

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

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**ГУЙВАНЮК ОЛЬГА АНДРІЇВНА**

УДК: 616.248:616.24-007.272]-056.527-036.1-085

**ДИСЕРТАЦІЯ**

Бронхіальна астма, хронічне обструктивне захворювання легень та  
ожиріння: особливості поєданого перебігу та лікування

222 – Медицина

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

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

 О.А. Гуйванюк

Науковий керівник: Ступницька Ганна Ярославівна, доктор медичних  
наук, професор

Чернівці - 2023

## АНОТАЦІЯ

*Гуйванюк О.А.* Бронхіальна астма, хронічне обструктивне захворювання легень та ожиріння: особливості поєданого перебігу та лікування. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина (22 Охорона здоров'я). – Буковинський державний медичний університет МОЗ України, Чернівці, 2023.

У результатах дисертаційної роботи наведено теоретичне узагальнення та практичне вирішення актуального науково-практичного завдання внутрішніх хвороб – підвищення ефективності лікування хворих на астма-ХОЗЛ перехрест із супутнім ожирінням на підставі аналізу результатів клініко-інструментальних та лабораторних досліджень.

Обстежено 140 осіб та сформовано такі клінічні групи: група ІА – хворі на астма-ХОЗЛ перехрест без ожиріння (індекс маси тіла  $<30$ ) ( $n=17$ ), група ІБ – хворі на астма-ХОЗЛ перехрест з ожирінням (індекс маси тіла  $\geq 30$ ) ( $n=23$ ), група ІІА – хворі на хронічне обструктивне захворювання легень без ожиріння ( $n=32$ ), група ІІБ – хворі на хронічне обструктивне захворювання легень з ожирінням ( $n=28$ ), група ІІІА – хворі на бронхіальну астму без ожиріння ( $n=19$ ) та група ІІІБ – хворі на бронхіальну астму з ожирінням ( $n=21$ ). Контрольну групу склали 30 осіб з ожирінням та 25 практично здорових осіб. Для оцінки ефективності призначеного лікування 23 хворих на астма-ХОЗЛ перехрест із ожирінням були поділені на 2 групи: група І – основна група ( $n=12$ ) та група ІІ – контроль ( $n=11$ ). Пацієнтам основної групи до базової терапії було додатково призначено еритроміцин у дозі 200 мг тричі на добу, ердостеїн у дозі 300 мг двічі на добу та комплекс реабілітаційних програм впродовж 3 міс.

У дисертаційній роботі використані такі методи дослідження: загальноклінічні, антропометричні, біохімічні, спектрофотометричні, колориметричні, імуноферментні, генетичні, інструментальні та статистичні.

Хворі на астма-ХОЗЛ перехрест з ожирінням частіше скаржаться на задишку (на 24,6-50,0%), кашель (в 1,2-1,5 разів) з продукцією мокротиння (на

16,5-50,5%), загальну слабкість, підвищену температуру тіла, порушення сну або безсоння щодо хворих груп порівняння. За поєднаного перебігу астма-ХОЗЛ перехресту з ожирінням характерним є зниження контролю над захворюванням (вища кількість балів за опитувальником контролю бронхіальної астми – Asthma Control Questionnaire-5, порівняно з хворими на астма-ХОЗЛ перехрест без ожиріння та з хворими на бронхіальну астму з ожирінням - на 26,7% і 8,6% відповідно) та якості життя пацієнтів за тестом оцінки хронічного обструктивного захворювання легень – COPD Assessment Test (вища кількість балів порівняно з хворими на астма-ХОЗЛ перехрест без ожиріння та хворими на хронічне обструктивне захворювання легень з ожирінням – на 20% і 10,45% відповідно) і респіраторним опитувальником шпиталю святого Георгія (більша кількість балів порівняно з хворими на астма-ХОЗЛ перехрест без ожиріння, хронічним обструктивним захворюванням легень з ожирінням та бронхіальною астмою з ожирінням за шкалами «активність» (на 10,3-39,1%), «вплив хвороби» (на 5,7-7,7%) та «загальна оцінка» (на 9,3%, 25,5% та 5,4% відповідно) за зростання частоти загострення захворювання у пацієнтів з астма-ХОЗЛ перехрестом незалежно від наявного ожиріння.

Для хворих на астма-ХОЗЛ перехрест за супутнього ожиріння притаманні нижчі показники спірометрії (об'єму форсованого видиху за першу секунду – на 13,8 – 27,4%, співвідношення об'єм форсованого видиху за першу секунду/форсована життєва ємність легень – на 15,1 – 24,8%, максимальної об'ємної швидкості видиху<sub>25-75%</sub> – на 9,9 – 17,9% і повільної життєвої ємності легень – на 6,2-19,6%), вищий відсоток жирової маси та рівень вісцерального жиру та нижча толерантність до фізичного навантаження (6,7 – 16,2%) щодо груп порівняння.

