2): 140-143.

321. Zhang W, Zhang Y, Li CW, Jones P, Wang C, Fan Y. Effect of statins on COPD: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest*. 2017; 152(6): 1159-1168.
322. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complication. *Nature Reviews Endocrinology*. 2018;14(2):88.
323. Zhu A, Teng Y, Ge D, Zhang X, Hu M, Yao X. Role of metformin in treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *J. Torac. Dis*. 2019; 11(10): 4371–4378.
324. Zinellu A, Fois AG, Sotgia S, Sotgiu E, Zinellu E, Bifulco F, Mangoni AA, Pirina P, Carru C. Arginines Plasma Concentration and Oxidative Stress in Mild to Moderate COPD. *PLoS ONE*. 2016; 11 (8): e0160237. doi: 10.1371/journal.pone.0160237.
325. Zinellu E, Zinellu A, Fois AG, Fois SS, Piras B, Carru C, Pirina P. Reliability and Usefulness of Different Biomarkers of Oxidative Stress in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2020 May 14;2020:4982324. doi: 10.1155/2020/4982324. eCollection 2020.

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача

1. Chernetska NV, Stupnytska NYa, Fediv OI. The role of MDR1 (C3435T) gene polymorphism in patients with chronic obstructive pulmonary disease associated with type 2 diabetes mellitus. *Journal of medicine and life*. 2020; 13 (3): 349-355.
2. Чернецька НВ. Ефективність застосування аторвастатину у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім цукровим діабетом типу 2. *Буковинський медичний вісник*. 2020; 24(1): 188–194.
3. Чернецька НВ, Федів ОІ, Ступницька ГЯ. Диференційоване застосування аторвастатину в лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане з цукровим діабетом типу 2. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2020; 19 (1): 119–126.
4. Чернецька НВ. Особливості поєданого перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та цукрового діабету типу 2. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2020; 19 (3): 138-143.
5. Федів ОІ, Чернецька НВ, Оліник ОЮ. Окиснювальна модифікація білків та протеолітична активність крові у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та цукровий діабет типу 2. *Мат. наук-практ. конф. з міжнародн. участю Метаболічний синдром: мультидисциплінарний підхід*. 14–15 квіт. 2016 р. Чернівці, 2016: 122-123.
6. Чернецька НВ. Ендотеліальна дисфункція у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане із цукровим діабетом 2 типу. *Мат. IV Міжнар. мед.-фармац. конгресу студентів і молодих вчених. Інновації та перспективи сучасної медицини, ВІМСО 2017, 5-7 квітня 2017 року. Хист*. 2017; 19: 403.
7. Чернецька НВ, Нестеровська О.А. Метаболізм адипокінів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане із цукровим діабетом типу 2, залежно від нутритивного статусу. *Мат. V Міжнар. мед.-*

фармац. конгресу студентів і молодих вчених ВІМСО 2018, 4-6 квітня 2018 року. Чернівці, 2018: 334.

8. Chernetska N, Fediv O, Stupnytska G, Nesterovska O. The role of vitamin D supplementation for prevention of exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disorder and metabolic syndrome. *Мат. наук-практ. конф. з міжнародн. участю. Пульмонологія та коморбідність*. 28–29 бер. 2019 р. Чернівці, 2019: 96.

9. Stupnytska G, Fediv O, Chernetska N, Nesterovska O. The Clinical differences between patients with eosinophilic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD), COPD patients and asthma-COPD overlap syndrome. *Мат. наук-практ. конф. з міжнародн. участю. Пульмонологія та коморбідність*. 28–29 бер. 2019 р. Чернівці, 2019: 97.

10. Чернецька НВ, Невмержицька ЛВ, Оліник ОЮ. Судинно-ендотеліальна дисфункція у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. *Мат. XX Міжнар. мед. конгресу студ. та молодих вчених. Сучасні погляди на актуальні питання теоретичної, експериментальної та практичної медицини*. 25–27 квіт. 2016 р. Тернопіль, 2016: 57.

11. Чернецька НВ, Федів ОІ, Ступницька ГЯ. Особливості клінічного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень, поєднаного із цукровим діабетом типу 2. *Україна. Здоров'я нації*. 2020; 2(59): 167-168.

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації

1. Науково-практична конференція «Метаболічний синдром: мультидисциплінарний підхід» (Чернівці, 14-15 квітня 2016 р.) (*доповідь, публікація*).

2. XX Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених «Сучасні погляди на актуальні питання теоретичної, експериментальної та практичної медицини (Тернопіль, 25-27 квітня 2016 р.) (*публікація*).

2. IV Міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів і молодих учених «Інновації та перспективи сучасної медицини», ВІМСО 2017 (Чернівці, 5-7 квітня 2017 р.) (*доповідь, публікація*).

3. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Особливості коморбідного перебігу захворювань та їх фармакотерапія в клініці внутрішньої медицини» (Чернівці, 5-6 жовтня 2017 р.) (*доповідь, публікація*).

4. V Буковинський міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів і молодих учених «Інновації та перспективи сучасної медицини», ВІМСО 2018 (Чернівці, 4-6 квітня 2018 р.) (*доповідь, публікація*).

5. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Пульмонологія та коморбідність» (Чернівці, 28-29 березня 2019 року) (*доповідь, публікація*).

6. Міжнародна науково-практична конференція «Міждисциплінарні аспекти скринінгу, профілактики та лікування в роботі лікаря первинної ланки» (Ужгород, 8-9 квітня 2020 року) (*публікація*).

ДОДАТОК В.1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
ВДНЗ України «Буковинський державний
медичний університет»



доцент І.В. Геруш

« 02 » 09 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** Клінічно-патогенетичні особливості та диференційоване лікування хворих хронічного обструктивного захворювання легень, поєданого з цукровим діабетом типу 2.
2. **Установа розробник:** ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, пл. Театральна 2, 58002.
3. **Автори:** Чернецька Н.В., Федів О.І., Ступницька Г.Я.
4. **Джерела інформації:** Чернецька НВ. Ефективність застосування аторвастатину у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім цукровим діабетом типу 2. Буковинський медичний вісник. 2020; 24(1): 188–194; Чернецька НВ, Федів ОІ, Ступницька ГЯ. Диференційоване застосування аторвастатину в лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєдане з цукровим діабетом типу 2. Клінічна та експериментальна патологія. 2020; 19 (1): 119–126.
5. **Впроваджено в педагогічний процес на кафедрі внутрішньої медицини та інфекційних хвороб.**
6. **Строки впровадження:** з 01.04.2020 р. по 01.09.2020 р.
7. **Джерело впровадження:** лекційний матеріал, семінарські, практичні заняття.
8. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** розширені знання студентів щодо клінічно-патогенетичних особливостей перебігу хронічного обструктивного захворювання легень із супутнім цукровим діабетом типу 2 та залежності відповіді на лікування аторвастатином від генотипу гена MDR1 (C3435T) та дози препарату при зазначеній поєднаній патології.
9. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб,
д.мед.н., професор

О.І. Федів

« 02 » 09 2020 р.

ДОДАТОК В.2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Ректор Івано-Франківського
 національного медичного університету
 д.мед.н., професор М.М. Рожко

« 05 » 01 2021 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** Клінічно-патогенетичні особливості та диференційоване лікування хворих хронічного обструктивного захворювання легень, поєднаного з цукровим діабетом типу 2.
2. **Установа розробник:** ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, пл. Театральна 2, 58002.
3. **Автори:** Чернецька Н.В., Федів О.І., Ступницька Г.Я.
4. **Джерела інформації:** Чернецька НВ. Ефективність застосування аторвастатину у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім цукровим діабетом типу 2. Буковинський медичний вісник. 2020; 24(1): 188–194; Чернецька НВ, Федів ОІ, Ступницька ГЯ. Диференційоване застосування аторвастатину в лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане з цукровим діабетом типу 2. Клінічна та експериментальна патологія. 2020; 19 (1): 119–126.
5. **Впроваджено в педагогічний процес на кафедрі внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології ім. Є.М. Нейка.**
6. **Строки впровадження:** з 01.04.2020 р. по 30.11.2020 р.
7. **Джерело впровадження:** лекційний матеріал, семінарські, практичні заняття.
8. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** розширені знання студентів щодо клінічно-патогенетичних особливостей перебігу хронічного обструктивного захворювання легень із супутнім цукровим діабетом типу 2 та залежності відповіді на лікування аторвастатином від генотипу гена MDR1 (C3435T) та дози препарату при зазначеній поєднаній патології.
9. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися

Відповідальний за впровадження:

Професор кафедри внутрішньої медицини №1,
 клінічної імунології та алергології ім. Є.М. Нейка
 д.мед.н., професор

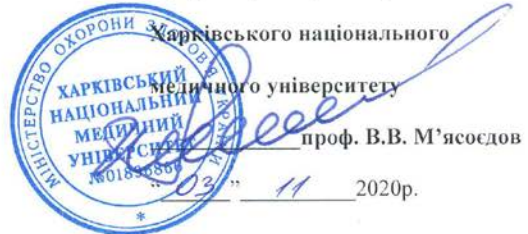
« 05 » 01 2021 р.

Р.І. Яцишин

ДОДАТОК В.3

«ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи



проф. В.В. М'ясоєдов

11 2020р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції:** Клінічно-патогенетичні особливості та диференційоване лікування хворих хронічного обструктивного захворювання легень, поєданого з цукровим діабетом типу 2.
- 2. Ким і коли запропонований:** ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, пл. Театральна 2, 58002.

