

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

ТЯГЛА ОКСАНА СЕРГІЇВНА



УДК 616.24-007.272-036.1-06:616.12-
008.331:[616-008:547.367+616-091.8]-08

**СТАН ТІОЛ-ДИСУЛЬФІДНОГО БАЛАНСУ Й АКТИВНОСТІ АПОПТОЗУ
У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПОЄДНАНИМ ПЕРЕБІГОМ ХРОНІЧНОГО
ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ
II-III СТАДІЇ ТА ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ II СТАДІЇ
В ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ**

14.01.02 – внутрішні хвороби

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата
медичних наук

Запоріжжя – 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор **Крайдашенко Олег Вікторович**, Запорізький державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Кузнєцова Любов Пилипівна**, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», професор кафедри сімейної медицини, гастроентерології, фізичної та реабілітаційної медицини;

доктор медичних наук, професор **Орловський Віктор Феліксівич**, Медичний інститут Сумського державного університету МОН України, завідувач кафедри сімейної медицини з курсом дерматовенерології.

Захист відбудеться «14» лютого 2021 р. о 12⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 17.600.02 при Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, проспект Маяковського, 26)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотечі Запорізького державного медичного університету МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, проспект Маяковського, 26).

Автореферат розісланий «13» листопада 2021 року.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор медичних наук, професор



Михайловська Н.С.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є мультифакторіальним респіраторним захворюванням, що характеризується запаленням дихальних шляхів, ремоделюванням і обмеженим рухом повітря в легенях. ХОЗЛ займає одне з перших місць в світі серед бронхолегеневої патології, оскільки діагностовано у 384 млн. осіб, а смертність щорічно складає майже 3 млн. випадків (Фещенко Ю.І., 2018). За оцінками експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я, глобальна поширеність ХОЗЛ становить до 19,7% у віці старше 60 років (Фещенко Ю.І. та співавт., 2019). Виникнення ХОЗЛ пов'язано з хронічним бронхіальним і альвеолярним запаленням у відповідь на несприятливий вплив шкідливих частинок або газів, особливо у осіб, що мають тривалий стаж тютюнопаління (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), 2017). Крім того, до патологічних порушень в легеневій тканині приєднуються значні позалегенові зміни: дисфункція скелетних м'язів, втрата маси тіла, остеопороз, депресія, що призводять до зниження якості життя (ЯЖ) і збільшення ризику смерті цих пацієнтів (Global Burden of Disease Study, 2013; Орловський В.Ф., Винниченко Л.Б., 2018). Патогенетичні механізми позалегенових проявів ХОЗЛ пов'язують із системним запаленням, тканинною гіпоксією, активацією апоптозу та оксидативного стресу, дисфункцією тіол-дисульфідної системи тощо. Тому урахування вищеозначених факторів дозволить виділити хворих на ХОЗЛ з високим ризиком розвитку ускладнень і госпіталізацій та провести своєчасну корекцію виявлених порушень.

ХОЗЛ часто прогресує на тлі серцево-судинних захворювань, насамперед гіпертонічної хвороби (ГХ). Згідно з даними епідеміологічних досліджень, ХОЗЛ і ГХ складають близько 62% в структурі захворюваності старших вікових груп (Фещенко Ю.І. та співавт., 2017). Паління є загальним фактором ризику розвитку ХОЗЛ і кардіоваскулярних захворювань (Кузнєцова Л.П. та співавт., 2015; Фещенко Ю.І. та співавт., 2019). Встановлено, що тютюновий дим є не тільки найважливішим полютантом, що відіграє ключову роль у пошкодженні бронхолегеневої системи і патогенезі ХОЗЛ, але і виступає як інтегральний чинник, що зв'язує системну прозапальну активацію, ендотеліальну дисфункцію, оксидативний стрес і порушення функцій інших органів-мішеней – серця і судин (Дегтярь Н. І. та співавт., 2016; Кузнєцова Л. П., Гопко О. Ф., 2020). На сьогодні потребує подальшого визначення предикторна роль цих факторів щодо виникнення ускладнень та їх взаємозв'язок із клінічним перебігом, показниками функції зовнішнього дихання та якістю життя хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ.

Базисна терапія ХОЗЛ, у тому числі при супутній патології, повинна переслідувати дві мети – короткострокову (зменшення вираженості симптомів, поліпшення переносимості фізичного навантаження, покращення загального стану здоров'я) і довгострокову (запобігання прогресуванню захворювання, профілактика загострень, госпіталізацій, зменшення смертності) (Фещенко Ю.І., Яшина Л.О., Дзюблик О.Я., 2013). Оскільки дисфункції судинного ендотелію, активації системного запалення, апоптозу та оксидативному стресу відводиться провідна роль у розвитку та загостренні ХОЗЛ на тлі ГХ, перспективною фармакологічною стратегією є додавання до базисної терапії L-аргініну – незамінної амінокислоти, яка є субстратом для NO-синтази (Орловський В.Ф. та співавт., 2015). L-аргінін позитивно впливає на баланс компонентів антиоксидантної ланки, зокрема на кількість відновлених тіолів, активність каталази та супероксиддисмутази, завдяки чому нормалізує порушений тіол-дисульфідний баланс та зменшує прояви оксидативного стресу. Антиоксидантні та вазодилатуючі властивості L-аргініну здатні обмежити активність апоптотичних процесів в умовах кардіо-респіраторної патології (Перцева Т.О., Конопкіна Л.І., 2018). Однак наукові дані, що стосуються застосування L-аргініну у хворих на ХОЗЛ на тлі ГХ, нечисленні.

Отже, уточнення провідних патогенетичних ланок прогресування ХОЗЛ, коморбідної з ГХ, з метою удосконалення підходів до лікування є актуальним напрямком сучасної внутрішньої медицини, що зумовило необхідність проведення даного наукового дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є фрагментом НДР кафедри клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології ЗДМУ «Клініко-біохімічні та морфологічні аспекти діагностики та можливості фармакотерапевтичної корекції кардіоваскулярної патології у осіб різних вікових груп» (№ держреєстрації 0114U001393). У межах теми дисертантом проведено набір, обстеження та динамічне спостереження за пацієнтами з ХОЗЛ та ГХ.

Мета дослідження: удосконалення діагностики, прогнозування перебігу та лікування хронічного обструктивного захворювання легень II-III стадії у поєднанні з гіпертонічною хворобою II стадії на підставі вивчення клініко-патогенетичної ролі маркерів апоптозу, стану тіол-дисульфідного балансу, а також оцінки клінічної ефективності базисної терапії з включенням екзогенного L-аргініну.

Задачі дослідження:

1. Оцінити рівні експресії каспази-7 та -9 та їх клініко-прогностичне значення у хворих на ХОЗЛ в поєднанні з ГХ.
2. Дослідити стан тіол-дисульфідного балансу та рівень експресії білку ST2 залежно від клініко-анамнестичних особливостей хворих на ХОЗЛ в поєднанні з ГХ.

3. Виявити наявність взаємозв'язків між клінічними особливостями, респіраторними змінами, рівнем каспази-7, -9, білка ST2 та станом тіол-дисульфідного балансу у хворих на ХОЗЛ в поєднанні з ГХ.

4. Визначити чинники, що асоціюються з порушенням якості життя хворих на ХОЗЛ в поєднанні з ГХ.

5. Дослідити клінічну ефективність базисної терапії з включенням екзогенного L-аргініну у хворих на ХОЗЛ в поєднанні з ГХ.

Об'єкт дослідження: хронічне обструктивне захворювання легень II-III стадії у поєднанні з гіпертонічною хворобою II стадії.

Предмет дослідження: стан тіол-дисульфідного обміну, маркери апоптозу, метаболізм розчинної форми пептиду ST2, показники функції зовнішнього дихання, якість життя та ефективність комбінованої терапії у хворих на ХОЗЛ в поєднанні з ГХ.

Методи дослідження: загальноклінічні, інструментальні: спірографія – для вивчення показників функції зовнішнього дихання, еходоплеркардоскопія – для виявлення ознак гіпертрофії лівого шлуночка, добове моніторування ЕКГ – для вивчення вегетативного стану за показником LF/HF; лабораторні методи: біохімічні – для визначення показників обміну тіолів (рівень продуктів окислених та відновлених форм глутатіону, активність глутатіонредуктази, глутатіон-S-трансферази і глутатіонпероксидази), імуноферментні – для визначення рівня експресії каспази-7, -9 і білка ST2; анкетування – для вивчення показників якості життя (CAT, SGRQ та SF-36) та кількісної оцінки ступеня вираженості задишки (шкала диспное MRC); статистична обробка отриманих результатів (параметричні і непараметричні методи, ROC-аналіз, дисперсійний аналіз, регресійний аналіз).