Для хворих на астма-ХОЗЛ перехрест та супутнє ожиріння характерними є вищі рівні загального холестеролу (на 20,7%), тригліцеролів (на 40%), холестеролу ліпопротеїдів низької щільності (37,5%) та нижчий рівень холестеролу ліпопротеїдів високої щільності (на 8,2%), вища концентрація лептину (в 1,6 раза) та резистину (в 1,7 раза) за нижчого вмісту адипонектину (в

1,95 раза) в сироватці крові, а також істотне зростання вмісту фактора некрозу пухлин альфа (на 12,25%) та фібриногену (в 1,3 раза) у сироватці крові за вираженої дисфункції ендотелію (зростання вмісту ендотеліну-1 та розчинної молекули адгезії судинних клітин – sVCAM-1 в 1,9 раза та 1,7 раза відповідно, а також зниження вмісту стабільних метаболітів монооксиду нітрогену на 27,1%), порушення оксидантно-протиоксидантного гомеостазу (підвищення рівня малонового діальдегіду в плазмі крові та еритроцитах – в 1,4 раза та 2,2 раза відповідно, рівня альдегід- і кетондинітрофенілгідразонів нейтрального і основного характеру – на 23,6% і 41,2% відповідно, а також активностей глутатіонпероксидази та глутатіон-S-трансферази за зниження вмісту глутатіону відновленого в крові) та вищого рівня сурфактантного білка Д (в 1,14 раза) порівняно з групою хворих без ожиріння. У хворих на астма-ХОЗЛ перехрест та бронхіальну астму спостерігається вища абсолютна кількість еозинофілів периферичної крові (в 1,94 та 2,00 рази відповідно) та відсоток еозинофілів мокротиння (у 4,45 та 4,16 рази відповідно) порівняно із хворими на хронічне обструктивне захворювання легень.

Серед пацієнтів з астма-ХОЗЛ перехрестом та супутнім ожирінням кількість осіб із *GG* генотипом за геном глюкокортикостероїдного рецептора є достовірно більшою ніж у пацієнтів з астма-ХОЗЛ перехрестом та нормальною/надмірною масою тіла. За наявності *GG* генотипу спостерігалися виражена задишка, зниження толерантності до фізичного навантаження, підвищення рівнів загального холестеролу, тригліцеролів, холестеролу ліпопротеїдів низької щільності, концентрації лептину, резистину, вмісту фактора некрозу пухлин альфа, сурфактантного білка Д, індексу маси тіла, вмісту жиру в організмі, рівня вісцерального жиру, найнижча м'язова маса порівняно із носіями *CC* та *CG* генотипів. Водночас у носіїв *GG* генотипу встановлений негативний кореляційний зв'язок у парах відсоток вмісту жиру в організмі – об'єм форсованого видиху за першу секунду/форсована життєва ємність легень ( $r=-0,945$ ,  $p=0,045$ ), рівень вісцерального жиру – об'єм форсованого видиху за першу секунду ( $r=-0,665$ ,  $p=0,021$ ) та об'єм форсованого

видиху за першу секунду/форсована життєва ємність легень ( $r=-0,796$   $p=0,003$ ), позитивний кореляційний зв'язок між рівнем лептину в сироватці крові та кількістю балів за тестом оцінки хронічного обструктивного захворювання легень ( $r=0,665$ ;  $p=0,052$ ) та індексом BODE ( $r=-0,677$ ;  $p=0,043$ ), а також негативний кореляційний зв'язок у парі С-реактивний білок – тест з 6-ти хвилинною ходьбою ( $r=-0,642$ ;  $p=0,041$ ), фактор некрозу пухлин альфа – кількість балів за тестом оцінки хронічного обструктивного захворювання легень ( $r=0,780$ ;  $p=0,012$ ), показник шкали задишки mMRC ( $r=0,690$ ;  $p=0,022$ ) та індекс BODE ( $r=0,707$ ;  $p=0,011$ ).

Встановлено, що GG генотип за геном глюкокортикостероїдного рецептора асоційований з низькою відповіддю при застосуванні комбінованої терапії інгаляційними глюкокортикостероїдами та  $\beta_2$ -агоністами тривалої дії у лікуванні хворих на астма-ХОЗЛ перехрест із супутнім ожирінням (медіана кількості балів за опитувальником контролю бронхіальної астми Asthma Control Questionnaire-5 до та після лікування зросла з 0,95 до 1,40; динаміка об'єму форсованого видиху за першу секунду – медіана склала 48,00 проти 47,50; задишки - 3,00 проти 4,00; індекс BODE зріс наприкінці лікування на 50%).

Додаткове призначення ердостеїну, еритроміцину та пульмональної реабілітації у комплексному лікуванні пацієнтів із коморбідним перебігом астма-ХОЗЛ перехресту та ожирінням сприяє істотнішому зменшенню скарг на задишку (на 50%), кашель (на 52,5%) та продукцію мокротиння (на 61,5%), вірогідному зниженню рівня лейкоцитів (на 29,5%), нейтрофілів (медіана склала 69,00 та 56,00 до та після лікування відповідно) та еозинофілів периферійної крові (медіана абсолютної та відносної кількості 0,31 та 3,30 проти 0,26 та 2,80 відповідно до та після лікування) та мокротиння (на 32,6%), зростанню толерантності до фізичних навантажень (на 12%) та м'язової маси (на 6%), зменшенню ступеня бронхіальної обструкції (об'єм форсованого видиху за першу секунду у динаміці лікування зріс на 22,5%), індексу маси тіла (на 10,2%), відсотка вмісту жиру в організмі (на 30%), вираженості системного запалення (зниження рівня С-реактивного білка у 2 рази) та оксидативного стресу, а також

тяжкості захворювання за одночасного покращення прогнозу захворювання (зменшення кількості балів за індексом BODE з 4,50 до 2,00 до та після лікування відповідно) та якості життя (зменшення кількості балів за тестом оцінки хронічного обструктивного захворювання легень на 33,3%; за шкалою «симптоми» – на 21,9%; за шкалою «активність» – на 20,9%; менша кількість балів за шкалою «загальна оцінка» на 20,2% у порівнянні із групою контролю).

