

Модель прогнозування перебігу хронічного обструктивного захворювання легень у пацієнтів із супутньою ішемічною хворобою серця

О. Є. Гріднев, І. В. Антонова

ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) залишається однією з гострих проблем охорони здоров'я на глобальному рівні. На сьогодні ХОЗЛ посідає третє місце через смертність у світі, причому 24% пацієнтів помирають протягом 5 років після встановлення діагнозу.

Мета дослідження: покращити діагностику, підвищити ефективність прогнозування перебігу хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) у пацієнтів із супутньою ішемічною хворобою серця (ІХС) шляхом розробки нової моделі оцінювання прогнозу перебігу ХОЗЛ у пацієнтів із супутньою ІХС.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 133 пацієнти ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України». Серед них було 102 чоловіків (76,70%) та 31 жінка (23,30%) із встановленим діагнозом ХОЗЛ і супутньою ІХС. Для діагностики ХОЗЛ використовували критерії GOLD (The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2020), а ступінь тяжкості оцінювали за шкалами САТ та mMRC. Генетичні дослідження виконували для визначення поліморфізмів гена *EPHX1* (*Tyr113His*). Статистична обробка даних включала багатофакторний аналіз із використанням моделі логістичної регресії за критичного рівня $p = 0,05$.

Результати. Згідно з результатами досліджень відзначено, що перебіг із частими загостреннями ХОЗЛ у пацієнтів з ІХС достовірно асоціюється із тривалістю захворювання ХОЗЛ (відношення шансів (ВШ) = 1,120, $p = 0,035$), наявністю в анамнезі гострих порушень мозкового кровообігу (ВШ = 21,729, $p = 0,032$), а також поліморфізмами гена *EPHX1* (ТС: ВШ = 2,220, $p = 0,048$; СС: ВШ = 9,038, $p = 0,001$). Установлено, що вищий рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності у крові асоціюється зі збільшенням ризику загострень (ВШ = 4,992, $p = 0,023$). Розроблена модель прогнозування продемонструвала високу прогностичну точність (AUC = 0,756; 95,0% довірчий інтервал [0,671–0,842], $p < 0,001$), чутливість – 74,1%, специфічність – 67,6% (AUC – Area Under the Curve).

Висновки. Виявлено значущі клінічні, функціональні та генетичні предиктори частих загострень ХОЗЛ у пацієнтів із супутньою ІХС. Розроблена прогностична модель може бути використана для ідентифікації груп ризику та індивідуалізації підходів до лікування. Отримані результати наголошують на важливості генетичних досліджень у пацієнтів із ХОЗЛ і ІХС, а також на необхідності подальших досліджень для підтвердження ефективності запропонованої моделі.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, ішемічна хвороба серця, прогноз, генетика, *EPHX1*, rs1051740.

A model for predicting the course of chronic obstructive pulmonary disease in patients with concomitant ischemic heart disease

O. Ye. Gridnyev, I. V. Antonova

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) remains one of the most current health issues worldwide. Today, COPD is the third leading cause of death in the world, with 24% of patients dying within 5 years of diagnosis.

The objective: to improve the diagnosis, increase the effectiveness of predicting the course of COPD in patients with concomitant coronary heart disease (CHD) by developing a new model for assessing the prognosis of COPD in patients with concomitant CHD.

Materials and methods. The study included 133 patients of the GI "L. T. Malaya Therapy National Institute of NAMS of Ukraine". Among the participants, there were 102 men (76.70%), and 31 women (23.30%). All of them were diagnosed COPD and concomitant CHD. The GOLD criteria (The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2020) were used to diagnose COPD, and the severity was assessed by the CAT and mMRC scales. Genetic studies were conducted to identify polymorphisms in the *EPHX1* gene (*Tyr113His*). Statistical data analysis included multifactorial modeling using logistic regression with the critical p-level 0.05.

Results. According to the results of the study, it was found that the COPD course with frequent exacerbations in patients with CHD is significantly associated with the duration of COPD (odds ratio (OR) = 1.120, $p = 0.035$), the presence of a history of acute cerebrovascular accident (OR = 21.729, $p = 0.032$), as well as polymorphisms of the *EPHX1* gene (TC: OR = 2.220, $p = 0.048$; CC: OR = 9.038, $p = 0.001$). Higher levels of high-density lipoprotein cholesterol in the blood were associated with an increased risk of exacerbations (OR = 4.992, $p = 0.023$). The developed prediction model demonstrated high prognostic accuracy (AUC = 0.756; 95.0% confidence interval [0.671–0.842], $p = 0.001$), sensitivity – 74.1%, specificity – 67.6% (AUC – Area Under the Curve).

Conclusions. Significant clinical, functional, and genetic predictors of frequent exacerbations of COPD in patients with concomitant CHD were identified. The developed prognostic model can be used to identify risk groups and individualize treatment approaches. The obtained results emphasize the importance of genetic studies in patients with COPD and CHD, as well as the need for further research to confirm the effectiveness of the proposed model.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, coronary heart disease, prognosis, genetics, *EPHX1*, rs1051740.

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) залишається однією з гострих проблем охорони здоров'я на глобальному рівні. На сьогодні ХОЗЛ зайняло вже третє місце через смертність у світі, причому 24% пацієнтів помирають протягом 5 років після встановлення діагнозу [1].

