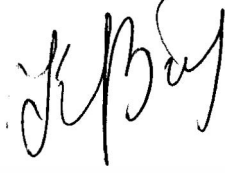


**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

КАЧКОВСЬКА ВЛАДИСЛАВА ВОЛОДИМИРІВНА



УДК: 616.248+613.25]-07-085:577(043.5)

**УДОСКОНАЛЕННЯ ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА
БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ІЗ ОЖИРІННЯМ ЗАЛЕЖНО ВІД ВІКУ
ДЕБЮТУ**

14.01.02 – внутрішні хвороби

РЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Полтава – 2025

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Сумському державному університеті МОН України, м. Суми

Науковий

консультант:

доктор медичних наук, професор,
Орловський Віктор Феліксович,
Сумський державний університет,
кафедра сімейної медицини, завідувач

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор,
Заслужений діяч науки і техніки України
Журавльова Лариса Володимирівна,
Харківський національний медичний університет
МОЗ України, кафедра внутрішньої медицини №3 та
ендокринології, завідувачка

доктор медичних наук, професор
Сидорчук Лариса Петрівна,
Буковинський державний медичний університет
МОЗ України, кафедра сімейної медицини, завідувачка

доктор медичних наук, професор
Конопкіна Людмила Іванівна,
Дніпровський державний медичний університет,
МОЗ України, кафедра внутрішньої
медицини №1, завідувачка

Захист дисертації відбудеться «18» лютого 2025р. о 10:00 год на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 44.601.02 Полтавського державного медичного університету МОЗ України (36000, м. Полтава, вул. Шевченка, 23).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Полтавського державного медичного університету за адресою: 36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23 та на офіційному сайті університету <https://www.pdmu.edu.ua/spetsrada/dysertacii/d-44-601-02-22>.

Реферат оприлюднено «14» січня 2025р.

Вчений секретар спеціалізованої
вченої ради Д 44.601.02
доктор медичних наук, професор

Н. І. Чекаліна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Відомо, що збільшення захворюваності на бронхіальну астму (БА) відбувається одночасно із прогресуючим ростом частоти ожиріння (V. Fainardi, 2022; S. Farzan, 2022). За глобальними оцінками ВООЗ, 350 млн осіб у світі хворіють на БА (Asthma-date, 2021; Asthma-Stats-2022), а ожиріння та надмірну вагу мають майже 60 % дорослих (Noncommunicable diseases, 2021). Ожиріння підвищує ризик розвитку БА в 1,9 разу, призводить до тяжкого та неконтрольованого її перебігу (A. M. Fitzpatrick, 2022). При коморбідності БА-ожиріння спостерігається клінічна гетерогенність залежно від віку дебюту, який є провідним чинником для ідентифікації фенотипів БА: ранньої атопічної та пізньої без атопії. БА з ожирінням із раннім початком здебільшого пов'язана з генетичними чинниками, атопією, а з пізнім – із чинниками навколишнього середовища, неатопічним механізмом розвитку (F. Holguin, 2011).

Є переконливі докази щодо спільних генетичних чинників для БА та ожиріння (Y. D. Salinas, 2021; Z. Zhu, 2022; E. J. Baek, 2022), а також – щодо генетичних відмінностей між БА із різним віком дебюту (A. Azim, 2020). Зважаючи на те що ранній та пізній початок асоційований із різними маркерами запалення та механізмами патогенезу, важливим є вивчення особливостей ремоделювання дихальних шляхів (ДШ). Ожиріння обтяжує перебіг БА шляхом посилення не тільки запалення, а й ремоделювання бронхів (K. P. Hough, 2020; H. Shalesh, 2022), оскільки модулює функції імунних і гладеньких м'язових клітин, фібробластів (N. Dholia, 2021). При ожирінні встановлено зростання вмісту матриксних металопротеїназ (ММП), тканинного інгібітора матриксних металопротеїназ (ТІМП)-1 та трансформуючого фактора росту- β_1 (TGF- β_1) (S. Boumiza, 2021), дефіцит вітаміну D, який індукує експресію TGF- β_1 та ремоделювання ДШ (M. Sobczak, 2022).

На сьогодні відсутні таргетна спеціальна фармакотерапія для фенотипу БА-ожиріння (H. Tashiro, 2020; P. Ilmarenen, 2021; N. C. Thompson, 2021) та фармакологічні методи гальмування ремоделювання ДШ (A. Hsieh, 2023), що диктує необхідність пошуку патогенетично обґрунтованих препаратів. Такими кандидатами можуть бути статини, що здатні гальмувати металопротеолітичну активність; експресію ІЛ-17, який сприяє накопиченню нейтрофілів; диференціацію фібробластів у відповідь на TGF- β_1 (S. Saadat, 2020; M. Skrzypiec-Spring, 2021). Поряд із статинами, застосування вітаміну D може бути обґрунтованим не лише його недостатністю/дефіцитом у пацієнтів із ожирінням, а й здатністю пригнічувати експресію TGF- β_1 , маркерів екстрацелюлярного матриксу, зменшувати кількість макрофагів і нейтрофілів у бронхоальвеолярному лаважі та запобігати фіброзу легень TGF- β -залежним/незалежним шляхом (H. Han, 2021).

Зважаючи на останні наукові дані щодо патогенетичних і клінічних відмінностей фенотипів БА із ожирінням залежно від віку дебюту, доцільним є детальне визначення їх особливостей на підставі вивчення клініко-анамнестичних даних, маркерів ремоделювання, генетичних чинників, що допоможе у прогнозуванні виникнення цієї коморбідності та модифікації

терапевтичної стратегії пацієнтів із фенотипами ранньої та пізньої БА із ожирінням шляхом доповнення лікування засобами, які знижують вміст ММП та TGF- β_1 , посилюючи обмежений вплив базисної терапії на гальмування ремоделювання ДШ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини «Хвороби внутрішніх органів: предиктори розвитку, оптимізація, діагностика, лікування та профілактика» (№ 0116U004046); «Удосконалення діагностики, лікування та профілактики захворювань внутрішніх органів» (№ 0121U108891).

Мета дослідження. Установити фенотипові ознаки БА з ожирінням залежно від віку дебюту з урахуванням клініко-функціональних, біохімічних і генетичних характеристик та вдосконалити комплексне лікування для покращення контролю захворювання.

Завдання дослідження:

1. Порівняти клініко-функціональні показники, рівень контролю, якість життя (ЯЖ) у хворих на БА залежно від індексу маси тіла (ІМТ).
2. Здійснити порівняльний аналіз клінічних та функціональних показників, контролю захворювання та ЯЖ у пацієнтів із БА, асоційованою із ожирінням, залежно від віку її дебюту.
3. Визначити частоту Gln27Glu і Arg16Gly поліморфних варіантів гена β_2 -адренергічного рецептора (АР), оцінити їх зв'язок із ризиком розвитку БА та коморбідності БА-ожиріння, тяжкістю перебігу, рівнем контролю залежно від віку дебюту.
4. Провести молекулярно-генетичне тестування ER22/23EK і TthIII поліморфних варіантів гена глюкокортикоїдного рецептора (ГР) і дослідити їх зв'язок із ризиком розвитку БА та коморбідності БА-ожиріння, тяжкістю перебігу, рівнем контролю залежно від віку дебюту.
5. Проаналізувати вміст ММП-1, -9 та ТІМП-1 у хворих на БА залежно від ІМТ, тривалості захворювання, тяжкості перебігу, рівня контролю, віку дебюту.
6. Дослідити вміст TGF- β_1 у хворих на БА залежно від ІМТ, тривалості захворювання, клініко-функціональних характеристик і віку дебюту.
7. Оцінити вміст вітаміну D у хворих на БА та коморбідність БА-ожиріння залежно від віку дебюту, тривалості захворювання, тяжкості перебігу та рівня контролю.
8. Обґрунтувати необхідність модифікації терапевтичної стратегії шляхом додавання аторвастатину та вітаміну D, дослідити її ефективність у хворих на БА з ожирінням залежно від віку дебюту.

Об'єкт дослідження – вдосконалення комплексного лікування БА у осіб із аліментарним ожирінням.

Предмет дослідження – фенотипові ознаки БА та ожиріння у різному віці виникнення та їх генетичне підґрунтя, предиктори розвитку, особливості клінічного перебігу, рівень контролю, функція зовнішнього дихання (ФЗД), маркери ремоделювання, вплив вмісту вітаміну D на тяжкість перебігу та

контроль БА, ефективність базисної терапії та її модифікація залежно від віку дебюту БА.

Методи дослідження: клініко-анамнестичні дані (збір скарг і анамнезу, огляд хворих); антропометричні; лабораторні: визначення вмісту TIMP-1, MMP-1, MMP-9, TGF- β_1 за допомогою імуноферментного методу, вмісту 25(OH)D – імунохімічного методу з хемілюмінесцентною детекцією (Abbott Diagnostics, США); визначення Gln27Glu і Arg16Gly поліморфних варіантів гена β_2 -AP, ER22/23EK і TthIII поліморфізмів гена ГР – полімеразно-ланцюгової реакції; спірометрія з бронходилатаційним тестом, анкетування для визначення контролю за допомогою опитувальника Asthma Control Questionnaire та ЯЖ – опитувальника Asthma Quality of Life Questionnaire, статистичні.

Наукова новизна

Доповнено наукові дані щодо клініко-функціональних відмінностей БА залежно від ІМТ, а саме БА, асоційована із ожирінням, характеризується вищою частотою обтяженої спадковості; загострень, зумовлених метеочутливістю, гострими респіраторними вірусними інфекціями (ГРВІ), стресом і поєднанням тригерів; нічних та денних нападів кашлю, задишки; тяжкого та неконтрольованого перебігу, що супроводжувався більш вираженими порушеннями ФЗД; пневмоній та нижчою ЯЖ порівняно із хворими із НМТ.

Зроблено доповнення щодо формування індивідуальної клінічної картини фенотипів ранньої та пізньої БА, асоційованої з ожирінням. Клінічний поліморфізм фенотипів БА із ожирінням полягає в тому, що відмінними рисами ранньої є: вища частота денних симптомів, загострень, зумовлених цвітінням рослин, застосування системних ГК три і більше разів за рік; а пізньої – частіший вплив професійних чинників, холодної пори року, ГРВІ, фізичних навантажень (ФН), поєднання тригерів як причин загострення; кашель, зокрема з виділенням мокротиння; нижчі зворотність бронхіальної обструкції та показники ЯЖ.

Уперше досліджено поліморфні варіанти Arg16Glu і Gln27Glu гена β_2 -AP та ER22/23EK Tth111I гена ГР у хворих на БА із ожирінням залежно від віку дебюту, що дозволило встановити фенотипові відмінності ранньої та пізньої БА із ожирінням. Уперше встановлено, що Arg16Glu поліморфізм гена β_2 -AP порізноmu пов'язаний із ризиком розвитку БА залежно від віку дебюту: у рецесивній моделі успадкування підвищує у 2,75 раза ризик розвитку ранньої БА із ожирінням і демонструє протективну роль щодо пізньої.

Уперше проведено дослідження Gln27Glu поліморфізму гена β_2 -AP із визначенням його значущості в реалізації БА із ожирінням, формуванні клінічного перебігу, що дозволило встановити зростання в 1,95 раза ризику виникнення пізньої БА, асоційованої із ожирінням, у рамках домінантної моделі та в 1,66 раза її тяжкого перебігу в адитивній моделі успадкування, відсутність зв'язку із ризиком розвитку ранньої БА із ожирінням і тяжкістю її перебігу.

Уперше доведено протективну роль ER22/23EK поліморфізму гена ГР щодо ризику розвитку ранньої БА в наддомінантній моделі та пізньої – в адитивній моделі успадкування; нижчий рівень контролю у хворих на БА із ожирінням із раннім та пізнім дебютом носіїв мінорного алеля А (GA + AA) порівняно із гомозиготами за основним алелем.

Пріоритетними є отримані результати щодо Tth111I поліморфізму гена ГР: зростання в 2,69 разу ризику виникнення БА та у 3,63 раза її тяжкого перебігу в рецесивній моделі успадкування; у 3,96 разу – пізньої БА із ожирінням і в 5,05 раза – тяжкого її перебігу в рецесивній моделі успадкування за відсутності зв'язку із ранньою БА із ожирінням і тяжкістю її перебігу. Контроль пізньої БА із ожирінням був нижчим у носіїв ТТ генотипу порівняно із носіями СТ та СС генотипів, за ранньої БА такої залежності не виявлено. Tth111I поліморфізм гена ГР чітко асоціюється із виникненням пізньої БА із тяжким та неконтрольованим перебігом на противагу ранній БА.

Уперше встановлено, що клінічні відмінності коморбідності БА-ожиріння залежно від віку дебюту супроводжуються гетерогенністю не лише генетичних чинників, а також – механізмів ремоделювання ДШ, що зумовлено вірогідно вищими показниками ММП-1, -9 та ТІМП-1 у хворих на пізню БА порівняно із ранньою та вищим вмістом TGF- β_1 у хворих із раннім дебютом.

Уперше встановлено, що вміст вітаміну D у сироватці крові нижчий у хворих на ранню БА із ожирінням порівняно із пізньою та зменшувався в міру збільшення маси тіла, тривалості захворювання, тяжкості перебігу та зниження рівня контролю.

Поглиблено наукові уявлення про вплив комплексної терапії з додаванням вітаміну D у хворих на ранню БА із ожирінням тим, що вона сприяла нормалізації вмісту TGF- β_1 , що супроводжувалось вірогідно вищим рівнем контролю та показників ФЗД порівняно із застосуванням лише базисної терапії, та її поєднання з аторвастатином і доводить доцільність його додавання до лікування таких пацієнтів.

Отримані оригінальні дані про те, що доповнення базисної терапії аторвастатином мало позитивний ефект у хворих на БА із ожирінням і різним віком дебюту, проте більш виражений вплив був при пізньому, про що свідчать вагомніше зниження вмісту ММП-1, ММП-9, ТІМП-1, вищий рівень контролю та показників ФЗД порівняно із ранньою. Це дозволило виділити підгрупу статинчутливих пацієнтів – хворих на пізню БА із ожирінням, для яких найбільш корисними можуть бути ці препарати.

Уперше проведено клініко-патогенетичне обґрунтування значущості персоніфікації терапії хворих на БА із ожирінням залежно від віку дебюту на підставі вивчення впливу базисної терапії та її поєднання з вітаміном D або аторвастатином на вміст маркерів ремоделювання ДШ, ФЗД і контроль захворювання. Доведено необхідність застосування вітаміну D як доповнення до базисної терапії хворих на ранню БА із ожирінням, аторвастатину – до лікування хворих на пізню БА із ожирінням.

Практичне значення

Визначено, що БА, коморбідна з ожирінням, має гетерогенні клініко-функціональні прояви залежно від віку її дебюту: рання БА характеризується вищою частотою денних симптомів; загострень, зумовлених цвітінням рослин; застосування системних ГК, а пізня – частішим впливом професійних чинників, холодної пори року, ГРВІ, ФН та поєднання названих тригерів як причин

загострення; вищою частотою кашлю, зокрема – з виділенням мокротиння; нижчою зворотною бронхіальною обструкції та ЯЖ.

Пропонується можливість прогнозування виникнення ранньої та пізньої БА із ожирінням на підставі оцінки поліморфних варіантів Arg16Gly і Gln27Glu гена β_2 -AP, ER22/23EK і Tth111I – гена ГР: Arg16Gly поліморфізм гена β_2 -AP підвищує ризик ранньої БА із ожирінням у рецесивній моделі; а Tth111I поліморфізм гена ГР у рецесивній моделі та Gln27Glu поліморфізм гена β_2 -AP у домінантній моделі – пізньої БА із ожирінням. Доведено протективну роль Arg16Gly поліморфізму гена β_2 -AP щодо ризику розвитку пізньої БА із ожирінням у рецесивній моделі; ER22/23EK поліморфізму гена ГР у наддомінантній моделі – щодо ризику виникнення ранньої БА із ожирінням та її тяжкого перебігу, а в адитивній моделі – щодо ризику розвитку пізньої із ожирінням.

Лабораторні ознаки фенотипу БА-ожиріння із раннім дебютом визначені вищим вмістом TGF- β_1 порівняно із таким у хворих на пізню, а пізньої БА із ожирінням – вірогідно вищим вмістом ММП-1, ММП-9 та ТІМП-1.

Обґрунтована доцільність додаткового внесення до програми обстеження хворих на БА із ожирінням оцінювання рівнів показників ММП-1, ММП-9, ТІМП-1 та TGF- β_1 для своєчасного призначення лікувальних агентів, які здатні знижувати їх вміст і доповнити обмежений вплив базисної терапії на гальмування ремоделювання ДШ.

Доведена доцільність визначення вітаміну D у хворих на БА із ожирінням незалежно від віку її дебюту та внесення його до програми лікування хворих на ранню БА із ожирінням, що обґрунтовано не лише його недостатністю/дефіцитом, а й здатністю знижувати вміст TGF- β_1 .

Встановлено, що залучення аторвастатину до базисної терапії хворих на пізню БА із ожирінням забезпечує вагоме зниження вмісту ММП-1, ММП-9, ТІМП-1, а також – підвищення рівня контролю та показників ФЗД.