*Наукова новизна отриманих результатів.*

Поглиблено наукові дані щодо клінічного перебігу астма-ХОЗЛ перехресту, зокрема за поєднаного перебігу з ожирінням. Встановлено, що хворі на астма-ХОЗЛ перехрест із супутнім ожирінням частіше скаржаться на задишку, кашель з мокротинням, загальну слабкість, підвищення температури тіла, порушення сну або безсоння щодо хворих груп порівняння. За поєднаного перебігу астма-ХОЗЛ перехресту з ожирінням характерним є зниження контролю над захворюванням та якості життя пацієнтів порівняно з хворими на астма-ХОЗЛ перехрест без ожиріння, хронічне обструктивне захворювання легень із ожирінням та бронхіальну астму з ожирінням. Водночас спостерігається зростання частоти загострення захворювання у пацієнтів з астма-ХОЗЛ перехрестом незалежно від наявного ожиріння.

Доповнено наукові дані, що за поєднаного перебігу астма-ХОЗЛ перехресту та ожиріння відзначаються нижчі показники спірометрії (об'єму форсованого видиху за першу секунду, співвідношення об'єм форсованого видиху за першу секунду/форсована життєва ємність легень, максимальної об'ємної швидкості видиху<sub>25-75%</sub> і повільної життєвої ємності легень), вищий відсоток жирової маси та рівень вісцерального жиру та нижча толерантність до фізичного навантаження.

Уточнено, що для хворих з астма-ХОЗЛ перехрестом та супутнім ожирінням характерними є зміни адипокінового профілю крові, а також істотне зростання показників системного запалення (підвищення вмісту фактора некрозу пухлин альфа та фібриногену в сироватці крові) за вираженої дисфункції ендотелію та порушення оксидантно-протиоксидантного гомеостазу. У хворих

на астма-ХОЗЛ перехрест та бронхіальну астму спостерігається вища абсолютна кількість еозинофілів периферичної крові та відсоток еозинофілів мокротиння.

Вперше виявлено, що серед пацієнтів з астма-ХОЗЛ перехрестом та супутнім ожирінням кількість осіб із *GG* генотипом за геном глюкокортикостероїдного рецептора є достовірно більшою, ніж у пацієнтів з астма-ХОЗЛ перехрестом та нормальною/надмірною масою тіла. За наявності *GG* генотипу спостерігалися виражена задишка, зниження толерантності до фізичного навантаження, підвищення рівнів загального холестеролу, тригліцеролів, холестеролу ліпопротеїдів низької щільності, концентрації лептину, резистину, фактора некрозу пухлин альфа, сурфактантного білка Д, індексу маси тіла, вмісту жиру в організмі, рівня вісцерального жиру, найнижча м'язова маса порівняно із носіями *CC* та *CG* генотипів. Водночас у носіїв *GG* генотипу встановлений негативний кореляційний зв'язок у парах відсоток вмісту жиру в організмі – співвідношення об'єм форсованого видиху за першу секунду/форсована життєва ємність легень, рівень вісцерального жиру – об'єм форсованого видиху за першу секунду та співвідношення об'єм форсованого видиху за першу секунду/форсована життєва ємність легень, позитивний кореляційний зв'язок між рівнем лептину в сироватці крові та кількістю балів за тестом оцінки хронічного обструктивного захворювання легень та індексом BODE, а також негативний кореляційний зв'язок у парі С-реактивний білок – тест з 6-ти хвилинною ходьбою, фактор некрозу пухлин альфа – кількість балів за тестом оцінки хронічного обструктивного захворювання легень, задишки та індекс BODE.

Доповнено наукові дані, що *GG* генотип за геном глюкокортикостероїдного рецептора асоційований з низькою відповіддю при застосуванні комбінованої терапії інгаляційними глюкокортикостероїдами та  $\beta_2$ -агоністами тривалої дії у лікуванні хворих на астма-ХОЗЛ перехрест із супутнім ожирінням.

На підставі аналізу клініко-лабораторних даних вперше доведено, що додаткове призначення ердостеїну, еритроміцину та пульмональної реабілітації

у комплексному лікуванні пацієнтів із коморбідним перебігом астма-ХОЗЛ перехресту та ожиріння сприяє істотнішому зменшенню скарг на задишку, кашель та продукцію мокротиння, вірогідному зниженню рівня лейкоцитів, нейтрофілів та еозинофілів периферійної крові та мокротиння, зростанню толерантності до фізичних навантажень та м'язової маси, зменшенню ступеня бронхіальної обструкції, індексу маси тіла, відсотка вмісту жиру в організмі, вираженості системного запалення та оксидативного стресу, а також тяжкості захворювання за одночасного покращення прогнозу захворювання та якості життя.