За епідеміологічними даними частота розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) у разі ХОЗЛ коливається та часом досягає 60% [2], що може бути пов'язано з наявністю спільних факторів ризику, як-от куріння, літній вік, малорухливий спосіб життя. Метааналіз обсерваційних досліджень підтверджує дворазове збільшення ймовірності наявності будь-якого серцево-судинного захворювання в осіб із ХОЗЛ порівняно з пацієнтами без нього (відношення шансів (ВШ) = 2,46; 95% довірчий інтервал (ДІ) [2,02–3,00]), натомість як ВШ за ІХС коливається у діапазоні [2–5] [3]. Часто відбувається взаємообтяження патологічних процесів, притаманних ХОЗЛ і ІХС, що сприяє збільшенню ризиків розвитку негативних наслідків, підвищенню частки пацієнтів, які потребують госпіталізації, та зростання ймовірності смерті [4, 5]. Механізм взаємовпливу до кінця не вивчений, але системне запалення [6–8], окиснювальний стрес [7, 9, 10], гіпоксемія та гіпоксія [11, 12] є основними передбачуваними факторами його розвитку, з яких системне запалення підтримується найбільшою кількістю доказів [6, 7, 10, 13–16].

Провідним фактором ризику розвитку ХОЗЛ є куріння тютюну, до складу диму якого входять газоподібні компоненти та тверді частки [17–23]. Однак лише у близько чверті хронічних курців розвивається клінічна картина захворювання [24–26].

Очевидно, ХОЗЛ є результатом складних взаємодій між екологічними та генетичними факторами. Генетична схильність до важкого або легкого перебігу ХОЗЛ може залежати від поліморфізмів генів, які відповідають за активність ферментів, що забезпечують дезінтоксикаційну функцію. Одним із таких ферментів є мікросомальна епоксидгідролаза (*EPHX1*) [27].

Загострення ХОЗЛ має безпосереднє віддзеркалення у показниках захворюваності та спричиняє величезні витрати на охорону здоров'я. Навіть після завершення загострення респіраторні, фізичні, соціальні та емоційні порушення можуть зберігатися протягом тривалого часу. У пацієнтів із частими загостреннями відзначається швидко зростаюче порушення функції легень і зниження фізичної працездатності, що призводить до інвалідизації [28].

Вчені з Міннесоти (Ken M. Kunisaki et al., 2018) шляхом вторинного когортного аналізу даних дослідження SUMMIT (Study to Understand Mortality and Morbidity), в якому брало участь близько 16 тис. людей, встановили взаємозв'язок загострення ХОЗЛ, особливо упродовж перших 30 днів після загострення, і серцево-судинних катастроф, як-от інфаркт міокарда, інсульт, гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) та напади нестабільної стенокардії [29].

Механізми, завдяки яким коморбідне ХОЗЛ підвищує ризики розвитку серцево-судинної патології, досі не вивчено. Можна припускати, що висока концентрація біомаркерів системного запалення, які виявляються в пацієнтів із ХОЗЛ, а при загостреннях ви-

растають до вищих концентрацій та повертаються до початкового рівня досить повільно, впливають на перебіг серцево-судинних захворювань, у тому числі й ІХС [30].

Враховуючи, що провідними причинами смерті у світі є ІХС, COVID-19, інсульт та ХОЗЛ (Всесвітня організація охорони здоров'я, 2024 [31]), пацієнти та медики мають проявляти більше пильності щодо ранніх прогнозів перебігу ХОЗЛ і його загострень, особливо у групі пацієнтів із поєднаною патологією ХОЗЛ та ІХС.

З огляду на вищезазначене, нагальною є потреба у створенні інструментів, які дозволять ефективно прогнозувати перебіг ХОЗЛ у пацієнтів із супутньою ІХС. Це дасть змогу виявляти групи ризику, своєчасно коригувати терапію, знижувати частоту загострень і госпіталізацій, а також покращувати якість життя таких пацієнтів. Інноваційний підхід до розробки математичних моделей прогнозування, який ґрунтується на аналізі патофізіологічних механізмів, біомаркерів системного запалення та клінічних показників, забезпечить новий рівень персоналізованої медицини в цій сфері.

Мета дослідження: покращити діагностику, підвищити ефективність прогнозування перебігу ХОЗЛ у пацієнтів із супутньою ІХС шляхом розробки нової моделі оцінювання прогнозу перебігу ХОЗЛ у пацієнтів із супутньою ІХС.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні взяли участь 133 пацієнти ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України», які страждають на ХОЗЛ із супутньою ІХС, серед них була 31 (23,30%) жінка та 102 (76,70%) чоловіки.

Діагноз ХОЗЛ встановлювали згідно з рекомендаціями глобальної ініціативи для хронічного обструктивного захворювання легень (The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD, 2020). Пацієнтів відносили до груп А, В, С або D на основі оцінювання об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) (GOLD I – пацієнти з ОФВ₁ ≥ 80% від належного; GOLD II – 50–80% від належного; GOLD III – 30–50% від належного; GOLD IV – ≤ 30% від належного), для оцінювання задишки та симптомів використовували модифіковану шкалу Modified Medical Research Council Dyspnea Scale (mMRC) (значення показника mMRC 0–1 відповідає групам А і С, mMRC ≥ 2 – групам В та D), тест для оцінювання ХОЗЛ (COPD Assessment Test – CAT) (CAT < 10 – групи А і С, CAT ≥ 10 – групи В та D), а також визначали частоту загострень або госпіталізацій.

