МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ЄРЬОМЕНКО ГАЛИНА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК [616.248+616.379-008.64]-056.257-06:[616.24:616.61]-008.9-092-07-085(043.3)

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ДІАГНОСТИКИ ТА КОРЕКЦІЇ ПУЛЬМОРЕНАЛЬНИХ ТА МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ

НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ
ТА ОЖИРІННЯМ

14.01.02 – внутрішні хвороби

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації

на здобуття наукового ступеня

доктора медичних наук

Харків – 2019

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Харківському національному медичному університеті МОЗ України

**Науковий консультант**: доктор медичних наук, професор

**Оспанова Тетяна Сунгашевна**,

Харківський національний медичний

університет МОЗ України,

завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої

медицини № 2 та медсестринства

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор,

**Радченко Олена Мирославівна,**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України,

завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2;

доктор медичних наук, професор,

**Опарін Анатолій Георгійович**,

Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, професор кафедри загальної практики – сімейної медицини;

доктор медичних наук, старший науковий співробітник **Колеснікова Олена Вадимівна**

ДУ «Національний інститут терапії

імені Л.Т. Малої НАМН України»,

заступник директора з наукової роботи

**Захист відбудеться «\_\_» \_\_\_\_\_\_ 2019 року о 1000 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04 при Харківському національному медичному університеті МОЗ України (61022, м. Харків, пр. Науки, 4).**

**З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Харківського національного медичного університету (61022, м. Харків, пр. Науки, 4).**

**Автореферат розісланий «\_\_» \_\_\_\_\_\_ 2019 року**

**Учений секретар**

**спеціалізованої вченої ради,**

**доктор медичних, наук професор Т. В. Фролова**

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Сучасні наукові спостереження свідчать про те, що в найближчі кілька десятиліть буде спостерігатися тенденція до збільшення кількості хворих на бронхіальну астму (БА), цукровий діабет 2-го типу (ЦД2Т) та ожиріння (Ож). Не випадково, багато авторів вважають ці захворювання глобальною проблемою XXI ст. (Т.О. Перцева, 2011; Л.Н. Приступа та ін., 2014; О.М.Радченко та ін., 2014; Н.О. Кравчун, 2014; Т.М. Пасієшвілі, Т.С. Оспанова, 2016). Стрімке зростання поширеності цих захворювань формує важливу проблему інтерністики – вивчення механізмів еволюції прогресування хронічних хвороб, опрацювання методів профілактики несприятливого перебігу, максимального збереження функції уражених органів та систем, повною мірою це стосується БА, ожиріння, ЦД2Т (Т.О. Перцева, 2016; Т.М. Тихонова та ін., 2015; H.J. Anders et al., 2017; K. Barnett et al., 2012). Перебіг цих коморбідних хвороб усе частіше залишається однією з найважливіших соціальних проблем медицини, що обумовлено поширеністю, суттєвим впливом на якість життя хворих, інвалідизацією та значними економічними втратами. Це свідчить про проблему гіподіагностики БА, однією з причин якої є мультифакторність захворювання (D.A. Beuther, 2018; J.E.J. Ware et al., 2019). Останнім часом запропоновано нові узгоджувальні документи та стандарти терапії, але спостерігається недооцінка тяжкості БА та переоцінка ступеня її контролю (Ю.І. Фещенко, 2019; Ю.М. Мостовий та ін., 2017; Л.О. Яшина, 2018; P.J. Barnes, 2018; G.W. Canonica et al., 2015). Більшість дослідників пояснює це тим, що у переважної кількості пацієнтів не були використані всі наявні можливості лікування та моніторування перебігу БА (А.А. Опарін та ін., 2018; Є.М. Дитятковська, 2018; Л.Н. Приступа та ін., 2017; K. Low, 2017).

На сьогодні одним із провідних напрямів у діагностиці вирішення цього питання є дослідження біологічних маркерів, які відзначають функціональний стан ендотелію судин, цитокінів, які мають важливе значення у модуляції запальної відповіді в різних клінічних ситуаціях, впливають на системну запальну реакцію, ендотеліальну дисфункцію та інші патофізіологічні механізми, що реалізуються при коморбідних станах у хворих на БА (C.Schindler et al., 2019; A. Depalo et al., 2018; C. Qualls, 2017).

На сучасному етапі важлива роль належить змінам функціонування системи профібротичних та антифібротичних маркерів у хворих на БА з коморбідністю, що сприяє розвитку ремоделювання дихальних шляхів та тубулоінтерстиціального фіброзу нирок і зростанню синтезу цитокінів (L.G. Gregory et al., 2013; H.J. Anders, 2016; H.L. Huang, 2015). Залишаються не вирішеними не тільки окремі, а й концептуальні аспекти цієї проблеми: остаточно не визначено підходи до фенотипування БА, типи запального процесу дихальних шляхів у зіставленні з клінічним фенотипом, фенотип-специфічні аспекти прогнозу розвитку та персистування хвороби, клінічні предиктори оптимальних лікувально-профілактичних заходів (P. Haldar, 2018; K. Nicholson et al., 2019). Осторонь від уваги клініцистів, які вивчають коморбідність при БА, залишається патологія такої потужної видільної, секреторної й ендокринної системи, як сечовидільна, перш за все нирки. Спільність патогенетичних і етіологічного процесів дозволяє дослідникам припустити, що поєднаний перебіг БА, ЦД2Т та ожиріння не є випадковим і може посилювати розвиток основного патологічного процесу, приводячи до зриву адаптивних механізмів і обумовлюють несприятливий перебіг коморбідної патології.

Тому рання діагностика пошкодження нирок, розробка нових більш ефективних методів прогнозування коморбідних станів для своєчасного застосування лікувально-профілактичних заходів відіграють дуже важливу роль у підвищенні тривалості життя і поліпшення його якості, і тому, є актуальними та перспективними, потребуючи подальшого детального вивчення.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2 та медсестринства ХНМУ МОЗ України де здобувач була співвиконавцем: «Метаболічні механізми формування респіраторно-ренальної патології: діагностичні та прогностичні критерії, профілактика, лікування» (№ держреєстрації 0110U001806; 2010–2012 рр.), «Особливості діагностики, лікування, моніторингу та прогнозування при різних клінічних фенотипах бронхіальної астми та хронічного обструктивного захворювання легенів» (№ держреєстрації 0113U002280; 2013–2015 рр.), «Чинники формування, прогресування різних клінічних фенотипів бронхіальної астми, ХОЗЛ та негоспітальної пневмонії: особливості перебігу, коморбідні стани, їх прогнозування та профілактика» № держреєстрації 0116U004984; 2016–2018 рр.).

**Мета дослідження:** удосконалення ранньої діагностики та прогнозування перебігу бронхіальної астми в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу та ожирінням, оптимізація індивідуалізації профілактичних та лікувальних заходів на підставі розробки концептуальних заходів з визначенням, показників ендотеліальної функції, системного запалення, фіброзу, імунного та метаболічного гомеостазу та їх вплив на відсутність контролю над захворюванням та формування пульморенальних розладів як чинників розвитку та прогресування поєднаної патології.

**Завдання дослідження:**

1. Провести аналіз показників вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на бронхіальну астму та встановити вплив цукрового діабету 2-го типу та ожиріння на зазначені чинники.
2. Визначити особливості пульморенальних розладів у хворих на бронхіальну астму в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу та ожирінням.
3. З’ясувати особливості ендотеліальної функції у хворих на БА в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу та ожирінням з урахуванням пульморенальних розладів.
4. Оцінити вміст маркерів фіброзу на підставі визначення моноцитарного хемоатрактантного протеїну-1 та матричної металопротеїнази-9 у сироватці крові у хворих на бронхіальну астму із супутнім цукровим діабетом 2-го типу та ожирінням.
5. Визначити стан показників клітинного та гуморального імунітету у хворих на бронхіальну астму в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу та ожирінням з урахуванням пульморенальних розладів.
6. Визначити чинники ризику та прогресування бронхіальної астми у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу та ожирінням з урахуванням синдрому бронхіальної обструкції та змін швидкості клубочкової фільтрації.
7. Дослідити клінічні та метаболічні ефекти додаткового призначення L-аргініну аспартату та тіотропію броміду та їх вплив на показники астми: тест по контролю над симптомами астми, якість життя, вуглеводний обмін, ендотеліальну функцію у хворих на бронхіальну астму в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу.

*Об’єкт дослідження:* бронхіальна астма в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу та ожирінням.

*Предмет дослідження:* клінічні, антропометричні, лабораторно-інструментальні показники, маркери імунозапалення та неінвазівні маркери фіброзу, параметри вуглеводного та ліпідного обмінів, функціональний стан судинного ендотелію, показники функції зовнішнього дихання, швидкість клубочкової фільтрації, контроль астми, якість життя, вплив фармакотерапії.

*Методи дослідження*: загально-клінічні, опитувальні, антропометричні, біохімічні, імуноферментні, імунологічні, інструментальні, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** У роботі визначено патогенетичне значення маркерів системного запалення, ендотеліальної дисфункції, метаболічних змін, імунних розладів у прогресуванні патологічного процесу та особливостей клінічних проявів у хворих із поєднаним перебігом БА, ЦД 2-го типу та ожирінням.

Уперше удосконалено ранню діагностику бронхіальної астми в поєднанні з ЦД2Т та ожирінням на основі вивчення клініко-лабораторних, інструментальних критеріїв, визначення предикторів несприятливого перебігу захворювання та механізми реалізації пульморенальних розладів, створено математичні моделі прогнозування та обґрунтовано показання до індивідуального призначення комплексних профілактичних та лікувальних засобів.

Набуло подальшого розвитку комплексне вивчення клінічних та патогенетично значущих чинників, які мають важливе значення для реалізації пульморенальних розладів у пацієнтів на БА у поєднанні з ЦД2Т та ожирінням і сприяють зростанню судинного ризику на ендотелій – ЕТ-1, фракталкіну, ФВ та S-нітрозотіолів – та їх вплив на процеси запалення.

Визначено залежність стану ендотелію від ступеня прояву бронхообструктивного синдрому та функціонального стану нирок у хворих на БА з ЦД2Т й ожирінням у хворих на БА у поєднанні з коморбідними станами та їх вплив на рівень контролю.

Доказана роль ММР-9, МСР-1 у формуванні у розвитку системного запалення, яке призводить до фібропластичних змін у гладких м’язах та зниженню фільтраційної функції нирок – розвитку тубулоінтерстиціального фіброзу в нирках.

Доповнено наукові дані про дослідження значущості дисбалансу імунної системи. Особливість імунологічної реактивності у хворих на БА + ЦД2Т та БА + Ож, на відміну від ізольованої БА, пов’язана зі зниженням активності клітинно-опосередкованої імунної відповіді за участю Т-лімфоцитів. Визначені зміни асоціюються з розвитком хронічного системного запалення що супроводжується гіперсекрецією інтерлейкінів-8 і -12, що створює умови для формування пошкодження нирок.

Доведено, що формування пульморенального ризику у хворих на бронхіальну астму з коморбідними досліджуваними станами пов’язане з порушенням ліпідного обміну, що мають проатерогенну спрямованість та розгортаються в умовах інсулінорезистентності.

Отримано науково обґрунтовану модель клінічного прогнозування та стратифікації ризику прогресування захворювання та метаболічних змін у хворих на БА з ожирінням і у хворих на БА з цукровим діабетом 2-го типу, а саме, рівень креатиніну, індекс талія/стегно, індекс інсулінорезистентності, рівень глікованого гемоглобіну, загального імуноглобуліну Е в сироватці крові, об’єм форсованого видиху за 1 секунду у відсотках, які мають визначальну прогностичну функцію рівня контролю та ступеня тяжкості в пацієнтів, хворих на БА у поєднанні з ЦД2Т та ожирінням.

Патогенетично обґрунтовано модифіковану схему комплексної терапії пацієнтів із поєднаним перебігом БА і ЦД2Т з додатковим використанням тіотропію броміду та L- аргініну аспартату. Продемонстровано вища ефективність запропонованої схеми терапії, призначення якої супроводжувалося частішим досягненням контролю та позитивною динамікою параметрів АСQ-5, якості життя, ендотеліальної функції, функціонального стану легень та нирок, що дає змогу покращити прогноз.

Наукова новизна роботи підтверджена 2 державними патентами України на винаходи: «Спосіб визначення ризику прогресування бронхіальної астми у пацієнтів з бронхіальною астмою і цукровим діабетом другого типу» (деклараційний патент на винахід № 117323 UA, МПК A61B5/091 (2006.01), G01N33/50 (2006.01) від 10.07.2018 р.) та «Спосіб визначення ризику прогресування бронхіальної астми у пацієнтів з бронхіальною астмою і ожирінням» (деклараційний патент на винахід № 118314 UA, МПК А61В 5/00 (2006.01), G01N33/48 (2006.01) від 26.12.2018.

**Практичне значення отриманих результатів.** Визначені, обґрунтовані та апробовані клініко-лабораторні критерії прогресування захворювання для пацієнтів, хворих на БА з ЦД2Т та ожирінням, що дає змогу лікарю загальної практики-сімейної медицини, терапевту, ендокринологу, пульмонологу здійснити персоніфікований підхід до терапії та провести раціональний відбір осіб для диспансерного нагляду та вторинної профілактики.

Установлені ранні діагностичні критерії прогресування та предиктори формування пульморенальних розладів у хворих на БА середньої тяжкості з ЦД2Т та ожирінням: гіперінсулінемія, інсулінорезистентність, гіперглікемія, дисліпідемія за рахунок гіпертригліцеридемії, зниження рівня ХС ЛПВЩ та підвищення ХС ЛПНЩ; у хворих на бронхіальну астму в поєднанні з ожирінням – абдомінальне ожиріння, гіперінсулінемія, інсулінорезистентність, дисліпідемія за рахунок гіпертригліцеридемії, зниження рівня ХС ЛПВЩ.

Обґрунтована доцільність поглибленого обстеження хворих на БА з визначенням швидкості клубочкової фільтрації, рівня мікроальбумінурії, значень глюкози крові натще, глікованого гемоглобіну, показника інсулінорезистентності, вмісту загального холестерину та ліпідів низької щільності для покращення діагностики ренальних та метаболічних розладів і прогнозування несприятливого перебігу.