Впровадження результатів. Результати дисертаційного дослідження впроваджені в роботу відділення сімейної медицини КНП «Міська поліклініка № 3» Чернівецької міської ради, підрозділу пульмонології ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня», центру терапії ВП «Лікарня Святого Пантелеймона» КНП «1 територіального медичного об'єднання м. Львова», терапевтичне відділення КНП «Міська лікарня № 1» Запорізької міської ради; пульмонологічного відділення КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня» Тернопільської обласної ради; терапевтичного відділення КНП «Клінічна лікарня № 5» Сумської міської ради; пульмонологічного відділення КНП Сумської обласної ради «Сумська обласна клінічна лікарня»; паліативного відділення з терапевтичними ліжками та пульмонологічного відділення КНП «Центральна міська клінічна лікарня» Сумської міської ради; загальнотерапевтичного відділення КНП «Клінічна лікарня Святого Пантелеймона» Сумської міської ради; у науково-педагогічний процес студентів, лікарів-інтернів і лікарів-слухачів на кафедрі сімейної медицини та кафедрі внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету, кафедрі внутрішніх хвороб № 3 Запорізького державного

медикофармацевтичного університету; кафедри терапії № 1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФДПО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького; кафедри внутрішньої медицини № 2 Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського; кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця; кафедри внутрішньої медицини № 1 Дніпровського державного медичного університету; кафедри внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Сумського державного університету. Отримано два свідоцтва України про реєстрацію авторського права на твір № 126230 та № 126229. 2024 Трав 7.

Особистий внесок здобувача. Дисертант самостійно визначила напрямок дослідження, провела пошук і аналіз даних наукової літератури з проблеми, що вивчалася, визначила мету і завдання дослідження. Автор розробила дизайн дослідження, спланувала його етапи, розробила карту обстеження пацієнтів, провела відбір тематичних хворих і розподіл їх на групи, оформила первинну медичну документацію, сформувала електронну базу даних, самостійно інтерпретувала результати лабораторних та інструментальних методів дослідження, оцінила динаміку показників в процесі проведеного лікування. Особисто автором проведено клінічне обстеження хворих, бронхомоторний тест, опитування та призначення лікування. Автор самостійно провела статистичну обробку матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження; написала всі розділи дисертаційної роботи та підготувала до друку наукові публікації. У наукових розробках, які відображені у сумісних зі співавторами публікаціях, участь пошуковця є провідною. Матеріали кандидатської дисертації під час написання докторської дисертації не використовувалися. Результати клінічних досліджень викладені в публікаціях, основні положення дисертації представлені на наукових конференціях різних рівнів. Здобувач особисто забезпечила впровадження результатів дослідження в практичну роботу закладів охорони здоров'я і науково-педагогічний процес.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи доповідались та обговорювались на науково-практичних конференціях: European Respiratory Society International Congress (September 03–07, 2016, London, United Kingdom), 42-гі наукові читання імені О. О. Богомольця (24 травня 2021 р., Київ, Україна), «Щорічні терапевтичні читання. Неінфекційні захворювання: профілактика та зміцнення здоров'я в Україні» (22 квітня 2021 р., Харків, Україна), XVI Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини» (24–25 листопада 2022 р., Запоріжжя, Україна), European Academy of Allergy and Clinical Immunology Hybrid Congress (1–3 July, 2022, Prague, Czech Republic), European Respiratory Society International Congress (September 4–06, 2022, Barcelona, Spain), European Respiratory Society International Congress (September 9–13, 2023, Milan, Italy), X Міжнародній науково-практичній конференції «Global achievements and current trends in the development of science» (11–13 березня 2024 р., Софія, Болгарія), X Міжнародній науково-практичній конференції «Problems and prospects of modern science and education» (12–15 березня 2024 р., Стокгольм, Швеція), XI

Міжнародній науково-практичній конференції «Quality management in education and industry: experience, problems and prospects» (18–20 березня 2024 р., Флоренція, Італія), конференції «Biomedical perspectives IV» (24–25 квітня 2024 р., Суми, Україна), Міжнародній науково-практичній конференції «Solving Scientific Problems Using Innovative Concepts» (13–15 березня 2024 р., Копенгаген, Данія).

Публікації. Матеріали дисертації опубліковано у 44 наукових працях, із них – 12 статей у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 10 статей – у виданнях, які входять до наукометричних баз Scopus і Web of Science; 1 – в міжнародному виданні, 17 тез – у матеріалах науково-практичних конференцій, конгресів, 2 свідоцтва України про реєстрацію авторського права на твір, які повністю відповідають змісту проведених досліджень.

Структура і обсяг дисертації. Дисертація викладена на 522 сторінках друкованого тексту і складається із анотації, вступу, переліку умовних скорочень, огляду літератури, розділу «Матеріали і методи дослідження», 6 розділів власних досліджень, обговорення отриманих результатів, висновків і практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який нараховує 550 найменування (37 – вітчизняних, 513 – іноземних). Робота ілюстрована 131 таблицею, 50 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Дослідження проводилось у чотири етапи згідно із запланованим дизайном упродовж 2016–2020 рр. на базі пульмонологічного відділення КНП СОР «Сумська обласна клінічна лікарня» та було схвалено Комісією з питань про дотримання біоетики при проведенні експериментальних та клінічних досліджень медичного інституту Сумського державного університету (витяг з протоколу №3/2 від 26.02.2016 року).

Діагностику БА здійснювали на основі рекомендацій «Глобальної стратегії з лікування та профілактики бронхіальної астми» (GINA, перегляду 2016–2020 рр.) та згідно з Наказом МОЗ України № 868 від 08.10.2013 року. Установлення діагнозу ожиріння та його типу проводили згідно з Наказом МОЗ України від 05.08.2009 № 574 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги пацієнтам з ендокринними захворюваннями» та рекомендаціями ВООЗ (1999), Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASO, 2016).

Включення у дослідження здійснювалося за такими критеріями: вік 18 років і старший; наявність діагнозу персистуючої БА; можливість правильного використання базисних препаратів; відсутність загострення упродовж мінімум одного місяця до включення; відсутність в анамнезі куріння; наявність підписаної згоди пацієнта на участь у дослідженні. Критеріями виключення були: важка супутня патологія; туберкульоз легень, синдром набутого імунodefіциту; цукровий діабет I та II типів; період вагітності чи лактації; хронічне обструктивне захворювання легень, бронхоектази, саркоїдоз, фіброз легень, інтерстиціальні захворювання легень; онкологічні хвороби; активні курці та курці в анамнезі; психічні, неврологічні захворювання; медикаментозна (наркотична) і/чи алкогольна залежність; синдром Іценка-Кушинга; реакції

гіперчутливості на медикаменти; нездатність виконувати протокол спірометричного дослідження; постійний прийом системних ГК.

Групу контролю склали 95 практично здорових осіб, критеріями відбору яких була відсутність в індивідуальному та сімейному анамнезі симптомів БА або іншого бронхообструктивного захворювання; симптомів алергії та атопії; гіперчутливості до аспірину та нестероїдних протизапальних препаратів; куріння в анамнезі та на час дослідження; гострих і хронічних соматичних захворювань; хронічних інфекційних захворювань верхніх ДШ; аутоімунної та онкологічної патології; ожиріння.

Дизайн дослідження передбачав такі етапи:

I етап – скринінг 577 пацієнтів відповідно до вищенаведених критеріїв включення та виключення, який дозволив виключити із дослідження 24 пацієнти. Критеріям включення відповідали 553 хворих на БА. Під час скринінгового візиту пацієнтам призначали стандартну медикаментозну терапію або модифіковували її згідно з чинним наказом на 12 тижнів до наступного візиту.

На II етапі проведено диференційований аналіз показників віку та статі пацієнтів, частоти основних скарг, тригерних чинників загострень, клінічних симптомів, тяжкості перебігу, рівня його контролю, частоти ускладнень, інструментальних, лабораторних і молекулярно-генетичних показників, ЯЖ залежно від ІМТ.

На III етапі здійснено поділ хворих на БА із ожирінням залежно від віку її дебюту згідно з рекомендаціями С. Miranda al. (2004) із подальшою комплексною порівняльною оцінкою результатів клінічних, лабораторних, молекулярно-генетичних, функціональних досліджень. Ранній початок був у 271 пацієнта, серед яких було 84 хворих із НМТ, 87 – із ЗМТ та 100 – із ожирінням, а пізній – у 282 хворих, серед яких 68 – із НМТ, 119 – із ЗМТ та 95 – із ожирінням. У подальшому дослідженні взяли участь 195 пацієнтів із коморбідністю БА-ожиріння. I групу склали 100 пацієнтів із раннім дебютом, а II – 95 із пізнім. Оцінка через 12 тижнів показала, що подальшої корекції лікування потребували 65 хворих на ранню БА та 68 хворих на пізню БА з частковим або відсутнім контролем.

На IV етапі пацієнти I (n=65) та II груп (n=68) були поділені методом рандомізації на три підгрупи А, Б і В. Хворі ІА (n=23) та ІА (n=22) підгруп отримували базисне лікування у поєднанні з вітаміном D у дозі 4000 Од на добу; ІБ (n=20) та ІІБ (n=25) – базисне лікування у поєднанні із аторвастатином по 10 мг на добу; ІВ (n=22) та ІІВ (n=21) отримували лише базисне лікування. Запропоноване лікування проводили протягом 12 тижнів. Обстеження пацієнтів із визначенням рівня контролю, ФЗД, вмісту ММП-1, ММП-9, ТІМП-1, вітаміну D, TGF- β_1 проводили до модифікації лікування та через 12 тижнів. Статистичну обробку одержаних даних проводили за допомогою програми SPSS Statistics 21,0.

Результати дослідження та їх обговорення. Серед обстежених 553 хворих на БА було 360 жінок (65,1 %) та 193 чоловіки (34,9 %). Середній вік хворих на БА становив $(42,39 \pm 0,71)$, а осіб групи контролю – $(44,1 \pm 1,53)$ років. НМТ була у 152 (27,5 %) пацієнтів, ЗМТ – у 206 (37,2 %), ожиріння – у 195

(35,3 %). Легкий перебіг БА виявлено у 15,9 %, середньої тяжкості – у 31,6 %, тяжкий – у 52,5 %. ФЗД порушена за обструктивним типом (ОФВ₁ (66,6±0,67) %; Δ ОФВ₁ – (15,3±0,15) %). Повний контроль симптомів БА визначено у 189 (34,2 %), частковий – у 162 (29,3 %) та відсутній – у 202 (36,5 %) пацієнтів. Загострення за попередній рік зафіксовано у 65,3 % хворих, діагноз пневмонії в анамнезі – у 196 хворих (35,4 %). Показники ЯЖ у хворих на БА (5,19±0,055 балів) були зниженими порівняно з розрахунковим максимумом.

У хворих на БА із ожирінням були частішими скарги на кашель ($p=0,002$), задишку, зокрема під час незначного ФН та у стані спокою ($p=0,001$), загальну слабкість і втомлюваність ($p=0,001$), порушення сну, нічні та денні симптоми ($p=0,001$) порівняно із хворими на БА із НМТ, що узгоджується з даними попередніх досліджень (Т. Villeneuve, 2020; А.М. Fitzpatrick, 2022). Установлено також, що у хворих на БА із ожирінням порівняно із НМТ частіше були: обтяжена спадковість (34,6 % порівняно із 20,5 %), загострення, зумовлені холодною погодою (71,3 % – 28,9 %), метеочутливістю (50,8 % – 23,7 %), ГРВІ (61,5 % – 26,3 %), стресом (49,7 % – 19,1 %), поєднанням чинників (73,8 % – 27,1 %) (всі $p<0,05$). Цвітіння рослин було частіше причиною загострення у хворих на БА із НМТ (55,3 %) порівняно із пацієнтами із ожирінням (43,1 %) ($p=0,029$), що узгоджується із даними Т. Villeneuve (2020) щодо нижчої частоти atopії та еозинофільного запалення у пацієнтів із ожирінням. У хворих на БА із ожирінням відмічалися частіше: тяжкий перебіг (73,3 %) порівняно із хворими із НМТ (36,8 %) та ЗМТ (44,2 %) ($\chi^2=153,3$; $p=0,001$); неконтрольований перебіг (55,9 %) порівняно із хворими із НМТ (23,7 %) та ЗМТ (27,7 %) ($\chi^2=92,5$; $p=0,001$). Серед пацієнтів із неконтрольованою БА 54 % становили хворі із ожирінням, 28,2 % – із ЗМТ та 17,8 % – із НМТ. Повного контролю не було у 65,8 % хворих на БА без урахування ІМТ та у 91,3 % хворих на БА із ожирінням. Установлено, що порушення ОФВ₁, ЖЄЛ, індексу Тіффно більш виражені у хворих на БА із ожирінням (53,5±0,94; 76,9±1,12; 56,5±3,4 % відповідно) порівняно із хворими із ЗМТ (73,5±0,87; 86,9±0,90; 93,5±4,70 %) та НМТ (75,2±0,83; 85,8±0,84; 98,1±1,54 % відповідно) (всі $p<0,05$). Зворотність бронхіальної обструкції нижча за наявності ожиріння (14,1±0,26 %) порівняно із ЗМТ (16,5±0,24 %) та НМТ (15,3±0,27 %) ($p=0,001$). Наші дані аналогічні з переважною більшістю результатів вітчизняних (Yu. I. Feshchenko, 2019) та іноземних (А. М. Fitzpatrick, 2022) дослідників. Установлено вищу частоту пневмоній (49,5 %) та загострень – три і більше разів на рік (52,7 %) у хворих на БА із ожирінням порівняно із пацієнтами з НМТ (14,8 %; 17,7 %) поряд із нижчою ЯЖ (4,65±0,09 проти 5,94±0,05), що узгоджується з даними попередніх досліджень (А. Azim, 2020; S. Farzan, 2022).

Зважаючи на те що проблема гетерогенності БА із ожирінням із урахуванням віку дебюту зараз активно вивчається у світі та не досліджена в Україні, ми провели аналіз клініко-функціональних показників, що дозволило виділити спільні та відмінні їх риси додатково до уже наявних (F. Holguin, 2011) (рис. 1).

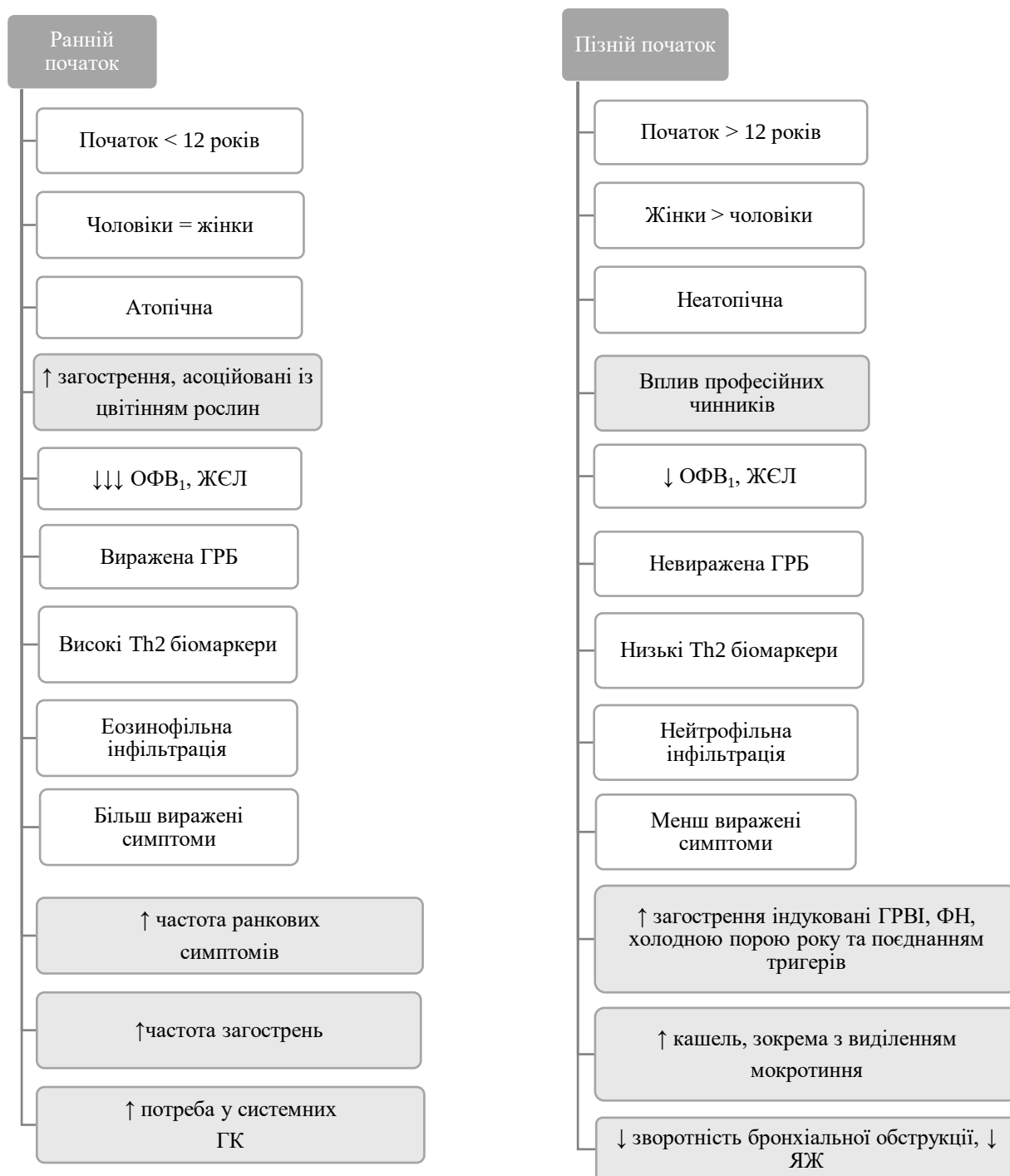


Рисунок 1 – Клініко-функціональні відмінності бронхіальної астми із ожирінням залежно від віку дебюту за F. Holguin (2011) з доповненнями (виділені темним кольором).