Часті загострення визначалися як два або більше епізодів посилення симптомів ХОЗЛ протягом календарного року. Кожен епізод має бути відокремлений періодом понад 4 тиж. після завершення лікування попереднього загострення або 6 тиж. від початку попереднього, якщо лікування не проводилося (GOLD, 2020).

Критеріями діагностики ІХС були інфаркт міокарда в анамнезі, позитивні результати навантажувальних тестів і наявність атеросклеротичного ураження коронарних артерій, що спостерігалось під час ангіографії. Також серед критеріїв включення була відсутність серцевої недостатності вище II ступеня за класифікацією NYHA (New York Heart Association Functional Classification).

Враховували також супутні гіпертонічну хворобу, цукровий діабет, хронічну хворобу нирок, визначали індекс маси тіла.

Усіх пацієнтів із ХОЗЛ і супутнім ІХС було розподілено на дві групи: в першу увійшли особи з нечастими, а в другу – з частими загостреннями ХОЗЛ.

Для молекулярно-генетичних досліджень кров відбирали з ліктьової вени, використовуючи мінімальну перетяжку джгуттом, у вакуутайнерах VACUTEST із КЗ EDTA. Забір проводили вранці натщесерце. Поліморфізм *Tyr113His* гена *ERHX1* (rs1051740) визначали після екстракції та очищення дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) з цільної крові за допомогою набору реагентів «ДНК-сорб-В» (AmpliSens) відповідно до інструкції виробника. Отриману ДНК зберігали за температури -20°C не більше 3 міс. до проведення ампліфікації. Ампліфікацію та генотипування виконували з використанням набору реагентів виробництва «Синтол» згідно з інструкцією. Генотипування поліморфізму *Tyr113His* гена *ERHX1* здійснювали за допомогою програмного забезпечення системи детекції продуктів полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі CFX96 Touch (Bio-Rad, США), використовуючи аналіз порогового циклу (розділ Quantification) або дискримінацію алелей (розділ Allelic discrimination).

За допомогою біохімічних досліджень визначали концентрації у крові тригліцеридів, загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), низької щільності (ХС ЛПНЩ), дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ).

Для оцінювання толерантності до фізичного навантаження проводили тест із 6-хвилинної ходьби.

Сатурацію кисню у крові (SpO_2) оцінювали за допомогою стандартної пульсоксиметрії.

Дослідження функції зовнішнього дихання включало проведення спірометрії (вимірювання об'єму форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ), ОФВ₁, модифікованого індексу Тіффно (ОФВ₁/ФЖЄЛ), максимальних об'ємних швидкостей на 25% видиху (МОШ25), на 50% видиху (МОШ50), на 75% видиху (МОШ75) із використанням спірографа "SpiroCom" (Professional).

Характер розподілу кількісних ознак оцінювали з використанням критеріїв Колмогорова – Смірнова та Ліллієфорса (*Kolmogorov–Smirnov & Lilliefors test for normality*) та Шапіро – Уїлка (*Shapiro–Wilk's test of normality*). Було визначено суттєві відмінності від нормального характеру розподілу, тому в розрахунках використовували методи непараметричної статистики. Так, для характеристики центральної тенденції та варіабельності кількісних змінних (безперервних чи інтервальних) визначали медіану (Me) і значення нижнього (*Lower quartile – QL*) та верхнього (*Upper quartile – UQ*) кuartилів. Під «тенденцією» розуміли розраховане значення достовірності p на рівні $0,05 < p \leq 0,10$. Результат надавали у вигляді Me [LQ; UQ]. Вірогідність відмінностей кількісних показників у двох непов'язаних групах визначали за допомогою U-тесту Манна – Уїтні (*Mann–Whitney U-test*). Вірогідність відмінностей кількісних показників у двох пов'язаних групах визначали за допомогою W-критерію знакових рангів Вілкоксона (*Wilcoxon signed-rank test*). Якісні (біноміальні, поряд-

кові, номінальні) показники описували в абсолютних і відносних (відсоткових) величинах. Результат надавали у вигляді абс. (%). Порівняння груп за якісною ознакою здійснювали за допомогою формування чотирипольних чи довільних таблиць і застосування критерію спряженості χ^2 Пірсона (*Pearson's chi-squared test*).

Для оцінювання асоціативних зв'язків досліджуваних показників із біноміальною залежною змінною виконано множинний логістичний регресійний аналіз, обчислено коефіцієнти β , стандартизовані коефіцієнти β , відношення шансів та їхні 95% ДІ. Було сформовано лінійний компонент рівняння біноміальної регресії, який має вигляд:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_n x_n, \text{ де}$$

Y – кінцеве значення моделі;

β_0 – константа моделі (значення моделі без урахування предикторів);

β_{1-n} – вплив відповідних коефіцієнтів із 1-го до n-го;

x_{1-n} – значення відповідних коефіцієнтів із 1-го до n-го.