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше отримані нові наукові дані щодо наявності взаємозв'язку між порушенням тіол-дисульфідного балансу, активацією процесу апоптозу, елевацією рівня білка ST2 та клінічними особливостями хворих на ХОЗЛ і ГХ, що свідчить про вплив цих змін на прогресування порушень функції зовнішнього дихання та якість життя хворих. Вперше за результатами регресійного аналізу та ROC-аналізу встановлено прогностичне значення рівня каспази-7 вище 0,4 нг/мл щодо ризику розвитку загострень та потенційних госпіталізацій хворих на ХОЗЛ з ГХ.

Вперше доведено, що збільшення рівня білка ST2 у сироватці крові більше 30 нг/мл у хворих ХОЗЛ в поєднанні з ГХ асоціюється зі зниженням об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) менше 50% ($\chi^2=8,01$; $p=0,005$), збільшенням частоти загострень ($\chi^2=8,83$; $p=0,003$), наявністю гіпертрофії лівого шлуночка ($\chi^2=10,46$; $p=0,001$) та порушенням симпато-вагального балансу за показником LF/HF ($\chi^2=5,21$; $p=0,022$).

За даними регресійного аналізу уточнено, що елевація сумарного бального показника клінічного опитувальника САТ визначається наявністю патологічних змін тіол-дисульфідного балансу та метаболізму глутатіону, активацією апоптотичних та вільно-радикальних процесів, а також обумовлений порушеннями експресії білка ST2 і змінами кардіального вегетативного забезпечення. Вперше методом множинного регресійного аналізу побудовано математичну модель із включенням найбільш інформативних клінічних показників, яка дозволяє достовірно визначити індивідуальну вірогідність порушення якості життя (за шкалою SGRQ) хворих на ХОЗЛ та ГХ.

Вперше отримані нові дані щодо впливу базисної терапії із включенням L-аргініну на клінічних стан хворих на ХОЗЛ з ГХ, а саме: зменшення скарг на кашель ($\chi^2=18,96$; $p<0,01$), частоти задухи ($\chi^2=10,41$; $p<0,01$), виділення мокротиння ($\chi^2=7,25$; $p<0,01$), зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску (АТ) на 10,59% і 19,61%, збільшення форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) та ОФВ1 на 9,4% і 8,64% відповідно ($p<0,05$), а також стан тіол-дисульфідного балансу, метаболізм глутатіону та зменшення інтенсифікації процесів апоптозу.

Практичне значення отриманих результатів. Запропоновано визначення рівня каспази-7 в якості прогностичного маркера ризику розвитку ускладнень та повторних госпіталізацій хворих на ХОЗЛ в поєднанні з ГХ (патент України на корисну модель № 136938 від 10.09.2019 р.). Обґрунтовано доцільність визначення активності ферментів глутатіонової ланки тіол-дисульфідної системи як критерію інтенсивності оксидативного стресу у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ. Аргументовано необхідність включення до базисної терапії хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ екзогенного L-аргініну за схемою з метою покращення метаболізму глутатіону та стану тіол-дисульфідної рівноваги, зменшення активності апоптотичних процесів та підвищення якості життя пацієнтів.

Основні результати дослідження впроваджені в практику роботи терапевтичного відділення КНП «Міської лікарні №7» Запорізької міської ради, терапевтичного відділення поліклініки ТОВ «ВІТАЦЕНТР», поліклінічне відділення для дорослого населення та терапевтичне відділення КП «1-А міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», відділення професійної патології та постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС, відділення пульмонології КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради, терапевтичного відділення КНП «Міська лікарня №10» Запорізької міської ради, відділення профпатології КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» Дніпропетровської обласної ради, терапевтичного відділення ДУ «Український НДІ промислової медицини МОЗ України» (м. Кривий Ріг), терапевтичного відділення КНП «Міська клінічна лікарня №4» Дніпропетровської міської ради та ДУ «Інститут медицини праці імені Ю.І. Кундієва НАМН України» (м. Київ).

Результати проведеного дослідження впроваджені і використовуються в навчальному процесі кафедри професійних хвороб та клінічної імунології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», кафедри клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології та кафедри внутрішніх хвороб З Запорізького державного медичного університету, кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», кафедри внутрішньої медицини №1 Української стоматологічної академії (м. Полтава).

Особистий внесок здобувача. Дисертанткою особисто сформульовані мета і завдання дослідження, обрані методи їх виконання, проведено патентний пошук з аналізом наукової літератури, самостійно організовано та проведено комплексне обстеження хворих в динаміці лікування. Інструментальні та лабораторні дослідження проводилися за безпосередньою участю здобувача. Авторкою роботи самостійно проведена статистична обробка результатів дослідження, аналіз отриманих даних, сформульовані висновки, практичні рекомендації, відібрані і підготовлені дані для наукових публікацій. Дисертанткою особисто написані і оформлені усі розділи дисертаційної роботи і автореферат. Здобувачкою не були використані результати та ідеї співавторів публікацій, конфлікту інтересів немає.

Апробація результатів дисертації. Основні положення і результати дисертації доповідалися на VIII Національному з'їзді фармацевтів України «Фармація XXI століття: тенденції та перспективи» (м. Харків, 2016 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю пам'яті професора В.В. Дунаєва «Фундаментальні та клінічні аспекти фармакології» (м. Запоріжжя, 2016), міжнародній науково-практичній конференції «Нове та традиційне у дослідженнях сучасних представників науки» (м. Львів, 2016 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2018» (м. Запоріжжя, 2018 р.), XII Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» «Актуальні питання клінічної медицини» (м. Запоріжжя, 2018 р.), науково-практичній конференції «Сучасні погляди на актуальні питання теоретичної, експериментальної та практичної медицини» (м. Одеса, 2018 р.), науково-практичній конференції «Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики» (м. Львів, 2018 р.), міжнародній науково-практичній конференції «Перспектива розвитку медицини в країнах Європейського союзу і України» (м. Влоцлавек, 2018 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2019» (м. Запоріжжя, 2019 р.), науково-практичній конференції «Медичні та фармацевтичні науки: історія, сучасний стан та перспективи досліджень» (м. Одеса, 2019 р.), науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасної медицини: наукові дискусії» (м. Львів, 2019 р.), науково-практичній конференції

«Охорона та захист здоров'я людини в умовах сьогодення» (м. Київ, 2019 р.), X Всеукраїнській науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології «Сучасна клінічна фармакологія в фармакотерапії та профілактиці з позицій доказової медицини» (м. Вінниця, 2019 р.), науково-практичній конференції «Медичні та фармацевтичні науки: аналіз сучасності та прогноз майбутнього» (м. Дніпро, 2019 р.).

Апробація дисертаційної роботи проведена на спільному розширеному засіданні кафедр терапевтичного профілю Запорізького державного медичного університету МОЗ України (17.03.2020 р.).

Публікації. За матеріалами роботи опубліковано 20 робіт, з них 5 статей у фахових виданнях України (із них 1 – у журналі, який включений до міжнародних наукометричних баз), 14 робіт – у матеріалах наукових конференцій, 17 робіт – без співавторів. Отримано 1 патент України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 252 сторінках друкованого тексту (основний текст становить 153 сторінки) і складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, який містить 292 джерел (85 – кирилицею, 207 – латиною), що займає 34 сторінки, додатків. Робота ілюстрована 9 рисунками та 56 таблицями.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Клінічна характеристика хворих та методи дослідження. Результати дослідження базуються на даних комплексного обстеження та динамічного спостереження за 121 хворим обох статей у віці від 30 років до 67 років, які перебували на стаціонарному лікуванні в КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР в період 2016-2018 рр. Перед початком дослідження отримано дозвіл комісії з питань біоетики Запорізького державного медичного університету МОЗ України (витяг з протоколу № 23 від 02.03.2016). Усі особи надали письмову інформовану згоду на участь у проведенні дослідження. Дизайн дослідження визначено як проспективне, одноцентрове, відкрите, в паралельних групах.

Хворі були розподілені на 3 групи, співставні за віком та статтю: основна група включала 40 хворих на ХОЗЛ II-III стадії (середньотяжкий перебіг) в поєднанні з ГХ II стадії різного кардіоваскулярного ризику (середній вік $50,81 \pm 0,99$ роки); 1-а група порівняння включала 48 пацієнтів із ХОЗЛ II-III стадії (середній вік $50,7 \pm 1,53$ роки); 2-а група порівняння складалася з 33 хворих на ГХ II стадії різного кардіоваскулярного ризику (середній вік

51,68±1,22 роки). Для визначення референтних значень показників, що вивчалися, обстежено 20 практично здорових осіб в якості контрольної групи.