Установлено відсутність відмінностей залежно від віку дебюту за статтю, віком, ІМТ, частотою обтяженого алергоанамнезу; метеочутливості та стресових чинників як причин загострення БА, задишки, скарг на загальну втомлюваність та порушення сну; тяжкістю перебігу, рівнем контролю, ФЗД, частотою пневмоній в анамнезі (всі $p > 0,05$). Відмінними рисами ранньої БА із ожирінням були вища частота загострень, пов'язаних із цвітінням рослин (57 % проти 28,4 %, $p = 0,001$); ранкових симптомів ($2,55 \pm 0,15$) проти ($2,01 \pm 0,13$) ($p = 0,008$); 3 і більше епізодів загострень БА за рік (54 % проти 46,3 %) ($p = 0,03$) та потреби у застосуванні системних ГК (99 % проти 34,7 %) порівняно із пізньою. Відмінними рисами пізньої БА із ожирінням були частіший вплив професійних шкідливостей (38,9 %) порівняно із хворими на ранню (1 %) ($p = 0,001$); як причини загострення: холодна пора року (90,5 % проти 53 %, $p = 0,001$), ГРВІ (69,5 % проти 54 %, $p = 0,026$), ФН (50,5 % проти 32 %, $p = 0,009$), поєднання чинників (81,1 % проти 67 %, $p = 0,026$); денні напади із потребою у прийманні сальбутамолу (74,7 % проти 31 %); кашель (74,7 % проти 59 %); зокрема з виділенням мокротиння (43,2 % проти 18,0 %); нижча зворотність бронхіальної обструкції ($\Delta \text{ОФВ}_1, \%$ – ($13,2 \pm 0,40$) проти ($14,9 \pm 0,32$) та ЯЖ ($3,8 \pm 0,09$) проти $5,4 \pm 0,11$) (всі $p < 0,05$).

Генетичні фактори є найбільш значущими предикторами розвитку як БА, так і ожиріння, а вік дебюту БА є основною дискримінаційною змінною для формування її фенотипів. Водночас БА із раннім і пізнім початком мають як спільні генетичні чинники, ефекти яких більш виражені при БА із раннім дебютом, так і специфічні, що зумовлюють підвищену схильність до розвитку БА у дитинстві або у дорослому віці (M.A.R. Ferreira, 2019; Z. Zhu, 2020; D. Sallinas, 2021).

Дослідження Arg16Gly поліморфізму гена β_2 -АР показало відмінність у розподілі Arg/Arg, Arg/Gly та Gly/Gly генотипів у хворих на БА (31,3; 45,7; 23,0 %) та практично здорових осіб (44,2; 40,0; 15,8 %, відповідно) ($\chi^2 = 6,59$; $p = 0,037$), що узгоджується із даними в європейській, але відрізняється від показників в азійській популяції (Н. В. Банадига, 2016; Л. А. Лівшиц, 2019; S. Zhao, 2019; X. Li, 2023). Ризик виникнення БА у носіїв мінорного алеля (Arg/Gly+Gly/Gly генотипи) у 1,74 раза вищий (95 % ДІ (1,11–2,71), $p = 0,01$) порівняно із Arg/Arg гомозиготами. Частота Arg/Arg, Arg/Gly, Gly/Gly генотипів за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2 -АР у хворих на ранню БА із ожирінням становила: 35; 31; 34 %, а на пізню – 37,9; 56,8; 5,3 % відповідно ($\chi^2 = 27,69$; $p = 0,001$). При цьому частота гомозигот за мінорним алелем Gly/Gly була у 6,4 раза вищою за раннього дебюту порівняно із пізнім. Установлено зв'язок Arg16Gly поліморфізму гена β_2 -АР із зростанням ризику розвитку ранньої БА із ожирінням (ВШ 2,75; 95 % ДІ (1,4–5,6), $p = 0,001$) та його протективну роль щодо ризику розвитку пізньої (ВШ 0,3; 95 % ДІ (0,09–0,8), $p = 0,02$) у рецесивній моделі успадкування.

Розподіл Arg/Arg, Arg/Gly, Gly/Gly генотипів у хворих на ранню БА із ожирінням за тяжкого перебігу був таким: 37,5; 35,0; 27,5 %, за нетяжкого: 25,0; 15,0; 60,0, % ($\chi^2 = 7,75$; $p = 0,021$), а у хворих на пізню: 34,9; 61,9; 3,2 % та 43,8; 46,9; 9,3 % відповідно ($\chi^2 = 2,83$; $p = 0,243$). Установлено відсутність зв'язку

Arg16Gly поліморфізму гена β_2 -AP із тяжким перебігом ранньої БА із ожирінням та його протективну роль щодо тяжкого перебігу в рецесивній моделі успадкування (ВШ 0,17; 95 % ДІ (0,03–0,65), $p=0,02$) для пізньої БА із ожирінням. Окремі дослідження доводять зростання ризику розвитку еозинофілії, atopічних захворювань та БА у дітей-носіїв алеля 16Gly (I. Karimdzhanov, 2022), що може частково пояснити отримане нами підвищення ризику ранньої БА у гомозигот за мінорним алелем. Отже, носійство Gly алеля як у гетерозигот, так і гомозигот, підвищує ризик розвитку БА у дитинстві, а не у дорослому віці.

Частота Arg/Arg, Arg/Gly, Gly/Gly генотипів за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2 -AP у хворих на БА ($n=553$) із НМТ (25,7; 46,7; 27,6 %), ЗМТ (30,6; 47,1; 22,3 %) та ожирінням (36,4; 43,6; 20,0 %) не відрізнялась ($\chi^2=5,74$; $p=0,22$) та не було зв'язку із ризиком розвитку ожиріння в усіх генетичних моделях.

Дослідження контролю БА ($n=553$) показало наявність частіших нічних ($2,02\pm0,11$) і ранкових ($2,07\pm0,13$) симптомів, більш вираженого обмеження активності ($1,63\pm0,11$) та задишки ($1,73\pm0,13$) у хворих на БА носіїв Gly/Gly генотипу порівняно із Arg/Gly ($1,58\pm0,08$; $1,54\pm0,08$; $1,3\pm0,08$; $1,38\pm0,07$ відповідно) та Arg/Arg ($2,02\pm0,11$; $2,07\pm0,13$; $1,63\pm0,11$; $1,73\pm0,13$ відповідно) генотипами (всі $p<0,05$). Це підтверджено нижчим рівнем загальної оцінки ($1,87\pm0,1$ порівняно з $1,42\pm0,06$ та $1,63\pm0,09$; $p=0,001$). Проте у хворих на БА із ожирінням із раннім ($2,4\pm0,26$; $1,82\pm0,17$; $2,41\pm0,18$; $p=0,095$) і пізнім ($2,17\pm0,19$; $1,96\pm0,13$; $1,08\pm0,28$; $p=0,074$) дебютом рівень контролю БА залежно від Arg16Gly поліморфізму гена β_2 -AP не відрізнявся.

Частота Gln/Gln, Gln/Glu та Glu/Glu генотипів за Gln27Glu поліморфізмом гена β_2 -AP у хворих на БА (52,8; 37,8; 9,4 %) та у практично здорових осіб (68,4; 25,3; 6,3 % відповідно) відрізнялась ($\chi^2=7,99$; $p=0,018$). Гомозиготи за мінорним алелем Glu/Glu були в 1,5 раза частіше у хворих на БА порівняно із групою контролю. Ризик розвитку БА ($n=553$) зростав у носіїв мінорного алеля (Gln/Glu та Glu/Glu генотипів) у 1,9 раза (95 % ДІ (1,23–3,11), $p=0,01$) у домінантній моделі успадкування.

Установлено, що частота Gln/Gln, Gln/Glu та Glu/Glu генотипів у хворих на ранню БА із НМТ становила 64,3; 31,0; 4,7 %, із ЗМТ – 80,5; 14,9; 4,6 %, із ожирінням – 58,0; 34,0; 8,0 відповідно ($\chi^2=11,83$; $p=0,019$); при пізній та НМТ – 42,6; 52,9; 4,4 %; ЗМТ – 31,9; 49,6; 18,5 %; ожирінні – 45,3; 43,2; 11,5 % відповідно ($\chi^2=10,45$; $p=0,03$). Ризик розвитку ожиріння зростав у 1,75 раза (95 % ДІ (1,05–2,95), $p=0,03$) у домінантній моделі успадкування.

Розподіл Gln/Gln, Gln/Glu та Glu/Glu генотипів за Gln27Glu поліморфізмом гена β_2 -AP у хворих на ранню (58,0; 34,0; 8,0 %) та пізню (52,6; 35,8; 11,6 %) БА із ожирінням не відрізнявся ($\chi^2=0,94$; $p=0,625$). Установлено зростання в 1,95 раза (95 % ДІ (1,08–3,55), $p=0,03$) ризику розвитку пізньої БА із ожирінням у рамках домінантної моделі успадкування та відсутність зв'язку із ранньою. Це узгоджується із даними інших авторів, які показали, що цей поліморфізм не асоційований із зростанням ризику розвитку БА у дітей (X. Yu, 2019; S. Zhao, 2019).

Частота Gln/Gln, Gln/Glu та Glu/Glu генотипів за Gln27Glu поліморфізмом гена β_2 -AP у хворих на ранню БА із ожирінням за нетяжкого перебігу становила 70,0; 25,0; 5,0 %; за тяжкого – 55,0; 36,2; 8,8 % ($\chi^2=1,49$; $p=0,473$); на пізню – 50,0; 43,8; 6,2 і 54,0; 31,7; 14,3 % відповідно ($\chi^2=2,10$; $p=0,350$). Установлено підвищення ризику розвитку тяжкої пізньої БА із ожирінням у 1,66 раза (95 % ДІ (1,03–2,72), $p=0,04$) в адитивній моделі успадкування та відсутність зв'язку із тяжким перебігом ранньої. Ці результати підтвердили позицію Glu27 алеля як маркера, що асоційований із виникненням пізньої БА із ожирінням та її тяжким перебігом. Це узгоджується із даними А. Alghobashy (2018), який установив також асоціацію Glu/Glu генотипу із тяжким перебігом, та із S. Zhao (2019) і X. Yu (2019) щодо відсутності зв'язку із ризиком розвитку ранньої БА та її тяжкістю.

Молекулярно-генетичне тестування ER22/23ЕК поліморфного варіанта гена ГР демонструє відсутність статистично значущої відмінності у розподілі GG, AG і AA генотипів у хворих на БА (89,7; 9,6; 0,7 %) та практично здорових осіб (83,2; 14,7; 2,1 %) ($\chi^2=4,14$; $p=0,126$), а також – зв'язку із ризиком розвитку БА (всі $p>0,05$).

Визначено статистично значущі відмінності у розподілі CC, CT, TT генотипів за TthIII поліморфізмом гена ГР (41,2; 43,4; 15,4 %) у хворих на БА та практично здорових осіб (41,1; 52,6; 6,3 % відповідно) ($\chi^2=6,278$; $p=0,043$), зростання ризику розвитку БА у носіїв TT генотипу (ВШ 2,69; 95 % ДІ (1,24–7,09); $p=0,02$). Частота GG, GA, AA генотипів за ER22/23ЕК поліморфізмом гена ГР у хворих на ранню БА із ожирінням становила: 93,0; 5,0; 2,0 %, а на пізню – 92,6; 7,4; 0 % відповідно ($\chi^2=2,35$; $p=0,318$). Частота CC, CT, TT генотипів за TthIII поліморфізмом гена ГР у хворих на ранню БА із ожирінням становила 42,0; 51,0; 7,0 %, на пізню – 54,7; 24,2; 21,1 % відповідно ($\chi^2=17,8$; $p=0,001$). Частота гомозигот за мінорним алелем була втричі вищою у хворих на БА із ожирінням і пізнім дебютом порівняно із раннім.

Доведено протективну роль ER22/23ЕК поліморфізму гена ГР щодо виникнення ранньої БА із ожирінням у рамках наддомінантної (ВШ 0,3; 95 % ДІ (0,1–0,83), $p=0,03$) та пізньої (ВШ 0,39; 95 % ДІ (0,15–0,9), $p=0,04$) – в адитивній моделі успадкування. Щодо Tth111I поліморфізму гена ГР, то встановлено зростання ризику пізньої БА із ожирінням у рецесивній моделі (ВШ 3,96; 95 % (1,59–11,28), $p=0,01$) успадкування та відсутність зв'язку із ранньою БА, що частково пояснює суперечливість попередніх досліджень, де параметр віку дебюту не був урахований.

Розподіл генотипів за ER22/23ЕК поліморфізмом гена ГР залежно від тяжкості перебігу у хворих на ранню БА із ожирінням не відрізнявся ($\chi^2=0,51$; $p=0,78$), а у хворих на пізню БА із ожирінням відмінності були на межі статистичної значущості ($\chi^2=3,84$; $p=0,05$). Виявлено протективну роль ER22/23ЕК поліморфізму гена ГР у наддомінантній моделі успадкування (ВШ 0,3; 95 % ДІ (0,08–0,89), $p=0,04$) щодо ризику тяжкого перебігу пізньої БА, а щодо ранньої – зв'язку не встановлено.

Відмінностей у розподілі генотипів за Tth111I поліморфізму гена ГР залежно від тяжкості перебігу як при ранньому ($\chi^2=2,49$; $p=0,29$), так і пізньому

дебюті захворювання ($\chi^2=2,17$; $p=0,34$) не виявлено. Ризик розвитку тяжкого перебігу ранньої БА із ожирінням не залежав від Tth111I поліморфізму гена ГР, а при пізньому дебюті зростав у 5,05 раза (95 % ДІ 1,94–14,87) у рецесивній моделі успадкування ($p=0,001$). Поясненням зв'язку Tth111I поліморфізму гена ГР із тяжкістю перебігу БА можуть бути результати М. Panek (2015, 2016), які довели асоціацію ТТ генотипу зі збільшенням рівня експресії мРНК ТФР- β_1 та зниженням здатності ГК пригнічувати його експресію.

Частота СС, СТ і ТТ генотипів за Tth111I поліморфізмом гена ГР у хворих на БА із НМТ становила: 23,0; 47,4; 29,6 %, із ЗМТ – 48,1; 45,6; 6,3 %, із ожирінням – 48,2; 37,9; 13,8 % відповідно ($\chi^2=50,3$; $p=0,001$). Установлено протективну роль Tth111I поліморфізму гена ГР (ВШ 0,55; 95 % ДІ (0,33–0,9), $p=0,02$) у наддомінантній моделі успадкування щодо ризику розвитку ожиріння. Підтверджено відмінність у розподілі СС, СТ і ТТ генотипів у хворих на ранню БА з НМТ (28,6; 34,5; 36,9 %), ЗМТ (67,8; 21,8; 10,4 %), ожирінням (42,0; 51,0; 7,0 %) ($\chi^2=52,98$; $p=0,001$) та у хворих на пізню БА (16,2; 63,2; 20,6 %), (33,6; 63; 3,4 %), (54,7; 24,2; 21,1 %) відповідно ($\chi^2=51,3$; $p=0,001$).

Частота GG, GA, AA генотипів за ER22/23ЕК поліморфізмом гена ГР у хворих на БА із НМТ становила: 77,0; 21,7; 1,3 %, при ЗМТ – 96,1; 3,9; 0 %; при ожирінні – 92,8; 6,2; 1,0 % ($\chi^2=39,08$; $p=0,001$). Ризик розвитку ожиріння показав статистично значущий зв'язок у рамках домінантної моделі успадкування (ВШ 0,38; 95 % ДІ (0,18–0,82), $p=0,01$). Доведено відсутність відмінностей у розподілі GG, GA, AA генотипів за ER22/23ЕК поліморфізмом гена ГР у хворих на ранню БА з НМТ (90,5; 9,5; 0 %), із ЗМТ (95,4; 4,6; 0 %) та ожирінням (93,0; 5,0; 2,0 %) ($\chi^2=5,59$; $p=0,232$) та наявність – у пацієнтів із пізнім дебютом (60,3; 36,8; 2,9 %), (96,6; 3,4; 0 %), (92,6; 7,4; 0 %) ($\chi^2=54,6$; $p=0,001$). Доведено вищу частоту GG генотипу за ER22/23ЕК поліморфізмом гена ГР у хворих на БА із ЗМТ та ожирінням порівняно із хворими із НМТ. Щодо Tth111I поліморфізму гена ГР, то встановлено вищу частоту гомозигот за основним алелем у хворих на ранню і пізню БА за наявності ЗМТ (67,8; 33,6 %) та ожиріння (42,0; 54,7 %) порівняно із НМТ (28,6; 16,2 %).