Під час регресійного аналізу змінних із включенням до математичної моделі з метою визначення найвірогідніших незалежних предикторів виникнення шуканої події використано такі методи. Метод одночасного входу (*Enter*), за якого усі тестовані змінні було одночасно включено до моделі й оцінено їхній вплив на залежну змінну та здійснено вибір показників із найбільшою значущістю. Метод покрокового (*Stepwise*) виключення Вальда (*Backward Wald*) передбачав покрокове виключення із моделі тих змінних, які не впливали на залежну змінну. Для отриманих моделей було додатково розраховано показники чутливості (*Sensitivity*) та специфічності (*Specificity*) за допомогою ROC-аналізу (*Receiver Operating Characteristic Analysis*) з розрахунком площі під кривою (*Area Under the Curve – AUC*). Кількісне значення чутливості у відсотках розраховували як відношення висновків істинно позитивних до суми істинно позитивних і хибно негативних. Величину специфічності у відсотках обчислювали як відношення висновків істинно негативних до суми істинно негативних і хибно позитивних.

Обрано порогове значення рівня $p = 0,05$.

Для ведення банку даних і проведення вищезазначених розрахунків було використано програмне забезпечення: ведення бази даних у пакеті програм Microsoft Excel 2013 (trial version) та статистичні розрахунки в пакеті програм IBM SPSS 25.0 (trial version) для Windows.

Дослідження проведено відповідно до положень Гельсінської декларації 1975 р. та її перегляду 1983 р. Усі учасники надали письмову інформовану згоду на участь, не зазнавали додаткових фінансових витрат чи ризиків, не мали конфлікту інтересів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вік обстежених пацієнтів у першій групі становив 62,0 [58,0; 70,0] роки, у другій – 66,0 [59,0; 72,3] років, $p > 0,05$. У табл. 1 подана клінічна характеристика груп, які достовірно не відрізнялися за віком, співвідношенням чоловіків і жінок.

Клінічна характеристика пацієнтів у групах порівняння (n = 133), Me [LQ; UQ]

| Показники | Група 1 (з нечастими загостреннями ХОЗЛ), n = 75 | Група 2 (з частими загостреннями ХОЗЛ), n = 58 |
|-------------------------------------|--|--|
| Тривалість ХОЗЛ, років* | 5,0 [3,0; 10,0] | 9,0 [5,0; 11,0] |
| Тривалість ІХС, років | 5,0 [3,0; 10,0] | 5,0 [3,0; 10,0] |
| Кількість загострень ХОЗЛ на рік* | 1,0 [1,0; 1,0] | 2,0 [2,0; 2,3] |
| Інфаркт міокарда в анамнезі, n (%)* | 21 (28,0) | 7 (12,1) |
| ГМПК в анамнезі, n (%) | 1 (1,3) | 4 (6,9) |
| Цукровий діабет, n (%) | 10 (13,3) | 10 (17,2) |
| Гіпертонічна хвороба, n (%) | 73 (97,3) | 56 (96,6) |
| GOLD, n (%)* | I | 2 (2,7) |
| | II | 57 (76,0) |
| | III | 16 (21,3) |
| | IV | 0 (0,0) |
| Показник САТ, балів* | 17,0 [14,0; 21,0] | 21,0 [18,0; 26,3] |
| Тривалість куріння, пачко-років | 32,0 [21,0; 42,0] | 33,5 [24,5; 43,8] |

Примітка: * – достовірність між групами статистично значуща за $p < 0,05$.

Таблиця 2

Клініко-анамнестичні предиктори ХОЗЛ із частими загостреннями (метод одночасного включення)

| Предиктор | ВШ | 95,0% ДІ | p |
|-------------------------------------|-------|--------------|-------|
| Вік, років | 1,021 | 0,964–1,082 | 0,471 |
| Жіноча стать | 0,604 | 0,245–1,489 | 0,274 |
| Індекс маси тіла, кг/м ² | 0,974 | 0,904–1,050 | 0,498 |
| Тривалість ХОЗЛ, років | 1,107 | 1,004–1,220 | 0,042 |
| ІХС немає | – | – | 0,552 |
| ІХС ФК 2 | 0,619 | 0,216–1,770 | 0,371 |
| ІХС ФК 3 | 0,975 | 0,221–4,289 | 0,973 |
| Тривалість ІХС, років | 0,992 | 0,875–1,125 | 0,903 |
| Інфаркт міокарда в анамнезі | 0,359 | 0,095–1,360 | 0,132 |
| ГПМК в анамнезі | 5,801 | 0,526–63,938 | 0,151 |
| Куріння в минулому | 1,209 | 0,478–3,056 | 0,689 |
| Цукровий діабет 2-го типу | 1,182 | 0,378–3,694 | 0,773 |
| Гіпертонічна хвороба | 0,817 | 0,089–7,527 | 0,859 |
| Хронічна хвороба нирок | 1,451 | 0,426–4,942 | 0,552 |