Критерії включення в дослідження: інформована згода пацієнта на участь в дослідженні; наявність ГХ II стадії; наявність ХОЗЛ II-III стадії. Критерії виключення з дослідження: гостра і хронічна дихальна недостатність, що вимагає інвазивної вентиляції легень; загострення патології верхніх дихальних шляхів, пневмонія, туберкульоз легенів, бронхіальна астма; наявність ГХ III стадії (в т.ч. перенесений інфаркт міокарда, інсульт); порушення серцевого ритму (в т.ч. фібриляція і тріпотіння передсердь, шлуночкова екстрасистолія вище II класу за Lown-Wolf), пароксизмальні форми надшлуночкових і шлуночкових тахікардій, синдроми WPW і CLC); некоронарогенні захворювання серця; вроджені або набуті вади серця; ХСН вище III функціонального класу (NYHA), атеросклероз судин нижніх кінцівок, варикозна хвороба, тромбофлебіт, вроджені аномалії судин, дефекти опорно-рухового апарату; захворювання крові; цукровий діабет; злоякісні новоутворення будь-якої етіології; захворювання нирок будь-якої етіології; наявність цереброваскулярних захворювань (інсульти, транзиторні ішемічні атаки); хронічний гепатит і цироз печінки; системні захворювання сполучної тканини; оперативні втручання в анамнезі, пов'язані з відновленням коронарного кровотоку (аорто-коронарне шунтування, стентування, балонна ангіопластика та ін.), а також імплантація штучного водія ритму; гострі інфекційні захворювання; відмова від участі в дослідженні.

Діагностику ХОЗЛ, визначення стадії та ступеня тяжкості проводили за критеріями міжнародної програми «Глобальна ініціатива із ХОЗЛ» (GOLD, 2015-2018 рр.). Верифікація діагнозу ГХ здійснювалась відповідно до рекомендацій Європейського товариства з вивчення гіпертензії (2013) та Української асоціації кардіологів (2014). Діагноз ГХ включав визначення стадії, ступеня і стратифікацію ризику кардіоваскулярних ускладнень.

Виразність клінічних симптомів оцінювали за допомогою тесту САТ. Кількісна оцінка ступеня вираженості задишки оцінювалася за допомогою шкали диспное MRC, Medical Research Council (модифікація шкали Флетчера), що має п'ять ступенів градації тяжкості. Анамнез паління та індекс пачко-років розраховували за формулою: число випалених цигарок в день x кількість років / 20. Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за формулою: $ІМТ = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст}^2 (\text{м}^2)$. Оцінку якості життя (ЯЖ) досліджували за допомогою респіраторного опитувальника шпиталю святого Георгія (SGRQ) та неспецифічного опитувальника OS SF 36-item Short-Form Health Survey (SF-36).

Рентгенологічне дослідження органів грудної клітини здійснювалось на апараті TOSHIBA RADREX MRAD-A 50S і включало оглядову рентгенографію легень в двох проекціях. Емфізематозний фенотип ХОЗЛ реєструвався при

наявності хоча б однієї ділянки деструкції легеневої паренхіми. Діагностична фібробронхоскопія проводилася з використанням фібробронхоскопу фірми BF-B3 «Olympus» (Японія) за необхідністю. При інтерпретації ендоскопічної картини керувалися класифікацією I.M. Lemoine (1971 р.). Дослідження функції зовнішнього дихання здійснювали згідно з рекомендаціями Американської торакального та Європейського респіраторного товариства (ATS/ERS, 2014) на апараті «СППРОКОМ» з використанням програмного забезпечення в положенні пацієнта сидячи. Пікфлуометрія проводилася з метою моніторингу добової мінливості бронхіальної обструкції в ранкові та вечірні години з обчисленням добових коливань. Добове моніторування артеріального тиску (ДМАТ) автоматичного приладу «CARDIOTENS» («Meditech», Угорщина), дослідження варіабельності серцевого ритму (BCP) проводили – за допомогою приладу «DiaCard 2.0» (Сольвейг, Україна), еходоплеркардіографію – за допомогою апарату «Logic400» з урахуванням сучасних рекомендацій.

Вміст ST2, каспази-7 і -9 в сироватці крові визначали з використанням відповідних тест-систем ІФА (виробник – BenderMedSystems, Австрія) в Навчальному медико-лабораторному центрі Запорізького державного медичного університета згідно з доданою до набору інструкцією. Стан тіол-дисульфідної системи вивчали за вмістом окисленого і відновленого глутатіону та активності ферментів – глутатіон-S-трансферази (ГТ), глутатіонредуктази (ГР) і глутатіон пероксидази (ГПО) в сироватці крові. Рівень окислених і відновлених форм глутатіону визначали флюорометрично за реакцією з о-фталевим ангідридом.

Всі хворі отримували медикаментозну терапію, передбачену стандартами лікування ХОЗЛ в поєднанні з ГХ. Лікування ХОЗЛ включало холінолітики, β_2 -агоністи, кортикостероїди, а також комбіновані дозовані інгаляторні засоби і муколітики. Антибактеріальну терапію застосовували під час інфекційного загострення при наявності клінічних ознак інтоксикації, гнійного харкотиння, гіпертермії. В якості антигіпертензивної терапії призначали амлодипін (5-10 мг/добу) та/або еналаприл (10-20 мг/добу). При необхідності терапія доповнювалася парентеральним введенням антибіотиків (з урахуванням мікрофлори), лазолваном, кисневою терапією. Для оцінки ефективності лікування хворі на ХОЗЛ з ГХ розподілені на дві підгрупи: хворі 1 підгрупи (n=25) на тлі базисного лікування додатково приймали L-аргінін аспартат у вигляді 4,2% розчину внутрішньовенно по 100 мл 1 раз в добу протягом 10-12 днів з подальшим переходом на розчин для перорального застосування по 10 мл 5 разів на добу; хворі 2 підгрупи (n=15) отримували тільки базисну терапію ХОЗЛ та ГХ без застосування екзогенного L-аргініну. Тривалість лікування склала 12 тижнів \pm 3 доби.

При статистичній обробці даних використовували ліцензійну програму «STATISTICA® for Windows 6.1» (StatSoftInc., США, серійний номер

RGXR412D674002FWC7). Аналіз нормальності розподілу оцінювали за критерієм Шапіро-Уїлка. У випадках, коли розподіл змінної підпорядковувався нормальному закону, використовували процедуру однофакторного дисперсійного аналізу, відкидаючи нульову гіпотезу про відсутність розбіжності вибіркової сукупності при $p < 0,05$. Якщо кількість груп була 2, статистичну значущість відмінностей оцінювали за допомогою гетероскедастичного t-критерію Гессет. При аналізі впливу лікування на досліджувані параметри в разі нормального розподілу змінних використовували процедуру парного t-критерію Гессет. Для оцінки діагностичної значущості застосовували ROC-аналіз за допомогою побудови характеристичних кривих залежності чутливості і специфічності досліджуваних ознак і розрахунком площі під характеристичною кривою (AUC). Порівняння груп за якісною ознакою, проводили за допомогою критерію χ^2 з аналізом таблиць спряженості. Оцінка ступеня взаємозв'язку між парами незалежних ознак, виражених у кількісних шкалах, здійснювалася за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Пірсона (r). Для оцінки взаємозв'язку між сукупністю незалежних факторів і залежною змінною, використовували процедуру множинного покрокового регресійного аналізу. Дані представлені у вигляді середнього і стандартної помилки репрезентативності вибіркового середнього значення (95% довірчий інтервал (95% ДІ)), у випадках розподілу, що відрізнявся від нормального, – у вигляді Me [Q25;Q75]. Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. У групі пацієнтів з ХОЗЛ та ХОЗЛ в поєднанні з ГХ встановлено зв'язок загострень ХОЗЛ із простудними захворюваннями – у 29 (60,42%) і 23 (57,5%) відповідно, із впливом холоду – у 11 (22,92%) і 8 (20,0%) відповідно ($p > 0,05$). В групі ХОЗЛ сезонність загострення (осінньо-весняний і зимовий періоди) простежувалася у 19 (39,58%) хворих, при ХОЗЛ в поєднанні з ГХ – у 23 (57,5%) хворих ($p > 0,05$). Середня частота загострення протягом останнього року в групі ХОЗЛ склала $3,38 \pm 0,17$ vs $3,93 \pm 0,21$ при ХОЗЛ в поєднанні з ГХ ($p < 0,01$), також пацієнти ХОЗЛ в поєднанні з ГХ частіше, ніж хворі із ХОЗЛ госпіталізувалися з приводу загострення ($2,03 \pm 0,09$ проти $0,79 \pm 0,03$; $p < 0,01$).