*Практичне значення отриманих результатів.* Рекомендовано хворим на АХП із супутнім ожирінням використовувати опитувальники Asthma Control Questionnaire-5, COPD Assessment Test, респіраторний опитувальник шпиталю святого Георгія для контролю над захворюванням та оцінки якості життя пацієнтів, а також визначати толерантність хворих до фізичного навантаження за тестом із 6-хвилинною ходьбою, показники біоімпедансометрії, ліпідного спектру крові, адипокінового профілю, системного запалення, функції ендотелію, про- та антиоксидантної систем крові. Запропоновано хворим на астма-ХОЗЛ перехрест з ожирінням перед початком призначення базисної терапії інгаляційними глюкокортикостероїдами та  $\beta_2$ -агоністами тривалої дії визначати поліморфізм гена глюкокортикостероїдного рецептора для встановлення ризику низької відповіді на лікування. Хворим на астма-ХОЗЛ перехрест із супутнім ожирінням рекомендовано до базисної терапії додати ердостеїн у дозі 300 мг 2 рази на добу, еритроміцин у дозі 200 мг 3 рази на добу та пульмональну реабілітацію впродовж 3 місяців з метою зменшення вираженості задишки, кашлю та продукції мокротиння, зниження рівня лейкоцитів, нейтрофілів, еозинофілів периферійної крові та мокротиння, зменшення ступеня бронхіальної обструкції, зростання толерантності до фізичних навантажень, покращення якості життя, зменшення індексу маси тіла, % вмісту жиру та рівня вісцерального жиру за одночасного зростання м'язової



маси, а також зменшення вираженості системного запалення та оксидативного стресу.

Наукові розробки впроваджено в практику лікувально-профілактичних закладів України, що підтверджено відповідними актами впровадження.

Матеріали дисертаційної роботи використовуються на практичних заняттях та в лекційному курсі кафедрами терапевтичного профілю Буковинського державного медичного університету та кафедрою внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології ім. Є.М.Нейка Івано-Франківського національного медичного університету.

*Ключові слова:* астма-ХОЗЛ перехрест, ожиріння, поліморфізм генів, системне запалення, ендотеліальна дисфункція, оксидативний стрес, еритроміцин, ердостеїн, легенева реабілітація.

## ANNOTATION

Huivaniuk OA. Bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease and obesity: features of the combined course and treatment. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation on competition of a scientific degree of the doctor of philosophy on a specialty 222 – Medicine (22 – Health care). – Bukovinian State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2023.

Based on the evaluation of the data from clinical, instrumental, and laboratory studies, the dissertation's results include a theoretical generalization and a practical solution to the current scientific and practical task of internal medicine - improving the effectiveness of the treatment of patients with asthma-COPD overlap and obesity.

Within the framework of the study, 140 participants were examined and the following clinical groups were formed: group IA – asthma-COPD overlap patients without obesity (body mass index  $\leq 30$ ) (n=17), group IB – asthma-COPD overlap patients with obesity (body mass index  $\geq 30$ ) (n=23), group IIA – chronic obstructive pulmonary disease patients without obesity (n=32), group IIB – chronic obstructive pulmonary disease patients with obesity (n=28), group IIIA – bronchial asthma patients without obesity (n=19) and group IIIB – bronchial asthma patients with obesity (n=21). The control group included 25 practically healthy individuals and 30 obese individuals.

To evaluate the effectiveness of the prescribed treatment, 23 asthma-COPD overlap patients with obesity were divided into 2 groups: group I – the main group (n=12) and group II – control group (n=11). Patients in the main group were additionally prescribed erythromycin at a dose of 200 mg three times a day, erdosteine at a dose of 300 mg twice a day and a complex of rehabilitation programs for 3 months.

The following research methods were used: general clinical, anthropometric, biochemical, spectrophotometric, colorimetric, enzyme-linked immunosorbent assay, instrumental and statistical.

Asthma-COPD overlap patients with obesity more often complain of dyspnea (by 24.6-50.0%), cough (by 1.2-1.5 times) with sputum production (by 16.5-50.5%),

general weakness, hyperthermia, sleep disturbance or insomnia compared to patients in the comparison groups.

Asthma-COPD overlap subjects with obesity are characterized by a worse disease control (a higher number of Asthma Control Questionnaire – 5 points compared to asthma-COPD overlap patients without obesity and bronchial asthma patients with obesity - by 26.7% and 8.6%, respectively), and a worse health related quality of life according to the COPD Assessment Test (a higher number of points compared to non-obese asthma-COPD overlap patients and obese chronic obstructive pulmonary disease patients - by 20% and 10.45%, respectively) and the St. George Hospital Respiratory Questionnaire (a higher number of points compared to asthma-COPD overlap patients without obesity, chronic obstructive pulmonary disease patients with obesity and bronchial asthma patients with obesity according to the scales "activity" (by 10.3-39.1%), "impact of the disease" (by 5.7-7.7%) and "total score" (by 9.3%, 25.5% and 5.4%, respectively) due to the increase in the frequency of exacerbation of the disease in asthma-COPD overlap patients, regardless of comorbid obesity.

Asthma-COPD overlap patients with obesity are characterized by lower spirometry values (forced expiratory volume in one second – by 13.8 – 27.4%, forced expiratory volume in one second/forced vital capacity – by 15.1 – 24.8%, maximal expiratory flow at 25 – 75% of forced vital capacity – by 9.9 – 17.9% and slow vital capacity – by 6.2 – 19.6%), higher body fat percentage and level of visceral fat, and lower exercise capacity (6.7 – 16.2%) compared to the comparison groups.