При коморбідності БА та ЦД2Т й ожиріння рекомендовано проведення моніторингу стану ендотеліальної функції, цитокінового статусу, ланок гуморального та клітинного імунітету з метою виявлення пошкодження ендотелію нирок та легень та оцінки його вираженості.

Розроблено метод медикаментозної корекції порушень ендотеліальної та імунної систем, пульморенальних розладів із застосуванням у аспартату, який створює можливість сповільнити прогресування патологічного процесу та знизити ризик ускладнень.

Результати дисертаційної роботи впроваджені в практичну роботу лікувальних закладів: ХОКСДРЗН відділення терапії м. Харкова, КМУ «Чернівецька обласна клінічна лікарня» м. Чернівці, КЗ «Черкаська обласна лікарня Черкаської обласної ради» м. Черкаси, ТОВ «Сімейна Клініка «МЕДЕКСПЕРТ» м. Дніпро, КЗ «Сумська обласна лікарня» м. Суми, ОКЛ ім. М.І. Пирогова м. Вінниця, ОКЛ м. Одеса, КЗ «Дніпровське КОШМД», Центр легеневого здоров’я «Львівський регіональний фтизіопульмонологічний клінічний лікувально-діагностичний центр» діагностично-пульмонологічне відділення м. Львів, міська лікарня № 9 м. Кам’янське, та міських і районних лікарень Харківської області: клінічна лікарня № 13, КЗОЗ «Міська центральна лікарня» м. Ізюм, КЗОЗ «ЦПМСД» Печенізького району, КЗ «Центральна районна лікарня» м. Борова, КЗ «Центральна міська лікарня» м. Куп’янськ

Отримані наукові факти підвищення ефективності діагностики пульморенальних порушень, ендотеліальної дисфункції, плазматичної активності інтерлейкінів, контролю глікованого гемоглобіну, маси тіла та оцінки ЯЖ при БА з ЦД2Т та/або ожирінням впроваджені у навчальний процес кафедр пропедевтики внутрішньої медицини № 2 й медсестринства ХНМУ, внутрішньої медицини №2 ХНМУ, клінічної імунології та алергології імені академіка Л.Т. Малої ХНМУ, внутрішньої медицини №2 ЛНМУ ім. Данила Галицького, професійних хвороб та клінічної імунології ДМА.

**Особистий внесок здобувача.** Обрано напрямок дослідження та розроблено його дизайн, сформульовані завдання дисертаційної роботи, план та методологія дослідження. Особисто проведено клінічний етап дослідження, який складався з відбору хворих на підставі критеріїв включення та виключення, проведено комплексне клінічне обстеження та анкетування хворих, приймала участь у виконанні функціональних досліджень. Дисертант власноруч оформила усю первинну медичну документацію, сформувала електронну базу даних, провела статистичну обробку. Самостійно проаналізовані та узагальнені результати лабораторних, біохімічних, імуноферментних досліджень, оцінена динаміка досліджених показників під впливом лікування. На підставі отриманих результатів обґрунтовані висновки та розроблені практичні рекомендації, підготовлені та оформлені матеріали для публікацій. Особисто здобувачем написані всі розділи дисертаційної роботи та текст автореферату. Здобувачем забезпечено впровадження результатів дисертаційної роботи в практичну роботу закладів охорони здоров’я та у навчальний процес.

**Апробація результатів дослідження.** Основні положення й результати дисертаційної роботи оприлюднено на міжвузівських конференціях молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (Україна, м. Харків 17–18 січня 2012 р., 15–16 січня 2013 р., 17 січня 2014 р., 19 січня 2015 р., 20 січня 2016 р., 16–17 січня 2017 р.; 22–24 січня 2018); «Внесок молодих вчених у розвиток медичної науки і практики: нові перспективи» (Україна, м. Харків 16 травня 2013); 7th International Scientific Interdisciplinary conference for medical students and young scientists (Ukraine, Kharkiv May 15th–16th 2014); 8th International Scientific Interdisciplinary conference for medical students and young scientists (Ukraine, Kharkiv May 14th–15th 2015); VIII съезде фтизиатров и пульмонологов Узбекистана (Узбекистан, Ташкент 4–6 мая 2015 р.); 4th European Congress of Immunology (Austria, Vienna September 6–9 2015); конференції «Актуальні питання сучасної медицини»: збірник тез Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна (Україна, Харків 14–15 квітня 2016 р.); міжнародній науково-практичній конференції «Науковий потенціал молоді – прогрес медицини майбутнього» (Україна, Ужгород 20–23 квітня 2016 р.); IV міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених (Україна, Суми 21–22 квітня 2016 р.); IX International Interdisciplinary scientific conference of young scientists and medical students «Actual problems of clinical and theoretical medicine» Kharkiv KNMU– 2016; науково-практичній конференції «Щорічні терапевтичні читання: профілактика неінфекційних захворювань на перехресті терапевтичних наук (Україна, 21 квітня 2016 р.); IV конгресса ассоциации нефрологов новых независимых государств (Беларусь, Минск 29-30 сентября 2016 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Стратегії профілактики неінфекційних хвороб та шляхи їх реалізації: від постулатів минулого в майбутнє» (Україна, Харків 4 листопада 2016 р.), Регіональної науково-практичній конференції «Алергологи Слобожанщини» (Україна, Харків 13 квітня 2016 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Цукровий діабет як інтегральна проблема внутрішньої медицини» (Україна, Харків 9 вересня 2016 р.), міжнародній конференції «Різдвяні читання з імунології та алергології: практична та наукова генеалогія» (Україна, Львів 11–14 січня 2017 р.); доповіді на ХНМТ – товаристві алергологів та імунологів (Україна, Харків 17 травня 2017 р.); V регіональної науково-практичній конференції «Алергологи Слобожанщини» (Україна, Харків 12 квітня 2017 р.), EAACI Congress (Finland, Helsinki 17–21 June 2017); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Профілактика неінфекційних загострень: фокус на коморбідність» (Україна, Харків 3 листопада 2017 р.), II міжнародної науково-практичній конференції «Проблеми, досягнення та перспективи розвитку медико-біологічних і спортивних наук» (Україна, Миколаїв 30 жовтня 2017 р.), Всеукраїнської науково-практичній конференції молодих вчених «Медична наука в практику охорони здоров’я» (Україна, Полтава 17 листопада 2017 р.), VI Всеукраїнської науково-практичної конференції «Алергологи Слобожанщини» (Україна, Харків 12 квітня 2018 р.), ІІІ Національного конгресу з імунології, алергології та імунореабілітації (Україна, Дніпро 17–19 квітня 2018 р.), науково-практичній конференції, присвяченої 80-річчю кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2 та медсестринства ХНМУ «Коморбідність: міждисциплінарні аспекти та сучасний пацієнт» (Україна, Харків 27 вересня 2018 р.), І Національного конгресу пульмонологів України (Україна, Київ 18–19 жовтня 2018 р.).

**Публікації.** Основні положення дисертаційної роботи подано в 56 друкованих наукових працях; за темою дисертації; з них 23 статті, у тому числі 17 у фахових виданнях України, 5 статей у іноземних виданнях, 1 стаття в іншому медичному виданні, отримано 2 патенти України на винаходи. Здобувач має 11 робіт у моноавторстві та 31 тези у матеріалах вітчизняних та закордонних конгресів та науково-практичних конференцій.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертація викладена на 349 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 46 рисунком, містить 88 таблиць. Складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, шести розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, переліку літератури, що складає 439 джерел (161 кирилицею та 278 латиницею), одного додатку. Основний зміст займає 294 сторінки.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження**. У дослідження було залучено 252 хворих на неконтрольовану БА середньотяжкого перебігу. Нозологічна структура обстеженого контингенту: основна група склала – 190 пацієнтів, серед яких БА + ЦД2Т – 105 хворих, БА + Ож – 85 хворих і група порівняння – ізольована БА середньої тяжкості – 62 хворих. Контрольну групу склали 21 практично здорова особа аналогічного віку та статі, у якої БА, ЦД2Т та ожиріння були виключені на підставі комплексу клініко-інструментальних обстежень, що дало змогу порівнювати результати. Контингент для дослідження кожної групи формувався шляхом рандомізованої вибірки із загальної бази даних осіб, які проходили обстеження в клініці, зі стратифікацією за наявністю поєднаної патології, віком та статтю з метою забезпечення зіставлення вибірок.

Усі пацієнти були обстежені в період загострення БА, коли відсутній контроль над симптомами захворювання. Діагностику захворювань здійснювали згідно з галузевими стандартами, регламентованими наказами МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія»; № 868 від 08.10.2013 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі». Діагностика та лікування супутнього ЦД2Т здійснювалася під контролем спеціаліста-ендокринолога відповідно до чинних українських протоколів (наказ МОЗ України від 21.12.2012 р. № 1118). Діагноз ЦД2Т установлювали відповідно до сумісних рекомендацій American Diabetes Association (ADA) та Європейської Асоціації з вивчення ЦД (EASD) щодо критеріїв діагностики ЦД. Цільовими показниками в лікуванні хворих на ЦД були дані EASD 2018 р.

Хворі, залежно від віку, були розподілені таким чином: до 45 років (30,2%), 45–49 роками (13,9%), 50–54 роками – 27% та понад 55 років – (28,9%). Таким чином, 55,4% досліджених склали хворі після 50 років, що, безумовно, зумовлює високу ймовірність наявності коморбідної патології. Аналіз гендерного складу обстежених пацієнтів показав значну перевагу осіб жіночої статі (62,63%) проти чоловічої (37,73%), що збігається з даними літератури.

Середній вік основної групи склав – 51,5 [41,50; 57,0] років проти групи контролю – 48,0 [36,0; 53,0] років. Хворі з надмірною масою тіла та ожирінням 1 ступеня були як в основній групі, так у групі порівняння (28,9% та 11,3%). Тривалість БА, згідно з даними анамнезу, коливалася у межах від 5 до 23 років. Перша маніфестація БА за даними анамнезу була розподілена таким чином: її виникнення в осіб до 20 років реєстрували у 111 хворих основної групи (58,4%) та 6 (14,5%) групи порівняння. У віковій період від 21 до 30 років життя – у 59 (31,0%) та 39 осіб (62,9%), відповідно. Після 30 років БА дебютувала у 20 (10,5%) та у 14 (22,5%) хворих, відповідно. Усім хворим проведено комплексне обстеження, що передбачало опитування та збір анамнестичних даних, антропометрію, фізикальне обстеження, клінічні та інструментальні (рентгенографія органів грудної клітки, електрокардіографія, визначення функції зовнішнього дихання) дослідження. Основною причиною загострення були перенесені вірусні інфекції як у хворих на ізольовану БА, так і основної групи – 35,8% і 48,3%, відповідно, дії алергенів як інгаляційних, так і харчових – 26,8% та 42,5%, відповідно. 110 пацієнтів основної групи (57,9%) та 35 хворих групи порівняння (56,45%) мали обтяжливий алергологічний анамнез. У 75 хворих (39,3%) з коморбідною патологією та 28 (45,2%) з ізольованою БА не було визначено причини загострення захворювання і їх родичі не мали обтяжливого анамнезу. Артеріальну гіпертензію І ст. мали 42 (22,1%) хворих, ІІ ст – 14 (7,4%) хворих. Рівень артеріального тиску основної групи склав САТ – 135,1 [134,15; 139,34] мм рт. ст., рівень ДАТ – 84,54 [81,15; 87,34] мм рт. ст.

У клінічному аналізі сечі протеїнурія спостерігалась у цілому в основній групі у 104 (54,7%) хворих та становила в середньому 0,14 [0,08; 0,19] г/л. Під час дослідження сечового осаду лейкоцитурія й еритроцитурія були відсутні. Виявлена альбумінурія у 146 (76,84%) хворих, що в середньому склало 112,31 [20,51; 198,44] мг/л. При визначенні показників клінічного аналізу крові в пацієнтів істотних відмінностей відносно норми не спостерігалося.

Для оцінки контролю роботи усім хворим використовували комплексний спосіб скринінгу та моніторування ефективності лікування пацієнтів з БА, що складався з оцінки контрольованості хвороби за допомогою опитувальника ACQ-5.

Якість життя (ЯЖ) пацієнтів досліджувалася за допомогою опитувальника The Short Form-36 (SF-36) – 36 питань, що дають змогу найбільшою мірою оцінювати взаємозв’язок ЯЖ із соціальним статусом, психічним здоров’ям і загальним добробутом індивідуума.

Пацієнтам основної групи, групи порівняння та контролю проведене комплексне клінічне обстеження згідно з Наказами МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р. та № 1118 від 21.12.2012 р. Антропометричні вимірювання охоплювали визначення росту, маси тіла, площі поверхні тіла, окружності талії (ОТ), окружності стегон (ОС) із розрахунком співвідношення ОТ до ОС. Маса тіла вимірювалася за допомогою медичних ваг, довжина тіла – за допомогою ростоміра, метричні величини окремих тестів вимірювалися мірною стрічкою. Для діагностики ожиріння та визначення його ступеня застосовували класифікаційні критерії ВООЗ (1997) з визначенням індексу маси тіла (ІМТ), який обраховували за Кеттле: ІМТ = маса, кг/(зріст, м)2.

Усі хворі на БА та БА у поєднанні з ЦД2Т та ожирінням приймали лікування згідно з галузевими стандартами. Хворі отримували стандартну 2-х компонентну базисну терапію – будесонід/формотеролу фумарату дигідрату – 160/4,5 мкг або 320/9,0 мкг по 2 вдихи. Хворі з супутньою артеріальною гіпертензією отримували препарати – лізіноприл 5 мг 1 раз на добу або дилтіазем 60 мг 2 рази на добу. Контроль артеріального тиску проводився щоденно упродовж дослідження. Пацієнти з БА+ЦД2Т отримували додатково метформін у середній добовій дозі 500–1500 мг на добу залежно від глікемічного профілю, глікованого гемоглобіну під контролем ендокринолога.

Критеріями включення учасників до дослідження: наявність БА різного ступеня контролю, зокрема у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу (тривалість БА довша за анамнез ЦД2Т) та ожирінням. Вік складав від 30–65 років; артеріальна гіпертензія (САТ < 140 мм. рт. ст., ДАТ < 90 мм. рт. ст.); ЦД2Т середньої тяжкості, субкомпенсований (установлена тривалість захворювання БА > анамнезу ЦД2Т); контингент контрольної групи формувався з практично здорових волонтерів, які ніколи не мали обтяжувального анамнезу та супутніх захворювань, а також з огляду на принцип зіставлення за антропо-демографічними показниками. Неодмінною умовою включення учасників було їх бажання взяти в ньому участь.