Частота наявності несприятливих умов праці у хворих із ХОЗЛ складала 12%, у хворих на ГХ – 9%, а при наявності коморбідного стану ХОЗЛ та ГХ несприятливі умови праці становили 11% від загальної кількості обстежених осіб. У той же час відсоток хворих із ХОЗЛ та активним палінням в анамнезі становив 83,33%, а пацієнти із ГХ лише у 21,21% випадків мали тютюнову залежність. Поєднання ХОЗЛ та ГХ також частіше асоціювалося із активним палінням в анамнезі у більшості обстежених пацієнтів – 77,5%.

Стаж паління у пацієнтів із ХОЗЛ склав 27,4 роки, у хворих з поєднаною патологією ХОЗЛ та ГХ – 25,2 роки. Найбільшу кількість випалених за добу цигарок мали хворі на ХОЗЛ – 18,2, пацієнти із ХОЗЛ та ГХ – 16,1; пацієнти із ГХ палили в середньому 4,3 цигарок протягом доби, що становить найменшу кількість серед усіх груп порівняння. Індекс пачко-років на рівні 24,93 мали хворі на ХОЗЛ, близько 20 років палили пацієнти із ХОЗЛ в поєднанні з ГХ, пацієнти із ГХ мали найменше значення індексу пачко-років – 4,85.

У пацієнтів із коморбідною патологією спостерігалось збільшення рівня каспази-7 у 3,72 рази ($p < 0,05$) порівняно із групою хворих на ГХ та у 2,16 рази ($p < 0,05$) порівняно з групою ХОЗЛ; рівень каспази-9 перевищував аналогічний показник у пацієнтів із ГХ на 62,76% ($p < 0,05$), з ХОЗЛ – на 85,83% ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таблиця 1 – Показники активності процесів апоптозу у обстежених осіб, $M \pm m$ (95% довірчий інтервал)

Показник, од. виміру	Групи хворих			Величина відмінностей		
	Хворі на ГХ (n=33)	Хворі на ХОЗЛ (n=48)	Хворі на ХОЗЛ у поєднанні із ГХ (n=40)	$\Delta\%$ 2 vs 1	$\Delta\%$ 3 vs 1	$\Delta\%$ 3 vs 2
	1	2	3			
Каспаза-7, нг/мл	0,11±0,02 (0,05-0,15)	0,19±0,04 (0,11-0,27)*	0,44±0,11 (0,23-0,65)*.#	72,73%	272,73%	115,79%
Каспаза-9, нг/мл	1,45±0,23 (0,98-1,9)	1,27±0,29 (0,71-1,84)	2,36±0,39 (1,59-3,12)*.#	12,41%	62,76%	85,83%
Примітка 1. * – $p < 0,05$ при порівнянні із групою хворих з ГХ. Примітка 2. # – $p < 0,05$ при порівнянні із групою хворих з ХОЗЛ.						

У хворих на ГХ до 50 років рівень каспази-7 був менше на 50,00%, а каспази-9 – на 43,97% порівняно із старшою віковою групою. Пацієнти старше 50 років мали достовірно у 2,55 рази ($p < 0,05$) вище значення каспази-7 та у 3,5 рази ($p < 0,01$) вище значення каспази-9 порівняно із пацієнтами з ХОЗЛ до 50 років. При поєднанні ХОЗЛ і ГХ більші значення каспаз також мали пацієнти старших вікових груп: рівень каспази-7 був вище у 2,9 рази ($p < 0,05$), каспази-9 – у 2,18 рази ($p < 0,01$) порівняно із пацієнтами до 50 років.

Для визначення діагностичної ролі та значимості використання рівня каспази-7 для оцінки ризику необхідності госпіталізації (із кардіоваскулярних або респіраторних причин) за останній рік у хворих на ХОЗЛ в поєднанні з ГХ був проведений ROC-аналіз із визначенням оптимальної точки поділу рівня експресії цієї цистеїнової протеази для розрахунку діагностичної значущості. Аналіз отриманих даних свідчив, що площа, яка обмежена ROC-кривою та віссю частки помилково позитивних кейсів, склала 0,9. Поріг (момент відсікання (cut-off)) склав 0,405 нг/мл, демонструючи найкраще оптимальне

співвідношення чутливості та специфічності (80%, 88,2% відповідно) щодо прогнозування ризику виникнення потреби у стаціонарному лікуванні. Отримані результати свідчать, що значення каспази-7 менше 0,4 нг/мл викликають незначні зміни специфічності при істотному зниженні чутливості, при цьому значення більше 0,4 нг/мл веде до підвищення ймовірності помилок II роду (нижче критичного – 80%). Таким чином, отримана статистично обґрунтована порогова величина як неінвазивний достовірний маркер, асоційований з високим ризиком розвитку потреби у стаціонарному лікуванні хворих із ХОЗЛ у коморбідності із ГХ (рис. 1).

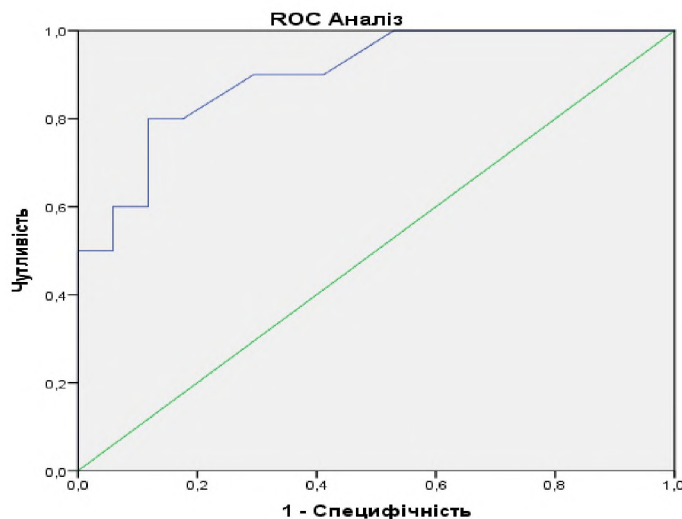


Рис. 1 – ROC-крива рівня каспази-7 щодо прогнозування ризику повторних госпіталізацій у хворих на ХОЗЛ з ГХ

Для оцінки патофізіологічних взаємозв'язків між рівнем каспази-7 та виразністю клінічних проявів ХОЗЛ (бальним показником за стандартизованою шкалою MRC) і загальною сумою балів згідно САТ-тесту (опитувальник COPD Assessment Test) у хворих на ХОЗЛ в поєднанні з ГХ, був проведений регресійний аналіз із побудовою діаграми розсіювання. Отримані в ході регресійного аналізу дані свідчать, що взаємозв'язок між рівнем каспази-7 крові та бальним показником визначення майбутніх ризиків загострення ХОЗЛ за шкалою САТ у хворих основної групи найбільш адекватно характеризували моделі регресії квадратичного виду, при $R=0,73$, $R^2=0,53$, нормований $R^2=0,51$; $F=39,56$; $p<0,001$. При значеннях каспази-7 більше 0,4 нг/мл всі значення стандартизованого опитувальника САТ перевищували 20 балів – існує високий ризик загострень ХОЗЛ. Це також дозволяє відзначити, що рівень цієї цистеїнової протеази сироватки крові, відповідно до розрахованого квадратичного рівняння, визначає близько третини загальної дисперсії величини САТ та 1/6 параметра виразності клінічних проявів ХОЗЛ (згідно MRC), що вказує на важливу роль патологічної активації апоптозу у формуванні загострень у цієї групи пацієнтів. Більш того, дослідження частоти зустрічальності з аналізом таблиць спряженості показало, що в осіб у

верхньому квантилі каспази-9 (більше 1,6 нг/мл) достовірно частіше реєструвалися прогностично негативні параметри функції зовнішнього дихання – ізольоване зниження ОФВ1 / ФЖЕЛ ($\chi^2=4,85$ при $p=0,028$), а також показник частоти загострень в минулому році ($\chi^2=6,51$ при $p=0,011$) у порівнянні з пацієнтами нижнього квантиля.

Ензиматична активність ГТ у групі хворих на ХОЗЛ та ГХ була нижче на 55,8% та 86,23% ($p<0,05$) відповідно, ніж у груп хворих на ХОЗЛ та з ГХ. При коморбідному стані активність ГР у 2,24 та 1,56 рази ($p<0,05$) менше по відношенню до пацієнтів із ГХ або ХОЗЛ, при цьому активність ГР при ХОЗЛ нижче на 52,33% порівняно з групою хворих на ГХ ($p<0,05$). При поєднаному перебігу ХОЗЛ в поєднанні з ГХ рівень ГПО нижче майже у 3 та 2 рази, відповідно ($p<0,05$), ніж у групі ГХ чи ХОЗЛ (рис. 2).