Таблиця 3

Предиктори ХОЗЛ із частими загостреннями – параметри функції зовнішнього дихання (метод одночасного включення)

| Предиктор | ВШ | 95,0% ДІ | p |
|--------------------------------|-------|-------------|-------|
| Тест із 6-хвилинною ходьбою, м | 1,000 | 0,944–1,005 | 0,867 |
| SpO ₂ | 1,124 | 0,713–1,771 | 0,616 |
| ОФV ₁ , % | 0,964 | 0,895–1,039 | 0,340 |
| ФЖЕЛ, л | 0,984 | 0,949–1,021 | 0,391 |
| МОШ25, л/с | 0,972 | 0,939–1,006 | 0,111 |
| МОШ50, л/с | 1,019 | 0,967–1,074 | 0,473 |
| МОШ75, л/с | 0,998 | 0,968–1,029 | 0,887 |

Таблиця 4

Предиктори ХОЗЛ із частими загостреннями – ліпідний обмін (метод одночасного включення)

| Предиктор | ВШ | 95,0% ДІ | p |
|----------------------|-------|--------------|--------------|
| Загальний холестерин | 0,778 | 0,353–1,715 | 0,533 |
| ХС ЛПВЩ | 4,992 | 1,250–19,935 | 0,023 |
| Тригліцериди | 1,015 | 0,615–1,676 | 0,953 |
| ХС ЛПДНЩ | 1,449 | 0,567–3,706 | 0,439 |
| ХС ЛПНЩ | 1,221 | 0,548–2,680 | 0,636 |

З клініко-анамнестичних показників обстежених пацієнтів привертає увагу прямий зв'язок тривалості та несприятливого перебігу ХОЗЛ: ВШ = 1,107; 95,0% ДІ [1,004–1,220], $p = 0,042$ (табл. 2).

Серед оцінених параметрів функції зовнішнього дихання не було визначено статистично достовірних асоціацій із перебігом ХОЗЛ із частими загостреннями (табл. 3).

Серед параметрів метаболізму ліпідів привертає увагу статистично достовірною асоціацією рівнів ХС ЛПВЩ та перебігу ХОЗЛ із частими загостреннями. Так, кожне збільшення рівня ХС ЛПВЩ на 1,0 ммоль/л підвищує вірогідність несприятливого перебігу ХОЗЛ майже в 5 разів: ВШ = 4,992; 95,0% ДІ [1,250–19,935], $p = 0,023$ (табл. 4).

Варто звернути увагу, що поліморфізм *ERHX1* достовірно асоційований з перебігом ХОЗЛ з частими загостреннями. Так, поліморфний варіант ТС удвічі збільшує шанс розвитку частіших загострень (ВШ = 2,220; 95,0% ДІ [1,007–4,893], $p = 0,048$); а поліморфний варіант СС – у значно більшому ступені: ВШ = 9,038; 95,0% ДІ [2,567–31,830], $p = 0,001$ (табл. 5).

Незалежними предикторами ХОЗЛ із частими загостреннями було визначено такі: тривалість ХОЗЛ (у роках), функціональний клас (ФК) ІХС, ГПМК в анамнезі, значення ОФV₁ (у %) та поліморфізм *ERHX1* (табл. 6).

Таблиця 5

Предиктори ХОЗЛ із частими загостреннями – поліморфізм *ERHX1* (метод одночасного включення)

| Предиктор | ВШ | 95,0% ДІ | р |
|-----------------|-------|--------------|--------------|
| ТТ <i>ERHX1</i> | – | – | 0,002 |
| ТС <i>ERHX1</i> | 2,220 | 1,007–4,893 | 0,048 |
| СС <i>ERHX1</i> | 9,038 | 2,567–31,830 | 0,001 |

Таблиця 6

Предиктори ХОЗЛ із частими загостреннями (метод зворотного виключення Вальда)

| Предиктор | ВШ | 95,0% ДІ | р |
|--------------------------------------|--------|---------------|-------------------|
| Тривалість ХОЗЛ, років | 1,120 | 1,008–1,244 | 0,035 |
| ІХС ФК 2 | 4,207 | 0,777–22,775 | 0,095 |
| ІХС ФК 3 | 0,758 | 0,215–2,677 | 0,667 |
| ГПМК в анамнезі | 21,729 | 1,297–364,057 | 0,032 |
| ОФВ ₁ , % | 0,924 | 0,885–0,964 | < 0,001 |
| ТТ варіант поліморфізму <i>ERHX1</i> | – | – | 0,002 |
| ТС варіант поліморфізму <i>ERHX1</i> | 2,220 | 1,007–4,893 | 0,048 |
| СС варіант поліморфізму <i>ERHX1</i> | 9,038 | 2,567–31,830 | 0,001 |

Так, більша тривалість ХОЗЛ достовірно ($p = 0,035$) асоційована з частими загостреннями ХОЗЛ: ВШ = 1,120; 95,0% ДІ [1,008–1,244]. При цьому на межі достовірності визначено вплив ФК 2 ІХС на збільшення частоти загострень ХОЗЛ: ВШ = 4,207; 95,0% ДІ [0,777–22,775], $p = 0,095$.

Важливо зазначити, що наявність анамнезу ГПМК у 21 раз збільшує вірогідність вищої частоти загострень ХОЗЛ: ВШ = 21,729; 95,0% ДІ [1,297–364,057], $p = 0,032$.