Критерії виключення: наявність будь-якої іншої патології, яка б могла вплинути на результати дослідження та небажання брати участь у дослідженні; діагностована хронічна хвороба нирок (креатинін сироватки крові 200 мкмоль/л і вище; супутні аутоімунні, інфекційні, онкологічні захворювання), ХОЗЛ, ІХС, загострення хронічних запальних процесів або наявність гострих запальних захворювань; вагітність чи лактація; небажання дати добровільну інформовану згоду на участь у дослідженні, порушення його протоколу, відсутність громадянства України.

Усі пацієнтам і особам контрольної групи виконували загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові з визначенням креатиніну, ліпідного та вуглеводного обмінів. Імуноферментним методом у крові досліджували концентрації: цитокінів ІЛ-8, ІЛ-12 (імуноферментних тест-систем «БЕСТ-ІФА» фірми «Вектор-Бест», м. Новосибірск, РФ), ФКУ (тест-системи «RayBio® Human Фракталкін», фірми «Ray Biotech, Inc.», США), ММР-9 (набор «HUMANММР-9» (eBioscience, Austria), МСР-1 (реагент «HUMANМСР-1», eBioscience, Austria), ЕТ-1 (набор «ENDOTHELIN (1-21)» Biomedica). Активність S-нітрозотіолів визначали спектрофотометричним методом за M. Marzinzing et al. (1997) у модифікації О.М. Ковальової та співав. (2007). ФВ визначали фотоелектроколориметричним методом. Активність ФВ у досліджуваній плазмі оцінювали за аглютинацією стандартизованого препарату тромбоцитів (З. Г. Баркаган, 2008). Проведено дослідження стану клітинної, гуморальної ланок імунітету та фагоцитозу. Визначення субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів (CD3, CD4, CD8, CD16, CD22) проводили в абсолютних та відносних величинах методом їх визначення за допомогою діагностикума «НВЛ Гранум» (Україна), рівнів Ig A, Ig M, Ig G сироватки крові за методом G. Mancini (1965) за допомогою реагентів ФГУП НПО «Мікроген» (МЗ РФ Росія), циркуляційних імунних комплексів (ЦІК) за методом V. Haskova et al. у модифікації Ю.А. Гриневича й А.Н. Алфьорова (1978), показники фагоцитозу (нейтрофіли фагоцитарні, фагоцитарне число та індекс активності нейтрофілів) за принципом здатності поліморфноядерних лейкоцитів та моноцитів периферичної крові пов’язувати на своїй поверхні, поглинати та перетравлювати мікробну тест-культуру, НСT-тесту за Стюарт (1975) у модифікації Б.С. Нагоєва (1983). Специфічні IgE визначали методом імуноферментного аналізу з використанням тест-систем, розроблених ТОВ «Укрмед-Дон» (м. Донецьк, Україна) із можливістю індивідуального підбору досліджуваного переліку алергенів, а також використання виробником для діагностики вітчизняних алергенів та іспанськими алергенами.

Оцінка функції зовнішнього дихання проводилася на підставі реєстрації кривої «потік – об’єм» за допомогою спірографічного комплексу «Спіроком», (Україна) з визначенням відносних значень життєвої ємності легень (ЖЄЛ), форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ), об’єму форсованого видиху за 1 с (ОФВ1), індексу Тіффно (ОФВ1/ЖЄЛ), форсована швидкість видиху на 25%, 50% та 75% (ФШВ25, ФШВ50 і ФШВ75) та пікової об’ємної швидкості (ПШВ). Статистична обробка даних виконувалась за допомогою пакету статистичних програм SPSS (Version 17.0 for Windows; США). Для перевірки ознаки на нормальність використовували критерій Шапіро-Уілка. Описова статистика включала: медіану (Ме) та інтерквартальний розмах (Q1;Q3), а також мінімум і максимум). Для попарного порівняння незалежних груп використовували критерій Манна-Уітні. Порівняння якісних ознак, а також дослідження частоти виявлення показників проводили за допомогою критерію χ2 з аналізом таблиць спряженості. Аналіз динаміки досліджуваних показників проводили з використанням критерію Уілкоксона для зв’язаних вибірок. Кореляційні зв’язки оцінювали за коефіцієнтом кореляції Спірмена (R) та шкали Чеддока. Для оцінки впливу фактора на досліджувані ознаки використовували критерій Краскела-Уолліса (Н-критерій). Для побудови моделі прогресування БА у пацієнтів з бронхіальною астмою і цукровим діабетом 2-го типу використовували метод бінарної логістичної регресії, в якому значущість використаних у моделі предикторів оцінювали за статистикою Вальда. Для перевірки якості моделі використовували критерії Нейджелкерка (R2) і Хосмера-Лемешова, а для оцінки ефективності моделі використовували ROC – аналіз (а саме, площу під кривою, AUC). Відмінності вважалися статистично значущими при значенні р<0,05.

**Результати дослідження та їх обговорення.** При дослідженні показників ФЗД встановлено, що у всіх хворих як основної групи, так і групи порівняння, були знижені об’ємні та швидкісні показники. У пацієнтів з основної групи було визначено, що ФЖЄЛ у середньому склала 61,21% [55,37; 81,00 ]% і була нижчою за аналогічну в контрольній групі 98,10% [97,5; 98,1]% у 1,5 раза (p < 0,001) та групі порівняння 72,55% [64,00; 80,50 ]% (p < 0,001) у 1,2 раза. У хворих на БА + Ож середній показник ФЖЄЛ склав 73,5% [58,9; 78,6 ]% був нижчим за аналогічний у практично здорових осіб, у 1,2 раза (р < 0,001), проте більшим у хворих у групі порівняння у 1,3 раза (р < 0,05). ФЖЄЛ у пацієнтів на БА + ЦД2Т склала 61,3% [ 54,3; 73,8 ]%, що було нижчим ніж у хворих на БА + Ож у 1,3 раза (р < 0,001) і нижчим у 1,2 раза ніж у хворих групи порівняння. Середнє значення ОФВ1 у хворих з основної групи дорівнювала 50,75% [44,75; 59,00]%, що було також вірогідно нижчим за показник у контрольній групі 95% [94,5; 95,00 ]% у 1,8 раза (p < 0,001) та групі порівняння 64,00% [44,50; 69,10]% у 1,1 раза. При порівнянні швидкісних показників на рівні ФШВ25, ФШВ50, ФШВ75, у хворих між групами хворих на БА + ЦД2Т, БА + Ож не виявлено вірогідно значущого результату (р > 0,05), але між групою порівняння була виявлена висока вірогідність (р < 0,001). Виявлено залежність ФШВ25, ФШВ50, ФШВ75 у хворих на БА + ЦД2Т та БА + Ож від ОТ (R1 = 0,36; р < 0,05, R2 = 0,31; р < 0,05; R3 = 0,45 р < 0,05; R1 < 0,41 р < 0,05, R2 < 0,36; р < 0,05, R3 < 0,44 р < 0,05), відповідно. Таким чином, абдомінальне ожиріння несприятливо впливає на швидкісні показники ФЗД на усіх рівнях бронхіального дерева.

Аналіз ШКФ виявив зниження цього показника у всіх групах хворих відносно групи контролю (р < 0,001). У хворих на БА + ЦД2Т він склав 53,40 [49,73; 60,79] мл/хв/1,73 м2, що у 2,2 раза нижче ніж у хворих із контрольної групи та у 1,2 раза – групи порівняння (p < 0,05). У хворих на БА + Ож швидкість клубочкової фільтрації склала 64,35 [56,00; 70,81] мл/хв/1,73 м2, що у 1,9 раза нижче (р <0,05), ніж у контрольній групі але з групою порівняння не було виявлено істотної різниці (р>0,05). Отримані відмінності свідчать про зниження функції нирок у досліджуваних хворих, а саме їх перфузійної властивості. При тяжкому, неконтрольованому та тривалому перебігу захворювання розвивається значне зниження ШКФ, що є результатом виснаження компенсаторних можливостей нирок по підтримання фільтраційного тиску. Погіршення умов гломерулярної фільтрації в подальшому періоді може призвести до значного порушення функції нирок. Важливо, що нами отримані кореляційні взаємозв’язки різної сили в усіх групах хворих між швидкісними показниками ФЗД і ШКФ. У хворих на БА + ЦД2Т, БА +Ож та групи порівняння між ОФВ1 та ШКФ: (R = 0,41; р < 0,05, R = 0,39; р < 0,05, R =0,36 р < 0,05), відповідно, та між ФШВ75, і ШКФ у хворих на БА + ЦД2Т та БА + Ож (R = 0,34; р < 0,05, R = 0,37; р < 0,05).

Детально проаналізовано рівні екскреції альбуміну (МАУ) у обстеженого контингенту. Встановлено, що відносно групи контролю, МАУ була істотно вищою в усіх групах і складала у хворих на БА 12,59 [9,00; 28,00] мг/л (p < 0,05), на БА + Ож 15,00 [12,00; 28,00] мг/л (p < 0,05) і на БА + ЦД2Т — 110,00 [80,00; 193,00] мг/л (p < 0,001). У 55 пацієнтів з БА + ЦД2Т МАУ коливалась від 110,5 до 201,0 мг/л, у 65 хворих - знаходилася в межах 40,4–99,86 мг/л. Різниця між МАУ у хворих на БА + Ож і БА + ЦД2Т була вірогідною (р < 0,001).

Серед обстежених хворих на БА + ЦД2Т за результатами проведеного аналізу порушень вуглеводного обміну звертали на себе увагу вірогідно вищі рівні глюкози крові (р < 0,001) при порівнянні показників хворих на БА + Ож і групи порівняння. Як відомо ЦД2Т супроводжується розвитком інсулінорезистентності, унаслідок чого у хворих спостерігається гіперглікемія.

Дослідження рівнів інсуліну підтвердило, що дійсно був вірогідно вищим рівень інсуліну в крові у хворих на БА + ЦД2Т (р < 0,001), БА + Ож (р < 0,01), групи порівняння (р < 0,05) при зіставленні показників із групою контролю. Досліджено окремі показники вуглеводного обміну залежно від ОФВ1. У обстежених хворих на БА з ЦД2Т та БА + Ож не було виявлено вірогідних змін рівню інсуліну між підгрупами з порушенням ОФВ1, відносно групи порівняння, тобто рівень інсуліну в крові був практично однаковий підвищений незалежно від вираженості обструктивного синдрому (р > 0,05). Звертає увагу, що індекс НОМА- IR принципово виділявся з усіх ознак, тому що його значення при БА+ЦД2Т та ожирінні у хворих на БА перевищувало нормальні показники (р<0,05). У хворих на БА + ЦД2Т при прогресуванні бронхіальної обструкції, були виявлені вірогідні відмінності індексу HOMA-IR залежно від ступеня вираженості синдрому бронхіальної обструкції (р<0,01), коли по мірі зменшення ОФВ1 відбувалося збільшення рівня інсуліну та індексу НОМА-IR. У пацієнтів з ОФВ1 < 50% показник HOMA-IR був вище, ніж у хворих з ОФВ1 > 60% (p < 0,001). У групі хворих на БА з ожирінням індекс HOMA-IR також істотно перевищував аналогічне значення в контрольній групі (р < 0,05). Порівнюючи показники вуглеводного метаболізму (НОМА-IR, HbA1с,%, глюкоза натще, інсулін) між підгрупами із значною та помірною зниженою клубочковою фільтрацією (ШКФ < 60, мл/хв/1,73 м2 та 60 ≤ ШКФ < 90, мл/хв/1,73 м2 ) отримано значущі відмінності по всім показникам (р < 0,001), крім рівня інсуліну (р>0,05). Згідно з отриманими даними можна стверджувати, що у хворих на БА + ЦД2Т у період відсутності контролю прогресує інсулінорезистентність, яка супроводжується зниженням ШКФ. Отримані дані дають змогу стверджувати про наявність резистентності до інсуліну в більшості обстежених. Проаналізовано значення показників вуглеводного обміну у хворих на БА + Ож та БА + ЦД2Т залежно від маси тіла. Так, рівень інсуліну у хворих із надвагою був нижче, ніж у хворих з ожирінням І ст. на 33,68% (р < 0,001). Кореляційний аналіз виявив у хворих на БА + ЦД2Т істотні кореляції індексу HOMA-IR з ІМТ (R = 0,30; р < 0,05), ІМТ з ОФВ1 (R = 0,55; р < 0,05), ХС ЛПВЩ з рівнем глікемії натще (R = 0,39; р < 0,05), HOMA-IR з рівнем інсуліну (R = 0,75; р < 0,05), ШКФ з ОФВ1 (R = 0,41; р < 0,05), ШКФ з ХС ЛПНЩ (R = - 0,75; р < 0,05). У пацієнтів з БА + Ож індекс HOMA-IR позитивно корелював з ІМТ (R = 0,49; р < 0,05), з ОТ/ОС (R = 0,39; р < 0,05) та вмістом інсуліну (R = 0,79; р < 0,05), а ОФВ1 була прямо пропорційна ШКФ (R = 0,39; р < 0,05). Тобто, в розвитку інсулінорезистентності та гіперінсулінемії у таких хворих певне значення має абдомінальне ожиріння.

Вивчення параметрів ліпідного метаболізму показало, що порушення ліпідного обміну були значнішими серед пацієнтів з БА + ЦД2Т ніж у хворих на БА з Ож. Зокрема, у них були вірогідно вищими рівні загального холестерину (р< 0,01), ТГ (р < 0,001), ХС ЛПНЩ (р < 0,005). При зіставленні результатів групи порівняння з'ясовано, що хворі на ізольовану БА також мали порушення ліпідного спектра у вигляді підвищення рівнів ХС ЛПНЩ (р < 0,001) порівняно з контролем. Отже, за результатами нашого дослідження в усіх групах була виявлена атерогенна дисліпідемія, здебільшого гіпертригліцеридемія, але за умов поєднання БА з ЦД2Т досліджувані показники виявилися найвищими, що стосувалось як гіпертригліцеридемії, так і ХС ЛПНЩ. При аналізі показників ліпідного обміну у хворих на БА + ЦД2Т залежно від ступеня вираженості синдрому бронхіальної обструкції відзначено істотні відмінності вмісту ЗХС, ТГ та ХС ЛПНЩ між підгрупами з ОФВ1<50 % та 50 % ≤ ОФВ1 ≤ 60 % ( р < 0,05). Зокрема, в осіб з ОФВ1 < 50 % показники були найвищими, що може свідчити, що гіпоксія сприяє прогресуванню атерогенних змін у хворих на БА з ЦД2Т. Також у підгрупі з ОФВ1 < 50 % ЗХС склав 4,35 [4,10;4,40] ммоль/л, ТГ 0,93 [0,80; 1,02] ммоль/л, ХС ЛПВЩ 1,47 [1,43;1,63] ммоль/л, ХС ЛПНЩ 2,57 [2,28; 2,64] ммоль/л.