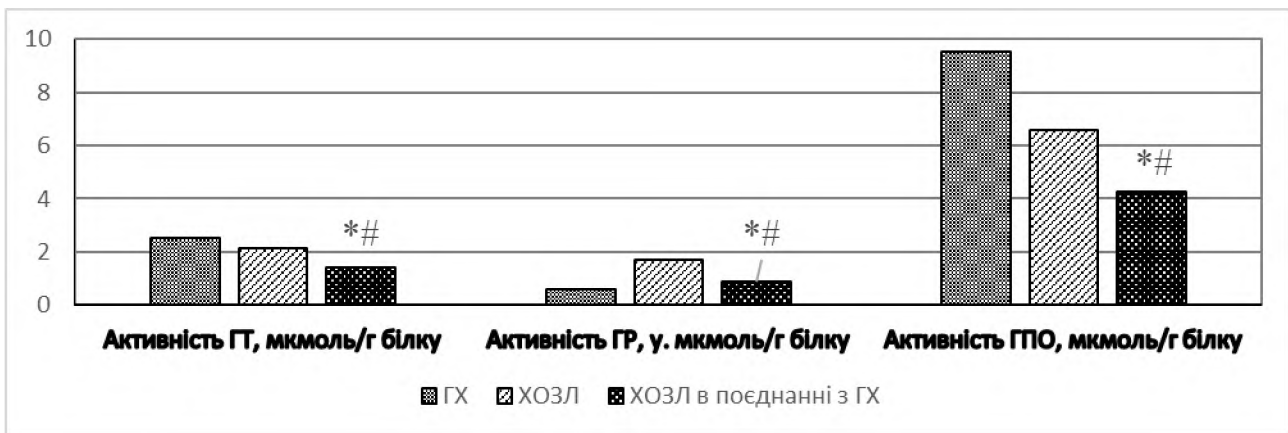


Рисунок 2 – Ензиматична активність глутатіонової ланки тіол-дисульфідної системи у хворих різних груп

Примітка: * – $p<0,05$ при порівнянні з групою хворих на ГХ; # - $p<0,05$ при порівнянні з групою хворих на ХОЗЛ.

В умовах коморбідності рівні відновленого глутатіону нижче, ніж в групі ГХ на 90,77% та на 31,76% ($p<0,05$), ніж у хворих на ХОЗЛ. При цьому відновлений глутатіон при ГХ вище на 44,79%, ніж при ХОЗЛ ($p<0,05$). Окислюваний глутатіон при ХОЗЛ в поєднанні з ГХ більше, ніж при ГХ на 43,22% ($p<0,05$) та при ХОЗЛ на 37,69% ($p<0,05$). Різниця між групами ГХ та ХОЗЛ складала 8,87% на користь ХОЗЛ. Різниця у співвідношенні відновлених / окислених форм глутатіону була наступною: ГХ vs ХОЗЛ – 23,57% ($p<0,05$), ГХ vs ХОЗЛ в поєднанні з ГХ – у 2,1 рази ($p<0,05$), ХОЗЛ vs ХОЗЛ в поєднанні з ГХ – 69,29% ($p<0,05$). Рівень SH-груп при ГХ на 33,58% ($p<0,05$) вище, ніж при ХОЗЛ, та у 2,03 рази ($p<0,05$) порівняно з групою ХОЗЛ в поєднанні з ГХ. Різниця ХОЗЛ vs ХОЗЛ в поєднанні з ГХ щодо SH-груп складала 52,19% ($p<0,05$).

Пацієнти із ХОЗЛ на II стадії перебігу мали ГТ активніше на 12,71%, ГР – на 3,95%, ГПО – на 0,75% відносно III стадії перебігу ХОЗЛ ($p<0,05$). Хворі на ХОЗЛ II стадії в поєднанні з ГХ мали ГТ активніше на 58,12% ($p<0,05$), ГР – на 80,29% ($p<0,05$), ГПО – на 60,95% ($p<0,05$) відносно III стадії

перебігу ХОЗЛ. Пацієнти із II стадією перебігу ХОЗЛ мали на 44,16% нижчі рівні відновленого глутатіону, у 2,24 рази ($p < 0,05$) нижчі значення окислюваного глутатіону та на 14,09% вищі рівні SH-групи, а співвідношення відновлених / окислених форм глутатіону було більшим на 15,77% порівняно з групою пацієнтів із ХОЗЛ III стадії ($p < 0,05$). Пацієнти із II стадією перебігу ХОЗЛ в поєднанні з ГХ мали у 1,17 рази нижчі рівні відновленого глутатіону, у 4,6 рази ($p < 0,05$) нижчі значення окислюваного глутатіону та на 61,97% ($p < 0,01$) вищі рівні SH-групи, а співвідношення відновлених / окислених форм глутатіону було більшим майже в два рази ($p < 0,05$) порівняно групою пацієнтів із III стадією ХОЗЛ в поєднанні із ГХ.

Найменший рівень експресії білка ST2 виявлено у пацієнтів із ГХ без супутньої патології, що на 12% нижче, ніж у пацієнтів із ХОЗЛ. Найбільші значення білка ST2 демонстрували пацієнти групи із ХОЗЛ в поєднанні з ГХ – на 57% більше порівняно із пацієнтами із ГХ та на 40% більше, ніж при ХОЗЛ. (рис. 3).

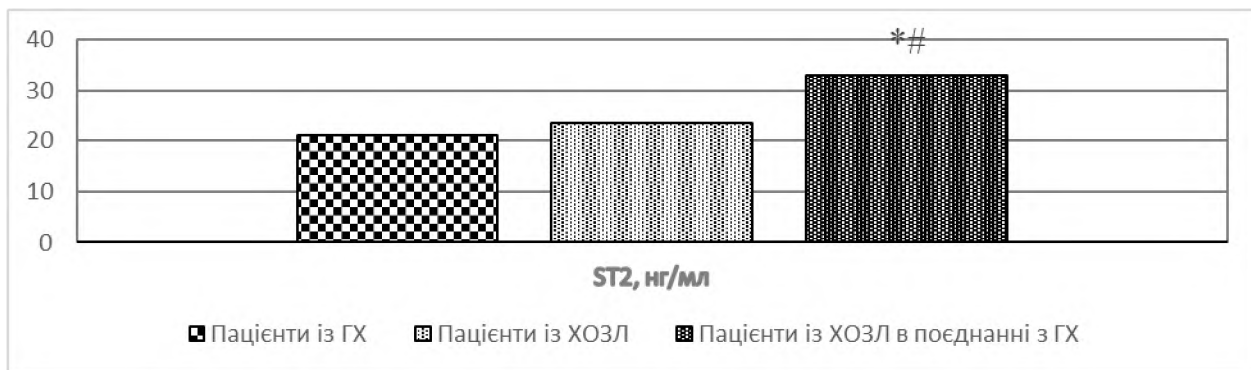


Рисунок 3 – Рівень експресії білка ST2 у хворих різних груп

Примітка: * – $p < 0,05$ при порівнянні з групою хворих на ГХ; # - $p < 0,05$ при порівнянні з групою хворих на ХОЗЛ.

При наявності у пацієнта ХОЗЛ тривалістю до 5 років рівень ST2 був на 32,07% ($p < 0,05$) нижче, ніж у пацієнтів із ХОЗЛ з тривалістю більше 5 років. Пацієнти із ХОЗЛ в поєднанні з ГХ та перебігом легеневої патології до 5 років також мали нижчий на 93,66% ($p < 0,01$) рівень білка ST2 відносно хворих із її тривалістю більше 5 років. Тривалість ГХ до 5 років також асоціювалася із нижчими значеннями білка ST2 (на 40%; $p < 0,05$) відносно пацієнтів із ГХ тривалістю більше 5 років.

У групі хворих на ХОЗЛ на тлі ГХ із високим рівнем ST2 (більше 30 нг/мл) достовірно частіше верифікували такі негативні кардіоваскулярні предиктори, як наявність гіпертрофії лівого шлуночка ($\chi^2 = 10,46$ при $p = 0,001$) та порушення симпато-вагального балансу згідно показника LF/HF ($\chi^2 = 5,21$ при $p = 0,022$). Елевация ST2 достовірно асоціювалася зі зниженням ОФВ1 менше 50% ($\chi^2 = 8,01$ при $p = 0,005$) та частотою загострень ($\chi^2 = 8,83$ при $p = 0,003$).