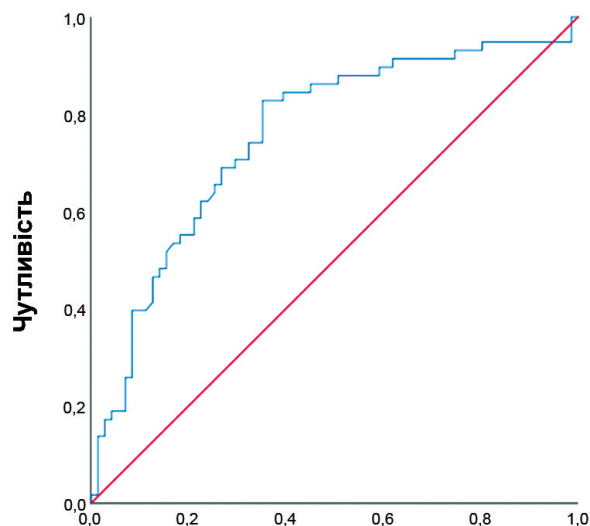
Вищі значення ОФВ₁ на момент огляду асоційовані зі сприятливішим перебігом ХОЗЛ: ВШ = 0,924; 95,0% ДІ [0,885–0,964], $p < 0,001$.

Порівняно з пацієнтами, які мають ТТ варіант поліморфізму гена *ERHX1*, у пацієнтів із варіантом ТС відзначають у 2 рази вищий шанс частіших загострень ХОЗЛ, ВШ = 2,220; 95,0% ДІ [1,007–4,893], $p = 0,048$, а в пацієнтів із варіантом СС – у 9 разів, ВШ = 9,038; 95,0% ДІ [2,567–31,830], $p = 0,011$.

За отриманими результатами було розроблено модель прогнозування перебігу ХОЗЛ із частими загостреннями в пацієнтів із супутньою ІХС: ХОЗЛ із частими загостреннями = $2,127 + [0,113 \times \text{тривалість ХОЗЛ, роки}] + [1,437, \text{якщо ІХС ФК 2}] + [3,079, \text{якщо є анамнез ГПМК}] - [0,079 \times \text{ОФВ}_1, \%] + [1,140, \text{якщо ТС варіант } ERHX1, \text{ або } 2,569, \text{якщо СС варіант } ERHX1]$.

Пояснення:

1. Базове значення – 2,127.
2. До базового значення додається:
 - 0,113 за кожен рік тривалості ХОЗЛ;
 - 1,437, якщо в пацієнта є ІХС ФК 2 (при іншому значенні ФК додається 0);
 - 3,079, якщо в анамнезі є ГПМК.



1 – Специфічність

Діагональні сегменти утворені стяжками

ROC-крива розробленої моделі

3. Від прогнозу віднімається добуток 0,079 та ОФВ₁, %.
4. Врахування генотипу пацієнта за поліморфізмом гена *ERHX1*, додається:

- 1,140, якщо ТС варіант;
- 2,569, якщо СС варіант;
- 0, якщо ТТ варіант.

Можна прогнозувати тяжкий перебіг ХОЗЛ, якщо значення, отримане в результаті підрахунків за формулою, буде $\geq 2,16$.

Побудовано ROC-криву розробленої моделі (рисунок). Розраховано AUC = 0,756; 95,0% ДІ [0,671–0,842], $p < 0,001$. Граничне значення моделі становить 2,16, за якого чутливість – 74,1%, специфічність – 67,6%.

У дослідженні отримано дані, згідно з якими перебіг ХОЗЛ із частими загостреннями в пацієнтів, які страждають на ІХС, асоціюється з певними варіантами поліморфізмів гена *ERHX1*. Це узгоджується з даними A. Tumurbaatar et al. (2020), відповідно до яких певні варіанти поліморфізму гена *ERHX1* можуть призводити до підвищення ризиків ХОЗЛ серед населення Монголії [32]. Систематичні огляди та метааналізи, проведені Q. Yang et al. (2023), дозволили дійти висновку, що алель С в *ERHX1* rs1051740 серед азійських популяцій і генотип СС серед європейської раси можуть бути факторами ризику розвитку ХОЗЛ [27].

Отримані дані підтверджують, що поліморфізм гена *ERHX1* є значним предиктором частих загострень ХОЗЛ. Пацієнти з генотипом СС мають у 9 разів вищу ймовірність частих загострень, що вказує на необхідність генетичного тестування у групах ризику. Крім того, виявлено, що високі рівні ХС ЛПВЩ асоціюються з несприятливим перебігом ХОЗЛ. У дослідженні T. Shirahata et al. (2022) в пацієнтів із ХОЗЛ було виявлено зв'язок між ХС ЛПВЩ та всіма дослідженнями м'язів тулуба, їхньою щільністю та загальними енергетичними витратами, на основі чого дослідники зробили висновки, що рівень ХС ЛПВЩ є потенційним біомар-

кером об'ємів і функції м'язів тулуба, а також спільних енерговитрат пацієнтів із ХОЗЛ [33].

Розроблена модель прогнозування перебігу ХОЗЛ на основі оцінювання клінічних, анамnestичних, функціональних і генетичних показників демонструє високий рівень прогностичної точності (AUC = 0,756), що робить її перспективною для використання у клінічній практиці. Ця модель допомагає виявляти пацієнтів із високим ризиком частих загострень ХОЗЛ, що страждають на ІХС, та своєчасно вживати превентивних заходів.