Аналогічна закономірність виявлена у хворих на БА з Ож, в яких за умов ОФВ1 < 50 % показники ліпідного спектра також були максимальні: ЗХС склав 4,67 [4,47;4,87] ммоль/л, ТГ 1,25 [1,14;1,45] ммоль/л, ХС ЛПВЩ 1,10 [1,07;1,14] ммоль/л, ХС ЛПНЩ 4,34 [4,05;4,51] ммоль/л, що свідчить про атерогенні зміни.

За проведеним кореляційним аналізом, рівні глюкози та ХС ЛПНЩ у пацієнтів з БА + ЦД2Т позитивно корелювали (R = 0,51; р < 0,05). Важливо, що по мірі зменшення ШКФ наростали порушення ліпідного обміну. Кореляційний аналіз показав, що у пацієнтів з БА + ЦД2Т, БА + Ож, БА існувала зворотня лінійна залежність між ШКФ і рівнями ЗХС (R1 = -0,78 р <0,05; R2 = -0,43 р <0,05; R3 = -0,32, р < 0,05) і ХС-ЛПНЩ (R1 = -0,51 р <0,05; R2 = -0,48 р <0,05; R3 = -0,39; р <0,05 відповідно). У пацієнтів з БА + Ож і БА виявлені достовірні прямі зв'язки між рівнем ШКФ і ХС-ЛПВЩ (R1 = 0,32; R2 = 0,35; обидва р <0,05).

Проведено дослідження ендотеліальної функції, оскільки уразливість клітинного ендотелію визначається їх унікальним положенням між циркуляцією крові та тканинами, а дисфункція ендотелію призводить до порушень судинного тонусу та тромбоутворення. Нами були виявлена дисфункція ендотелію, про що свідчили зміни рівнів медіаторів, що синтезуються в ендотелії (ендотелін-1, S-нітрозотіоли та фактор Віллебранда). Зіставлення рівнів ЕТ-1 показало, що у хворих із коморбідністю рівень ЕТ-1 значуще перевищував аналогічне значення як у хворих на БА + Ож (р < 0,001), так і у хворих на БА + ЦД2Т (р < 0,001). Вміст фактора Віллебранда (ФВ) у групі БА + Ож перевищував контроль у 1,8 раза (р < 0,001). У хворих на БА + ЦД2Т рівень ФВ у 2 рази був вищим за контроль (р < 0,001) та у 1,5 раза за значення групи БА (р < 0,01). При дослідженні вмісту метаболітів оксиду азоту — S-нітрозотіолів — у всіх хворих із коморбідністю отримано зниження показників. Так, при БА + ЦД2Т S-HT склали 0,21 [0,19;0,24] мкмоль/л, БА + Ож — 0,45 [0,39;0,59] мкмоль/л, що було вірогідно нижче порівняно з контролем (0,58 [0,54;0,61] мкмоль/л, обидва р < 0,001), при БА показники S-HT були вище та склали 0,74 [0,54;0,81] мкмоль/л, (р < 0,05). Вважаємо, що зниження рівня S-нітрозотіолів і підвищення ЕТ-1 за умов коморбідності вказує на дисбаланс показників, які впливають на тонус судин. Внаслідок впливу гіпоксії та підвищеного вмісту біологічно активних речовин створюються сприятливі умови для розвитку та прогресування ендотеліальної дисфункції. Встановлено, що ендотеліальна дисфункції погіршувались по мірі збільшення бронхіальної обструкції. Так, значення ЕТ-1 за умов ОФВ1 < 50 % склало у хворих на БА + ЦД2Т 10,32 [9,40;11,00] фмоль/л, на БА + Ож - 6,93 [6,23;7,09] фмоль/л, (істотно порівняно з БА, обидва р < 0,05).

Дослідження рівня ФВ залежно від ступеня зниження ОФВ1 показало аналогічні тенденції до вмісту ЕТ-1. Найгірший показник ФВ був притаманний підгрупі з ОФВ1 < 50 %, як у хворих на БА + ЦД2Т і БА + Ож, і був у 1,6 і 1,3 раза більшим ніж у контролі (обидва р < 0,001). Прогресування синдрому бронхіальної обструкції також характеризувалося зниженням S-нітрозотіолів у хворих на БА + ЦД2Т і БА + Ож за умов ОФВ1 < 50 %, що було у 1,8 і 1,7 раза менше порівняно з групою контролю (р <0,05). Важливо, що серед хворих у підгрупі порівняння (БА) не було виявлено осіб із ОФВ1 < 50 %, що свідчить на користь відсутності участі S-нітрозотіолів у значних пошкодженнях ендотелію, які призводять до прогресування бронхіальної обструкції у хворих без коморбідності.

Проведено аналіз показників ендотеліальної функції залежно від швидкості клубочкової фільтрації. Отримані дані свідчать про те, що показники ЕТ-1, ФВ і S-нітрозотіолів асоціюються зі ШКФ. Проведено зіставлення рівнів досліджуваних показників ендотеліальної дисфункції у групах БА, БА + ЦД2Т, та БА + Ож з різним рівнем ШКФ. Необхідно зазначити, що у хворих на ізольовану БА рівень ЕТ-1 у підгрупі 60 ≤ ШКФ < 90 мл/хв/1,73м2 не відрізнявся від контрольної підгрупи і підгрупи з ШКФ < 60 мл/хв/1,73м2(р>0,05). У підгрупі БА + ЦД2Т найвищий показник ЕТ-1 був у підгрупі з ШКФ < 60 мл/хв/1,73м2 і складав 9,69 [8,83;10,12] фмоль/мл (р < 0,001) порівняно з контролем. Між підгрупами з ШКФ<60 мл/хв/1,73м2 і 60 ≤ ШКФ < 90 мл/хв/1,73м2 було діагностовано значущі відмінності (р<0,05). Отже, проведеним дослідженням виявлено, що зниження ШКФ і ОФВ1 супроводжувалися збільшенням ЕТ-1 і ФВ, що може показувати залежність ШКФ від стану ендотелію не тільки у пацієнтів із коморбідними станами (ЦД2Т і Ож), але при ізольованій БА. Проведено оцінку кореляційних зв’язків із показниками ЕТ-1, ФВ, S-нітрозотіолів з ШКФ: у хворих на БА він склав (R = -0,35, р < 0,05; R = -0,32, р < 0,05; R = 0,37, р < 0,05, відповідно). У хворих у підгрупі ОФВ1 > 60% і підгрупі 50% ≤ ОФВ1 виявлені кореляційні зв’язки між ОФВ1 < 50% та ЕТ-1 (R = -0,71 р < 0,05; ОФВ1< 50% і ФВ – R = -0,32, р < 0,05; ОФВ1< 50% і S-нітрозотіоли – R = 0,41, р < 0,05, що свідчить про виснаженість ендотеліальної функції. У пацієнтів з БА + Ож і БА+ЦД2Т установлено залежність між ЕТ-1та ІМТ (R1 = 0,57, р < 0,05; R2 = 0,49, р < 0,05) ЕТ-1 та тривалістю захворювання (R1 = 0,33, р < 0,05; R2 = 0,49, р < 0,05). Отримані кореляційні зв’язки між ЕТ-1 та тривалістю захворювання, абдомінальним ожирінням, показниками ФЗД, ШКФ БА + ЦД2Т: з роками хвороби (R = 0,77, p < 0,05); з ОТ (R = 0,78, p <0,05); з ОФВ1 (R = -0,65, р = 0,05), з ШКФ (R = -0,71, p <0,05); БА + Ож: з роками хвороби (R = 0,31, p < 0,05); з ОТ (R = 0,37, р < 0,05); з ОФВ1 (R = -0,56, р <0,05); з ШКФ (R = -0,69, р < 0,05).

За нашими даними, ендотеліальна функція при БА з наявністю ЦД2Т та/або Ож відзначається порушенням співвідношення між ендотеліальними релаксувальними та констрикторними чинниками, здебільшого внаслідок посилення дії останніх, що може бути пов'язано з підвищенням маси тіла, порушенням функції нирок і розвитком гіпоксії. Порівняно з пацієнтами без супутньої патології найбільші зміни відзначені за умов коморбідності з ЦД2Т серед показників активності системи згортання й ендотеліального фактора релаксації. Таким чином, дисфункція судинного ендотелію може виступати спільним патогенетичним механізмом розвитку ЦД2Т та Ож при БА.

Дослідження фракталкіну (ФКУ) показали значущі відмінності. Було виділено 6 міжгрупових порівнянь: 1) БА з БА + ЦД2Т; 2) БА з БА + Ож; 3) БА з контролем (К); 4) БА + ЦД2Т з БА+Ож; 5) БА + ЦД2Т з К; 6) БА + Ож з К. Були виявлені значущі відмінності значень ФКУ між усіма групами крім БА + К. Значення ФКУ у пацієнтів з ізольованою БА склало 47,00 [45,00;73,20] пг/мл, БА + Ож 81,79 - [77,79;85,47] пг/мл, БА + ЦД2Т — 99,25 [97,99;100,06] пг/мл, проти групи ко контролю 45,11 [42,83;45,75] пг/мл (табл. 1).

Таблиця 1

Рівні фракталкіну плазми залежно від коморбідних станів

та порівняно Ме [Q1; Q3], пг/мл

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Порів-няння | Група | n | Медіана | Квартилі | Критерій U Манна-Уітні | p |
| Q1 | Q3 |
| 1 | БА | 19 | 47,00 | 45,00 | 73,20 | 0,000 | < 0,001 |
| БА +ЦД2Т | 38 | 99,25 | 97,99 | 100,06 |
| 2 | БА | 19 | 47,00 | 45,00 | 73,20 | 61,000 | < 0,001 |
| БА + Ож | 24 | 81,79 | 77,79 | 85,47 |
| 3 | БА | 19 | 47 | 45 | 73,2 | 39,000 | < 0,01 |
| К | 9 | 45,11 | 42,83 | 45,755 |
| 4 | БА +ЦД2Т | 38 | 99,25 | 97,99 | 100,06 | 3,000 | < 0,001 |
| БА + Ож | 24 | 81,79 | 77,79 | 85,47 |
| 5 | БА +ЦД2Т | 38 | 99,25 | 97,99 | 100,06 | 0,000 | < 0,001 |
| К | 9 | 45,11 | 42,83 | 45,755 |
| 6 | БА + Ож | 24 | 81,79 | 77,79 | 85,47 | 7,000 | < 0,001 |
| К | 9 | 45,11 | 42,83 | 45,755 |

При розподілі хворих залежно від вираженості синдрому бронхіальної обструкції виявлено, що високий рівень ФКУ був притаманний підгрупі з ОФВ1< 50 % (р < 0,05), істотно відносно підгрупи з ОФВ1> 60%. Найбільший рівень ФКУ визначено у хворих на БА + ЦД2Т і БА + Ож за умов ОФВ1< 50 % (100,06 [97,85;100,16] і 82,46 [77,54;87,47] пг/мл), що у 2,2 і 1,8 раза вище, ніж при БА (обидва р < 0,001). Аналіз рівнів ФКУ залежно від ШКФ виявив максимально високий рівень ФКУ у хворих на БА + ЦД2Т за умов ШКФ < 60 мл/хв/1,73м2 порівняно з контролем (105,25 [95,75;114,12] пг/мл, р < 0,05). Вміст ФКУ у хворих на БА + Ож при ШКФ < 60 мл/хв/1,73м2, був у 1,3 раза нижчим, ніж у хворих на БА + ЦД2Т (р < 0,05). Підвищення рівня ФКУ було притаманним і хворим з БА та ШКФ < 60 мл/хв/1,73м2, що перевищувало у 1,5 раза дані групи контролю (р < 0,05). Були виявлені зворотні зв'язки помірної сили між рівнями ФКУ й показниками ФЗД у хворих на БА + ЦД2Т (з ОФВ1 R = – 0,45, р < 0,05, з ФШВ25 R = – 0,5, р <0,05; з ФШВ50 R = – 0,44, р < 0,05); на БА + Ож (з ОФВ1 R = – 0,49, р <0,05, з ФШВ25 R = –0,54, р < 0,05 і з ФШВ50 R = –0,49, р = 0,05); у хворих на БА (з ОФВ1 R = –0,42, р < 0,05, з ФШВ25 R = – 0,41, р <0,05 і з ФШВ50 R = – 0,40, р < 0,05); а також між ФКУ та ШКФ при БА + ЦД2Т (R = – 0,57, р < 0,05), при БА + Ож (R = – 0,42, р < 0,05) та при БА (R = –0,38, р < 0,05), що може свідчити про прогресування обструктивних вентиляційних порушень і зменшення ШКФ по мірі збільшення рівня плазмового ФКУ. Нами також проаналізовано вплив тривалості захворювання, частоти нападів ядухи й інсулінорезистентності на рівень ФКУ. Виявлені залежності між рівнем плазмового фракталкіну та частотою нападів ядухи у хворих на БА (R = 0,49, р < 0,05), на БА + ЦД2Т (R = 0,56, р < 0,05), на БА + Ож (R = 0,52, р < 0,05), між рівнем ФКУ та ступенем тяжкості БА (при БА R = 0,38, р < 0,05, при БА + ЦД2Т R = 0,32, р < 0,05); між рівнем ФКУ та інсулінорезистентністю у хворих на БА + ЦД2Т (R = 0,76; p < 0,001), на БА + Ож (R = 0,69; p < 0,05). Отримані дані свідчать про зв'язки рівня плазмового ФКУ зі тривалістю астми, тяжкістю її загострення, інсулінорезистентністю, а також показниками ФЗД і ШКФ у хворих на БА з коморбідністю.