Частота СС, СТ, ТТ генотипів за Tth111I поліморфізмом гена ГР за повного контролю БА ($n=553$) становила 35,4; 57,7; 6,9 %, за часткового – 30,2; 37,0; 12,3 %, за відсутнього – 39,1; 35,1; 25,8 % ($\chi^2=42,74$; $p=0,001$), що демонструє вищу частоту гомозигот за мінорним алелем за відсутнього контролю. Зв'язок ТТ генотипу із низьким контролем підтверджує і рівень загальної оцінки симптомів у носіїв ТТ генотипу ($2,3 \pm 0,15$ бала) порівняно із гомозиготами за основним алелем ($1,55 \pm 0,09$ бала) та гетерозиготами ($1,98 \pm 0,11$ бала) ($p=0,001$). У хворих на ранню БА із ожирінням виявлено більш виражену задишку ($3,0 \pm 0,54$) та обмеження повсякденної активності ($3,0 \pm 0,53$) за наявності ТТ генотипу порівняно із носіями СС ($1,86 \pm 0,19$; $1,64 \pm 0,18$) і СТ ($2,06 \pm 0,17$; $2,23 \pm 0,17$ бала) генотипів, проте загальна оцінка не відрізнялась ($p=0,25$). У хворих на пізню БА із ожирінням усі симптоми та загальна оцінка ($2,97 \pm 0,20$ бала) були більш вираженими у носіїв ТТ генотипу за Tth111I поліморфізмом гена ГР порівняно із носіями СС ($1,8 \pm 0,12$ бала) і СТ ($1,58 \pm 0,18$ бала) генотипів

(всі $p < 0,05$), що підтверджує залежність її контролю від Tth111I поліморфізму гена ГР.

Частота GG, GA, AA генотипів за ER22/23ЕК поліморфізмом гена ГР за наявності повного контролю БА становила: 92,1; 7,9; 0 %, часткового – 93,2; 5,6; 1,2 %; відсутнього – 84,7; 14,3; 1,0 % відповідно (χ^2 11,14; $p = 0,025$). Установлено вищий рівень контролю у гомозигот за основним алелем порівняно із носіями мінорного алеля А (GA + AA) у хворих із раннім та пізнім дебютом. Наявність нижчого рівня контролю у хворих на ранню БА із ожирінням носіїв AA генотипу за ER22/23ЕК поліморфізмом гена ГР ($3,8 \pm 0,2$) порівняно із пізньою ($1,3 \pm 0,03$) може свідчити про генетичну детермінованість тяжкості перебігу та клінічної ефективності лікування. Це може бути пояснено зв'язом окремих генетичних маркерів із підвищеною схильністю до розвитку БА у дитинстві, інших – із пізнім дебютом БА, а також спільних, ефекти яких можуть бути більш виражені при ранньому дебюті (M.A.R. Ferreira, 2019; Z. Zhu, 2020).

Зважаючи на це, доцільним є поглиблене вивчення механізмів патогенезу та генетичних чинників, що зумовлюють виникнення захворювання, зокрема специфічних для ранньої та пізньої БА, а також – спільних для обох фенотипів, що дозволить розробити нові стратегії прогнозування виникнення БА, тяжкості її перебігу, профілактичну тактику ведення таких пацієнтів. Результати дослідження Arg16Gly і Gln27Glu поліморфізмів гена β_2 -AP та ER22/23ЕК і Tth111I поліморфізмів гена ГР дозволили визначити їх зв'язок із виникненням ранньої та пізньої БА із ожирінням, тяжкістю її перебігу та рівнем контролю, що наведено на рис. 2 і 3.

Важливим у патогенезі БА із ожирінням є не лише доведена роль запалення (A. Praveen, 2020; F.L.M. Ricciardolo, 2023), а й менш вивчені процеси ремоделювання ДШ (K.P. Hough, 2020; N. Dholia, 2021; H. Shailesh, 2022; A. Hsieh, 2023). Установлено, що при БА найбільш важливими маркерами ремоделювання ДШ є ММП-1, ММП-9, ТІМП-1, ММП-9/ТІМП-1 (F. Garcia-Rio, 2019), а наявність ожиріння може сприяти підвищенню продукції ММП, посиленню запалення та ремоделювання бронхів (A. Kurokawa, 2021; S. Boumiza, 2021; N. Dholia, 2021; H. Shailesh, 2022). Гетерогенність механізмів його виникнення та прогресування призводить до специфічних ендотипів ремоделювання ДШ при БА (K. P. Hough, 2020; A. Hsieh, 2023), що є мало вивченим при різних фенотипах БА із ожирінням. Вивчення вмісту в сироватці крові у хворих на БА маркерів ремоделювання показало вищий вміст ММП-1 у 1,3 раза, ММП-9 – у 3,3 раза, ТІМП-1 – у 3,2 раза, ММП-9/ТІМП-1 – у 1,4 раза (всі $p < 0,05$) порівняно з контролем. Зважаючи на те, що сироваткові рівні цих маркерів залежать від ІМТ, оскільки жирова тканина вивільняє велику їх кількість під впливом запалення (G. Ozen, 2019; S. Boumiza, 2021), ми провели аналіз їх вмісту з урахуванням маси тіла.

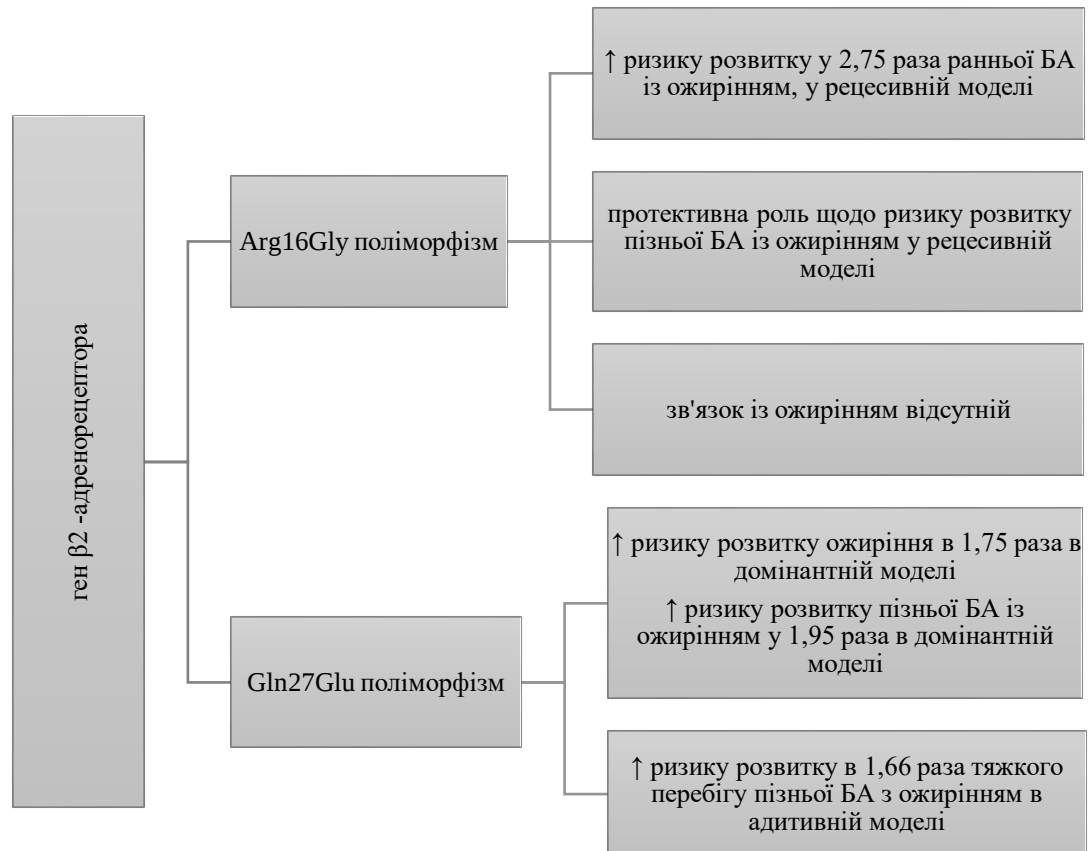


Рисунок 2 – Зв'язок Arg16Gly і Gln27Glu поліморфізмів гена β2-адренорецептора із ранньою та пізньою бронхіальною астмою із ожирінням.

Встановлено вищі рівні ММП-1 ($162,1 \pm 6,62$ нг/мл), ММП-9 ($238,4 \pm 10,62$ нг/мл) і ТІМП-1 ($167,4 \pm 8,98$ нг/мл) у хворих на БА із ожирінням порівняно із такими при НМТ ($67,5 \pm 2,54$; $69,0 \pm 2,59$; $108,6 \pm 4,75$ нг/мл відповідно; всі $p < 0,05$). Водночас зростання ММП-1, ММП-9 і ТІМП-1 більш вагоме було при тяжкому перебігу БА ($124,8 \pm 5,08$; $189,0 \pm 8,05$; $160,6 \pm 6,45$ нг/мл) порівняно із нетяжким ($84,4 \pm 3,44$; $88,9 \pm 4,72$; $111,9 \pm 4,89$ нг/мл); за відсутності контролю захворювання ($146,8 \pm 6,55$; $220,2 \pm 9,89$; $162,9 \pm 8,04$ нг/мл, відповідно) порівняно із повним ($71,2 \pm 2,93$; $63,1 \pm 1,71$; $102,7 \pm 4,52$ нг/мл) та частковим ($94,3 \pm 4,68$; $134,6 \pm 8,41$; $146,5 \pm 8,18$ нг/мл) контролем.

Важливість дослідження маркерів ремоделювання у хворих на БА із ожирінням продиктована недостатньою вивченістю та суперечливістю отриманих даних щодо рівнів ММП-1, ММП-9 та ТІМП-1 у хворих на БА та ожиріння (G. Ozen, 2019; B. Grzechocinska, 2019; S. Boumiza, 2021). У зв'язку з цим, ми диференційовано дослідили вміст ММП-1, ММП-9 та ТІМП-1 з урахуванням віку дебюту БА, асоційованої з ожирінням, яке показало збільшення вмісту ММП-1, -9 та ТІМП-1 у хворих на ранню та пізню БА із ожирінням порівняно із практично здоровими, проте їх рівні вищі при пізній ($196,6 \pm 9,62$; $289,8 \pm 16,23$; $187,5 \pm 11,34$ нг/мл, відповідно) порівняно із ранньою ($129,4 \pm 7,86$; $177,3 \pm 9,19$; $142,4 \pm 12,22$ нг/мл відповідно (всі $p < 0,05$). Відомо, що ТІМП-1 подовжує виживання нейтрофілів і активує нейтрофільне запалення (B. Schoeps, 2021; N. K. Karamanos, 2021), що може частково пояснити вищі рівні ММП-1 та ММП-9 при пізній БА.

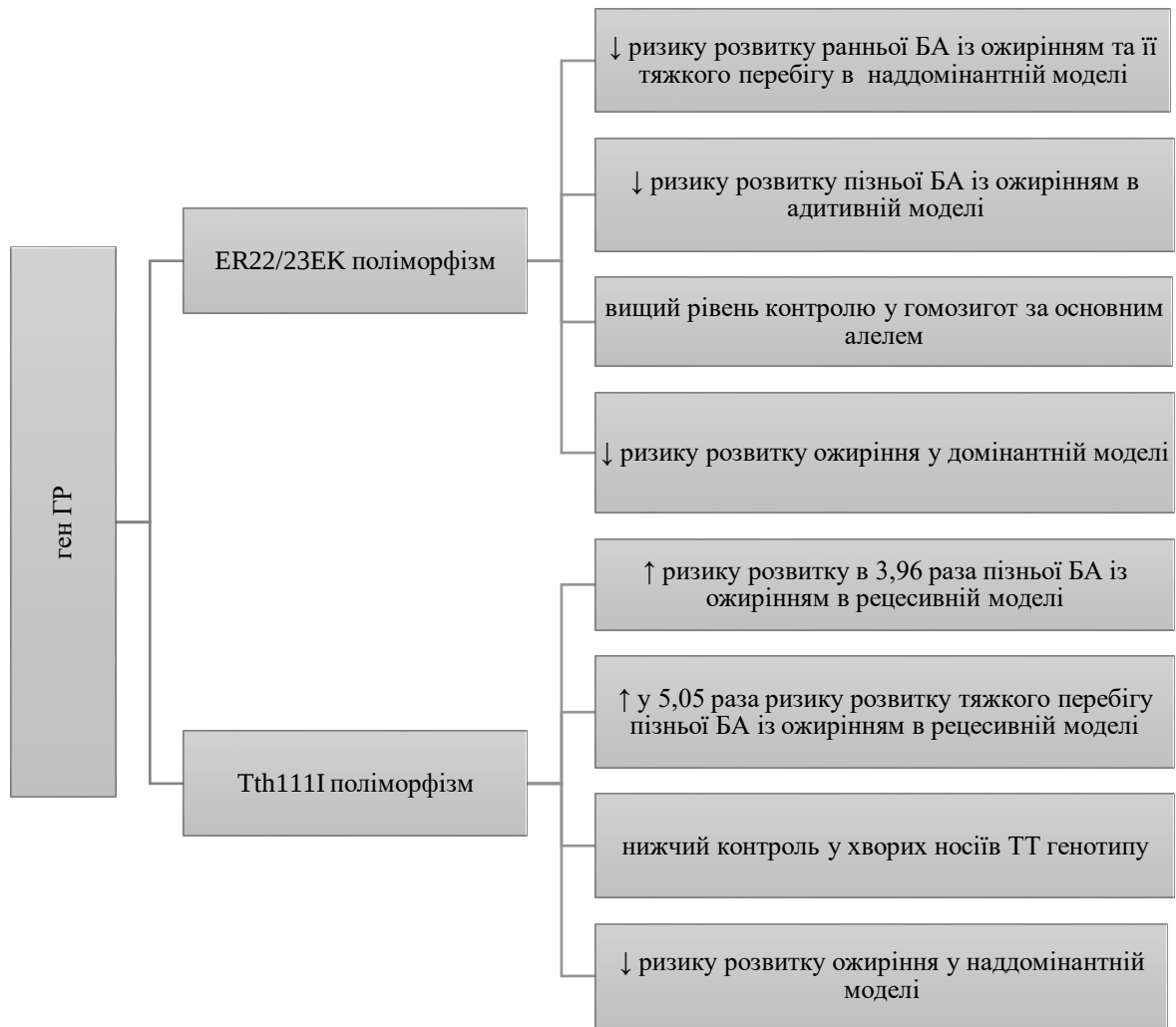


Рисунок 3 – Зв'язок ER22/23ЕК і Tth111I поліморфізмів гена глюкокортикоїдного рецептора із ранньою та пізньою бронхіальною астмою із ожирінням.

У хворих на ранню БА із ожирінням вміст ММП-9 був вищим при тяжкому перебігу ($187,8 \pm 10,21$ нг/мл) порівняно із нетяжким ($135,2 \pm 18,72$ нг/мл, $p = 0,02$), а вміст ММП-1 та ТІМП-1 не залежав від тяжкості; на пізню БА із ожирінням – показники ММП-1, -9 та ТІМП-1 були вищими при тяжкому перебігу ($226,7 \pm 10,73$; $341,8 \pm 19,64$; $207,3 \pm 14,21$, нг/мл, відповідно) порівняно із нетяжким ($137,5 \pm 14,49$; $187,4 \pm 18,53$; $148,4 \pm 16,98$, нг/мл, відповідно, всі $p < 0,05$). Отримані нами дані щодо відмінностей у рівнях цих маркерів при різних фенотипах БА із ожирінням є доповненням до результатів досліджень, які стверджують гетерогенність механізмів його виникнення, прогресування та формування специфічних ендотипів (К. Р. Hough, 2020; А. Hsieh, 2023).

Встановлено, що рівні ММП-1, ММП-9 у хворих на ранню БА із ожирінням були вищими за відсутності контролю ($162,4 \pm 12,01$; $230,7 \pm 10,39$ нг/мл) захворювання порівняно із хворими з повним ($77,1 \pm 7,05$; $67,5 \pm 9,61$ нг/мл) та частковим ($95,3 \pm 7,47$; $131,2 \pm 11,31$ нг/мл) контролем ($p = 0,001$). У хворих на

пізню БА із ожирінням вміст ММП-1 і ММП-9 був вищим за відсутності контролю ($230,4 \pm 11,41$; $361,1 \pm 19,42$ нг/мл) порівняно із повним ($162,2 \pm 37,61$; $99,0 \pm 16,13$ нг/мл) та частковим ($162,2 \pm 37,61$; $99,0 \pm 16,13$ нг/мл) контролем ($p=0,001$). Уміст ТІМП-1 не відрізнявся залежно від рівня контролю при ранньому та пізньому дебюті. При пізньому дебюті БА вміст ММП-1, ММП-9 і ТІМП-1 був вірогідно вищим порівняно із таким при ранньому (всі $p<0,05$). Отримані нами дані не лише узгоджуються з результатами інших досліджень, але і вносять уточнення щодо більш вагомого зростання металопротеолітичної активності саме у хворих на БА із пізнім дебютом.

Дослідження вмісту профіброзного чинника TGF- β_1 показало вищий його рівень у хворих на БА ($n=553$) ($48,3 \pm 1,08$) пг/мл порівняно із практично здоровими особами ($33,9 \pm 1,01$) пг/мл ($p=0,001$). Нами встановлено вищий рівень TGF- β_1 у хворих на БА із ожирінням ($55,8 \pm 2,09$) пг/мл порівняно із таким за наявності НМТ і ЗМТ ($48,5 \pm 1,92$; $41,0 \pm 1,39$) пг/мл ($p<0,05$), що узгоджено з результатами інших дослідників (J. Woo, 2021; L. Maffei, 2022). При цьому вищий рівень був у хворих на ранню БА із ожирінням ($70,3 \pm 3,09$ пг/мл) порівняно із пізньою ($40,6 \pm 1,78$ пг/мл). Це можна пояснити тим, що БА із раннім дебютом асоційована із еозинофільним типом запалення, а еозинофіли є основним джерелом TGF- β_1 у ДШ хворих на БА (J. Woo, 2021).