Автори: Чернецька Н.В., Федів О.І., Ступницька Г.Я.

- 3. Джерело інформації:** Чернецька НВ. Ефективність застосування аторвастатину у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім цукровим діабетом типу 2. Буковинський медичний вісник. 2020; 24(1): 188–194; Чернецька НВ, Федів ОІ, Ступницька ГЯ. Диференційоване застосування аторвастатину в лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєдане з цукровим діабетом типу 2. Клінічна та експериментальна патологія. 2020; 19 (1): 119–126.
- 4. Де і коли впроваджено :** впроваджено в педагогічний процес на кафедрі внутрішньої медицини №3 та ендокринології, ХНМУ
- 5. Результати застосування методу:** в 2019-2020 навчальному році лекційний матеріал, семінарські, практичні заняття.
- 6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації :** розширені знання студентів щодо клінічно-патогенетичних особливостей перебігу хронічного обструктивного захворювання легень із супутнім цукровим діабетом типу 2 та залежності відповіді на лікування аторвастатином від генотипу гена MDR1 (C3435T) та дози препарату при зазначеній поєднаній патології.
- 7. Зауваження пропозиції :** не вносилися

Відповідальний за впровадження

Завідувач кафедри внутрішньої медицини №3

та ендокринології,

д.мед.н., професор

« 03 » 11 2020р

Л.В. Журавльова

ДОДАТОК В.4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Перший проректор з науково-педагогічної
роботи Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького

[Signature] член-кореспондент
НАМН України, професор М.Р. Гжегоцький

« 04 » 12 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** Клінічно-патогенетичні особливості та диференційоване лікування хворих хронічного обструктивного захворювання легень, поєднаного з цукровим діабетом типу 2.
1. **Установа розробник:** ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, пл. Театральна 2, 58002.
2. **Автори:** Чернецька Н.В., Федів О.І., Ступницька Г.Я.
3. **Джерела інформації:** Чернецька НВ. Ефективність застосування аторвастатину у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім цукровим діабетом типу 2. Буковинський медичний вісник. 2020; 24(1): 188–194; Чернецька НВ, Федів ОІ, Ступницька ГЯ. Диференційоване застосування аторвастатину в лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане з цукровим діабетом типу 2. Клінічна та експериментальна патологія. 2020; 19 (1): 119–126.
4. **Впроваджено в педагогічний процес на кафедрі** терапії №1, медичної діагностики, гематології і трансфузіології ФПДО
5. **Строки впровадження:** з 01.04.2020р. по 01.09.2020р.
6. **Джерело впровадження:** лекційний матеріал, семінарські, практичні заняття.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** розширені знання лікарів-інтернів щодо клінічно-патогенетичних особливостей перебігу хронічного обструктивного захворювання легень із супутнім цукровим діабетом типу 2 та залежності відповіді на лікування аторвастатином від генотипу гена MDR1 (C3435T) та дози препарату при зазначеній поєднаній патології.
8. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри терапії №1, медичної діагностики
та гематології і трансфузіології ФПДО
д.мед.н., професор

« 03 » 12 2020 р.

Є.Я. Скляров

ДОДАТОК В.5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Медичний директор з
лікувальної роботиКНП «Клінічна лікарня швидкої
медичної допомоги м. Львова»

Л.М. Кобецька

« 03 » 12 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** оптимізація лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з цукровим діабетом типу 2.
2. **Установа-розробник:** ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», 58002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2; здобувач наукового ступеня, аспірант кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб Чернецька Наталія Василівна; д. мед. н., професор Федів Олександр Іванович; д. мед. н., доцент Ступницька Ганна Ярославівна.
3. **Джерело інформації:** Чернецька НВ. Ефективність застосування аторвастатину у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім цукровим діабетом типу 2. Буковинський медичний вісник. 2020; 24(1): 188–194; Чернецька НВ, Федів ОІ, Ступницька ГЯ. Диференційоване застосування аторвастатину в лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане з цукровим діабетом типу 2. Клінічна та експериментальна патологія. 2020; 19 (1): 119–126.
4. **Місце впровадження:** центр терапії КНП «КЛШМД м. Львова»
5. **Термін впровадження:** з 01.04.2020 р. по 01.09.2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 24
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації:** зменшення клінічних проявів захворювання, частоти загострень, кількості госпіталізацій у стаціонар за рік, покращання складу тіла, бронхіальної прохідності, толерантності до фізичного навантаження, якості життя пацієнтів, прогнозу захворювання, проявів системного запалення, ендотеліальної дисфункції та ліпідного спектру крові.
8. **Зауваження, пропозиції:** пропозиція рекомендована для впровадження в клінічну практику

Відповідальний за впровадження:

завідувач центру терапії

Сайко М.І.

« 03 » 12 2020р.