Дослідження має певні обмеження, зокрема невелику вибірку пацієнтів і проведення його в одному центрі, що може впливати на можливість узагальнення отриманих результатів. Для перевірки висновків необхідні подальші багаточентрові дослідження, які включають більш різноманітну популяцію. Перспективним напрямком є оцінювання застосовності отриманих даних

на інших групах пацієнтів, характеристики яких можуть відрізнятися від тих, що були включені в початкове дослідження.

ВИСНОВКИ

1. Часті загострення ХОЗЛ достовірно асоціюються з тривалістю захворювання, наявністю ГПМК в анамнезі, генетичними поліморфізмами гена *EPHX1* та високими рівнями ХС ЛПВЩ.

2. Розроблена модель прогнозування перебігу ХОЗЛ дозволяє з високою точністю визначати пацієнтів із ризиком частих загострень, що сприяє підвищенню якості їх лікування та профілактики ускладнень.

3. Подальші дослідження мають включати більш різноманітну вибірку пацієнтів для вивчення впливу інших потенційних факторів ризику та верифікації розробленої прогностичної моделі.

Відомості про авторів

Гріднев Олексій Євгенійович – ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків; тел.: (0573) 73-90-32. E-mail: alex.gridnyev@gmail.com

ORCID: 0000-0003-4716-3520

Антонова Інна Володимирівна – ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків; тел.: (066) 804-17-99. E-mail: Mrsinna39@gmail.com

ORCID: 0000-0002-2426-8998

Information about the authors

Gridnyev Oleksiy Ye. – GI “L. T. Malaya Therapy National Institute of NAMS of Ukraine”, Kharkiv; tel.: (0573) 73-90-32. E-mail: alex.gridnyev@gmail.com

ORCID: 0000-0003-4716-3520

Antonova Inna V. – GI “L. T. Malaya Therapy National Institute of NAMS of Ukraine”, Kharkiv; tel.: (066) 804-17-99. E-mail: Mrsinna39@gmail.com

ORCID: 0000-0002-2426-8998

ПОСИЛАННЯ

- Halpin DMG. Mortality of patients with COPD. *Expert Rev Respir Med.* 2024;18(6):381-95. doi: 10.1080/17476348.2024.2375416.
- Roversi S, Fabbri LM. Lung and heart interaction: chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease. *G Ital Cardiol (Rome).* 2018;19(3):153-60. doi: 10.1714/2883.29073.
- Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2015;3(8):631-9. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00241-6.
- Meng K, Zhang X, Liu W, Xu Z, Xie B, Dai H. Prevalence and impact of chronic obstructive pulmonary disease in ischemic heart disease: A systematic review and meta-analysis of 18 million patients. *COPD.* 2024;19:2333-45. doi: 10.2147/COPD.S474223.
- Mariniello DF, D'Agnano V, Cennamo D, Conte S, Quaricio G, Notizia L, et al. Comorbidities in COPD: Current and future treatment challenges. *J Clin Med.* 2024;13(3):743. doi: 10.3390/jcm13030743.
- Xu J, Zeng Q, Li S, Su Q, Fan H. Inflammation mechanism and research progress of COPD. *Front Immunol.* 2024;15:1404615. doi: 10.3389/fimmu.2024.1404615.
- Muñoz MA, Ruiz-Esteban P, Doménech Del Río A, Valdivielso P, Sánchez Chaparro MÁ, et al. The effect of pulmonary rehabilitation on cardiovascular risk, oxidative stress and systemic inflammation in patients with COPD. *Respir Med.* 2024;232:107740. doi: 10.1016/j.rmed.2024.107740.
- Aisanov Z, Khaltaev N. Management of cardiovascular comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Thorac Dis.* 2020;12(5):2791-802. doi: 10.21037/jtd.2020.03.60.
- He X, Lin X, He B, Xu H, Suo Z, Zhang H. Association between oxidative balance score and frailty in chronic obstructive pulmonary disease. *Heliyon.* 2024;10(4):e25750. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e25750.
- Pokharel MD, Garcia-Flores A, Marciano D, Franco MC, Fineman JR, Aggarwal S, et al. Mitochondrial network dynamics in pulmonary disease: Bridging the gap between inflammation, oxidative stress, and bioenergetics. *Redox Biol.* 2024;70:103049. doi: 10.1016/j.redox.2024.103049.
- Xiang Y, Luo X. Extrapulmonary comorbidities associated with chronic obstructive pulmonary disease: A review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2024;19:567-78. doi: 10.2147/COPD.S447739.
- Martin R, Nora M, Anna L, Olivia P, Leif B, Gunilla W-T, et al. Altered hypoxia-induced cellular responses and inflammatory profile in lung fibroblasts from COPD patients compared to control subjects. *Respir Res.* 2024;25(1):282. doi: 10.1186/s12931-024-02907-x.
- Pignatti P, Visca D, Zappa M, Zampogna E, Saderi L, Sotgiu G, et al. Monitoring COPD patients: Systemic and bronchial eosinophilic inflammation in a 2-year follow-up. *BMC Pulm Med.* 2024;24(1):247. doi: 10.1186/s12890-024-03062-1.
- Song Y, Bai X-M, Ma J. The association of systemic immune-inflammation index with lung function, risk of COPD and COPD severity: A population-based study. *PLoS One.* 2024;19(6):e0303286. doi: 10.1371/journal.pone.0303286.
- Yue XA, Sheng Y, Li J. Effects of pulmonary rehabilitation on systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Am J Clin Exp Immunol.* 2024;13(1):1-11. doi: 10.62347/ZHGD4216.
- Du D, Zhang G, Xu D, Liu L, Hu X, Zeng T, et al. Association between systemic inflammatory markers and chronic obstructive pulmonary disease: A population-based study. *Heliyon.* 2024;10(10):e31524. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e31524.
- Wu J, Meng W, Ma Y, Zhao Z, Xiong R, Wang J, et al. Early smoking lead to worse prognosis of COPD patients: A real world study. *Respir Res.* 2024;25(1):140. doi: 10.1186/s12931-024-02760-y.
- Congleton J. Investing in COPD: biologics or smoking cessation and pulmonary rehabilitation? *Drug Ther Bull.* 2024;62(7):98. doi: 10.1136/dtb.2024.000005.
- Wang Z, Qiu Y, Ji X, Dong L. Effects of smoking cessation on individuals with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Front Public Health.* 2024;12:1433269. doi: 10.3389/fpubh.2024.1433269.
- Easter M, Bollenbecker S, Barnes JW, Krick S. Targeting aging pathways in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18):6924. doi: 10.3390/ijms21186924.
- Backman H. 10 pack-years of smoking: not the magic number for COPD risk and prognosis. *Eur Respir J.* 2024;64(3):2401230. doi: 10.1183/13993003.01230-2024.
- Çolak Y, Løkke A, Marott JL, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG, et al. Low smoking exposure and development