Для уточнення впливу різних факторів на динаміку бального показника тесту CAT (COPD Assessment Test) у хворих на ХОЗЛ з ГХ проведено множинний регресійний аналіз, який дозволив отримати рівняння наступного вигляду ($R=0,946$; $R^2=0,88$, $R^2_{\text{норм.}}=0,85$; $F=34,37$, $p<0,001$):

$$\text{CAT (бали)} = 11,1254 \times \text{Caspase-7} - 22,9412 \times \text{ГТ} - 0,8270 \times \text{SH-групи} + 0,5262 \times \text{ST2} + 4,8913 \times \text{LF/HF} - 47,86,$$

де Caspase-7 – рівень каспази-7; ГТ– активність глутатіон-S-трансферази, SH-групи – рівень відновних SH-груп тіолів; ST2 – рівень експресії білка ST2; LF/HF – співвідношення спектру низьких частот до спектру високих частот за даними добового моніторування ЕКГ (симпато-вагальний баланс).

За даними однофакторного дисперсійного аналізу встановлено, що на ключову характеристику якості життя хворих на ХОЗЛ з ГХ (за шкалою SGRQ) найбільш суттєво впливають наступні чинники: індекс пачко-років ($F=21,80$; $p<0,01$), тривалість ХОЗЛ ($F=19,35$; $p<0,01$), ОФВ1 ($F=21,80$; $p<0,01$), похилий вік ($F=9,49$; $p<0,01$), а також активація апоптотичних механізмів ($F=11,90$; $p<0,01$), інтенсифікація вільно-радикальних реакцій ($F=8,60$; $p<0,01$), порушення тіол-дисульфідного балансу ($F=10,69$; $p<0,01$), рівень експресії білка ST2 ($F=14,42$; $p<0,01$). Більшість цих чинників є модифікованими та є важливою мішенню фармакотерапії у даної категорії хворих.

У хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ під впливом базисного лікування з включенням L-аргініну за схемою відмічено достовірне зменшення скарг на кашель ($\chi^2=18,96$; $p<0,01$), частоти задухи ($\chi^2=10,41$; $p=0,001$) і виділення мокротиння ($\chi^2=7,25$; $p=0,007$) у порівнянні з початковим клінічним статусом хворих. Також спостерігалось достовірне збільшення ФЖЄЛ на 9,4% та ОФВ1 на 8,64% ($p<0,05$), зниження систолічного та діастолічного АТ на 10,59% і 19,61% відповідно, а також відновлення АТ до цільового рівня у 90,91% пацієнтів, що супроводжувалось покращенням якості життя пацієнтів.

Отримані дані щодо ензиматичної активності глутатіонової ланки тіол-дисульфідної системи у хворих на ХОЗЛ в поєднанні з ГХ свідчать про підвищення активності ферментів ГТ, ГР, ГПО після проведеного базисного лікування з включенням L-аргініну на 31,16%, 2,5 та 2,3 рази відповідно ($p<0,05$). Відновлений глутатіон у пацієнтів із коморбідністю після базисного лікування з додаванням L-аргініну збільшився у 2,2 рази, а кількість окислюваного глутатіону зменшилася на 47% ($p<0,05$), співвідношення відновлених форм глутатіону до окислених збільшилося у 2,6 рази ($p<0,05$), а рівень SH-груп продемонстрував елевачію у 2,1 рази ($p<0,05$). На тлі базисного лікування з додаванням L-аргініну у пацієнтів із ХОЗЛ в поєднанні з ГХ відзначалося зниження рівня маркерів апоптозу: каспази-7 на 80,00% та

каспази-9 на 48,53% ($p < 0,01$) порівняно з їх початковими рівнями, а рівень експресії білка ST2 зменшився на 52,00% ($p < 0,05$).

Таким чином, базисна терапія із включенням L-аргініну сприяє регресу клінічних симптомів, а також покращенню стану тіол-дисульфідного балансу та зменшенню інтенсифікації процесів апоптозу.

ВИСНОВКИ

1. Поширеність ХОЗЛ в Україні становить близько 3 тис. випадків на 100 тис. населення і щорічно зростає на 8%. ХОЗЛ часто прогресує на тлі серцево-судинних захворювань, насамперед гіпертонічної хвороби. Згідно з даними епідеміологічних досліджень, ХОЗЛ і ГХ складають близько 62% в структурі захворюваності старших вікових груп. Тому актуальним є уточнення провідних патогенетичних ланок прогресування поєднаної кардіо-респіраторної патології з метою удосконалення нових підходів до лікування ХОЗЛ, коморбідної з ГХ. У дисертаційній роботі наведено вирішення актуального завдання внутрішньої медицини, що полягає в удосконаленні діагностики, прогнозування перебігу та лікування ХОЗЛ II-III стадії у поєднанні з ГХ II стадії шляхом визначення клініко-патогенетичної ролі маркерів апоптозу, стану тіол-дисульфідного балансу, а також оцінки клінічної ефективності базисної терапії з додаванням L-аргініну.

2. У хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ встановлено достовірну елевацію проапоптотичного маркера каспази-7 порівняно із групою хворих на ізольовану ГХ та групою хворих на ХОЗЛ (у 3,73 та 2,16 рази, відповідно; $p < 0,05$). Найвищий рівень каспази-9 відзначався у групі хворих із коморбідністю ХОЗЛ та ГХ і перевищував аналогічний показник у пацієнтів із ГХ на 60% та з ХОЗЛ на 85,83% ($p < 0,05$). Спостерігалось зростання активності експресії каспази-7 та -9 із збільшенням віку пацієнтів, тривалості захворювання, стадії ХОЗЛ та кардіоваскулярного ризику.

3. У хворих на ХОЗЛ з ГХ у верхньому квартилі каспази-9 ($> 1,6$ нг/мл) достовірно частіше зареєстровано зниження співвідношення ОФВ1/ФЖЕЛ ($\chi^2 = 4,85$; $p = 0,028$) та збільшення частоти загострень в минулому році ($\chi^2 = 6,51$; $p = 0,011$). За даними ROC-аналізу встановлено, що рівень каспази-7 вище 0,4 нг/мл асоціюється з високим ризиком повторних госпіталізацій ($Sp = 88,89\%$, $Se = 83,33\%$; $AUC = 0,9$). Відносний ризик розвитку загострень ХОЗЛ у пацієнтів із каспазою-7 більше 0,4 нг/мл у 7,7 разів вище (95% ДІ 1,13-52,12) порівняно з хворими із рівнем каспази-7 менше 0,4 нг/мл. За даними регресійного аналізу виявлено, що взаємозв'язок між рівнем каспази-7 та бальним показником визначення майбутніх ризиків загострення за шкалою САТ у хворих на ХОЗЛ з ГХ найбільш адекватно характеризували моделі регресії квадратичного виду (при $R = 0,73$, $R^2 = 0,53$, нормований $R^2 = 0,51$; $F = 39,56$; $p < 0,001$).

4. Коморбідний перебіг ХОЗЛ та ГХ супроводжується порушенням тіол-дисульфідного балансу та антиоксидантних властивостей організму. Це підтверджується більш низькою активністю антиокисних глутатіон-залежних ензимів (ГТ, ГР та ГПО) у порівнянні із хворими з монопатологією ($2,57 \pm 0,32$, $0,87 \pm 0,13$ та $4,25 \pm 0,63$ мкмоль/г білку відповідно; $p < 0,05$), при зниженні співвідношення відновлених / окислених форм глутатіону ($3,81 \pm 0,34$ у.о.; $p < 0,05$). При цьому у хворих на ХОЗЛ з ГХ відмічено зниження потенціалу тіол-дисульфідної системи у 2 рази при порівнянні із хворими на ГХ та у 1,7 рази при співставленні із групою ХОЗЛ ($p < 0,05$). Високий і дуже високий кардіоваскулярний ризик призводить до зміщення тіол-дисульфідного балансу в бік окислюваних форм тіолів із зменшенням антиоксидантних резервів.

5. У хворих із ХОЗЛ в поєднанні з ГХ встановлено найбільше значення білка ST2 ($33,01 \pm 6,25$ нг/мл): на 56,82% більше порівняно із пацієнтами із ГХ та на 40,29% – порівняно з пацієнтами з ХОЗЛ. У хворих на ХОЗЛ на тлі ГХ елевація ST2 понад 30 нг/мл асоціювалася з наявністю гіпертрофії лівого шлуночка ($\chi^2 = 10,46$; $p = 0,001$), порушенням симпато-вагального балансу за співвідношенням LF/HF ($\chi^2 = 5,21$; $p = 0,022$), зниженням ОФВ1 менше 50% ($\chi^2 = 8,01$; $p = 0,005$) та частотою загострень ($\chi^2 = 8,83$; $p = 0,003$).