Asthma-COPD overlap patients with obesity are characterized by higher levels of total cholesterol (by 20.7%), triglycerides, (by 40%), low-density lipoprotein cholesterol, (37.5%) and a lower level of high-density lipoprotein (by 8.2%) cholesterol, a higher concentration of leptin (by 1.6 times) and resistin (by 1.7 times) with a lower content of adiponectin (by 1.95 times) in serum, as well as a significant increase in the tumor necrosis factor alpha (by 12.25%) and fibrinogen (by 1.3 times) levels in serum with pronounced endothelial dysfunction (increased levels of endothelin-1 and soluble vascular cell adhesion molecule type I by 1.9 times and 1.7 times, respectively, as well as a decrease in the content of stable metabolites of nitrogen

monoxide by 27, 1%), violation of oxidant-antioxidant homeostasis (increased plasma and erythrocytes levels of malondialdehyde – by 1.4 times and 2.2 times, respectively, levels of aldehydo- and ketone-derivative dinitrophenylhydrazons of the neutral and basic character – by 23.6% and 41.2%, respectively, and as well as the glutathione peroxidase and glutathione-S-transferase activities in line with increased level of reduced glutathione in the blood and a higher level of surfactant protein D (in 1,14 times) compared to the group of patients without obesity.

The number of subjects with the *GG* genotype for the glucocorticoid receptor gene is significantly higher in asthma-COPD overlap patients with obesity than in asthma-COPD overlap patients without obesity. In comparison to carriers of the *CC* and *CG* genotypes, subjects with the *GG* genotype have more pronounced dyspnea, decreased exercise tolerance, higher levels of triglycerides, low-density lipoprotein cholesterol, leptin, resistin, tumor necrosis factor alpha, surfactant protein D, higher body mass index, body fat percentage and visceral fat, as well as the lowest muscle mass.

Simultaneously, in carriers of the *GG* genotype, a negative correlation was observed in pairs of body fat percentage – forced expiratory volume in one second/forced vital capacity ( $r=-0.945$ ,  $p=0.045$ ), visceral fat level – forced expiratory volume in one second ( $r=-0.665$ ,  $p=0.021$ ) and forced expiratory volume in one second/forced vital capacity ( $r=-0.796$ ,  $p=0.003$ ), a positive correlation between the serum level of leptin and the COPD Assessment Test score ( $r=0.665$ ;  $p=0.052$ ) and the BODE index ( $r=-0.677$ ;  $p=0.043$ ), as well as a negative correlation in the pair C reactive protein – 6-minute walk test ( $r=-0.642$ ;  $p=0.041$ ), tumor necrosis factor alpha – the COPD Assessment Test score ( $r=0.780$ ;  $p=0.012$ ), dyspnea ( $r=0.690$ ;  $p=0.022$ ) and the BODE index ( $r=0.707$ ;  $p=0.011$ ).

It was established that the *GG* genotype of the glucocorticoid receptor gene is associated with negative dynamics in the application of combined therapy of inhaled glucocorticoids and long-acting 2-agonist in asthma-COPD overlap patients with obesity (median scores on the Asthma Control Questionnaire – 5 before and after treatment increased from 0.95 to 1.40; dynamics of forced expiratory volume in one

second - median was 48.00 vs. 47.50; dyspnea – 3.00 vs. 4.00; BODE index increased at the end of treatment by 50%).

The use of erythromycin in combination with erdosteine and pulmonary rehabilitation added to usual maintenance therapy in asthma-COPD overlap patients with obesity contributes to a significant reduction in dyspnea (by 50%), cough (by 52.5%) and sputum production (by 61.5%), significant decrease in the level of leukocytes (by 29.5%), neutrophils (median was 69.00 and 56.00 before and after treatment, respectively) and eosinophils in peripheral blood (median of absolute count and relative number 0.31 and 3.30 versus 0.26 and 2.80, respectively, before and after treatment) and sputum (by 32.6%), increasing exercise tolerance (by 12%) and muscle mass (by 6%), reducing the degree of bronchial obstruction (forced expiratory volume in one second increased by 22.5%), body mass index (by 10.2%), body fat percentage (by 30%), the severity of systemic inflammation (decrease in C reactive protein level by 2 times) and oxidative stress, as well as the severity of the disease while simultaneously improving the prognosis of the disease (decrease in the number of points according to the BODE index from 4.50 to 2.00 before and after treatment, respectively) and quality of life (decrease the COPD Assessment Test score by 33.3%; on the "symptoms" scale by 21.9%; on the "activity" scale by 20.9%; less points on the "total score" scale by 20.2% in comparison with a control group).

*The scientific novelty of the obtained results.* The scientific evidence concerning the clinical course of asthma-COPD overlap, particularly with comorbid obesity, was expanded. It was established that asthma-COPD overlap patients with obesity more often complain of dyspnea, cough with sputum production, general weakness, hyperthermia, sleep disturbances or insomnia compared to patients of comparison groups. In comparison to asthma-COPD overlap without obesity, chronic obstructive pulmonary disease with obesity, and bronchial asthma with obesity, the combined course of asthma-COPD overlap and obesity is characterized by a decrease in disease control and health-related quality of life. Additionally, there is an increase in the frequency of disease exacerbations in asthma-COPD overlap patients, regardless of existing obesity.

According to actual research, lower spirometry parameters (forced expiratory volume in one second, forced expiratory volume in one second/forced vital capacity, maximal expiratory flow at 25 – 75% of forced vital capacity and slow vital capacity), a higher percentage of fat mass and level of visceral fat, and a more reduced exercise capacity are observed with the combined course of asthma-COPD overlap and obesity.