Проведено визначення параметрів системи фіброз-антифіброз. У процесі оцінки рівня МСР-1 у загальній когорті хворих відзначено вірогідне збільшення рівня хемокіну МСР-1 порівняно з контролем (52,64 [49,09;53,33] пг/мл, р < 0,001). Відзначено значно більші значення рівня МСР-1 у хворих із коморбідністю: БА + ЦД2Т 789,50 [768,50;860,00] пг/мл; БА + Ож 132,00 [117,00;151,66] пг/мл (р < 0,001), БА 66,51 [61,00;133,71] пг/мл (р < 0,001 проти контролю 52,64 [49,09;53,33] пг/мл). Показники МСР-1 перевищували значення контрольної групи в 15; 2; 1,3 раза (при БА + ЦД2Т, БА + Ож та БА відповідно). При дослідженні вмісту МСР-1 у хворих на БА + ЦД2Т залежно від вираженості синдрому бронхіальної обструкції було встановлено, що рівень хемокіну за умов ОФВ1< 50 % перевищував рівень у підгрупі ОФВ1> 60 % у 1,5 раза (р < 0,05) і у підгрупі 50 % ≤ ОФВ1≤ 60 % в 1,2 раза (р < 0,05). У пацієнтів з БА + Ож ця тенденція зберігалася, але була менш виражена, істотність різниці залишилась між підгрупами  ОФВ1≤50 % і ОФВ1> 60 % (р < 0,05). Серед хворих на БА не було осіб з ОФВ1< 50 %. Результати вмісту МСР-1 залежно від ШКФ показали, що максимальний вміст визначено за умов ШКФ < 60 мл/хв/1,73м2 у всіх групах, істотно відносно контролю (р < 0,05). У хворих на БА + ЦД2Т та БА + Ож різниця між підгрупами 60 ≤ ШКФ < 90 мл/хв/1,73м2 і ШКФ ≥ 90 мл/хв/1,73м2 була вірогідна(р < 0,05) на відміну від хворих на ізольовану БА (р > 0,05).

Рівень ММР-9 у пацієнтів з БА + ЦД2Т склав 250,55 [221,14;286,14] пг/мл, істотно більше, ніж у контролі (36,24 [33,84;37,03] пг/мл, р < 0,001), ніж при БА + Ож (70,69 [66,32;77,90] пг/мл, р < 0,001) та при БА (42,3[38,00; 72,05] пг/мл, р < 0,001). При дослідженні вмісту ММР-9 залежно від ступеня важкості бронхообструктивного синдрому у хворих на БА + ЦД2Т було визначено максимальний його вміст за умов ОФВ1> 60% (р < 0,001), що перевищувало показник контрольної групи у 23,23 раза і вміст підгрупи з ОФВ1< 50% (р < 0,001). У хворих на БА + Ож вірогідна різниця була відзначена тільки між підгрупами ОФВ1< 50% і 50% ≤ ОФВ1≤ 60% (р < 0,05).

Результати дослідження рівня ММР-9 залежно від ступеня зменшення ШКФ показали, що максимальний вміст було визначено за умов ШКФ < 60 мл/хв/1,73м2 у всіх групах, істотно відносно групи контролю (р < 0,05). У хворих на БА + ЦД2Т та БА + Ож різниця вмісту ММР-9 між підгрупами 60 ≤ ШКФ < 90 мл/хв/1,73м2 і ШКФ ≥ 90 мл/хв/1,73м2 були вірогідні(р < 0,05) на відміну від хворих на ізольовану БА. Проведено оцінку співвідношення фіброз–антифіброз. У групі БА + ЦД2Т відношення МСР-1/ММР-9 склало 3,11, БА + Ож – 1,82, БА – 1,50. Тобто, що в пацієнтів з БА в поєднанні з ожирінням надмірна концентрація МСР-1 як маркеру фіброзу при прогресуванні пошкодження судин легень і нирок стримується пропорційним зростанням індикатора фібролізу ММР-9. У хворих на БА + ЦД2Т спостерігається недостатнє зростання рівня маркера фібролізу ММР-9 паралельно з високою концентрацію фібротичного показника МСР-1, що, на наш погляд, не супроводжується подоланням надмірної фібротичної агресії. Аналіз стану співвідношення фіброз–антифіброз залежно від функції нирок у групах БА, БА + ЦД2Т, БА + Ож показав, що 15%, 51,85%, 48,83% хворих із високим співвідношенням МСР-1/ММР-9 мали ШКФ < 60 мл/хв/1,73м2. Виявлена схожа тенденція при дослідженні співвідношення МСР-1/ММР-9 залежно від ступеня зниження ОФВ1 у хворих на БА + ЦД2Т, де кількість пацієнтів з важкою бронхіальною обструкцією ОФВ1 < 50% склала 34,92%, тоді як у групі БА + Ож – 29,16%, що може вказувати на розвиток ремоделювальних фібропластичних змін у легенях та тубулоінтерстиціального фіброзу в нирках. Підтвердженням цього є кореляційні зв’язки у хворих на БА + ЦД2Т та БА + Ож між ММР-9 та ОФВ1 (R1 = – 0,47, р < 0,05; R2 = – 0,45, р < 0,05), між МСР-1 та ОФВ1 (R1 = – 0,52, р < 0,05; R2 = – 0,49, р < 0,05), ММР-9 та ШКФ (R1 = 0,44, р < 0,05); (R2 =0,41, р < 0,05).

У хворих, що досліджувалися, спостерігалася висока гетерогенність порушень імунної реактивності майже в усіх ланках імунної системи. Зокрема, у пацієнтів незалежно від коморбідності виявлялось збільшення концентрації ІЛ-8 та ІЛ-12 відносно групи з БА. Рівні ІЛ-8 і ІЛ-12 у хворих на БА + ЦД2Т перевищували значення групи порівняння у 15,0 і 13,0 разів (р < 0,001), а у хворих на БА + Ож – у 1,9 і 2,8 раза (р < 0,001). У хворих усіх груп відзначено підвищення IgG відносно рівня контрольної групи (р < 0,05). У пацієнтів з БА + ЦД2Т спостерігався істотно вищий рівень IgG, ніж при БА (р < 0,001), тоді як порівняння значень групи з БА + Ож і БА не показало вірогідної різниці (р >0,05). При аналізі рівня ЦІК відзначено його підвищення у пацієнтів груп БА + ЦД2Т і БА + Ож (р < 0,001), тоді як у групі БА цей показник відносно контрольної групи залишався без істотних змін (р >0,05). Отримані дані можуть свідчити про неефективність елімінації ЦІК клітинами макрофагально-моноцитарної системи у хворих на БА + ЦД2Т, БА + Ож. У всіх групах відзначено підвищення рівня лімфоцитотоксичних антитіл: у хворих на БА + ЦД2Т у 2 рази відносно групи з БА і у 7 разів порівняно з контролем; у хворих на БА + Ож – у 1,4 раза з БА і у 5 разів відносно групи контролю, що може вказувати на активність імунозапальних процесів за умов коморбідності. Збільшення кількості IgE у пацієнтів з БА + Ож і БА + ЦД2Т відносно групи порівняння може вказувати на розвиток сенсибілізації у 32,94% і 28,57% пацієнтів цих груп відповідно. Підвищення загального ІgЕ не завжди вказує на схильність до виникнення алергічних реакцій та може свідчити про розвиток патології імунних процесів. Дослідження НСТ-тесту (спонтанного) виявило вірогідне підвищення показника в усіх групах відносно контролю (р < 0,001). У хворих на БА + Ож і БА + ЦД2Т зниження вмісту Т-лімфоцитів пов’язано зі зниженням як Т-хелперів, так Т-супресорів (р < 0,05), що супроводжувалося нижчим значенням ІРІ (р < 0,05) у цих групах відносно контролю (р < 0,001) і групи порівняння (р <0,05). Аналіз загальної кількості лімфоцитів виявив зниження числа лімфоцитів при БА + ЦД2Т і БА + Ож порівняно з контролем (р < 0,001), що супроводжувалось підвищенням абсолютної кількості В-лімфоцитів (р <0,05) відносно групи БА, що свідчить на користь вторинного імунодефіциту при коморбідній патології, наслідком чого можуть бути посилення процесів атерогенезу, гострі та хронічні запальні захворювання, алергія. Підтвердженням цьому можуть бути отримані кореляційні зв’язки у групах БА + ЦД2Т і БА + Ож між показником НСТ-тесту (спонтанного) та рівнем МАУ (R1= 0,37; р < 0,05 і R2 = 0,45, р < 0,05), між НСТ-спонтанним і ШКФ (R1 = 0,32; р < 0,05 і R2 = 0,21; р < 0,05), між НСТ-спонтанним та ОФВ1 (R1 = 0,44; р < 0,001 і R2 = 0,32; р < 0,05), між В-лімфоцитами та ХС-ЛПНЩ (R1 = -0,33; р < 0,05 і R2 =- 0,34; р < 0,05), між В-лімфоцитами і ТГ (R1 = -0,36; р < 0,05 і R2 = - 0,34; р < 0,05). Проведено аналіз рівнів цитокінів ІЛ-8 та ІЛ-12 залежно від ступеня важкості бронхіальної обструкції та ШКФ. Встановлено, що найвищі показники ІЛ-8 та ІЛ-12 були за умов порушення ОФВ1< 50% у хворих на БА + ЦД2Т і БА + Ож відносно групи БА (р < 0,001). Отримана кореляційна залежність ОФВ1 та рівнів ІЛ-8 і ІЛ-12 у хворих на БА + ЦД2Т і БА + Ож (R1 = -0,42; р < 0,05; R2 = -0,36; р < 0,05; R3 = -0,39; р < 0,05 і R4 = -0,52 р < 0,05 відповідно). Аналіз результатів дослідження цитокінів ІЛ-8 і ІЛ-12 залежно від контролю БА і пошкодження нирок показав, що ці інтерлейкіни можуть використовуватися для діагностики коморбідності. Водночас було виявлено наростання рівнів ІЛ-8 та ІЛ-12 при коморбідних станах (р < 0,05). У хворих на БА + ЦД2Т і БА + Ож були знайдені істотні кореляції між рівнем ІЛ-8 і ступенем контролю БА (R1 = 0,69, р < 0,05 та R2 = 0,56, р < 0,05), між ІЛ-8 і ШКФ (R1 = 0,71, р < 0,05 і R2 = 0,53, р < 0,05), а також між рівнями ІЛ-12 і ступенем контролю (R1 = 0,69, р < 0,05 і R2 = 0,56 р = 0,05), ІЛ-12 і ШКФ (R1 = 0,71, р = 0,05, R2 = 0,53, р = 0,05).

Для профілактики ризику переходу середньої тяжкості БА у поєднанні з ЦД2Т та ожирінням у тяжку ми запропонували математичні моделі, на які отримані 2 патенти на винахід. Були розраховані коефіцієнти ризику прогресування БА за регресійним рівнянням для хворих на БА у поєднанні з ожирінням (К ризику 1) і для хворих на БА у поєднанні з ЦД2Т (К ризику 2):

1,

де К ризику1 – коефіцієнт ризику прогресування БА у пацієнтів з БА і ожирінням;

Х1 – рівень тригліцеридів, мкмоль/л; Х2 – результат тесту з контролю над астмою, кількість балів; Х3 – індекс талія/стегно; Х4 – індекс інсулінорезистентності; Х5 – рівень ЛПНЩ, ммоль/л; Х6 – рівень глікованого гемоглобіну,%; Х7 – ОФВ1%.

,

де К ризику2– коефіцієнт ризику прогресування БА у пацієнтів з БА і ЦД2Т;

Х1– об’єм стегон, см; Х2 – рівень креатиніну в крові, мкмоль/л; Х3 – тривалість захворювання, кількість років; Х4– форсована життєва ємність легень,%; Х5– рівень імуноглобуліну Е в сироватці крові, МО/мл; Х6– пікова об’ємна швидкість видиху зранку, л/хв.

Значення Кризику знаходиться в межах від 0 до 1 та відбиває ймовірність прогресування БА. Чим ближче значення прогнозованої ймовірності до одиниці, тим вище ризик прогресування БА за умов поєднання з ЦД2Т. Якщо Кризику перевищує 0,5 – ризик прогресування БА високий. Якщо значення Кризику знаходиться в діапазоні від 0 до 0,5, то в пацієнта низький ризик прогресування БА.

Проведено оцінку ефективності стандартної та модифікованої терапії у 47 пацієнтів на БА + ЦД2Т. Стандартне лікування призначено згідно з наказом МОЗ України № 868 від 08.10.2013 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі». Методом випадкової вибірки пацієнти були розподілені на 2 репрезентативні за статтю та віком підгрупи (перша – 28 хворих і друга – 19 хворих), базове лікування яких включало будесонід/ формотерол фумарат 160/4,5 мкг (інгаляційний глюкокортикостероїд та β2-агоніст пролонгованої дії) у сухопорошковому інгаляторі по 2 вдихи двічі на добу та метформін у дозі 500-1500 мг на добу залежно від глікемічного профілю, глікованого гемоглобіну під контролем ендокринолога. Першій підгрупі додатково було призначено тіотропію бромід (18 мкг на добу упродовж року) та препарат L-аргініну аспартат внутрішньо по 15 мл 2 рази на добу, курс лікування складав 3 міс. Контроль лікування проведено через 3 місяці і рік. Оцінка тяжкості нападів БА та рівня контролю здійснювалася за опитувальником з контролю астми (ACQ-5), якість життя (ЯЖ) - за анкетою SF-36, оцінені також показники системного неспецифічного запалення функціонального стану ендотелію, рівні МСР-1, ІЛ-8, ІЛ-12, ОФВ1, ШКФ після лікування.