6. За даними регресійного аналізу елевація сумарного бального показника клінічного опитувальника САТ, який відображає перебіг захворювання і динаміку стану хворого, в найбільшій мірі визначається наявністю патологічних змін тіол-дисульфідного балансу ($\beta_{SH} = -1,45$; $p = 0,0003$), метаболізму глутатіону ($\beta_{GT} = 2,21$; $p = 0,0027$), активацією апоптичних ($\beta_{\text{каспаза-7}} = 1,04$; $p = 0,00047$) та вільно-радикальних процесів, а також обумовлений порушеннями експресії білка ST2 ($\beta_{ST2} = 1,24$; $p = 0,028$) і негативними змінами кардіального вегетативного забезпечення ($\beta_{LF/HF} = 0,51$; $p = 0,025$).

7. Згідно результатів однофакторного дисперсійного аналізу на ключову характеристику якості життя (за шкалою SGRQ) найбільш суттєво впливають наступні фактори: індекс пачко-років ($F = 21,80$; $p < 0,01$), тривалість ХОЗЛ ($F = 19,35$; $p < 0,01$), ОФВ1 ($F = 21,80$; $p < 0,01$), похилий вік ($F = 9,49$; $p < 0,01$), а також активація апоптотичних механізмів ($F = 11,90$; $p < 0,01$), інтенсифікація вільно-радикальних реакцій ($F = 8,60$; $p < 0,01$), порушення тіол-дисульфідного балансу ($F = 10,69$; $p < 0,01$), рівень експресії білку ST2 ($F = 14,42$; $p < 0,01$).

8. У хворих на ХОЗЛ та ГХ базисна терапія із включенням L-аргініну сприяє регресу клінічних симптомів: зменшенню скарг на кашель ($\chi^2 = 18,96$; $p < 0,01$), частоти задухи ($\chi^2 = 10,41$; $p < 0,01$), виділення мокротиння ($\chi^2 = 7,25$; $p < 0,01$), зниженню систолічного та діастолічного АТ на 10,59% і 19,61%, збільшення ФЖЄЛ та ОФВ1 на 9,4% і 8,64% відповідно ($p < 0,05$), а також покращенню стану тіол-дисульфідного балансу, метаболізму глутатіону та зменшенню інтенсифікації процесів апоптозу.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При коморбідному перебігу ХОЗЛ з ГХ необхідно досліджувати рівень каспази-7 і при підвищенні рівня понад 0,4 нг/мл стратифікувати пацієнтів до групи високого ризику повторних госпіталізацій.
2. У хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ доцільно визначати активність ферментів глутатіонової ланки тіол-дисульфідної системи з метою визначення інтенсивності оксидативного стресу.
3. Для поліпшення метаболізму глутатіону та стану тіол-дисульфідної рівноваги, а також зменшення активності апоптичних процесів та підвищення якості життя хворих на ХОЗЛ, коморбідну із ГХ, доцільно включення до базисної терапії L-аргініну у вигляді 4,2% розчину внутрішньовенно по 100 мл 1 раз на добу протягом 10 днів з подальшим переходом на розчин для перорального застосування впродовж щонайменш 3 місяців.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Тягла О. С. Особливості експресії апоптотичних маркерів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень на тлі артеріальної гіпертензії. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2018. Т. 18, вип. 4. С. 65–71.
2. Тягла О. С. Параметри спектрального та часового аналізу варіабельності серцевого ритму в умовах дисрегуляції апоптотичної активності при бронхо-легеневій патології у коморбідності з артеріальною гіпертензією. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2018. Т. 19, вип. 2. С. 86–94.
3. Тягла О. С. Стан глутатіонової ланки тіол-дисульфідної системи у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень. *Укр. журн. медицини, біології та спорту*. 2019. Т. 4, вип. 1. С. 141–148.
4. Тягла О. С. Прогностична значимість біомаркера ST2 у хворих на гіпертонічну хворобу на тлі ХОЗЛ. *Укр. журн. медицини, біології та спорту*. 2019. Т. 4, вип. 4. С. 146–151.
5. Крайдашенко О. В., Тягла О. С. Клінічна ефективність екзогенного L-аргініну у хворих на гіпертонічну хворобу на тлі хронічного обструктивного захворювання легень. *Патологія*. 2019. Т. 16, № 3 (47). С. 387–394. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, обстеження, призначення терапії, обстеження хворих у динаміці лікування, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка та оформлення статті до друку).

Опубліковані праці апробаційного характеру:

6. Крайдашенко О. В., Тягла О. С. Клиническая эффективность тивортина у больных с артериальной гипертензией на фоне хронического

обструктивного захворювання легких. *Фармація XXI століття: тенденції та перспективи: VIII Національний з'їзд фармацевтів України* : матеріали наук.-практ. конф. (м. Харків, 13-16 вер. 2016 р.). Х., 2016. С. 166. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, обстеження, призначення терапії, обстеження хворих у динаміці лікування, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).

7. Тягла О. С. Характеристика порушень варіабельності кардиального ритму у больних гіпертонічною хворобою та хронічною обструктивною хворобою легких. *Фундаментальні та клінічні аспекти фармакології* : матеріали всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю пам'яті проф. В.В. Дунаєва (м. Запоріжжя, 24-25 листоп. 2016 р.). Запоріжжя, 2016. С. 93–95.

8. Тягла О. С. Патогенетичний взаємозв'язок змін симпатико-вагального статусу і тіол-дисульфідного балансу у хворих з артеріальною гіпертензією на фоні хронічного обструктивного захворювання легень. *Нове та традиційне у дослідженнях сучасних представників науки* : матеріали наук.-практ. конф. (м. 26-27 лют. 2016 р.). Львів, 2016. С. 49–50.

9. Тягла О. С. Ефективність застосування L-аргініну на фоні базисної терапії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, коморбідне з гіпертонічною хворобою. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації* : матеріали всеукр. наук.-практ. конф. (м. Запоріжжя, 18-25 квіт. 2018 р.). Запоріжжя, 2018. С. 126.

10. Тягла О. С. Інтенсивність процесів апоптозу у пацієнтів, страдаючих хронічним обструктивним захворюванням легких, в умовах артеріальної гіпертензії. *Актуальні питання клінічної медицини* : матеріали XII всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених ЗМАПО (м. Запоріжжя, 26 жовт. 2018 р.). Запоріжжя, 2018. С. 74–75.

11. Тягла О. С. Прогностичне значення активності процесів апоптозу при хронічному обструктивному захворюванні легень у поєднанні з артеріальною гіпертензією. *Сучасні погляди на актуальні питання теоретичної, експериментальної та практичної медицини* : матеріали наук.-практ. конф. (м. Одеса, 14-15 груд. 2018 р.). Одеса, 2018. С. 64–65.

12. Тягла О. С. Патогенетичне значення порушень метаболізму глутатіону при поєднанні артеріальної гіпертензії та хронічного обструктивного захворювання легень. *Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики* : матеріали наук.-практ. конф. (м. Львів, 21-22 груд. 2018 р.). Львів, 2018. С. 71–72.

13. Tyaglaya O. S. Clinical and prognostic role intensification of apoptosis in patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Перспектива розвитку медицини в країнах Європейського союзу і України* : матеріали міжнар. наук.-практ. конф. (м. Влоцлавек, 21-22 груд. 2018 р.). Влоцлавек, 2018. С. 78–79.

14. Тягла О. С. Експресія цистеїнових протеїназ та можливості модуляції апоптозної програми L-аргініном хворих на хронічне обструктивне захворювання легень на тлі артеріальної гіпертензії. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2019* : матеріали наук.-практ. конф. (м. Запоріжжя, 13-17 трав. 2019 р.). С. 23–24.

15. Тягла О. С. Патофізіологічні аспекти метаболітотропної терапії у хворих з артеріальною гіпертензією на фоні хронічного обструктивного захворювання легень. *Медичні та фармацевтичні науки: історія, сучасний стан та перспективи досліджень* : матеріали наук.-практ. конф. (м. Одеса, 18-19 жовт. 2019 р.). Одеса, 2019. С. 75–77.

16. Тягла О. С. Динаміка білка ST2 в комплексному лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень при наявності гіпертонічної хвороби. *Актуальні питання сучасної медицини: наукові дискусії* : матеріали наук.-практ. конф. (м. Львів, 25-26 жовт. 2019 р.). Львів, 2019. С. 33–35.

17. Тягла О. С. Клініко-прогностична роль білка ST2 розчинної форми білка ST2 у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень на фоні гіпертонічної хвороби. *Охорона та захист здоров'я людини в умовах сьогодення* : матеріали наук.-практ. конф. (м. Київ, 1-2 листоп. 2019 р.). К., 2019. С. 39–41.