Рівень TGF- β_1 у хворих на ранню та пізню БА із ожирінням при тривалості до 10 років становив ($51,0 \pm 5,66$) і ($25,6 \pm 0,69$) пг/мл; від 10 до 20 років – ($69,7 \pm 4,02$) і ($45,9 \pm 2,36$); більше 20 років – ($86,7 \pm 5,65$) і ($58,1 \pm 3,41$) ($p=0,001$). Вміст TGF- β_1 був вищим при тяжкому перебігу ($77,8 \pm 3,11$ пг/мл) ранньої БА з ожирінням порівняно із нетяжким ($40,2 \pm 5,49$ пг/мл, $p=0,001$), а у хворих на пізню не відрізнявся ($p = 0,71$). Вміст TGF- β_1 у хворих на ранню БА із ожирінням та тяжким перебігом був у 1,7 раза вищий порівняно із таким у хворих на пізню БА.

Установлено вищий вміст TGF- β_1 у сироватці крові у хворих на частково контрольовану ($51,7 \pm 2,02$ пг/мл) та неконтрольовану ($55,6 \pm 1,93$ пг/мл) БА порівняно із контрольованою ($37,5 \pm 1,33$ пг/мл) ($p=0,001$). Проте диференційований аналіз вмісту TGF- β_1 у хворих на БА із ожирінням показав відсутність відмінностей залежно від рівня контролю ранньої ($72,3 \pm 8,79$; $65,7 \pm 5,65$; $72,7 \pm 4,09$ пг/мл; $p=0,58$) та пізньої ($47,2 \pm 9,09$; $37,5 \pm 2,52$; $41,9 \pm 2,51$ пг/мл; $p=0,34$). За такої умови у хворих на неконтрольовану ранню БА вміст TGF- β_1 був у 1,7 раза вищим порівняно із таким у хворих на пізню БА із відсутнім контролем ($p<0,05$). Це дозволило встановити фенотипові відмінності коморбідності БА-ожиріння залежно від віку дебюту, що полягають у вірогідно вищому рівні цього маркера у хворих на ранню БА із ожирінням порівняно із пізньою.

Установлено нижчий вміст вітаміну D у хворих на БА ($31,9 \pm 0,62$) нг/мл порівняно із практично здоровими особами ($43,1 \pm 1,04$) нг/мл ($p=0,001$), що аналогічно результатам Y. Zhu (2022). Водночас виявлено, що вміст вітаміну D у хворих на БА із ожирінням був нижчим ($25,1 \pm 0,83$ нг/мл) порівняно із хворими на БА із НМТ ($35,1 \pm 1,25$ нг/мл) і ЗМТ ($35,1 \pm 1,25$ нг/мл), що свідчить про зв'язок між ІМТ хворих на БА та вмістом вітаміну D та доводить важливу роль ожиріння у формуванні його недостатності.

Зважаючи на невивченість цієї проблеми в Україні, ми дослідили вміст вітаміну D залежно від віку дебюту, тривалості БА, тяжкості перебігу, рівня контролю. Вміст вітаміну D був нижчим у хворих на ранню БА ($27,1 \pm 0,86$ нг/мл) порівняно із таким у хворих на пізню БА ($36,4 \pm 0,78$ нг/мл) ($p=0,001$). При цьому БА із раннім дебютом асоційована зі зниженим рівнем вітаміну D незалежно від ІМТ пацієнтів ($29,2 \pm 1,71$; $27,7 \pm 1,31$; $24,9 \pm 1,43$ нг/мл відповідно, $p=0,11$), а пізня БА – зі зниженням вмісту вітаміну D лише за наявності ожиріння ($25,3 \pm 0,81$ нг/мл) порівняно із НМТ ($42,5 \pm 1,42$ нг/мл) та ЗМТ ($41,8 \pm 1,08$ нг/мл) ($p=0,001$). Водночас нами показано, що вміст вітаміну D був нижчим при тривалості БА > 20 років ($26,6 \pm 1,20$ нг/мл) порівняно із таким при тривалості 10 – 20 ($31,8 \pm 0,84$ нг/мл) та < 10 років ($37,7 \pm 1,15$ нг/мл) ($p=0,001$) у всіх хворих на БА без урахування ІМТ. Рівень вітаміну D знижувався у міру збільшення тривалості БА: у хворих на ранню та пізню БА із ожирінням при тривалості до 10 років становив $35,2 \pm 3,08$ і $28,4 \pm 1,35$ нг/мл; від 10 до 20 років – $25,1 \pm 1,98$ і $24,3 \pm 1,01$ нг/мл; більше 20 років – $16,3 \pm 1,55$ і $21,4 \pm 2,42$ нг/мл (для ранньої $p=0,001$; для пізньої $p=0,01$).

Зниження вмісту вітаміну D у хворих на БА ($n = 553$) було більш виражене за тяжкого перебігу ($24,7 \pm 0,71$ нг/мл) порівняно із нетяжким ($39,8 \pm 0,78$ нг/мл) ($p=0,001$), що узгоджується із результатами інших авторів (S. Bose, 2019; Y. Zhu, 2022). У хворих на ранню БА із нетяжким ($28,8 \pm 3,06$ нг/мл) і тяжким ($23,9 \pm 1,61$ нг/мл) перебігом вміст вітаміну D був нижчим у 1,5 та 1,8 раза порівняно із контролем, але вірогідно не відрізнявся залежно від тяжкості перебігу ($p=0,18$). У хворих на пізню БА виявлено вірогідно нижчий рівень вітаміну D за наявності тяжкого перебігу ($21,9 \pm 0,74$) порівняно із нетяжким ($32,1 \pm 1,18$; $p=0,001$). Вміст вітаміну D між хворими на ранню та пізню БА із ожирінням із різною тяжкістю перебігу вірогідно не відрізнявся (всі $p>0,05$).

Вміст вітаміну D був нижчим у хворих на БА ($n=553$) за часткового ($27,9 \pm 1,03$ нг/мл) і відсутнього ($25,2 \pm 0,80$ нг/мл) контролю порівняно із повним ($42,4 \pm 0,91$ нг/мл; $p=0,001$). У хворих на ранню БА із ожирінням не відрізнявся залежно від рівня контролю ($24,2 \pm 4,56$; $27,3 \pm 2,62$; $23,5 \pm 1,81$ нг/мл; $p=0,48$), а при пізній БА із ожирінням був нижчим за відсутнього контролю ($23,3 \pm 0,93$ нг/мл) порівняно із частковим ($27,8 \pm 1,34$ нг/мл) та повним ($31,0 \pm 4,28$ нг/мл) ($p=0,001$). Отже, виявлена нами залежність між вмістом вітаміну D, тяжкістю перебігу та рівнем контролю демонструє роль його недостатності/дефіциту в обтяженні клінічного перебігу БА та заслуговує на подальше вивчення у хворих на БА з урахуванням різних фенотипів захворювання з метою оптимізації результатів лікування.

Результати пошуку можливих фенотипових відмінностей щодо вмісту маркерів ремоделювання та вітаміну D у хворих на БА із ожирінням залежно від віку дебюту наведено на рис. 4.

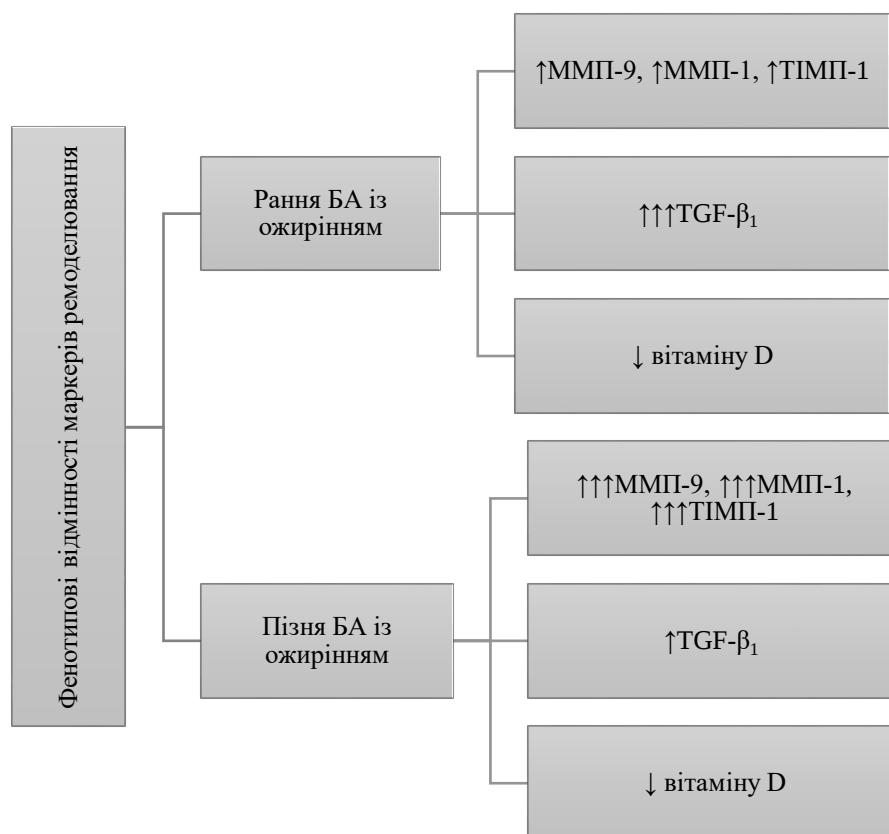


Рисунок 4 – Фенотипові лабораторні відмінності ранньої та пізньої бронхіальної астми з ожирінням.

На фоні запропонованого лікування у хворих на пізню БА із ожирінням ІБ підгрупи встановлено зниження вмісту ММП-1 у 2,4 раза, ММП-9 – у 2,7 раза та ТІМП-1 – у 1,7 раза, чого не відбувалося на тлі базисної терапії (ІВ) та при її поєднанні із вітаміном D (ІА). Отримані нами результати аналогічні даним S. Sabeel (2020), який довів, що аторвастатин зменшував металопротеолітичну активність за рахунок зниження рекрутування лейкоцитів і вмісту ММП-8, ММП-9. У хворих І А, ІБ та ІВ підгруп уміст ММП-1 знижувався на 10,3 %, 20,4 %, 32,9 % відповідно, а ММП-9 – на 4,3; 8,3; 12,8 % відповідно. Менш виражений вплив базисної терапії на вміст ММП-1, ММП-9 та ТІМП-1 можна пояснити тим, що іГК діють більше на активність запалення, ніж ремоделювання (Y. Huang, 2022).

Залучення до базисної терапії вітаміну D не вплинуло вагомо на вміст ММП і ТІМП-1 порівняно з базисною терапією, проте відомо, що він здатний пригнічувати ремоделювання ДШ у хворих на БА із ожирінням, запобігаючи збільшенню експресії TGF- β_1 , та має синергічний ефект з протиастматичними препаратами (S. R. Li, 2019; M. Sobczak, 2022) (рис. 5).

Дослідження TGF- β_1 у динаміці різних методів лікування показало, що вміст TGF- β_1 вірогідно знижувався у хворих ІА з (66,5 (25,0–95,0) до 32,7 (10,0–55,0), $p = 0,001$), ІА (47,6 (23,0–68,0) – 38,3 (20,0–55,0), $p=0,001$) та ІБ (44,9 (15,0–69,0) – 41,2 (17,0–67,0), $p=0,001$) підгруп, а у хворих ІБ, ІВ, ІВ – не змінювався. Зниження TGF- β_1 у хворих ІА і ІА підгруп поєднувалось із зростанням вмісту вітаміну D. Ці дані аналогічні результатам Н. Nan H. (2021), які показали, що вітамін D знижує експресію TGF- β_1 та прозапальних цитокінів,

гальмує розвиток фіброзу легень і може мати терапевтичний потенціал при БА з ожирінням. Водночас виявлено негативний кореляційний зв'язок середньої сили між вмістом вітаміну D та TGF- β_1 у хворих I ($r=-0,523$; $p=0,001$) та II ($r=-0,379$; $p=0,001$) груп, що свідчить про зв'язок між низьким вмістом вітаміну D, надлишковою експресією TGF- β_1 та розвитком фіброзу легень (Н. Han, 2021; В.Р. O'Sullivan, 2021; J. W. Park, 2022).

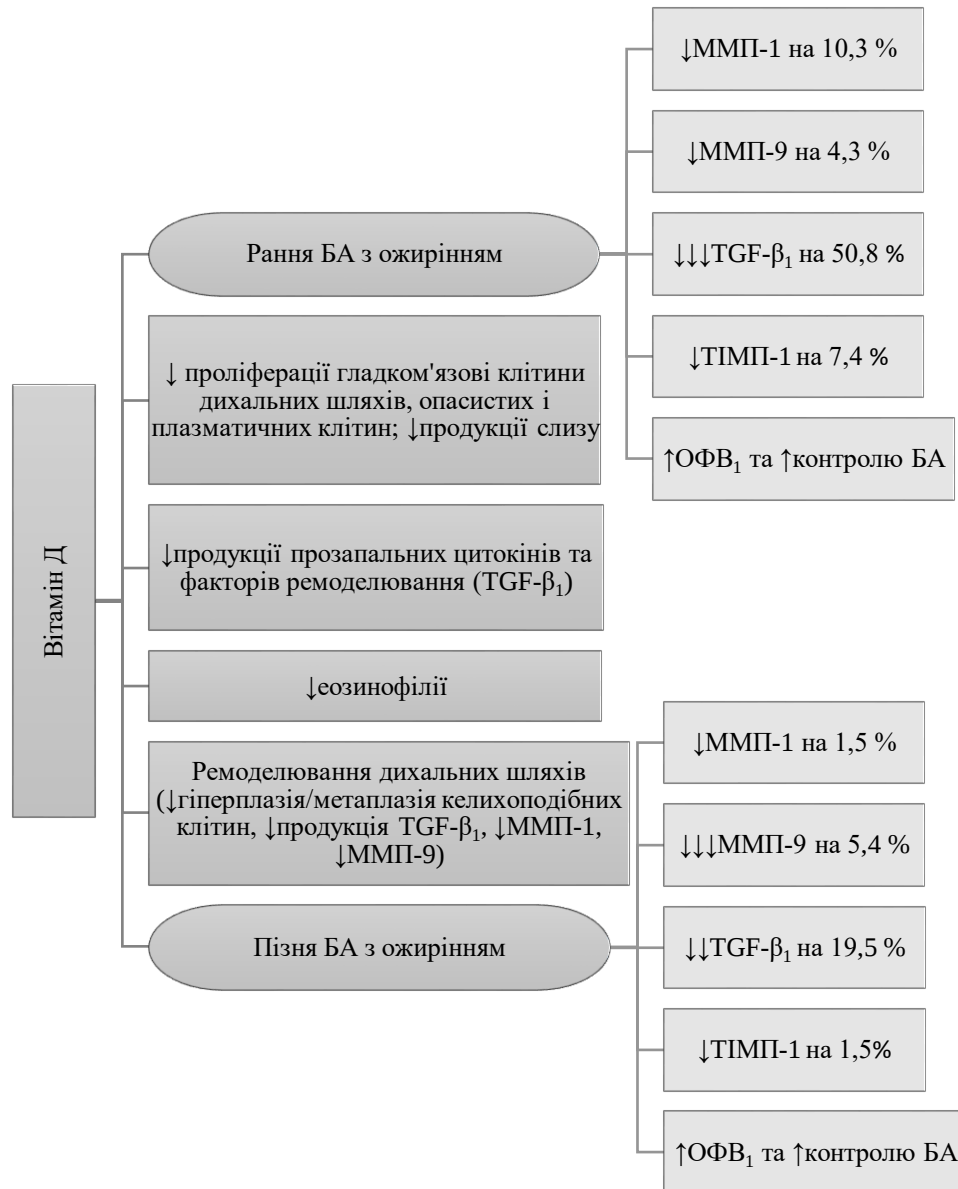


Рисунок 5 – Механізми впливу вітаміну D у хворих на бронхіальну астму із ожирінням із різним віком дебюту з доповненнями (виділені світлим).

У хворих ІА підгрупи досягнуто вищої клінічної ефективності, що підтверджено вищим контролем (0,68 (0,3–1,4) балів) порівняно із таким у хворих ІБ (1,04 (0,4–1,4) балів; $p = 0,01$) та ІВ (1,19 (0,2–3,2) балів; $p = 0,037$) підгруп. Залучення аторвастатину у хворих на пізню БА сприяло вищому контролю у хворих ІІБ (0,83 (0,2–1,5) балів порівняно із ІІА (1,54 (0,45–3,0) та ІІВ (1,95 (1,0–2,7) підгруп ($p = 0,001$). Це узгоджується із даними N. S. Thomson (2015), який продемонстрував, поряд зі зниженням металопротеолітичної активності, зменшення симптомів БА під впливом статинів. Оскільки хворим на

пізню БА із ожирінням притаманний нейтрофільний тип запалення, це може пояснити їх вищу ефективність у хворих ІБ підгрупі.