- and prognosis of COPD over four decades: a population-based cohort study. *Eur Respir J.* 2024;64(3):2400314. doi: 10.1183/13993003.00314-2024.
23. Fekete M, Horvath A, Santa B, Abonyi-Toth Z, Tomisa G, Szollosi GJ, et al. Analysis of COPD: Distinguishing characteristics and management of smoking vs never smoking patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2024;19:2671-88. doi: 10.2147/COPD.S484664.
24. Abozid H, Patel J, Burney P, Hartl S, Breyer-Kohansal R, Mortimer K, et al. Prevalence of chronic cough, its risk factors and population attributable risk in the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) study: A multinational cross-sectional study. *EClin Med.* 2024;68:102423. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102423.
25. Knox-Brown B, Patel J, Potts J, Ahmed R, Aquart-Stewart A, Cherkaski HH, et al. Small airways obstruction and its risk factors in the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) study: A multinational cross-sectional study. *Lancet Glob Health.* 2023;11(1):e69-82. doi: 10.1016/S2214-109X(22)00456-9.
26. Yang X, Chung KF, Huang K. Worldwide prevalence, risk factors and burden of chronic cough in the general population: a narrative review. *J Thorac Dis.* 2023;15(4):2300-13. doi: 10.21037/jtd-22-1435.
27. Yang Q, Huang W, Yin D, Zhang L, Gao Y, Tong J, et al. EPHX1 and GSTP1 polymorphisms are associated with COPD risk: A systematic review and meta-analysis. *Front Genet.* 2023;14:1128985. doi: 10.3389/fgene.2023.1128985.
28. Hurst JR, Skolnik N, Hansen GJ, Anzueto A, Donaldson GC, Dransfield MT, et al. Understanding the impact of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations on patient health and quality of life. *Eur J Intern Med.* 2020;73:1-6. doi: 10.1016/j.ejim.2019.12.014.
29. Vestbo J, Anderson J, Brook RD, Calverley PMA, Celli BR, Crim C, et al. The Study to Understand Mortality and Morbidity in COPD (SUMMIT) study protocol. *Eur Respir J.* May 2013;41(5):1017-22. doi: 10.1183/09031936.00087312.
30. Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA, Brook RD, Calverley PMA, Celli BR, et al. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and cardiac events. In: A post hoc cohort analysis from the SUMMIT randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(1):51-7. doi: 10.1164/rccm.201711-2239OC.
31. World Health Organization. Global health estimates: Leading causes of death [Internet]. Geneva: WHO; 2025. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death>.
32. Tumurbaatar A, Dashtseren I, Jav S, Ganbold C. Polymorphisms for epoxide hydrolase, glutathione transferase and genetic susceptibility to COPD. *Eur Respiratory J.* 2020;56(64):3325. doi: 10.1183/13993003.congress-2020.3325.
33. Shirahata T, Sato H, Yogi S, Inoue K, Niitsu M, Miyazawa H, et al. Possible association of high-density lipoprotein cholesterol levels with trunk muscle deficits and decrease in energy expenditure in patients with or at risk for COPD: A pilot study. *Respir Investig.* 2022;60(5):720-4. doi: 10.1016/j.resinv.2022.06.005.

Стаття надійшла до редакції 14.03.2025. – Дата першого рішення 19.03.2025. – Стаття подана до друку 18.04.2025