It was clarified that for asthma-COPD overlap patients with obesity changes in the blood adipokine profile, as well as a significant increase in indicators of systemic inflammation (increase in the content of tumor necrosis factor alpha and fibrinogen in serum) due to pronounced endothelial dysfunction and violation of oxidant-antioxidant homeostasis are characteristic. A higher absolute number of peripheral blood eosinophils and the percentage of sputum eosinophils are observed in patients with asthma-COPD overlap and bronchial asthma.

It was established that the proportion of subjects with the *GG* genotype for the glucocorticoid receptor gene is significantly higher in asthma-COPD overlap patients with obesity than in asthma-COPD overlap patients without obesity.

In comparison to *CC* and *CG* genotypes, the *GG* genotype is associated with pronounced dyspnea, decreased exercise tolerance, increased total cholesterol, triglycerides, low-density lipoprotein cholesterol, leptin, resistin, tumor necrosis factor alpha and surfactant protein D levels, body mass index, body fat percentage and visceral fat level, and the lowest muscle mass. Furthermore, a negative correlation between body fat percentage and forced expiratory volume in one second/forced vital capacity, visceral fat level and forced expiratory volume in one second/forced vital capacity, serum leptin levels and the COPD Assessment Test score and the BODE index, in addition to a positive correlation between serum leptin levels and the COPD Assessment Test score and the BODE index, as well as a negative correlation in the pair C reactive protein – 6-minute walk test, tumor necrosis factor alpha – COPD Assessment Test score, dyspnea and the BODE index.

Scientific data have been supplemented that the *GG* genotype of the glucocorticoid receptor gene is associated with negative dynamics in the application of

combined therapy of inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta_2$  agonist in asthma-COPD overlap patients with obesity.

Based on the analysis of clinical and laboratory data, it was proven for the first time that the additional appointment of erdosteine, erythromycin and pulmonary rehabilitation in the complex therapy of asthma-COPD overlap patients with obesity contributes to a significant reduction of dyspnea, cough and sputum production, significant decrease the leukocytes, neutrophils and eosinophils levels in peripheral blood and sputum, increasing exercise tolerance and muscle mass, reducing the degree of bronchial obstruction, body mass index, body fat percentage, severity of systemic inflammation and oxidative stress, as well as the severity of the disease, while simultaneously improving the prognosis of the disease and health related quality of life.

*The practical significance of the results.* It has been proposed to use the Asthma Control Questionnaire – 5, the COPD Assessment Test, the St. George Hospital Respiratory Questionnaire to monitor the disease and evaluate the health related quality of life, in addition to measurements of bioimpedancemetry, blood lipid spectrum, adipokine profile, systemic inflammation, endothelial function, pro- and antioxidants system in asthma-COPD overlap patients with obesity.

It is suggested that the polymorphism of the glucocorticoid receptor gene should be determined in asthma-COPD overlap patients with obesity before the start of basic therapy with inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta_2$ -agonists in order to access the risk of a negative response to treatment.

It is recommended to include erythromycin at a dose of 200 mg three times a day, erdosteine at a dose of 300 mg twice a day and a complex of rehabilitation programs for 3 months to the basic therapy of asthma-COPD overlap patients with obesity in order to reduce dyspnea, cough and sputum production, decrease the leukocytes, neutrophils and eosinophils levels in peripheral blood and sputum, increase exercise capacity and muscle mass, reduce the degree of bronchial obstruction, body mass index, body fat percentage, severity of systemic inflammation and oxidative stress, as

well as the severity of the disease, while simultaneously improving the prognosis of the disease and health related quality of life.

*Keywords:* asthma-COPD overlap, obesity, gene polymorphism, systemic inflammation, endothelial dysfunction, oxidative stress, erythromycin, erdosteine, pulmonary rehabilitation.



## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

*Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації*

1. Нестеровська ОА, Ступницька ГЯ, Федів ОІ. Особливості поєднання бронхіальної астми та хронічного обструктивного захворювання легень. Буковинський медичний вісник. 2020;24(3):60-7. doi: [10.24061/2413-0737.XXIV.3.95.2020.73](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIV.3.95.2020.73) (Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку).

2. Huivaniuk O, Stupnytska H, Fediv O, Bocharov A. The effectiveness of short-term pulmonary rehabilitation program in patients with comorbid asthma, chronic obstructive pulmonary disease and obesity. J Med Life. 2022;15(2):196-201. doi: [10.25122/jml-2021-0050](https://doi.org/10.25122/jml-2021-0050) (Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку).

3. Гуйванюк ОА, Ступницька ГЯ. Оцінка ефективності лікування хворих на астма/ХОЗЛ перехрест з та без ожиріння з урахуванням поліморфного варіанта С646G гена NR3C1 (rs41423247). Буковинський медичний вісник. 2022;26(3):30-5. doi: [10.24061/2413-0737.XXVI.3.103.2022.6](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXVI.3.103.2022.6) (Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку).