Дослідження ФЗД у динаміці лікування показало підвищення показника ОФВ_1 у ІА (13,3 %) і ІБ (7,5 %) підгрупах, але у ІА він був вірогідно вищим порівняно із ІБ ($p=0,006$) та ІВ ($p=0,002$) підгрупами. ФЖЄЛ вірогідно збільшилась лише в А підгрупі ($p=0,003$). Приріст $\Delta\text{ОФВ}_1$ спостерігався у хворих усіх підгруп, але вірогідно не відрізнявся. У хворих ІІ групи встановлено зростання ОФВ_1 у А (54,8 (42,0–72,0) %; 59,7 (47,0–72,0) %, $p=0,001$), Б (60,7 (56,0–78,0) %; 68,7 (56,0–78,0) %, $p=0,001$) і В (57,7 (36,0–83,0) %; 59,9 (41,0–83,0) %, $p=0,05$) підгрупах. При цьому показник ОФВ_1 був вищим у ІБ підгрупі порівняно із ІА ($p=0,001$) та ІВ ($p=0,031$) підгрупами. Показники ФЖЄЛ і $\text{ОФВ}_1/\text{ЖЄЛ}$ вірогідно зростали лише у ІА і ІБ підгрупах, а $\Delta\text{ОФВ}_1$ мав лише тенденцію до зростання (рис. 6). Вплив аторвастатину на ФЗД можна порівняти із результатами інших дослідників, які довели здатність статинів у хворих на БА із ожирінням покращувати ФЗД (А. А. Zeki, 2019; J. Y. Wang, 2020; J. H. Kim, 2021).

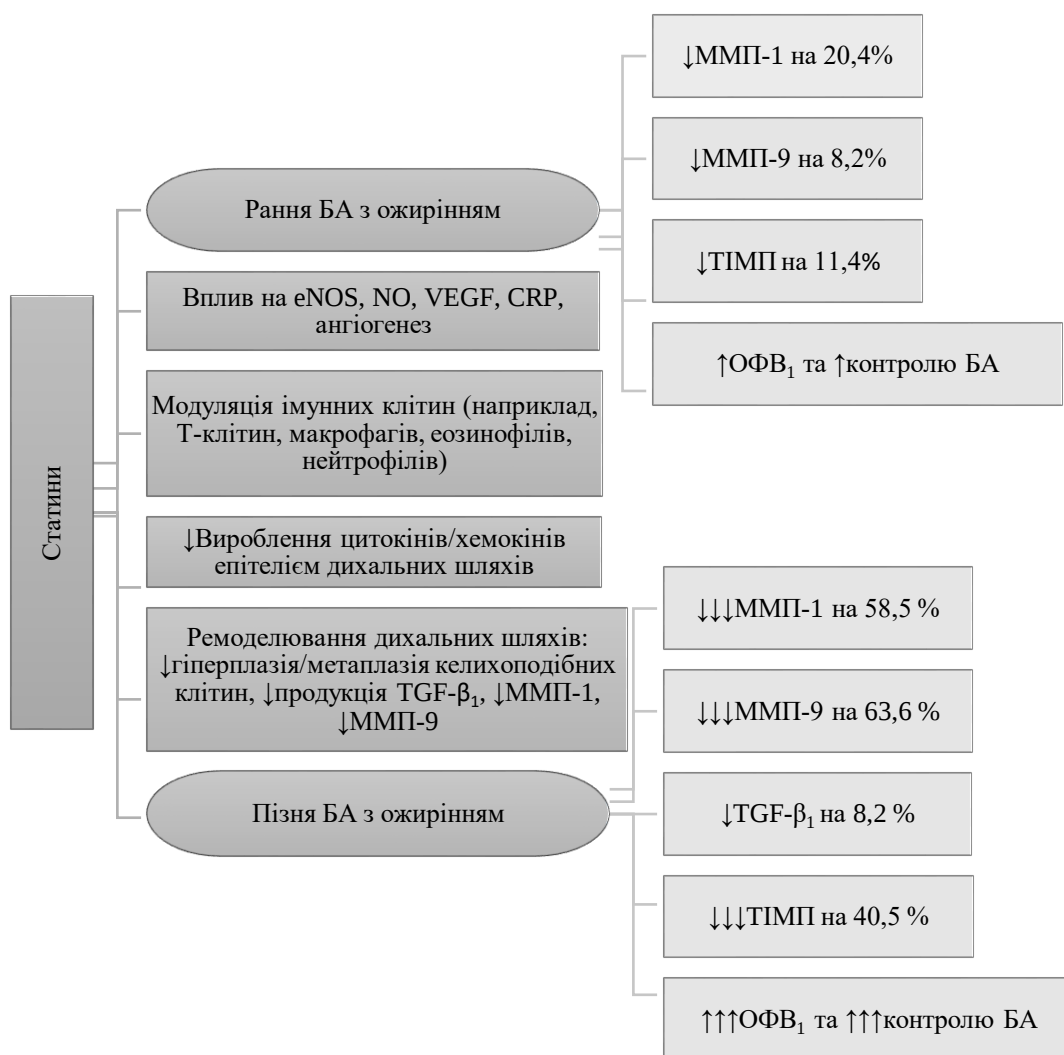


Рисунок 6 – Механізми впливу статинів у хворих на бронхіальну астму із ожирінням із різним віком дебюту з доповненнями (виділені світлим).

Попередньо результати М. Alabed (2022) довели, що статини доповнюють базисне лікування БА своїм впливом на механізми запалення та ремоделювання та можуть бути потенційним терапевтичним варіантом для різних фенотипів БА. Наші результати внесли уточнення щодо можливості та доцільності застосування аторвастатину саме у хворих на пізню БА із ожирінням, оскільки нами продемонстровано їх більш вагомий вплив на вміст маркерів ремоделювання та клінічну ефективність (рівень контролю, ФЗД). Отже, нами виділено підгрупу пацієнтів із статинчутливою БА – хворих на пізню БА із ожирінням, для яких найбільш корисними можуть бути статини.

Водночас установлено, що вищого контролю та показників ОФВ₁, ФЖЄЛ у хворих на ранню БА із ожирінням було досягнуто за допомогою поєднання базисної терапії з вітаміном D, що можна пояснити його здатністю запобігати збільшенню експресії TGF- β ₁ та пригнічувати ремоделювання ДШ у хворих на БА із ожирінням, а також – синергічним ефектом із протиастматичними препаратами (S. R. Li, 2019; M. Sobczak, 2022). Наші результати щодо клінічної ефективності застосування вітаміну D узгоджуються із даними А. Ramadan (2023) щодо зниження експресії гена мРНК TGF- β на фоні використання вітаміну D поряд із покращенням контролю БА та спірометричних параметрів. Проте наші результати вносять уточнення щодо вищої доцільності та необхідності застосування вітаміну D у хворих на ранню БА із ожирінням.

Отже, дисертаційна робота була завершена досягненням мети і виконанням усіх поставлених завдань завдяки використанню сучасних методів діагностики та лікування.

ВИСНОВКИ

1. БА із ожирінням характеризується вищою частотою тяжкого (73,3% проти 21,1%) та неконтрольованого перебігу (55% проти 23,7%) порівняно із БА із НМТ, що супроводжується нижчими показниками ОФВ₁ ($53,5 \pm 0,94\%$ проти $75,2 \pm 0,83\%$), ФЖЄЛ ($76,9 \pm 1,12\%$ проти $85,8 \pm 0,8\%$), ОФВ₁/ФЖЄЛ ($56,5 \pm 3,4\%$ проти $98,1 \pm 1,54\%$), Δ ОФВ₁ ($14,1 \pm 0,26\%$ проти $15,3 \pm 0,27\%$), погіршенням ЯЖ пацієнтів ($4,65 \pm 0,09$ проти $5,94 \pm 0,05$).

2. Ранній дебют коморбідності БА-ожиріння характеризується вищою частотою ранкових симптомів ($2,55 \pm 0,15$ проти $2,01 \pm 0,12$, $p=0,008$); загострень (54% проти 46,3%), у тому числі, зумовлених цвітінням рослин (57,0% проти 28,4%), застосування системних ГК 3 і більше разів за рік (99% проти 34,3%), а пізній дебют – частішим впливом на виникнення загострень професійних чинників (38,9% проти 1%), холодної пори року (90,5% проти 53%), ГРВІ (65,9% проти 54%), ФН (50,5% проти 32,0%), поєднання тригерів (81,1% проти 67,0%); частішим кашлем, у тому числі, з виділенням мокротиння ($43,2\%$ – $18,0\%$); нижчою зворотністю бронхіальної обструкції ($13,2 \pm 0,40\%$ проти $14,9 \pm 0,32\%$) та ЯЖ ($3,8 \pm 0,09$ – $5,4 \pm 0,11$).

3. Аналіз Arg16Gly поліморфізму гена β ₂-АР показує, що у хворих на БА не залежно від маси тіла і віку дебюту частота Gly/Gly гомозигот зростає у 1,5 раза порівняно з контролем, у хворих на БА у поєднанні з ожирінням із раннім дебютом – у 6,4 разу порівняно із пізнім дебютом. Arg16Gly поліморфізм гена β ₂-АР асоційований із підвищенням ризику розвитку БА у носіїв Gly/Gly

гомозигот не залежно від маси тіла та віку дебюту в 1,74 рази (95 % ДІ 1,11–2,71; $p=0,01$) у домінантній моделі, ранньої БА із ожирінням – у 2,75 рази (95 % ДІ 1,4–5,5; $p=0,001$) у рецесивній моделі та виявляє протективну роль у пацієнтів із пізньою БА із ожирінням в рецесивній моделі (ВШ 0,3 (0,09–0,8); $p=0,02$) в рецесивній моделі. Контроль БА із ожирінням із раннім і пізнім дебютом не відрізняється залежно від Arg16Gly поліморфізму гена β_2 -АР.

4. Встановлено зв'язок Gln27Glu поліморфізму гена β_2 -АР із зростанням ризику виникнення БА не залежно від маси тіла та віку дебюту (ВШ 1,9 (95 % ДІ (1,23–3,11); $p=0,01$) у носіїв мінорного алеля (Gln/Glu та Glu/Glu генотипів), пізньої БА із ожирінням (ВШ 1,95 (95 % ДІ (1,08–3,55); $p=0,03$) – в домінантній моделі та тяжкого перебігу БА (ВШ 1,66 (95 % ДІ (1,03–2,72); $p=0,04$) – в адитивній моделі успадкування. Не виявлено зв'язку Gln27Glu поліморфізму гена β_2 -АР із ризиком розвитку ранньої БА із ожирінням і її тяжкістю. Контроль БА не залежно від віку дебюту та маси тіла не залежав від генотипів за Gln27Glu поліморфізмом гена β_2 -АР (всі $p > 0,05$).

5. Доведено, що ER22/23ЕК поліморфізм гена ГР має протективну роль щодо ризику розвитку ожиріння в домінантній моделі (ВШ 0,38 (95 % ДІ 0,18–0,82, $p=0,01$), ранньої БА із ожирінням – в наддомінантній моделі (ВШ 0,3 (95 % ДІ 0,1–0,83; $p=0,03$), пізньої БА із ожирінням – в адитивній моделі (ВШ 0,39 (95 % ДІ 0,15–0,9; $p=0,04$). У хворих на БА носіїв гомозигот за основним алелем не залежно від маси тіла та у хворих на БА із ожирінням із раннім та пізнім дебютом захворювання рівень контролю БА вищий порівняно із носіями мінорного алеля А (GA + AA).

6. Встановлено, що Tth111I поліморфізм гена ГР асоційований із зростанням загального ризику виникнення БА (ВШ 2,69 (95 % ДІ (1,24–7,09); $p=0,02$) і її тяжкого перебігу в рецесивній моделі успадкування (ВШ 3,63 (95 % ДІ (1,63–9,67); $p=0,001$) та пізньої БА із ожирінням (ВШ 3,96 (95 % ДІ (1,59–11,28); $p=0,01$) та її тяжкого перебігу (ВШ 5,05 (95 % ДІ (1,94–14,87); $p=0,001$) в рецесивній моделі. Ризик розвитку ранньої БА із ожирінням, її тяжкого перебігу не залежить від Tth111I поліморфізму гена ГР. Контроль БА залежить від генотипу за Tth111I поліморфізмом гена ГР та нижчий у носіїв ТТ генотипу ($2,2 \pm 0,13$) порівняно із носіями СТ ($1,41 \pm 0,07$) та СС ($1,55 \pm 0,06$) генотипів ($p=0,001$). У хворих на пізню БА із ожирінням симптоми БА більш виражені у хворих носіїв ТТ генотипу за Tth111I поліморфізмом гена ГР ($2,97 \pm 0,20$) порівняно із носіями СС ($1,8 \pm 0,12$) і СТ ($1,58 \pm 0,18$) генотипів ($p=0,001$) без даної закономірності у хворих на ранню БА із ожирінням.

7. У хворих на БА вміст ММП-1, -9 та ТІМП-1 підвищений порівняно із контролем у 2,2 ($105,6 \pm 3,24$ нг/мл проти $46,8 \pm 1,77$ нг/мл, $p < 0,05$), у 3,3 ($141,4 \pm 5,23$ нг/мл проти $43,4 \pm 1,39$ нг/мл, $p < 0,05$) і у 3,2 разу ($137,5 \pm 4,23$ нг/мл проти $43,3 \pm 1,13$ нг/мл $p < 0,05$) відповідно, у хворих на БА із ожирінням порівняно із пацієнтами із НМТ не залежно від віку дебюту – у 2,4 ($162,1 \pm 6,62$ нг/мл проти $67,5 \pm 2,54$ нг/мл, $p < 0,05$), у 3,5 ($238,4 \pm 10,6$ нг/мл проти $69,0 \pm 2,59$ нг/мл, $p < 0,05$) та у 1,5 разу ($167,4 \pm 8,98$ нг/мл проти $108,6 \pm 4,75$ нг/мл, $p < 0,05$) відповідно.

При пізньому дебюті БА із ожирінням не залежно від тяжкості перебігу вміст ММП-1 вищий в 1,4 рази ($p < 0,05$), ММП-9 – в 1,6 рази ($p < 0,05$), а ТІМП-1

– в 1,3 рази ($p < 0,05$) порівняно із раннім дебютом. За умов тяжкого перебігу БА із ожирінням із пізнім дебютом вміст ММП-1 зростав у 1,8 рази ($p < 0,05$), ММП-9 – у 1,8 рази ($p < 0,05$) та ТІМП-1 – у 1,4 рази ($p < 0,05$) порівняно із раннім дебютом.

8. Уміст $\text{TGF-}\beta_1$ у хворих на БА вищий ($48,3 \pm 1,08$ пг/мл) порівняно із практично здоровими особами ($33,9 \pm 1,01$ пг/мл), у хворих на БА із ожирінням ($55,8 \pm 2,09$ пг/мл) порівняно із таким за наявності НМТ ($48,5 \pm 1,92$ пг/мл) і ЗМТ ($41,0 \pm 1,39$ пг/мл), у хворих на ранню БА з НМТ ($54,9 \pm 2,87$ пг/мл), ЗМТ ($51,3 \pm 2,31$ пг/мл) та ожирінням ($70,3 \pm 3,09$ пг/мл) порівняно із таким при пізній ($40,4 \pm 2,05$; $33,5 \pm 1,37$; $40,6 \pm 1,78$ пг/мл відповідно). Рівень $\text{TGF-}\beta_1$ зростав у хворих на БА по мірі збільшення її тривалості, ІМТ, втрати контролю, був вищим при ожирінні, як при ранньому, так і пізньому дебюті, але у хворих на ранню БА вірогідно вищий порівняно із таким при пізній БА. У хворих на ранню та пізню БА із ожирінням і тяжким перебігом вміст $\text{TGF-}\beta_1$ був вірогідно вищим ($77,8 \pm 3,11$ та $41,1 \pm 2,17$ пг/мл відповідно) порівняно із нетяжким перебігом ($40,2 \pm 5,49$ та $39,7 \pm 3,16$ пг/мл відповідно), а у хворих на ранню БА із ожирінням та тяжким перебігом в 1,9 рази перевищував аналогічний показник у хворих на пізню БА із ожирінням і тяжким перебігом. Уміст $\text{TGF-}\beta_1$ у хворих на неконтрольовану ранню ($72,7 \pm 4,09$ пг/мл) БА був в 1,7 разу вищим порівняно із таким у хворих на пізню ($41,9 \pm 2,51$ пг/мл). Рівні $\text{TGF-}\beta_1$ у хворих на ранню БА із ожирінням із повним ($72,3 \pm 8,79$), частковим ($65,7 \pm 5,65$) і відсутнім ($72,7 \pm 4,09$) контролем були вірогідно вищі за такі у хворих на пізню БА із ожирінням ($47,2 \pm 9,09$; $37,5 \pm 2,52$; $41,9 \pm 2,51$, відповідно) (всі $p < 0,05$).

Відсутня відмінність за рівнем $\text{TGF-}\beta_1$ у хворих на пізню БА із ожирінням залежно від тяжкості перебігу ($p = 0,71$), у пацієнтів із ранньою та пізньою БА із ожирінням залежно від рівня контролю.

9. Зниження вмісту вітаміну D у сироватці крові хворих на БА відбувається при наявності ожиріння порівняно із НМТ і ЗМТ ($25,1 \pm 0,83$ нг/мл проти $35,1 \pm 1,25$ нг/мл і $35,9 \pm 0,96$ нг/мл; $p < 0,05$), збільшенні тривалості захворювання, тяжкості перебігу та ступеня втрати контролю симптомів.