Призначена терапія сприяла поліпшенню стану пацієнтів за даними опитувальника ACQ-5, що супроводжувалось покращенням ЯЖ у хворих першої та другої підгруп: загальної ЯЖ на 46% і 29%, фізичного компонента здоров’я на 34% і 18%, психічного на 46% і 21% відповідно ( р < 0,05). У першій підгрупі пацієнтів спостерігали вірогідне покращення показників, що характеризують частоту нападів, задоволеність лікуванням, та прийняття хвороби. За результатами анкети ACQ-5 усі хворі до лікування були в стані відсутності контролю. По закінченні терапії у першій підгрупі було досягнуто повного контролю у 70,0% хворих (р < 0,05), а у 30,0% – часткового контролю, тоді як у другій групі повного контролю досягнуто у 36,6% (р < 0,05) пацієнтів, а 63,4% (р > 0,05) залишилися у стані відсутності контролю, хоча загальний бал контролю покращився і склав 2,0 [1,75; 2,25] бали. Через рік лікування відзначалася позитивна динаміка показників ФЗД: у хворих першої підгрупи ОФВ1 склав 59,00 [52,00; 64,00]%, (р < 0,001), МОШ25 52,00 [49,00; 57,00]% (р < 0,005), МОШ50 54,40 [47,00; 59,00]% (р < 0,005), МОШ75 50,00 [43,00; 57,10]% (р < 0,005). У пацієнтів другої підгрупи відзначалася істотна позитивна динаміка тільки ОФВ1 57,00[52,00 61,00]% (р < 0,005), тоді як решта швидкісних показників (МОШ25, МОШ50, МОШ75) покращувалася незначно. У хворих першої підгрупи були встановлені більш виражені покращення ШКФ, яка після лікування у 80,0% хворих першої підгрупи і 38,8% хворих другої підгрупи досягла показника контролю 88,7 [75,6; 91,3] мл/хв/1,73м2 (р < 0,05), що супроводжувалось істотним зниженням МАУ (р < 0,05). У решти хворих з двох підгруп ШКФ покращилась, але так і не досягла рівня групи контролю (р > 0,05). Одночасно спостерігалася позитивна динаміка показників ендотеліальної функції, зокрема, підвищення S-нітрозотіолів та зниження ФВ у хворих першої підгрупи (р < 0,001), тоді як у хворих другої групи такі зміни були відсутні (р > 0,05). Показник НОМА-IR вірогідно знизився через рік лікування в першій підгрупі та склав 5,34 [4,20; 5,89] (р < 0,001), водночас як у хворих другої підгрупи знизився неістотно (6,96 [6,20; 7,74], р > 0,05).

Важливо, що виявлено відсутність змін маркеру фіброзу МСР-1 через рік лікування в обох підгрупах (р > 0,05), що може свідчити про незворотні процеси ремоделювання дихальних шляхів, які не змінюються під впливом медикаментозної терапії.

Таким чином, додаткове включення до комплексу стандартного лікування препаратів L-аргініну аспартату та тіотропію броміду призводить до кращого контролю над захворюванням, корекції порушень гемокоагуляції та фібринолізу, покращенню функціонального стану ендотелію у хворих на БА у поєднанні з ЦД2Т.

ВИСНОВКИ

1. У роботі подано нове вирішення наукової проблеми сучасної клініки внутрішніх хвороб, а саме, удосконалення оптимізації якості ранньої діагностики та прогнозування перебігу, розробки лікувальної стратегії у хворих із коморбідним перебігом бронхіальної астми в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу та ожирінням та їх впливу на формування пульморенальних розладів для індивідуалізації профілактичних та лікувальних заходів на підставі комплексного вивчення біомаркерів ендотеліальної функції (ЕТ-1, фактора Віллебранда, S-нітрозотіолів, системи фракталкіну), матричної металопротеїнази-9, цітокинів (ІЛ-8, ІЛ-12, хемокіна–моноцитарного хемоатрактантного протеїну-1), показників дослідження функціонального стану легень та нирок, вуглеводного та ліпідного обмінів.
2. Для перебігу бронхіальної астми на фоні цукрового діабету 2-го типу є гіперінсулінемія, інсулінорезистентність, гіперглікемія, дисліпідемія за рахунок гіпертригліцеридемії, зниження рівня ХС ЛПВЩ та підвищення ХС ЛПНЩ; у хворих на бронхіальну астму в поєднанні з ожирінням – абдомінальне ожиріння, гіперінсулінемія, інсулінорезистентність, дисліпідемія за рахунок гіпертригліцеридемії, зниження рівня ХС ЛПВЩ.
3. У хворих на бронхіальну астму середньотяжкого перебігу неконтрольовану, порушення прохідності дихальних шляхів супроводжується зниження фільтраційної функції нирок відносно контрольних показників: у групі хворих на ізольовану бронхіальну астму на 15,48%, при поєднанні з ожирінням – на 35,8%, а при поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу – на 46,47% та розвитком мікроальбумінурії у хворих на бронхіальну астму з цукровим діабетом 2-го типу діагностовано у 42,31%; у хворих на бронхіальну астму в поєднанні з ожиріння – у 23,34%.
4. Виявлено підвищення ЕТ-1, фактору Віллебранда, фракталкіну та зниження S-нітрозотіолів відносно групи порівняння, що свідчить про дисфункцію ендотелію. При зменшенні ОФВ1 < 50% і ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м2 у всіх підгрупах хворих на бронхіальну астму з коморбідністю підвищувалися рівні ЕТ-1 (р <0,001), фактору Віллебранда (р < 0,001), фракталкіну (р < 0,001) відносно групи порівняння, яка залежала від прогресування синдрому бронхіальної обструкції і зниження швидкості клубочкової фільтрації.
5. При прогресуванні пульморенальних розладів спостерігається підвищення рівня фібротичного параметра моноцитарного хемоатрактантного протеїну-1 та зниження антифібротичного – фактору деградації позаклітинного матриксу - матричної металопротеїнази-9 у хворих на бронхіальну астму в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу на 28,64 % та бронхіальної астми в поєднанні  з ожирінням на 19,22% за умов швидкості клубочкової фільтрації <60мл/хв/1,73 м2 .
6. В основі коморбідного перебігу бронхіальної астми з ожирінням і цукровим діабетом 2-го типу, лежить прогресуюче хронічне запалення аутоімунного характеру. Незалежно від коморбідності реєструються ознаки імунного запалення, підвищення рівнів ІЛ-8, ІЛ-12. У хворих на бронхіальну астму в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу, бронхіальну астму з ожирінням та ізольовану БА порівняно з групою контролю, розвивається вторинний імунодефіцит зі зменшенням субпопуляції Т лімфоцитів, CD4, CD8 (у 1,6, 1,2 та 1,2, 1,4 раза), збільшення натуральних кіллерів CD16 (р<0,05 відповідно) та В-лімфоцитів CD22 (р<0,05 відповідно) і загальної кількості лімфоцитарних антитіл (у 1,9, 1,4, 1,2 раза відповідно). Ці зміни супроводжуються зниженням імунорегуляторного індексу як у хворих на бронхіальну астму в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу, так і у хворих на бронхіальну астму в поєднанні з ожирінням на 25,14% і 19,7%, відповідно (p < 0,05).
7. Визначено клінічні параметри ризику прогресування, переходу середньої тяжкості персистуючої бронхіальної астми в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу та бронхіальної астми в поєднанні з ожирінням у тяжку: рівень креатиніну, тест з контролю над астмою, індекс талія/стегно, індекс інсулінорезистентності, рівень глікованого гемоглобіну, об’єм форсованого видиху за 1 секунду, рівень загального імуноглобуліну Е. Рівняння регресії у хворих на бронхіальну астму в поєднанні з ожирінням дають змогу спрогнозувати перехід середнього ступеня тяжкості у тяжкий у 93 ± 3% випадків, у хворих на бронхіальну астму в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу у 95 ± 2% випадків.
8. Призначення препаратів L-аргініну аспартату та тіотропію броміду на тлі базисної терапії у хворих на бронхіальну астму в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу, призводить до корекції функціонального стану ендотелію, зменшує вплив ІГКС на метаболічні порушення (зниження ІМТ у 1,2 раза, індексу НОМА в 1,2 раза), підвищує контроль над симптомами астми у 1,9 раза, покращує показники ОФВ1 та ШКФ у 87,6% хворих, якість життя: фізичне функціонування у 1,4 раза, психологічне здоров’я у 1,7 раза.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для подальшого контролю за станом хворих на бронхіальну астму в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу рекомендовано додатково досліджувати рівень креатиніну, тест з контролю над астмою, індекс талія/стегно, індекс інсулінорезистентності, рівень глікованого гемоглобіну, загального імуноглобуліну Е у сироватці крові, об’єм форсованого видиху за 1 секунду у відсотках один раз на рік. При перегляді терапії в бік підвищення інгаляційних кортикостероїдів, проводити контроль цих показників один раз на три місяці.
2. З метою корекції проявів ендотеліальної дисфункції, функціональних порушень легень та нирок у хворих на бронхіальну астму поєднану з цукровим діабетом 2-го типу рекомендовано до базисної терапії включати препарати L-аргініну аспартату внутрішньо по 15 мл 2 рази на добу, курс лікування триває 3 міс. (90 днів), та тіотропію броміду через їх позитивний вплив на самопочуття хворих, швидке усунення обструкції, досягнення та подовження тривалості клініко-спірографічної ремісії, покращення якості життя.
3. Хворим на бронхіальну астму, які отримують базисну терапію, необхідно проводити регулярні обстеження на наявність ожиріння, дисліпопротеїнемії, а також своєчасну корекцію виявлених порушень вуглеводного та ліпідного обмінів. Оптимізація базисної терапії бронхіальної астми у хворих на середньотяжкий перебіг захворювання повинна обмежуватись зменшенням дози ІГКС до рівня мінімально достатньої внаслідок комбінації його з довготривалим препаратами (β2-агоністами та тіотропію броміду).