*Наукові праці, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*

1. Нестеровська ОА, Ступницька ГЯ, Федів ОІ. Клінічна характеристика пацієнтів з поєднаною патологією астма-ХОЗЛ та різним нутритивним статусом. Матеріали наук.-практ. конф. Міждисциплінарні аспекти скринінгу, профілактики та лікування в роботі лікаря первинної ланки; 2020 Кві 08-09; Ужгород. Україна. Здоров'я нації. 2020;2:166-7. doi: [10.24144/2077-6594.2.2020.201482](https://doi.org/10.24144/2077-6594.2.2020.201482) (Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження

*учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення тез до друку).*

2. Nesterovska O, Stupnytska G. BODE index and CAT-test in the evaluation of pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease patients with obesity. COPD Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2018;15:2-3. doi: [10.1080/15412555.2018.1473078](https://doi.org/10.1080/15412555.2018.1473078) *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення тез до друку).*

3. Nesterovska O, Stupnytska G, Fediv O, Stupnytska A. Effectiveness of long-term treatment with erythromycin in patients with Asthma COPD overlap syndrome. European Respiratory Journal. 2019;54(Suppl 63):PA4234. doi: [10.1183/13993003.congress-2019.PA4234](https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2019.PA4234) *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення тез до друку).*

4. Nesterovska O, Stupnytska G, Fediv O, Stupnytska A. Risk factors for new-onset atrial fibrillation in patients with asthma-COPD overlap syndrome (ACOS). European Respiratory Journal. 2019;54(Suppl 63):PA3910. doi: [10.1183/13993003.congress-2019.PA3910](https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2019.PA3910) *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення тез до друку).*

5. Nesterovska O, Stupnytska G, Fediv O, Pritulyak O, Nemish I. An Evaluation of Slow Vital Capacity and Forced Vital Capacity Difference in ACO Patients with Obesity. European Respiratory Journal 2020;56(Suppl 64):3077. doi: [10.1183/13993003.congress-2020.3077](https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2020.3077) *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення тез до друку).*

6. Nesterovska O, Stupnytska G, Fediv O, Pritulyak O, Nemish I. Evaluation of Systematic Inflammation, Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction in COPD, asthmatic and ACO Patients with Obesity. European Respiratory Journal 2020;56(Suppl 64):2661. doi: [10.1183/13993003.congress-2020.2661](https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2020.2661) *(Здобувачка*

*провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення тез до друку).*

7. Nesterovska O, Stupnytska G, Fediv O. Adipokines in Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Depending on Nutritional Status. In: Proceedings of the 7th International Workshop on Lung Health; 2020 Jan 16-18; Prague, Czech Republic. Prague; 2020, p. 13. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення тез до друку).*

8. Nesterovska O, Stupnytska G, Fediv O, Pritulyak O. Effectiveness of Short-Term Pulmonary Rehabilitation Program for Overweight and Obese Patients with Asthma-COPD Overlap. In: Proceedings of the 7th International Workshop on Lung Health; 2020 Jan 16-18; Prague, Czech Republic. Prague; 2020, p. 13. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення тез до друку).*

9. Nesterovska O. Effects of long-term macrolide therapy at low doses in asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Мат. 101-ї підсумк.наук.-практ. конф. проф.-викл. персоналу ВДНЗ України «БДМУ»; 2020 лют. 10, 12, 17; Чернівці. Чернівці; 2020. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення тез до друку).*

10. Нестеровська ОА, Ступницька ГЯ, Федів ОІ. Рівень сироваткового протеїну Д у хворих із астма-ХОЗЛ поєднанням. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини; 2021 Кві 15-16; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення тез до друку).*

11. Nesterovska OA. Comparative clinical and functional profile of patients with comorbid asthma and chronic obstructive pulmonary disease. В: Матеріали 102-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2021 Лют 08, 10, 15; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення тез до друку).*

12. Nesterovska O, Stupnytska G, Fediv O. Effects of erdosteine administration on oxidative stress level and duration of exacerbation in asthma-COPD overlap. In: Proceedings of the 8th International Workshop on Lung Health; 2021 Jan 13-16; Hague, Netherlands. Virtual edition. 2021;7(1 Suppl 1):6. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення тез до друку).*

## ЗМІСТ

|   |    |
|---|----|
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ, ТЕРМІНІВ.....   | 25 |
| ВСТУП.....  | 27 |
| РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ<br>ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА НЕВИРІШЕНІ ПРОБЛЕМИ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ<br>ІЗ ПОЄДНАННЯМ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ, ХРОНІЧНОГО<br>ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА ОЖИРІННЯ (ОГЛЯД<br>ЛІТЕРАТУРИ) ..... | 35 |
| 1.1.Хронічне обструктивне захворювання легень та бронхіальна астма:<br>особливості диференційної діагностики та фенотипування.....  | 35 |
| 1.2.Клініко-патогенетичні особливості перебігу бронхіальної астми,<br>хронічного обструктивного захворювання легень та їх<br>поєднання.....   | 39 |
| 1.3.Особливості діагностики бронхіальної астми та хронічного<br>обструктивного захворювання легень за умови їх поєданого<br>перебігу.....   | 41 |
| 1.4.Сучасний стан проблеми та клінічні особливості перебігу бронхіальної<br>астми, хронічного обструктивного захворювання легень та астма-ХОЗЛ<br>перехресту на тлі коморбідного ожиріння.....  | 47 |
| 1.5. <i>C646G</i> поліморфізм гена глюкокортикостероїдного рецептора у хворих<br>на астма-ХОЗЛ перехрест.....   | 49 |
| 1.6.Сучасні підходи до лікування та невирішені проблеми терапії хворих на<br>астма-ХОЗЛ перехрест.....  | 51 |
| 1.7.Легенева реабілітація у хворих із астма-ХОЗЛ перехрестом та<br>ожирінням.....   | 55 |
| РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....  | 58 |
| 2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих і дизайн<br>дослідження.....  | 58 |
| 2.2 Методи дослідження.....   | 68 |
| 2.2.1 Клінічні методи дослідження.....  | 69 |