10. Комплексне лікування хворих на ранню БА із ожирінням із додаванням до базисної терапії вітаміну D або аторвастатину сприяє зниженню вмісту ММП-1 на 10,3 % та 20,4% відповідно, ММП-9 – на 4,3 % та 8,2% відповідно, ТІМП-1 – на 7,4 % та 11,4% відповідно ($p < 0,05$). Рівень $\text{TGF-}\beta_1$ знижується на 50,8 % на фоні додаткового призначення вітаміну D ($p < 0,05$) без достовірних змін показника під дією аторвастатину ($p = 0,551$). Залучення вітаміну D сприяє більш вираженому зниженню вмісту $\text{TGF-}\beta_1$ порівняно із включенням аторвастатину ($p = 0,001$) та базисною терапією ($p = 0,001$), що супроводжується вірогідно вищим рівнем контролю ($0,68$ ($0,3$ – $1,4$) та ОФВ₁ ($67,8$ ($55,0$ – $78,0$) % порівняно із ІБ ($1,04$ ($0,4$ – $1,4$); $61,2$ ($46,0$ – $82,0$) %) та ІВ ($1,19$ ($0,2$ – $3,2$); $58,1$ ($44,0$ – $75,0$) %) підгрупами.

11. У хворих на пізню БА із ожирінням застосування базисної терапії призводить до зниження ММП-1, ММП-9, ТІМП-1 та $\text{TGF-}\beta_1$ на 8,2 %, 1 %, 4,5 % та 0,7 %, відповідно, залучення вітаміну D – на 1,5 %, 5,4 %, 1,5 % та 19,5 % відповідно, а аторвастатину – на 58,5 %, 63,6 %, 40,5 % та 8,2 % відповідно.

Продемонстровано вищий рівень контролю та ОФВ₁ при залученні аторвастатину (0,83 (0,2–1,5)); (68,7 (56,0–78,0) %) порівняно із базисною терапією (1,95 (1,0–2,7), $p=0,001$; 59,9 (41,0–83,0) %) та її поєднанням з вітаміном D (1,54 (0,45–3,0), $p=0,001$; 59,7 (47,0–72,0) %), що свідчить про його вищу клінічну ефективність у хворих на пізню БА із ожирінням.

Практичні рекомендації

1. Концепцію клінічного поліморфізму фенотипу БА з ожирінням доповнено тим, що гетерогенність залежно від віку дебюту полягає в анамнестичних, клінічних, функціональних, генетичних та лабораторних відмінностях, що визначають субфенотипи ранньої та пізньої БА. Окрім спільних і відмінних рис описаних раніше, слід враховувати ще те, що відсутні відмінності за частотою таких причин загострення, як метеочутливість та стресові чинники; задишки, втомлюваності та порушень сну; тяжкістю перебігу, рівнем контролю, показниками ОФВ₁, ФЖЄЛ, індексом Тіффно, частотою пневмоній в анамнезі.

2. Доцільно враховувати клінічні відмінності даних фенотипів. Рання БА із ожирінням характеризується вищою частотою денних симптомів; загострень, зумовлених цвітінням рослин; застосування системних ГК, а пізньої – частішим впливом професійних чинників, холодної пори року, ГРВІ, ФН та поєднання даних тригерів у якості причин загострення; вищою частотою кашлю, у тому числі, – з виділенням мокротиння; нижчою зворотністю бронхіальної обструкції та ЯЖ.

3. Генетична неоднорідність БА із ожирінням залежно від віку дебюту частково пояснена результатами визначення Arg16Gly і Gln27Glu поліморфних варіантів гена β_2 -AP та ER22/23EK, Tth111I – гена ГР. Для прогнозування виникнення ранньої БА із ожирінням доцільно проводити генетичний скринінг на Arg16Gly поліморфізм гена β_2 -AP, який асоційований із зростанням в 2,75 рази ризику її виникнення в рецесивній моделі успадкування. ER22/23EK поліморфізм гена ГР в наддомінантній моделі має протективну роль щодо ризику виникнення ранньої БА із ожирінням та її тяжкого перебігу; Gln27Glu поліморфізм гена β_2 -AP і Tth111I поліморфізм гена ГР не пов'язані із ризиком ранньої БА із ожирінням.

Протективну роль щодо ризику розвитку пізньої БА, асоційованої із ожирінням, має Arg16Gly поліморфізм гена β_2 -AP в рецесивній моделі; ER22/23EK поліморфізм гена ГР – в адитивній моделі успадкування. Генетичними маркерами ризику розвитку пізньої БА із ожирінням та її тяжкого перебігу є Tth111I поліморфізм гена ГР в рецесивній моделі успадкування та Gln27Glu поліморфізм гена β_2 -AP в домінантній моделі, а тяжкого перебігу – в адитивній моделі успадкування. Це доводить доцільність використання даних генетичних маркерів для прогнозування виникнення БА та розробки комплексу профілактичних заходів з попередження впливу тригерних факторів на реалізацію фенотипу пізньої БА-ожиріння.

4. Ендотипічні лабораторні ознаки фенотипу БА-ожиріння із раннім дебютом визначені вірогідно вищим вмістом TGF- β_1 порівняно із таким у хворих

на пізню, а пізньої – вищим вмістом таких маркерів ремоделювання, як ММП-1, ММП-9 та ТІМП-1 порівняно із аналогічними у хворих на ранню БА із ожирінням.

5. З'ясування лабораторних показників, що визначають відповідь на базисне лікування хворих обох фенотипів, дозволяє його модифікувати (персоніфікувати) з їх урахуванням. Обґрунтована доцільність додаткового включення в програму обстеження хворих на БА із ожирінням оцінювання рівнів ММП-1, ММП-9, ТІМП-1, TGF- β_1 та вітаміну D для своєчасного призначення лікувальних агентів, які здатні знижувати їх вміст і можуть доповнити обмежений вплив базисної терапії гальмуванням ремоделювання ДШ.

6. Доцільною є модифікація терапії хворих на БА із ожирінням залежно від віку дебюту, з урахуванням вмісту ММП-1, ММП-9, ТІМП-1, TGF- β_1 та вітаміну D з метою досягнення контролю симптомів шляхом додавання до базисної терапії вітаміну D і аторвастатину, що володіють протизапальною та антиремоделюючою здатностями, впливають на вміст маркерів ремоделювання, покращують ФЗД і контроль захворювання.

7. Доцільно додавати вітамін D у дозі 4000 Од до базисного лікування хворих на ранню БА із ожирінням, що обґрунтовано здатністю знижувати вміст TGF- β_1 , сприяти більш вагомому підвищенню рівня контролю та показників ФЗД порівняно із базисною терапією та її поєднанням з аторвастатином.

8. Для покращання ефективності лікування хворих на пізню БА із ожирінням доцільне включення аторвастатину у дозі 10 мг на добу до базисного лікування, що знижує вміст ММП-1, ММП-9, ТІМП-1, покращує рівень контролю та ФЗД.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Качковська ВВ, Ковчун АВ, Бондаркова АМ, Приступа ЛН. Трансформувальний фактор росту- β_1 у хворих на бронхіальну астму: патогенетичні, клінічні та терапевтичні аспекти (огляд літератури та власні результати дослідження). Астма та алергія. 2021;2:34-42. doi: 10.31655/2307-3373-2021-2-34-42. *(Здобувачем проведено літературний пошук, обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення статті).*

2. Качковська ВВ, Ковчун АВ, Фадєєва ГА, Приступа ЛН. Gln27Glu та Arg16Gln поліморфізми гена β_2 -адренергічного рецептора у хворих на бронхіальну астму і ожиріння. Астма та алергія. 2021;1:40-8. doi: 10.31655/2307-3373-2021-1-40-48. *(Здобувачем проведено літературний пошук, проаналізовано дані, підготовлено статтю до друку).*

3. Качковська ВВ. Матриксні металопротеїнази як маркери ремоделювання дихальних шляхів і потенційна терапевтична мішень у хворих на бронхіальну астму. East Ukr Med J [Інтернет]. 2021;9(2):174-88. Доступно на: <https://eumj.med.sumdu.edu.ua/index.php/journal/article/view/180> doi: 10.21272/eumj.2021;9(2):174-188.

4. Качковська ВВ. Контроль бронхіальної астми, асоційованої з ожирінням, залежно від віку дебюту та Arg16Gln поліморфізму гена β_2 -

адренорецептора. Український терапевтичний журнал [Інтернет]. 2021;3:28-34. Доступно на: <http://utj.com.ua/article/view/233183> doi: 10.30978/UTJ2021-3-28.

5. Kachkovska VV, Orlovskiy VF. Association between Arg16Gly Polymorphism in the β_2 -Adrenergic Receptor Gene and Obesity Risk in Patients with Bronchial Asthma. Open J Genet [Internet]. 2021;11(4):93-101. Available from: <https://www.scirp.org/journal/paperinformation?paperid=113374> doi: 10.4236/ojgen.2021.114009. *(Здобувачем проведено літературний пошук, обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено статтю до друку).*

6. Kachkovska VV, Kovchun AV, Moyseyenko IO, Dudchenko IO, Prystupa LN. Arg16Gly polymorphism in the β_2 -adrenoceptor gene in patients with bronchial asthma. Wiad Lek [Internet]. 2021;74(5):1200-3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34090290/> doi: 10.36740/WLek202105128. *(Здобувачем проведено літературний пошук, обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено статтю до друку).*

7. Kachkovska VV. Gln27Glu polymorphism in the β_2 -adrenergic receptor gene in patients with bronchial asthma. Zaporozhye Medical Journal [Internet]. 2022 Apr 4;24(2):159-62. Available from: <http://zmj.zsmu.edu.ua/article/view/239468> doi: 10.14739/2310-1210.2022.2.239468.

8. Kachkovska VV, Prystupa LN, Orlovskiy VF. Arg16Gly polymorphism in the β_2 -adrenoceptor gene in patients with bronchial asthma with regard to the age of onset. World Med Biol [Internet]. 2023;1(83):87-90. Available from: <https://womab.com.ua/en/smb-2023-01/9678> doi:10.26724/2079-8334-2023-1-83-87-90. *(Здобувачем проведено літературний пошук, обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено статтю до друку).*

9. Kachkovska V, Kovchun A, Kovchun V, Klisch I, Marchuk O, Dudchenko I, et al. ER22/23EK and TTH111I polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene in patients with bronchial asthma with regard to the age of onset. Georgian Med News [Internet]. 2023 Jan;1(334):94-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36864800/>. *(Здобувачем проведено літературний пошук, обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено статтю до друку).*

10. Качковська ВВ, Приступа ЛН, Орловський ВФ. Дослідження зв'язку фенотипу бронхіальна астма-ожиріння з ER22/23EK і TTH111I поліморфізмами гена глюкокортикоїдного рецептора. Астма та алергія. 2023; 3:25-31. doi: 10.31655/2307-3373-2023-3-25-31. *(Здобувачем проведено літературний пошук, обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення статті).*

11. Качковська ВВ. Клінічна характеристика хворих на бронхіальну астму, асоційовану із ожирінням, залежно від віку дебюту. Львівський клінічний вісник. 2023;3(43)-4(44):37-44. Доступно на: <https://lkv.biz/en/clinical-characteristics-of-patients-with-obesity-associated-with-bronchial-asthma-depending-on-the-age-of-onset/> doi:10.25040/lkv2023.03-04.037.

12. Качковська ВВ. Вміст вітаміну D у хворих на бронхіальну астму залежно від індексу маси тіла та віку дебюту захворювання. Астма та алергія. 2023;4:38-43. doi: 10.31655/2307-3373-2023-4-38-43.

13. Качковська ВВ, Приступа ЛН. Рівень контролю бронхіальної астми залежно від ER22/23EK і Tth111I поліморфізмів гена глюкокортикоїдного рецептора. 2024. Львівський клінічний вісник, 1(45):8-16. Available from: doi:10.25040/lkv2023.03-04.037. *(Здобувачем проведено літературний пошук, обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення статті).*

14. Качковська ВВ. Вміст трансформуючого фактора росту- β_1 у хворих на бронхіальну астму залежно від індексу маси тіла та віку дебюту. ЗКЕМ [Інтернет]. 2023 Груд 19;4:81-7. Доступно на: <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/zdobutky-eks-med/article/view/14302> doi: 10.11603/1811-2471.2023.v.i4.14302.

15. Kachkovska V. Analysis of the association of bronchial asthma clinical course with ER22/23EK and TTH111I polymorphic variants in the glucocorticoid receptor gene. Ukr Sci Med Youth J [Internet]. 2023 Dec 4;142(4):19-27. Available from: <https://mmj.nmuofficial.com/index.php/journal/article/view/103> doi: 10.32345/USMYJ.4(142).2023.19-27. *(Здобувачем проведено літературний пошук, обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення статті).*

16. Kachkovska V, Kovchun A, Dudchenko I, Prystupa L. Gln27Glu polymorphism in the β_2 -adrenoreceptor gene in patients with asthma with regard to the age of onset. East Ukr Med J [Internet]. 2023;11(4):390-7. Available from: <https://eumj.med.sumdu.edu.ua/index.php/journal/article/view/394> doi: 10.21272/eumj.2023;11(4):390-397. *(Здобувачем проведено літературний пошук, обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено статтю до друку).*

17. Kachkovska V. Association between Gln27Glu polymorphism in the β_2 adrenergic receptor gene and obesity risk in patients with early-onset and late-onset bronchial asthma. Georgian Med News [Internet]. 2023 Jul-Aug;7(340):254-8. Available from: https://www.geomednews.com/Articles/2023/7_8_2023/254-258.pdf

18. Kachkovska VV. ER22/23EK and TTH111I polymorphic variants in the glucocorticoid receptor gene in patients with bronchial asthma. Pol Merkur Lekarski [Internet]. 2023;51(4):398-402. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37756461/> doi: 10.36740/Merkur202304115.

19. Качковська ВВ, Орловський ВФ. Клініко-функціональна характеристика хворих на бронхіальну астму залежно від індексу маси тіла. Запорізький медичний журнал [Інтернет]. 2023 Груд 5;25(6):511-7. Доступно на: <http://zmj.zsmu.edu.ua/article/view/291214> doi: 10.14739/2310-1210.2023.6.291214. *(Здобувачем проведено літературний пошук, обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено статтю до друку).*

20. Качковська ВВ, Приступа ЛН. Вміст матричної металопротеїнази-1, -9 та тканинного інгібітора матричних металопротеїназ-1 у хворих на бронхіальну астму й ожиріння. Pathologia [Інтернет]. 2023 Груд 22;20(3):238-42.

Доступно на: <http://pat.zsmu.edu.ua/article/view/291212> doi: 10.14739/2310-1237.2023.3.291212. *(Здобувачем проведено літературний пошук, обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено статтю до друку).*

21. Качковська ВВ, Приступа ЛН. Порівняльна оцінка ефективності лікування хворих на бронхіальну астму із ожирінням залежно від віку дебюту. ЗКЕМ [Інтернет]. 2024 Бер 28;1:99-107. Available from: <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/zdobutky-eks-med/article/view/14531> doi: 0.11603/1811-2471.2024.v.i1.14531. *(Здобувачем проведено літературний пошук, обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення статті).*

22. Kachkovska V, Kovchun A, Dudchenko I, Prystupa L. Effectiveness of complex treatment of patients with early-onset and late-onset bronchial asthma associated with obesity. East Ukr Med J [Internet]. 2024 Mar 31;12(1):148-59. Available from: <https://eumj.med.sumdu.edu.ua/index.php/journal/article/view/479> doi: 10.21272/eumj.2024;12(1):148-159. *(Здобувачем проведено літературний пошук, обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення статті).*

23. Kachkovska V, Prystupa L. Clinical course of obesity-associated asthma depending on the Gln27Glu polymorphic variant of the β_2 -adrenoreceptor gene, taking into account the age of onset. Art Med [Internet]. 2024 Mar 28;1(29):62-5. Available from: <https://art-of-medicine.ifnmu.edu.ua/index.php/aom/article/view/1118> doi: 10.21802/artm.2024.1.29.62. *(Здобувачем проведено літературний пошук, обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено статтю до друку).*

24. Кмыта V, Bondarkova A, Prystupa L. Influence of ADR β_2 gene polymorphism on the level of bronchial obstruction and body mass index in patients with bronchial asthma. European Respiratory Journal [Internet]. 2016 Sep;48(60):PA1205. Available from: doi: 10.1183/13993003.congress-2016.PA1205. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення тез).*

25. Качковська ВВ, Приступа ЛН. Аналіз асоціації клінічного перебігу бронхіальної астми з Arg16Gly поліморфним варіантом гена β_2 -адренорецептора. У: 42 Наукові читання імені О.О. Богомольця. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю [Інтернет]; 2021 трав. 24; Київ. Київ: Національний медичний університет імені О.О. Богомольця; 2021. с. 24. Доступно на: <http://ir.library.nmu.com/handle/123456789/2337> *(Здобувачем проведено обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення тез).*

26. Качковська ВВ. Ризик розвитку ожиріння у хворих на ранню та пізню бронхіальну астму залежно від Gln27Glu поліморфізму гена β_2 -адренорецептора. In: Biomedical Perspectives IV. Abstract book of International Medical Conference of Students, Postgraduates, and Young Scientists [Internet]; 2024 Apr 24-25; Sumy. Sumy: Sumy State University; 2021. p. 54. Available from:

<https://med.sumdu.edu.ua/wp-content/uploads/2024/05/Biomedical-Perspectives-IV-Abstract-book-2024.pdf>

27. Качковська ВВ, Самодай ВО. ER22/23ЕК і Tth111I поліморфізми гена глюкокортикоїдного рецептора у хворих на бронхіальну астму. У: Алексєєв ОГ, редактор. Тези за матеріалами XVI Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини»; 24-25 лист. 2022 [Інтернет]; Запоріжжя. Запоріжжя: ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»; 2022. с. 68-9. Доступно на: <http://ir.nuozu.edu.ua:8080/bitstream/lib/4517/1/%D0%97%D0%B1%D1%96%D1%80%D0%BA%D0%B0%20%D1%82%D0%B5%D0%B7%D1%96%D0%B2%202022.pdf> (Здобувачем проведено обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення тез).