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Ерёменко Г.В., Бездетко Т.В., Новикова И.В., Мижирицкая Т.В., Ходус С. А. Результаты исследования аллергенспецифических IgE антител с использованием тест-систем ООО «УКРМЕД-ДОН». *Лабораторна діагностика*. 2014; 1(67): 17–22. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, проаналізовано частоту виявлення недіагностованої алергічної реакції у хворих на бронхіальну астму, проведено анкетування, оформлення статті до друку).*
2. Ерёменко Г.В. Особенности течения бронхиальной астмы у больных с сопутствующим сахарным диабетом. *Проблемы эндокринной патологии*. 2015; 2:22–27.
3. Yeryomenko G.V. Peculiarities of asthma in patients with concomitant obesity. *The Tenth International Conference on Biology and Medical Sciences* (Vienna, 5th June 2016). Vienna; 2016. P. 13–18.
4. Yeryomenko G.V. Role of diabetes mellitus type 2 and obesity in the progression of airflow obstruction in patients with asthma. In: The Eleventh International Conference on Biology and Medical Sciences (Vienna, 5thSeptember 2016). Vienna, 2016. P. 7–14.
5. Ерёменко Г.В., Бездетко Т.В., Оспанова Т.С. Порушення функції нирок у хворих на бронхіальну астму в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу. *Сучасні аспекти військової медицини*. 2016; 23: 112–117. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, проаналізовано частоту виявлення порушень функції нирок у  хворих на бронхіальну астму в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу, оформлення статті до друку).*
6. Єрьоменко Г.В. Вплив ожиріння та інсулінорезистентності на перебіг бронхіальної астми. *Запорожский медицинский журнал*. 2017; 19(5): 577–580.
7. Єрьоменко Г.В. Механізми формування імунного запалення при бронхіальній астмі, сполученій з метаболічно значущими станами: ожирінням або цукровим діабетом 2 типу. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2017; 3: 48–54.
8. Ерёменко Г.В. Особенности иммунного статуса при бронхиальной астме, сочетанной с ожирением или в ассоциации с сахарным диабетом ІІ типа. *Вісник Української медичної стоматологічної академії «Актуальні проблеми сучасної медицини»*. 2017; 4(60): 107–111.
9. Yeryomenko G., Ospanova T., Bezditko T., Vysotska O. Тhe role of fractalkine in the development of inflammation in patients with asthma combined with diabetes mellitus type 2 and obesity. *Regional Innovations MEDICAL SCIENCE*. 2017; 4: 46–52. *(Здобувачем проведено пошук та аналіз літератури, клінічне обстеження хворих на бронхіальну астму в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу й ожирінням, аналіз ФЗД, написання статті).*
10. Yeryomenko G.V., Ospanova T.S., Khimich T.U., Bezditko T.V., Bolokadze E.O., Mizhiritskaya T.V. State of Humoral Immunity in patients with asthma combined with obesity. *Intercollegas*. 2017; 4: 123–127. *(Особисто здобувачем проведено обстеження пацієнтів, оцінку порушень імунологічних показників в осіб із поєднаною патологією, оформлення статті до друку).*
11. Yeryomenko G. The state of immune homeostasis in patients with comorbid course of asthma, obesity and diabetes mellitus type 2. *Астма та алергія*. 2017; 4: 15–19.
12. Yeryomenko G. The role of fractalkine and monocyte chemoattractant protein-1 in the progression of asthma. *Georgian Medicаl News*. 2018; 1(274): 125–129.
13. Yeryomenko G. The dependence of the endothelial function on comorbid states in patients with asthma. *Wiadomosci Lekarskie*. 2018; 2, cz. I: 329–332.
14. Єрьоменко Г.В. Клініко-патогенетичні особливості цукрового діабету 2-го типу у хворих на бронхіальну астму. *Астма та алергія*. 2018; 1: 15–19.
15. Yeryomenko G., Bezditko T.V. The treatment of patients with asthma and comorbidity. Медичні перспективи. 2018; ХХІІІ(1), is. 1: 50–59. *(Здобувачем проведено пошук та аналіз літератури, здійснено відбір хворих, проведено обстеження пацієнтів упродовж лікування, контроль стану хворих і досліджуваних показників, оцінку результатів лікування, оформлення статті до друку).*
16. Yeryomenko G. Peculiarities of asthma and insulin resistance depending on the types of obesity. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2018; 4 (13): 73–77.
17. Єрьоменко Г.В, Оспанова Т.В, Бездітко Т.В. Особливості профібротичних маркерів та ендотеліальної дисфункції у хворих на бронхіальну астму та в коморбідності з ожирінням та цукровим діабетом 2 типу. *Science Rise: Medical Science*. 2018; 7(27): 33–38. *(Особисто здобувачем проведено пошук та аналіз літератури, здійснено відбір хворих, проведено оцінку особливостей ШКФ, ФЗД у хворих на бронхіальну астму з коморбідною патологією, оформлення статті до друку).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Еременко Г.В., Бездетко Т.В., Польщикова С.Л., Хохуда О.Н., Шмидт А.В. Современные направления лечения при сочетании бронхиальной астмы и аллергического ринита. *Астма та алергія*. 2012; 3: 72–25. *(Особисто здобувачем проведено клінічне обстеження хворих на БА, функціональні методи дослідження, оцінку порушень ФЗД, оформлення статті до друку).*
2. Ерёменко Г.В., Бездетко Т.В., Польщикова С.Л., Шмидт А.В., Хохуда О.Н. Лечение аллергического ринита. *Астма та алергія*. 2012; 1: 68–72. *(Здобувачем проведено огляд сучасної літератури, проведено функціональні методи дослідження, відбір і клінічне обстеження хворих на БА з коморбідними станами, підготовку статті до друку).*
3. Ерёменко Г.В., Бездетко Т.В, Овчаренко Л.А., Бойко Л.А. Клинический опыт применения комбинированного препарата на основе фенотерола и ипратропия бромида в комплексной терапии бронхиальной астмы в сочетании с гастроэзофагальной рефлюксной болезнью. *Український пульмонологічний журнал*. 2012; 3: 25–27. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, проаналізовано аналіз частоти виявлення недіагностованої гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у пацієнтів на БА, проведено функціональні методи дослідження, оформлено статтю до друку).*
4. Ерёменко Г.В., Бездетко Т.В., Оспанова Т.С., Новикова И.В., Болокадзе Е.А., Хохуда О.Н. Особенности поллинации в Харьковском регионе. *Астма та алергія*. 2014; 1: 39–41. *(Здобувачем проведено пошук та аналіз літератури, клінічне обстеження хворих, проведення прік-тестів, підготовку статті до друку).*
5. Ерёменко Г.В. Факторы риска развития сахарного диабета 2 типа у больных бронхиальной астмой. *Медицина третього тисячоліття*: матеріали науково-практичної конференції (Харків, 14 січня 2014 р.) Харків, 2014. С. 63–64.
6. Ерёменко Г.В., Илюха С.Э. Особенности углеводного обмена у больных бронхиальной астмой / *Медицина третього тисячоліття*: матеріали науково-практичної конференції. 20 січня 2015 р. Харків, 2015. С. 88–89.
7. Ерёменко Г.В, Бездетко Т.В., Химич Т.Ю. Гендерные особенности больных бронхиальной астмой. *Гендер, екологія, здоров’я*: матеріали 4 науково-практичної конференції з міжнародною участю (Харків, 21–22 квітня 2015 р.) Харків, 2015. С. 37–38. (*Здобувачем проведено пошук та аналіз літератури, клінічне обстеження хворих на БА, статистичну обробку отриманих даних, оформлення та подання до друку*)
8. Ерёменко Г.В. Влияние липидного обмена на контроль бронхиальной астмы: материалы VIII съезда фтизиатров и пульмонологов Узбекистана. (Ташкент, 4–6 мая 2015 г.) Ташкент, 2015. – С. 295.
9. Ерёменко Г.В. Особенности лечения больных тяжелой бронхиальной астмой. *Хронічні неінфекційні захворювання: заходи профілактики і боротьби з ускладненнями*: збірник тез (Харків, 5 листопада 2015 р.). Харків, 2015. – С. 78.
10. Єрьоменко Г.В., Ілюха С.Э. Роль фракталкина в развитии воспаления у больных бронхиальной астмой. *Актуальні питання сучасної медицини*: матеріали науково-практичної конференції (Харків, 14–15 квітня 2016 р.). Харків, 2016. С. 18–19. (*Здобувачем проведено пошук та аналіз літератури, клінічне обстеження хворих на БА, статистичну обробку отриманих даних, оформлення та подання до друку*).
11. Єрьоменко Г.В., Ілюха С.Е. Проблеми цукрового діабету та бронхіальної астми. *Науковий потенціал молоді – прогрес медицини майбутнього*: матеріали XIV міжнародної науково-практичної конференції (Харків, 20–23 квітня 2016). Харків, 2016. С. 233–234. (*Здобувачем проведено пошук та аналіз літератури, клінічне обстеження хворих на БА, статистичну обробку отриманих даних, оформлення та подання до друку*).
12. Ерёменко Г.В. Параметры клеточного и гуморального звеньев иммунитета у больных с бронхиальной астмой. *Актуальні питання теоретичної та практичної медицини:* матеріали IV Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених (Харків, 21–22 квітня 2016 р.). Харків, 2016. С. 119.
13. Yeryomenko G. The role of von Willebrand factor in the development of inflammation in patients with asthma. *IX International Interdisciplinary scientific conference of young scientists and medical students «Actual problems of clinical and theoretical medicine»* *Kharkiv National Medical University* (Kharkiv, 20 May 2016). Kharkiv, 2016. Р. 381–382.
14. Ерёменко Г.В., Бездетко Т.В., Хохуда О.Н. Контроль над симптомами бронхиальной астмы возможен. *Щорічні терапевтичні читання: профілактика неінфекційних захворювань на перехресті терапевтичних наук*: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (Харків, 21 квітня 2016 р.). Харків, 2016. С. 17. (*Здобувачем проведено пошук та аналіз літератури, клінічне обстеження хворих на БА, статистичну обробку отриманих даних, оформлення та подання до друку*).
15. Ерёменко Г.В. Особенности лечения больных тяжелой бронхиальной астмой. *Щорічні терапевтичні читання: профілактика неінфекційних захворювань на перехресті терапевтичних наук*: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (Харків, 21 квітня 2016 р.). Харків, 2016. С. 98.
16. Ерёменко Г.В., Бездетко Т.В., Оспанова Т.С. Некоторые причины бронхиальной обструкции у больных бронхальной астмой. *Щорічні терапевтичні читання: профілактика неінфекційних захворювань на перехресті терапевтичних наук*: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої пам’яті акад. Л.Т. Малої (Харків, 21 квітня 2016 р.). Харків, 2016. С. 23. (*Здобувачем проведено пошук та аналіз літератури, клінічне обстеження хворих на БА, статистичну обробку отриманих даних, оформлення та подання до друку*).
17. Ерёменко Г.В., Бездетко Т.В. Значение определения скорости клубочковой фильтрации у больных бронхиальной астмой: материалы IV конгресса ассоциации нефрологов новых независимых государств (Минск, 29–30 сентября 2016 р.). Минск, 2016. С. 20. (*Здобувачем проведено пошук та аналіз літератури, клінічне обстеження хворих на БА, статистичну обробку отриманих даних, оформлення та подання до друку*).
18. Ерёменко Г.В., Бездетко Т.В., Оспанова Т.С. Альбуминурия как маркер прогрессирования сочетанной патологии: материалы IV конгресса ассоциации нефрологов новых независимых государств (Минск, 29–30 сентября 2016 р.). Минск, 2016. С. 21. (*Здобувачем проведено пошук та аналіз літератури, клінічне обстеження хворих на БА, статистичну обробку отриманих даних, підготовку статті до друку*).
19. Ерёменко Г.В., Бездетко Т.В., Оспанова Т.С. Роль эндотелина-1 в развитии воспаления у больных бронхиальной астмой. *Стратегії профілактики неінфекційних хвороб та шляхи їх реалізації: від постулатів минулого в майбутнє*: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (Харків, 4 листопада 2016 р.). Харків, 2016. С. 64. (*Здобувачем проведено пошук та аналіз літератури, клінічне обстеження хворих на БА, статистичну обробку отриманих даних, оформлення та подання до друку*).
20. Єрьоменко Г.В., Бездітко Т.В., Хіміч Т.Ю., Ілюха С.Е. Роль фракталкіну в пошкодженні ендотелію судин у хворих на бронхіальну астму. *Щорічні терапевтичні читання: медикаментозна та немедикаментозна профілактика неінфекційних захворювань: погляд в майбутнє*: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої пам’яті акад. Л. Т. Малої (Харків, 20 квітня 2017 р.). Харків, 2017. С. 98. (Здобувачем проведено пошук та аналіз літератури, оцінка коморбідної патології клінічне обстеження хворих на БА, статистичну обробку отриманих даних, підготовку статті до друку).
21. Єрьоменко Г.В. Клінічна ефективність застосування екзогенного
L-аргиніну в лікуванні хворих на бронхіальну астму у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. Профілактика неінфекційних загострень фокус на коморбідність: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (Харків, 3 листопада 2017 р.). Харків, 2017. С. 43.
22. Yeryomenko G, Bezditko T. The role of allergens in the progression of obesity and hyperglycemia in the asthma patients. Abstracts from the EAACI. Congress (Helsinki, 17–21 June 2017 year). Helsinki, 2017. Р. 18. (Здобувачем проведено пошук та аналіз літератури, оцінка впливу алергенів у пацієнтів з гіперглікемією, хворих на бронхіальну астму та ожиріння, клінічне обстеження хворих на бронхіальну астму, статистичну обробку отриманих даних, оформлення та подання до друку).
23. Єрьоменко Г.В., Оспанова Т.С., Бездітко Т.В., Хіміч Т.Ю. Цукровий діабет 2 типу в поєднанні з бронхіальною астмою, особливості лікування. *Сахарный диабет как интегральная проблема внутренней медицины*: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (Харків, 7 вересня 2017 р.). Харків, 2017. С. 30–31. (*Здобувачем проведено пошук та аналіз літератури, клінічне обстеження хворих на бронхіальну астму, аналіз лікувальних схем залежно від вираженості цукрового діабету 2-го типу при бронхіальній астмі, статистичну обробку отриманих даних, оформлення та подання до друку*).
24. Єрьоменко Г.В., Бездітко Т.В., Хіміч Т.Ю., Блажко В.І. Результати оцінки рівня контролю бронхіальної астми. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2018; 1: 68. (*Здобувачем проведено пошук та аналіз літератури, аналіз результатів опитувальника ACQ-5 на стан хворих на БА, статистичну обробку отриманих даних, оформлення та подання до друку*).
25. Єрьоменко Г.В., Оспанова Т.С., Бездітко Т.В., Хіміч Т.Ю., Хохуда О.М., Бабічева О.О. Дослідження коморбідності у хворих на бронхіальну астму з важким перебігом захворювання. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2018; 1, додаток 2: 5–6. (*Здобувачем проведено пошук та аналіз літератури, клінічне обстеження хворих на БА, статистичну обробку отриманих даних, оформлення та подання до друку.*).
26. Єрьоменко Г.В., Оспанова Т.С., Бездітко Т.В., Хіміч Т.Ю. Залежність вуглеводного обміну у хворих на бронхіальну астму та ожиріння. *Коморбідність: міждисциплінарні аспекти та сучасний пацієнт*: матеріали наук.-практ. конф., що присвячена 80-річчю кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2 та медсестринства ХНМУ (Харків, 27 вересня 2018 р.). Харків. 2018. С. 28. (*Здобувачем проведено пошук та аналіз літератури, клінічне обстеження хворих на БА, статистичну обробку отриманих даних, оформлення та подання до друку)*
27. Бездітко Т.В., Єрьоменко Г.В., Ілюха С.Е. Роль пошкодження ендотелію в прогресуванні бронхіальної астми з коморбідністю. *Український пульмонологічний журнал*. 2018; додаток 3:49. (*Здобувачем проведено огляд літератури, збір матеріалу, проаналізовано зміни стану ендотелію залежно від коморбідної патології*).

Наукові праці, які додатково відображують наукові результати дисертації:

1. Єрьоменко Г.В., Висоцька О.В., Оспанова Т.С., Бездітко Т.В., Хіміч Т.Ю., Блажко В.І., Печерська А.І. (винахідники). Харківський національний університет радіоелектроніки (патентовласник). Спосіб визначення ризику прогресування бронхіальної астми у пацієнтів з бронхіальною астмою і цукровим діабетом другого типу. Патент України UA 117323. 2017 серпень 02. (*Здобувачем сформовано ідею винаходу, проведено обстеження тематичних хворих, аналіз даних, розробку формули корисної моделі, підготовку опису корисної моделі для експертизи*).
2. Єрьоменко Г.В., Висоцька О.В., Оспанова Т.С., Бездітко Т.В., Хіміч Т.Ю., Блажко В.І., Печерська А.І. (винахідники). Харківський національний університет радіоелектроніки (патентовласник). Спосіб визначення ризику прогресування бронхіальної астми у пацієнтів з бронхіальною астмою і ожирінням. Патент UA 118314. 2017 серпень 02. (*Здобувач здійснювала патентно-інформаційний пошук, обґрунтувала спосіб оцінки показників хворих на бронхіальну астму з ожирінням, підготувала опис корисної моделі для експертизи).*
3. Еременко Г.В., Бездетко Т.В., Химич Т.Ю., Овчаренко Л.А. Ретроспективный анализ типа «случай-контроль» бронхиальной астмы в Харьковском регионе и некоторые факторы риска ее развития и обострения. *Запорожский медицинский журнал*. 2011; 2:73–74. (*Особисто здобувачем проведено ретроспективний аналіз історій хвороби, проведено функціональні методи дослідження, статистичну обробку отриманих даних, підготовку статті до друку*).
4. Ерёменко Г.В., Оспанова Т.С., Бездетко Т.В. Неспецифические адаптационные реакции организма у пациентов с бронхиальной астмой. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2013; 2, спецвипуск: 57–59. *(Особисто здобувачем проведено обстеження пацієнтів, оцінка порушень адаптаційних реакцій в осіб, хворих на БА, оформлення статті до друку).*
5. Єрьоменко Г.В., Ульванський Д.В. Роль освітніх програм в лікуванні бронхіальної астми. *Медицина третього тисячоліття*: матеріали науково-практичної конференції, ХНМУ (Харків, 15–16 січня 2013 р.). Харків, 2013. С. 82. *(Здобувачем систематизовано клінічні дані, підготовлено матеріал до друку, сформульовані висновки)*
6. Ерёменко Г.В. Иммунологические особенности адаптационных реакций организма у больных бронхиальной астмой. *Внесок молодих вчених у розвиток медичної науки і практики: нові перспективи*: матеріали науково-практичної конференції ХНМУ (Харків, 16 травня 2013 р.). Харків, 2013. С. 86.
7. Yeryomenko G.V. Nonspecific adaptive reactions in patients suffering from bronchial asthma. In: 7thInternational Scientific Interdisciplinary conference for medical students and young scientists. Kharkiv, Abstract book. May 15th–16th, 2014. Kharkiv; 2014, 113–114.
8. Ерёменко Г.В., Михайская Е.Р., Порадюк Е.В. Исследование характерологических особенностей больных бронхиальной астмой. *Медицина третього тисячоліття:* матеріали науково-практичної конференції (Харків, 20 січня 2015 р.) Харків, 2015. С. 87. *(Здобувачем проаналізовано та систематизовано клінічний матеріал, підготовлено текст тез)*
9. Yeryomenko G., Ilyukha S., Taranenko A. A retrospective analysis of calls to emergency medical care to patients with allergy. In: The 8th International Scientific Interdisciplinary conference for medical students and young scientists Abstract book. May 14th–15th 2015. Kharkiv, 2015. Р. 76–77. *(Здобувачем систематизовано клінічні дані, підготовлено матеріал до друку, сформульовані висновки).*
10. Yeryomenko G., Pasiyeshvili T. Characteristics of genotypes of ACE gene in obese patients with asthma. In: Abstract book 4th Congress of Immunology (Vienna, 4–6 September 2015). Vienna, 2015. Р. B.33.11. *(Здобувачем систематизовано клінічні дані, підготовлено матеріал до друку, сформульовані висновки).*
11. Ерёменко Г.В., Илюха С.Э. Физическая активность – фактор снижения риска обострения бронхиальной астмы. *Медицина третього тисячоліття*: матеріали науково-практичної конференції молодих вчених (Харків, 19 січня 2016 р.). Харків, 2016. С. 111. (*Здобувачем проведено пошук та аналіз літератури, клінічне обстеження хворих на БА, статистичну обробку отриманих даних, оформлення та подання до друку*).
12. Єрьоменко Г.В., Бездітко Т.В., Ілюха С.Е. Молекулярні чинники бронхіальної астми та полінозу. *Актуальні питання лабораторної медицини*: Матеріали науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів (Харків, 20–21 листопада 2018 р.). Харків, 2018. С. 25–26. (*Здобувачем проведено огляд літератури, збір матеріалу, проаналізовано вплив полінозу на контроль бронхіальної астми*).