18. Тягла О. С. Антиоксидантна модуляція та клінічний потенціал біохімічної протекції L-аргініном в умовах балансу тіол-дисульфідної системи у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень при гіпертонічній хворобі. *Сучасна клінічна фармакологія в фармакотерапії та профілактиці з позицій доказової медицини* : матеріали X всеукр. наук.-практ. конф. за участю міжнар. спеціалістів з клінічної фармакології (м. Вінниця, 7-8 листоп. 2019 р.). Вінниця, 2019. С. 112–115.

19. Тягла О. С. Особливості метаболізму розчинної форми білка ST2 у хворих із поліморбідністю гіпертонічної хвороби та хронічного обструктивного захворювання легень. *Медичні та фармацевтичні науки: аналіз сучасності та прогноз майбутнього* : матеріали наук.-практ. конф. (м. Дніпро, 8-9 листоп. 2019 р.). Дніпро, 2019. С. 74–76.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

20. Пат. 136938 Україна МПК G01N 33/50. Спосіб прогнозування високого ризику розвитку ускладнень у хворих з артеріальною гіпертензією на фоні хронічного обструктивного захворювання легень/ О. С. Тягла, О. В. Крайдасенко. № u 2019 06792 ; заявл. 18.06.19 ; опубл. 10.09.19, Бюл. № 17. (Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, практична апробація способу та оформлення заявки).

АНОТАЦІЯ

Тягла О.С. Стан тіол-дисульфідного балансу й активності апоптозу у пацієнтів із поєднаним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень II-III стадії та гіпертонічної хвороби II стадії в динаміці лікування. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. – Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2021.

Дисертаційна робота присвячена удосконаленню діагностики, прогнозування та лікування хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) II-III стадії у поєднанні з гіпертонічною хворобою (ГХ) II стадії на підставі вивчення клініко-патогенетичної ролі маркерів апоптозу, стану тіол-дисульфідного балансу, а також оцінки клінічної ефективності базисної терапії з включенням екзогенного L-аргініну.

Обстежено 121 хворих у віці від 30 років до 67 років, які були розподілені на 3 групи, співставні за віком та статтю: основна група включала 40 хворих на ХОЗЛ II-III стадії в поєднанні з ГХ II стадії різного кардіоваскулярного ризику; 1-а група порівняння включала 48 пацієнтів із ХОЗЛ II-III стадії; 2-а група порівняння складалася з 33 хворих на ГХ II стадії різного кардіоваскулярного ризику.

Виявлено наявність взаємозв'язку між порушенням тіол-дисульфідного балансу, активацією процесу апоптозу, елевацією рівня білка ST2 та клінічними особливостями хворих на ХОЗЛ і ГХ. За результатами регресійного та ROC-аналізу встановлено прогностичне значення рівня каспази-7 вище 0,4 нг/мл щодо ризику розвитку загострень та госпіталізацій хворих на ХОЗЛ з ГХ. Доведено, що збільшення рівня білка ST2 у сироватці крові більше 30 нг/мл у хворих ХОЗЛ в поєднанні з ГХ асоціюється зі зниженням ОФВ₁ менше 50%, збільшенням частоти загострень, наявністю гіпертрофії лівого шлуночка та порушенням симпато-вагального балансу.

За даними регресійного аналізу уточнено, що елевація сумарного бального показника опитувальника САТ визначається наявністю патологічних змін тіол-дисульфідного балансу та метаболізму глутатіону, активацією апоптотичних процесів, порушеннями експресії білка ST2 і змінами кардіального вегетативного забезпечення. Методом множинного регресійного аналізу побудовано математичну модель, яка дозволяє достовірно визначити індивідуальну вірогідність порушення якості життя хворих на ХОЗЛ та ГХ. Встановлено, що базисна терапія із включенням L-аргініну базисна терапія із включенням L-аргініну сприяє регресу клінічних симптомів, а також

покращенню стану тиол-дисульфідного балансу та зменшенню інтенсифікації процесів апоптозу.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, хронічне обструктивне захворювання легень, тиол-дисульфідна система, розчинна форма пептида ST2, маркери апоптозу, лікування L-аргініном.

АННОТАЦІЯ

Тяглая О.С. Состояние тиол-дисульфидного баланса и активности апоптоза у пациентов с сочетанным течением хронического обструктивного заболевания легких II-III стадии и гипертонической болезни II стадии в динамике лечения. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук (доктора философии) по специальности 14.01.02 – внутренние болезни. – Запорожский государственный медицинский университет МЗ Украины, Запорожье, 2021.

Диссертационная работа посвящена оптимизации диагностики, прогнозированию и лечению хронического обструктивного заболевания легких (ХОБЛ) II-III стадии в сочетании с гипертонической болезнью (ГБ) II стадии. Выявлено наличие взаимосвязи между нарушением тиол-дисульфидного баланса, активацией процесса апоптоза и клиническими особенностями больных ХОБЛ и ГХ. Установлено прогностическое значение уровня каспазы-7 выше 0,4 нг / мл риска в отношении развития обострений и госпитализаций больных ХОБЛ с ГБ. Доказано, что увеличение уровня белка ST2 более 30 нг / мл у больных ХОБЛ с ГБ ассоциируется со снижением ОФВ1, наличием гипертрофии левого желудочка и нарушением симпато-вагального баланса. Показано, что элевация суммарного бального показателя опросника САТ определяется наличием изменений тиол-дисульфидного баланса, метаболизма глутатиона, активацией апоптотических процессов, нарушением экспрессии белка ST2 и изменениями кардиального вегетативного обеспечения. Разработана модель, которая позволяет определить индивидуальную вероятность нарушения качества жизни больных ХОБЛ и ГХ. Установлено, что базисная терапия с включением L-аргинина способствует регрессу клинических симптомов, улучшению состояния тиол-дисульфидного баланса и уменьшению интенсификации процессов апоптоза.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, хроническое обструктивное заболевание легких, тиол-дисульфидная система, растворимая форма пептида ST2, маркеры апоптоза, лечение L-аргинином.

SUMMARY

Tyaglaya O. S. The state of thiol-disulfide balance and apoptosis activity in patients with a combined chronic obstructive pulmonary disease of II-III stage and essential hypertension II stage in the dynamics of treatment. – As manuscript.

The dissertation in candidacy for the degree of the Candidate of Medical Sciences (doctor of philosophy) in the specialization 14.01.02 – internal diseases. – Zaporizhzhya State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhya, 2021.

The dissertation is devoted to the optimization of diagnosis, prognosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) stage II-III in combination with essential hypertension (EH) stage II. The presence of a relationship between thiol-disulfide balance disturbance, activation of the apoptosis process and clinical features of patients with COPD and EH was revealed. The prognostic value of the level of caspase-7 above 0.4 ng/ml was established as a high risk for the development of exacerbations and hospitalizations of patients with COPD with EH. It has been proven that an increase in the ST2 protein level of more than 30 ng/ml in patients with COPD with EH is associated with a decrease in FEV₁, the presence of left ventricular hypertrophy and impaired sympatho-vagal balance. It was shown that the elevation of the total score of the CAT questionnaire is determined by the presence of changes in thiol-disulfide balance, glutathione metabolism, activation of apoptotic processes, impaired expression of the ST2 protein and changes in cardiac autonomic supply. A model that allows us to determine the individual probability of a violation of the quality of life of patients with COPD and EH has been developed. It was found that basic therapy with the inclusion of L-arginine promotes the regression of clinical symptoms, an improvement in the thiol-disulfide balance and a decrease at the intensification of apoptosis processes.

Key words: essential hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, thiol-disulfide system, soluble form of ST2 protein, markers of apoptosis, treatment with L-arginine.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АТ	– артеріальний тиск
ГПО	– глутатіонпероксидаза
ГР	– глутатіонредуктаза
ГТ	– глутатіонтрансфераза
ГХ	– гіпертонічна хвороба
ІМТ	– індекс маси тіла
ОФВ ₁	– об'єм форсованого видиху за першу секунду
ФЖЄЛ	– форсована життєва ємність легень
ХОЗЛ	– хронічне обструктивне захворювання легень
САТ	– опитувальник COPD Assessment Test
LF/HF	– співвідношення LF (низькі частоти в діапазоні 0,04–0,15 Гц) до HF (високі частоти в діапазоні 0,15–0,4 Гц)
mMRC	– Medical Research Council Dyspnoea Scale
ST2	– стимулюючий фактор росту

Підписано до друку 11.01.2021. Гарнітура Times New Roman
Папір друкарський. Формат 60×90 1/16. Умовн. друк. арк. 0,96
Наклад – 100 прим. Замовлення № 9029.
Надруковано з оригінал-макету в типографії
Запорізького державного медичного університету
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26.