28. Качковська ВВ. Частота Arg16Gly поліморфізму гена β_2 -адренорецептора у хворих на бронхіальну астму. У: Фадєєнко ГД, редактор. Щорічні терапевтичні читання. Неінфекційні захворювання: профілактика та зміцнення здоров'я в Україні. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю; 22-23 квіт. 2021 [Інтернет]; Харків. Харків: ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України»; 2021. С. 63. Доступно на: https://therapy.org.ua/files/tezu_22_04_2021.pdf

29. Качковська ВВ, Левковський ВВ. Зв'язок Gln27Glu поліморфізму гена β_2 -адренорецептора із ризиком розвитку ожиріння у хворих на бронхіальну астму. У: Алексєєв ОГ, редактор. Тези за матеріалами XVI Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини»; 24-25 лист. 2022. [Інтернет]; Запоріжжя. Запоріжжя: ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»; 2022. с. 69-70. Доступно на: <http://ir.nuozu.edu.ua:8080/bitstream/lib/4517/1/%D0%97%D0%B1%D1%96%D1%80%D0%BA%D0%B0%20%D1%82%D0%B5%D0%B7%D1%96%D0%B2%202022.pdf> (Здобувачем проведено обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення тез).

30. Bondarkova A, Kachkovska V, Kovchun A, Prystupa L. The course of COVID-19 in patients with asthma depends on Gln27Glu ADR β_2 gene polymorphism. Eur Respir J [Internet]. 2022;60(suppl 66):1143. Available from: <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2022.1143> (Здобувачем проведено обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення тез).

31. Kachkovska V. The risk of asthma developing depending on Arg16Gly β_2 -adrenoceptor gene polymorphism in the Ukrainian population. Poster session presented at: EAACI Hybrid Congress 2022 [Internet]; 2022 Jul. 1-3; Prague, Czech Republic. Available from: <https://services.y-congress.com/congress/players-proto/cyim.congress.meta.player/standalone.html?mGuid=0af8c9e6-3731-4614-9e43-7efc540f042c>

32. Kachkovska V, Kovchun A, Prystupa L. ER22/23ЕК and Tth111I polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene among asthma patients~with regard

to the age of onset. Eur Respir J [Internet]. 2022;60(suppl 66):692. Available from: <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2022.692>

33. Kachkovska V, Kovchun A, Prystupa L. The link between the Gln27Glu polymorphism of the β_2 -adrenoceptor gene and the severity of the asthma course. Eur Respir J [Internet]. 2023;62(suppl 67): PA2317. Available from: <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2023.PA2317> *(Здобувачем проведено обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення тез).*

34. Kachkovska V. The control of asthma in association with body mass index and the age of asthma onset. Eur Respir J [Internet]. 2023;62(suppl 67): PA3654. Available from: <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2023.PA3654>

35. Kovchun A, Kachkovska V, Prystupa L. The role of Gln27Glu polymorphism of the β_2 -adrenoreceptor gene in asthma development. Eur Respir J [Internet]. 2023;62(suppl 67):PA4411. Available from: <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2023.PA4411> *(Здобувачем проведено обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення тез).*

36. Качковська ВВ. Зв'язок Gln27Glu поліморфізму гена β_2 -адренорецептора з контролем бронхіальної астми. In: Solving Scientific Problems. XIV International scientific and practical conference [Internet]; 2024 Mar 13-15; Copenhagen, Denmark. Copenhagen, Denmark: International Scientific Unity; 2024. p. 87-8. Available from: <https://isu-conference.com/arkhiv/solving-scientific-problems-using-innovative-concepts/>

37. Качковська ВВ. Контроль бронхіальної астми залежно від ARG16GLY поліморфізму гена β_2 -адренорецептора. In: Quality management in education and industry: experience, problems and prospects. Abstracts of XI International Scientific and Practical Conference [Internet]; 2024 Mar 18-20; Florence, Italy. Florence, Italy: European Conference. p. 174. Available from: <https://eu-conf.com/events/quality-management-in-education-and-industry-experience-problems-and-prospects/>

38. Качковська ВВ. Контроль ранньої та пізньої бронхіальної астми залежно від Arg16Gly поліморфізму гена β_2 -адренорецептора. In: Global achievements and current trends in the development of science. Abstracts of X International Scientific and Practical Conference [Internet]; 2024 Mar 11-13; Sofia, Bulgaria. Sofia, Bulgaria: European Conference; 2024. p. 135-6. Available from: <https://eu-conf.com/en/events/global-achievements-and-current-trends-in-the-development-of-science/>

39. Качковська ВВ. Arg16Gly поліморфізму гена β_2 -адренорецептора та контроль бронхіальної астми. In: Problems and prospects of modern science and education. Proceedings of the X International Scientific and Practical Conference [Internet]; 2024 Mar 12-15; Stockholm, Sweden. Stockholm, Sweden: International Science Group; 2024. p. 177-8. Available from: <https://isg-konf.com/uk/problems-and-prospects-of-modern-science-and-education/> (

40. Власенко Ю, Ковчун А, Приступа Л, Дудченко І, Ковчун В, Качковська В. Рівень матриксної металопротеїнази-1, -9 і тканинного інгібітора

матриксних металопротеїназ-1 у пацієнтів з астмою та ожирінням. In: Biomedical Perspectives IV. Abstract book of International Medical Conference of Students, Postgraduates, and Young Scientists [Internet]; 2024 Apr 24-25; Sumy. Sumy: Sumy State University. p. 39. Available from: <https://med.sumdu.edu.ua/wp-content/uploads/2024/05/Biomedical-Perspectives-IV-Abstract-book-2024.pdf>

(Здобувачем проведено обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення тез).

41. Захарова МВ, Щербина ЮО, Качковська ВВ, Ковчун АВ, Дудченко ІО, Дудченко ЄС. Рівень трансформуючого фактора росту- β_1 залежно від індексу маси тіла та віку дебюту бронхіальної астми. In: Biomedical Perspectives IV. Abstract book of International Medical Conference of Students, Postgraduates, and Young Scientists [Internet]; 2024 Apr 24-25; Sumy. Sumy: Sumy State University; 2021. p. 49. Available from: <https://med.sumdu.edu.ua/wp-content/uploads/2024/05/Biomedical-Perspectives-IV-Abstract-book-2024.pdf>

(Здобувачем проведено обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення тез).

42. Кривогуз А, Ковчун А, Дудченко І, Приступа Л, Качковська В. Асоціація рівнів вітаміну D із перебігом бронхіальної астми. In: Biomedical Perspectives IV. Abstract book of International Medical Conference of Students, Postgraduates, and Young Scientists [Internet]; 2024 Apr 24-25; Sumy. Sumy: Sumy State University; 2021. p. 60. Available from: <https://med.sumdu.edu.ua/wp-content/uploads/2024/05/Biomedical-Perspectives-IV-Abstract-book-2024.pdf>

(Здобувачем проведено обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення тез).

43. Качковська ВВ, Приступа ЛН, Ковчун АВ, Дудченко ІО, автори; Сумський державний університет, власник майнових прав. Вміст вітаміну D у крові залежно від тяжкості перебігу бронхіальної астми та віку дебюту. Свідоцтво України про реєстрацію авторського права на твір № 126229. 2024 Трав 7. *(Здобувачем проведено аналіз наукової і патентної літератури, розроблено ідею способу, обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення подачі для реєстрації авторського права).*

44. Качковська ВВ, Приступа ЛН, Ковчун АВ, Дудченко ІО, автори; Сумський державний університет, власник майнових прав. Вміст трансформуючого фактора росту- β_1 у хворих на бронхіальну астму залежно від тривалості перебігу та віку. Свідоцтво України про реєстрацію авторського права на твір № 126230. 2024 Трав 7. *(Здобувачем проведено аналіз наукової і патентної літератури, розроблено ідею способу, обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення подачі для реєстрації авторського права).*

АНОТАЦІЯ

Качковська В.В. Удосконалення тактики лікування хворих на бронхіальну астму із ожирінням залежно від віку дебюту. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – «Внутрішні хвороби». – Державний заклад «Полтавський державний медичний університет» МОЗ України», м. Полтава, 2025.

Дисертаційна робота присвячена пошуку шляхів вирішення актуальної проблеми внутрішньої медицини щодо визначення фенотипових особливостей коморбідності бронхіальної астми (БА)-ожиріння залежно від віку дебюту на підставі вивчення клініко-анамнестичних даних, маркерів ремоделювання, генетичних чинників, що допоможе у прогнозуванні виникнення цієї коморбідності та персоніфікації тактики лікування пацієнтів із фенотипами ранньої та пізньої БА із ожирінням шляхом доповнення базисного лікування аторвастатином і вітаміном D для посилення обмеженого впливу базисної терапії на сповільнення ремоделювання дихальних шляхів. Доведена ефективність диференційованого призначення базисної терапії у поєднанні із аторвастатином у хворих на пізню БА із ожирінням та залучення вітаміну D при ранній БА, що підтверджено зниженням вмісту маркерів ремоделювання, підвищенням контролю та показників функції зовнішнього дихання.

Ключові слова: бронхіальна астма, ожиріння, дебют, генетичні чинники, матриксні металопротеїнази, трансформуючий фактор росту- β_1 , вітамін D, аторвастатин.

SUMMARY

Kachkovska V.V. Improvement of treatment strategies for bronchial asthma in obese patients depends on the age of onset. – Manuscript.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Medical Sciences in the specialty 14.01.02 – "Internal diseases". – State institution "Poltava State Medical University", Ministry of Health of Ukraine, Poltava, 2025.

The dissertation is focused on finding solutions to the current issue in internal medicine related to identifying the clinical, genetic, and laboratory characteristics of bronchial asthma (BA) in individuals with obesity, considering the age of onset. It aims to improve the approach to treating patients with early and late asthma and obesity by studying airway remodeling (AR) features and introducing atorvastatin and vitamin D as supplements to enhance the limited effectiveness of the basic therapy in slowing down the condition.

The unique clinical presentation of BA with obesity varies based on the age of onset. Early onset BA is characterized by more frequent morning symptoms, exacerbations triggered by factors such as plant allergies and frequent use of systemic glucocorticoids (3 or more times a year). On the other hand, late onset is associated with increased exposure to professional triggers, colder weather, respiratory infections, and physical exertion. Exacerbations in late onset asthma are often caused by a combination of triggers, leading to cough, less reversible bronchial obstruction, and reduced quality of life.

There is a new approach that suggests the potential to predict the development of BA based on the age of onset by assessing specific genetic variations, including polymorphic variants Arg16Gly and Gln27Glu of the β_2 -AP gene, and ER22/23EK,

Tth111I of the GR gene. Research has shown that the Arg16Gly polymorphism, in a recessive model associated with an increased risk of early-onset BA with obesity (OR 2.75 (95 % CI (1.4–5.5); $p=0.001$); similarly, the Tth111I polymorphism within recessive model increased risk of the late-onset BA with obesity (OR 3.96 (95 % CI (1.59–11.28), $p=0.01$), and its severe course (OR 5.05 (95 % CI (1.94–14.87); $p=0.001$), as well as the Gln27Glu polymorphism in the dominant model (OR 1.95 (95 % CI 1.08–3.55); $p=0.03$), while BA severe course was associated with an additive model of inheritance (OR 1.66 (95 % CI (1.03–2.72); $p=0.04$).

The Arg16Gly polymorphism of the β_2 -AR gene has been shown to have a protective role in the development of late BA in individuals with obesity when considering a recessive model of inheritance (OR 0.3 (0.09–0.8); $p=0.02$). Additionally, the ER22/23EK polymorphism of the GR gene is associated with a reduced risk of early onset BA in individuals with obesity in a superdominant model (OR 0.3 (95 % CI (0.1–0.83); $p=0.03$), and in an additive model, it is related to a decreased risk of developing BA later in life with obesity (OR 0.39 (95 % CI (0.15–0.9); $p=0.04$). These findings suggest that these genetic markers may be useful for predicting the occurrence of BA with obesity based on the age of onset.

The laboratory indicators of the early-onset BA-obesity phenotype showed a higher level of TGF- β_1 (70.3 ± 3.09 pg/ml) compared to those in patients with late-onset BA (40.6 ± 1.78 pg/ml). Additionally, late-onset BA with obesity exhibited a higher level of MMP-1 (196.6 ± 9.62 ng/ml; $p=0.001$), MMP-9 (289.8 ± 16.23 ng/ml; $p=0.001$), and TIMP-1 (187.5 ± 11.34 ng/ml; $p=0.008$) compared to early-onset cases (129.4 ± 7.86 ; 177.3 ± 9.19 ; 142.4 ± 12.22 ng/ml, respectively). A moderate negative correlation was observed between the levels of vitamin D and TGF- β_1 in early ($r=-0.523$; $p=0.001$) and late ($r=-0.379$; $p=0.001$) BA with obesity. It is advisable to include an assessment of MMP-1, MMP-9, TIMP-1, TGF- β_1 , and vitamin D in the examination of BA patients with obesity to personalize the addition of atorvastatin and/or vitamin D. These medications can differentially reduce their levels and supplement the limited effect of basic therapy in inhibiting airway remodeling.

Research has shown that it's feasible to include vitamin D in the treatment plan for patients with early onset bronchial asthma and obesity. This is supported by the evidence of vitamin D insufficiency/deficiency, its ability to reduce the levels of TGF- β_1 , and its contribution to a significant improvement in the control level (0.68 (0.3–1.4) and FEV₁ (67.8 (55.0–78.0) %) when compared to the basic treatment (1.19 (0.2–3.2); 58.1 (44.0–75.0) %) and its combination with atorvastatin (1.04 (0.4–1.4); 61.2 (46.0–82.0) %). This confirms the greater clinical effectiveness of vitamin D supplementation in BA early-onset patients with obesity.

It has been argued that supplementing the basic therapy with atorvastatin in patients with late onset BA and obesity is more effective. This is due to a significant decrease in the content of MMP-1, MMP-9, and TIMP-1 (by 58.5 %, 63.6 %, and 40.5 % respectively), compared to the use of vitamin D (MMP-1 – by 1.5 %, MMP-9 – by 5.4 %, TIMP-1 – by 1.5 %) and standard therapy alone (by 8.2 %, 1 %, 4.5 %, and 0.7 % respectively). The study confirmed that atorvastatin resulted in better control and higher FEV1 levels (0.83 (0.2–1.5) points; 68.7 (56.0–78.0) %) compared to standard care (1.95 (1.0–2.7) points, $p=0.001$; 59.9 (41.0–83.0) %) and its combination with

vitamin D (1.54 (0.4–3.0) points, $p=0.001$; 59.7 (47.0–72.0) %). The study suggests that atorvastatin may be particularly beneficial for a specific subgroup of patients – those with late BA and obesity who are sensitive to statins.

The research has provided clinical and pathogenetic support for the importance of personalized therapy for patients with BA and obesity, depending on the age of onset. This is based on a study of the effects of standard therapy in combination with vitamin D and atorvastatin on the levels of remodeling markers, lung function, and disease control. As a result, the dissertation goals were achieved, and all assigned tasks were fulfilled.

Key words: bronchial asthma, obesity, onset, genetic factors, matrix metalloproteinases, transforming growth factor- β_1 , vitamin D, atorvastatin.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- БА – бронхіальна астма
- ВШ – відношення шансів
- ГК – глюкокортикоїди
- ГР – глюкокортикоїдні рецептори
- ГРВІ – гострі респіраторні вірусні інфекції
- ДІ – довірчий інтервал
- ДШ – дихальні шляхи
- ЗМТ – зайва маса тіла
- ІМТ – індекс маси тіла
- ММП – матриксна металопротеїназа
- НМТ – нормальна маса тіла
- ОФВ₁ – об'єм форсованого видиху за 1-шу секунду
- ТІМП – тканинний інгібітор матриксних протеїназ
- ФЖЄЛ – форсована життєва ємність легень
- ФЗД – функція зовнішнього дихання
- ФН – фізичні навантаження
- ЯЖ – якість життя
- GINA – Global Initiative for Asthma
- TGF- β_1 – transforming growth factor- β_1 (трансформуючий фактор росту- β_1)
- β_2 -АР – β_2 -адренорецептор
- χ^2 – хі-квадрат Пірсона

Підписано до друку 06.12.2024

Формат 60х90/16. Ум. друк. арк. 2,6. Обл.-вид.арк.1,9. Тираж 100 пр. Зам. № 11.

Видавець і виготовлювач Сумський державний університет,

вул. Харківська, 116 м. Суми, 40007

Свідоцтво про внесення суб'єкта господарювання до державного реєстру

видавців, виготовлювачів і розповсюджувачів видавничої продукції

ДК № 8193 від 15.10.2024