АНОТАЦІЯ

*Єрьоменко Г.В.* Патогенетичне обґрунтування діагностики та корекції пульморенальних та метаболічних порушень у хворих на бронхіальну астму з цукровим діабетом 2-го типу та ожирінням. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. Харківський національний медичний університет, МОЗ України. Харків, 2019.

Проведене дослідження присвячене проблемі ранньої діагностики та прогресуванню перебігу, розробки лікувальної стратегії у хворих із коморбідним перебігом бронхіальної астми в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу і ожирінням та їх впливу на формування пульморенальних розладів. Результати дослідження ґрунтуються на даних обстеження 252 пацієнтів, серед яких основна група склала 190 хворих на бронхіальну астму середньої тяжкості (105 хворих у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу, 85 хворих – з ожирінням) і група порівняння з бронхіальною астмою (БА) ізольованою – 62 хворих. Контрольну групу склали 21 практично здоровий волонтер, у яких БА, цукровий діабет 2-го типу (ЦД2Т) та ожиріння виключені на підставі комплексу клініко-інструментальних обстежень. Установлено, що БА у поєднанні з ЦД2Т та ожирінням супроводжуються каскадом метаболічних порушень. Специфічною ознакою бронхіальної астми на фоні цукрового діабету є гіперінсулінемія, інсулінорезистентність, гіперглікемія, дисліпідемія, зниження рівня ХС ЛПВЩ та підвищення ХС ЛПНЩ; у хворих на бронхіальну астму в поєднанні з ожирінням – абдомінальне ожиріння, гіперінсулінемія, інсулінорезистентність, дисліпідемія, зниження рівня ХС ЛПВЩ. У хворих на БА середньотяжкого перебігу пошкодження нирок розвивається у 15,4% випадків, при поєднанні ожиріння частота пошкодження нирок підвищується і дорівнює 36,8%, а у хворих на БА у поєднанні з ЦД2Т – до 63,56%. Пошкодження нирок виявляється розвитком мікроальбумінурії у хворих на БА у поєднанні з ЦД2Т (42,31%), у хворих на БА у поєднанні з ожирінням (23,34%), порушенням фільтраційної функції нирок у всіх груп хворих. Виявлені зміни вазорегулюючої функції ендотелію при підвищенні ЕТ-1, ФВ, ФКУ та зниження S-нітрозотіолів. Визначено та доведено роль дисбалансу роботи системи фіброзу-фібринолізу з високою активністю фібротичного параметру МСР-1 та зниженням антифібротичної ММР-9 при ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м2. Виявлені ознаки імунного запалення, підвищення рівнів ІЛ-8 та ІЛ-12. Розроблені коефіцієнти ризику прогресування БА за регресійним рівнянням для хворих на БА у поєднанні з ожирінням (К ризику1) і для хворих на БА у поєднанні з ЦД2Т (К ризику2). Доведена ефективність запропонованої комплексної терапії хворих з поєднаним перебігом БА та ЦД2Т на тлі базисної терапії з додатковим використанням L-аргініну аспартату та тіотропію броміду.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, цукровий діабет 2-го типу, ожиріння, системне запалення, пульморенальні порушення, терапія.

АННОТАЦИЯ

*Еременко Г.В.* Патогенетическое обоснование диагностики и коррекции пульморенальных и метаболических нарушений у больных бронхиальной астмой с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением. – Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.02 – «Внутренние болезни» – Харьковский национальный медицинский университет МЗ Украины, Харьков, 2019.

В работе представлено теоретическое обобщение результатов и достигнуто решение научной проблемы современной медицинской науки, а именно, построение патогенетической концепции формирования ранних осложнений, их диагностики и профилактики при коморбидном течении бронхиальной астмы (БА), сахарного диабета 2-го типа (СД 2-го типа) и ожирения. Основанием к решению данной задачи было изучение нарушений эндотелиальной функции, системного воспаления, хемокинов, показателей клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, что позволило установить предикторы формирования пульморенальных нарушений.

С целью решения поставленных задач было обследовано 252 пациента с бронхиальной астмой, из которых 105 в сочетании СД 2-го типа и 85 – с ожирением. В 62 наблюдениях отмечалось изолированное течение БА – группа сравнения. Контрольную группу составили 21 практически здоровый волонтёр, у которых БА, СД 2-го типа и ожирение были исключены на основании комплекса клинико-инструментальных исследований. Установлены механизмы реализации пульморенальных нарушений у пациентов с бронхиальной астмой средней степени тяжести в сочетании с СД 2-го типа и ожирением в аспекте клинических, иммунологических изменений, нарушения эндотелиальной функции, системного воспаления и нарушений функционального состояния легких и почек, и, как следствие, развитие фибропластических изменений в легких, тубулоинтерстициальные изменения в почках.

У больных бронхиальной астмой среднетяжелого течения повреждения почек развиваются в 15,4% случаев, с присоединением ожирения частота поражения почек увеличивается до 36,8%, а СД 2-го типа – до 63,56%.

Доказана взаимосвязь прогрессирования бронхиальной обструкции и снижения скорости клубочковой фильтрации. Установлено нарушение эндотелиальной функции и его влияние на механизмы реализации пульморенальных изменений у больных с коморбидностью. Обоснована необходимость определения маркеров системного воспаления – фракталкина, матриксной метилпротеиназы-9, моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 в прогрессировании патологического процесса у пациентов с коморбидностью. Продолжено исследование роли дисбаланса цитокинов ИЛ-8, ИЛ-12, которые ассоциируются с определением пути реализации гиперчувствительности по прямому или опосредованному типу. Показано, что сочетанное течение бронхиальной астмы с коморбидностью СД 2-го типа и ожирения сопровождается изменениям в показателях специфического и неспецифического иммунитета, что проявлялось изменениями иммуноглобулинов, ЦИК, угнетением CD3, CD4, CD16, CD22, снижением иммунорегуляторного индекса, увеличением общего числа лимфоцитарных антител, что свидетельствует о формировании вторичного иммунодефицита. Разработаны коэффициенты риска прогрессирования БА по регрессионным уравнениям для больных БА в сочетании с ожирением (К риска 1) и для больных БА в сочетании с СД 2-го типа (К риска 2). На основании полученных данных была сформирована диагностическая и терапевтическая стратегия, основной целью которой является коррекция причин отсутствия контроля у пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с СД 2-го типа. В качестве таких препаратов был предложен L-аргинин аспартат и тиотропиум бромид на фоне базисной терапии, которые позволили достигнуть контроль над симптомами заболевания, клинической ремиссии и достоверно более выраженной позитивной динамики в показателях системного воспаления, эндотелиальной функции, пульморенальных нарушений, что позволяет существенно улучшить прогноз у данной категории больных.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, сахарный диабет 2-го типа, ожирение, системное воспаление, пульморенальные нарушения, терапия.

ANNOTATION

*Yeryomenko G.V.* Pathogenetic substantiation for diagnosis and correction of pulmonary-renal and metabolic disorders in asthma patients with diabetes mellitus type 2 and obesity. – The Manuscript.

Thesis competing for a scientific degree of Doctor of Medical Science in speciality 14.01.02 – internal diseases.– Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2019.

The paper presents theoretical substantiation of findings with achievement of the solution of a scientific problem of the modern medical science, namely formulation of the concept of formation of early complications, their diagnosis and prevention in the comorbid course of asthma, diabetes mellitus type 2 and obesity. The solution of the above task was based on the study of endothelial dysfunctions, systemic inflammation, chemokines and indices of the cellular and humoral components of the immune system, thereby making it possible to reveal predictors of the formation of pulmonary-renal disorders.

In order to solve the above tasks, 252 patients with asthma (As) were examined, of them there were 105 cases combined with diabetes mellitus type 2 (DM2) and 85 patients with obesity (Ob); 62 cases with an isolated course of As comprised the comparison group. The control group consisted of 21 apparently healthy volunteers, in whom As, DM2T and Ob were excluded on the basis of a complex of clinical and instrumental examinations. Mechanisms of realization of pulmonary-renal disorders in patients having moderate As combined with DM2 and Ob as regards clinical and immunological changes, endothelial dysfunction, systemic inflammation and disturbances in the functional state of the lungs and kidneys with the resultant development of fibroplastic changes in the lungs and tubulointerstitial changes in the kidneys were revealed.

Patients with moderate As developed renal damages in 15.4% of cases, the rate of renal involvement increasing up to 36.8% when combined with Ob and up to 63.56% in combination with DM2.

A relationship between progression of bronchial obstruction and reduction of glomerular filtration rate was proved. Endothelial dysfunction and its influence on the mechanisms of realization of pulmonary-renal changes in patients with the comorbidity were revealed. The necessity of determination of systemic inflammation markers – fractalkine, matrix methylproteinase-9, monocyte chemoattractant

protein-1 – in the progression of a pathological process in patients with the comorbidity was substantiated.

The study of the role of an imbalance of cytokines IL-8 and IL-12, associated with determination of the way of realization of hypersensitivity by the direct or indirect type, was continued. The combined course of As with comorbidity of DM2 and Ob was shown to be accompanied by changes in indices of specific and nonspecific immunity. This fact manifested itself by changes in immunoglobulins, circulating immune complexes, inhibition of CD3, CD4, CD16 and CD22, reduction of the immunoregulatory index and increase of the total count of antibodies against lymphocytes, thereby demonstrating formation of secondary immunodeficiency. Risk coefficients of As progression were developed according to regression equations for patients with As in combination with obesity (K risk 1) and for patients with BA in combination with DM2 (K risk 2). On the basis of the obtained results, a diagnostic and therapeutic strategy was developed, whose main objective consists in correction of causes of absence of control in patients having As combined with DM2. For the above purpose, arginine and tiotropium bromide against a background of the basic therapy were suggested and made it possible to control signs of the disease and clinical remission as well as to achieve reliably more marked positive dynamics in indices of systemic inflammation, endothelial function and pulmonary-renal disorders, thereby significantly improving prognosis in this category of patients.

**Key words**: asthma, diabetes mellitus type 2, obesity, systemic inflammation, pulmonary-renal disorders, therapy.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

|  |  |
| --- | --- |
| АСQ-5 | – опитувальник контролю над астмою (Asthma Control Questionnaire ) |
| HbA1c | – глікований гемоглобін |
| IgA | – імуноглобулін А |
| IgE | – імуноглобулін Е |
| IgG | – імуноглобулін G |
| IgM | – імуноглобулін М |
| Lq | – нижній квартиль |
| S-НТ | – S-нітрозотіоли – метаболіти оксиду азоту |
| Uq | – верхній квартиль |
| АР | – алергічний риніт |
| БА | – бронхіальна астма |
| ЕТ-1 | – ендотелін-1 |
| ЖЄЛ | – життєва ємність легень  |
| ЖЗ | ­­– життєздатність |
| ЗСЗ | – загальний стан здоров’я |
| ЗХС | – загальний холестерин |
| ІБ | – інтенсивність болю |
| ІГКС | – інгаляційний глюкокортикостероїд |
| ІЛ | – інтерлейкін |
| ІМТ | – індекс маси тіла |
| ІРІ | – імунорегуляторний індекс (СD4/ СD8) |
| ЛПВЩ | – ліпопротеїди високої щільності |
| ЛПНЩ | – ліпопротеїди низької щільності |
| ФЗД | – функція зовнішнього дихання  |
| МАУ | – мікроальбумінурія |
| Ме | – медіана |
| ММР-9 | – матрична металопротеїназа-9 |
| МСР-1 | – моноцитарний хемоатрактантний протеїн-1 |
| Ож | – ожиріння |
| ОФВ1 | – об’єм форсованого видиху за 1 с |
| ПЗ | – психічне здоров’я |
| ПКЗ | – психічний компонент здоров’я |
| РЕФ | – рольове емоційне функціонування |
| РФФ | – рольове фізичне функціонування |
| СФ | – соціальне функціонування |
| ТГ | – тригліцериди |
| ФВ | – фактор Віллебранда |
| ФЗД | – функція зовнішнього дихання |
| ФЖЄЛ | – форсована життєва ємність легень |
| ФКЗ | – фізичний компонент здоров’я |
| ФКУ | – фракталкін (CX3CL1) |
| ФФ | – фізичне функціонування |
| ФШВ25 | – форсована швидкість видиху при 25% |
| ФШВ50 | – форсована швидкість видиху при 50% |
| ФШВ75 | – форсована швидкість видиху при 75% |
| ЗХС | – загальний холестерин |
| ЦД2Т | – цукровий діабет 2-го типу |
| ЦІК | – циркулюючі імунні комплекси |
| ШКФ | – швидкість клубочкової фільтрації |
| ЯЖ | – якість життя |