ДОДАТОК В.6

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар КНП
обласна клінічна лікарня
Івано-Франківської обласної ради
Заслужений лікар України
Грищук О.І.

“ 05 ” _____ 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Оптимізація лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з цукровим діабетом типу 2.

2. Установа-розробник: ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», 58002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2; здобувач наукового ступеня, аспірант кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб Чернецька Наталія Василівна; д.мед.н., професор Федів Олександр Іванович; д.мед.н., доцент Ступницька Ганна Ярославівна.

3. Джерело інформації: Чернецька НВ. Ефективність застосування аторвастатину у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім цукровим діабетом типу 2. Буковинський медичний вісник. 2020; 24(1): 188-194; Чернецька НВ, Федів ОІ, Ступницька ГЯ. Диференційоване застосування аторвастатину в лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане з цукровим діабетом типу 2. Клінічна та експериментальна патологія. 2020; 19 (1): 119-126.

4. Місце впровадження: алергологічне відділення обласної клінічної лікарні.

5. Термін впровадження: з 01.04.2020 р. по 01.09.2020 р.

6. Загальна кількість спостережень: 20.

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації: зменшення клінічних проявів захворювання, частоти загострень, кількості госпіталізацій у стаціонар за рік, покращання складу тіла, бронхіальної прохідності, толерантності до фізичного навантаження, якості життя пацієнтів, прогнозу захворювання, проявів системного запалення, ендотеліальної дисфункції та ліпідного спектру крові.

8. Зауваження, пропозиції: пропозиція рекомендована для впровадження в клінічну практику.

Відповідальний за впровадження,
завідувач алергологічного відділення



Л.Д. Мигович

ДОДАТОК В.7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 В.о. генерального директора
 ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня»
 С.А. Цинтар

“ 03 ” _____ 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** оптимізація лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з цукровим діабетом типу 2.
2. **Установа-розробник:** ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», 58002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2; здобувач наукового ступеня, аспірант кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб Чернецька Наталія Василівна; д. мед. н., професор Федів Олександр Іванович; д.мед.н., доцент Ступницька Ганна Ярославівна.
3. **Джерело інформації:** Чернецька НВ. Ефективність застосування аторвастатину у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім цукровим діабетом типу 2. Буковинський медичний вісник. 2020; 24(1): 188–194; Чернецька НВ, Федів ОІ, Ступницька ГЯ. Диференційоване застосування аторвастатину в лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане з цукровим діабетом типу 2. Клінічна та експериментальна патологія. 2020; 19 (1): 119–126.
4. **Місце впровадження:** *підрозділ пульмонології та алергології*
5. **Термін впровадження:** з 01.07.2020 р. по 31.10.2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 18
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації:** зменшення клінічних проявів захворювання, частоти загострень, кількості госпіталізацій у стаціонар за рік, покращання складу тіла, бронхіальної прохідності, толерантності до фізичного навантаження, якості життя пацієнтів, прогнозу захворювання, проявів системного запалення, ендотеліальної дисфункції та ліпідного спектру крові.
8. **Зауваження, пропозиції:** пропозиція рекомендована для впровадження в клінічну практику

Відповідальний за впровадження:

Начальник підрозділу пульмонології та алергології,
 доктор медичних наук, професор

 С.В. Коваленко

ДОДАТОК В.8

ЗАТВЕРДЖУЮ

Генеральний директор

КНЦ ХОР «ОКЛ»

В.А. Ярош
11 / 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** оптимізація лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з цукровим діабетом типу 2.
2. **Установа-розробник:** ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», 58002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2; здобувач наукового ступеня, аспірант кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб Чернецька Наталія Василівна; д. мед. н., професор Федів Олександр Іванович; д. мед. н., доцент Ступницька Ганна Ярославівна.
3. **Джерело інформації:** Чернецька НВ. Ефективність застосування аторвастатину у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім цукровим діабетом типу 2. Буковинський медичний вісник. 2020; 24(1): 188–194; Чернецька НВ, Федів ОІ, Ступницька ГЯ. Диференційоване застосування аторвастатину в лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане з цукровим діабетом типу 2. Клінічна та експериментальна патологія. 2020; 19 (1): 119–126.
4. **Місце впровадження:** пульмонологічне відділення.
5. **Термін впровадження:** з 01.04.2020 р. по 01.09.2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 17.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації:** зменшення клінічних проявів захворювання, частоти загострень, кількості госпіталізацій у стаціонар за рік, покращання складу тіла, бронхіальної прохідності, толерантності до фізичного навантаження, якості життя пацієнтів, прогнозу захворювання, проявів системного запалення, ендотеліальної дисфункції та ліпідного спектру крові.
8. **Зауваження, пропозиції:** пропозиція рекомендована для впровадження в клінічну практику

Відповідальний за впровадження:
Зав. пульмонологічним відділенням

В.О. Клапоух