|  |   |     |
|--|---|-----|
| 2.2.2  | Інструментальні методи дослідження.....   | 75  |
| 2.2.3  | Дослідження поліморфного варіанта <i>C646G</i> гена глюкостероїдного рецептора.....   | 75  |
| 2.2.4  | Лабораторні методи дослідження.....   | 76  |
| 2.2.5  | Методи статистичного аналізу результатів дослідження.....   | 78  |
| <b>РОЗДІЛ 3 ОСОБЛИВОСТІ ПОЄДНАНОГО ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ, БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ТА ОЖИРІННЯ.....</b>   |   |     |
| 3.1  | Оцінка клінічних проявів та якості життя хворих на астма-ХОЗЛ перехрест та ожиріння.....  | 79  |
| 3.2  | Показники функції зовнішнього дихання, толерантності до фізичного навантаження та біоімпедансометрії в обстежених хворих на астма-ХОЗЛ перехрест та ожиріння.....   | 89  |
| 3.3  | Рівень еозинофілів у крові та в мокротинні у хворих на астма-ХОЗЛ перехрест та ожиріння.....  | 99  |
| 3.4  | Показники ліпідного обміну та вміст в сироватці крові адипоцитокінів у хворих на астма-ХОЗЛ перехрест та ожиріння.....  | 100 |
| 3.5  | Показники системного запалення, функціонального стану ендотелію, оксидантно-протиоксидантного гомеостазу та вмісту сурфактантного білка D у хворих на астма-ХОЗЛ перехрест та ожиріння.....   | 104 |
| <b>РОЗДІЛ 4 <i>C646G</i> ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНА ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДНОГО РЕЦЕПТОРА У ХВОРИХ НА АСТМА-ХОЗЛ ПЕРЕХРЕСТ З/БЕЗ ОЖИРІННЯ.....</b> |   |     |
| 4.1  | Частота <i>C646G</i> поліморфного варіанту гена глюкостероїдного рецептора у хворих на астма-ХОЗЛ перехрест та у практично здорових осіб.....   | 116 |
| 4.2  | Показники біоімпедансометрії, об'єму форсованого видиху за першу секунду, співвідношення об'єм форсованого видиху за першу секунду/форсована життєва ємність легень, шкали задишки, толерантності до фізичного навантаження та інтегрального індексу BODE у хворих на |     |

|  |     |
|--|-----|
| астма-ХОЗЛ перехрест залежно від алельних варіантів гена глюкокортикостероїдного рецептора.....  | 118 |
| 4.3 Показники ліпідного обміну, адипокінового профілю, С-реактивного білка, фактора некрозу пухлин альфа та сурфактантного протеїну D у хворих на астма-ХОЗЛ перехрест залежно від алельних варіантів гена глюкокортикостероїдного рецептора .....   | 123 |
| 4.4 Показники біоімпедансометрії, об'єму форсованого видиху за першу секунду, співвідношення об'єм форсованого видиху за першу секунду/форсована життєва ємності легень, шкали задишки, толерантності до фізичного навантаження та інтегрального індексу BODE у хворих на астма-ХОЗЛ перехрест залежно від алельних варіантів гена глюкокортикостероїдного рецептора та за наявності/відсутності ожиріння..... | 128 |
| 4.5 Показники ліпідного обміну, адипокінового профілю, С-реактивного білка, фактора некрозу пухлин альфа та сурфактантного протеїну D у хворих на астма-ХОЗЛ перехрест залежно від алельних варіантів гена глюкокортикостероїдного рецептора та за наявності/відсутності ожиріння.....   | 140 |
| 4.6 Оцінка відповіді на базисну терапію у хворих на астма-ХОЗЛ перехрест з та без ожиріння з урахуванням <i>C646G</i> поліморфного варіанта гена глюкокортикостероїдного рецептора .....   | 154 |
| РОЗДІЛ 5 ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ЕРДОСТЕЇНУ, ЕРИТРОМІЦИНУ ТА ПУЛЬМОНАЛЬНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ КОМОРБІДНИМ ПЕРЕБІГОМ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ, ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА ОЖИРІННЯ.....   | 167 |
| РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....   | 187 |
| ВИСНОВКИ.....  | 205 |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....  | 208 |

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....209  
ДОДАТКИ.....245



## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ, ТЕРМІНІВ

- АКДНФГ НХ – альдегід– і кетондинітрофенілгідразони нейтрального характеру
- АКДНФГ ОХ – альдегід– і кетондинітрофенілгідразони основного характеру
- АХП – астма-ХОЗЛ перехрест
- БА – бронхіальна астма
- ГВ – глутатіон відновлений
- ГП – глутатіонпероксидаза
- ГР – глюкокортикостероїдні рецептори
- ГТ – глутатіон–S-трансфераза
- ДШ – дихальні шляхи
- ЕТ-1 – ендотелін-1
- ЗХ – загальний холестерол
- ІКС – інгаляційні глюкокортикостероїди
- ІМТ– індекс маси тіла
- МА – малоновий діальдегід
- МОШ – максимальна об’ємна швидкість
- ОФВ<sub>1</sub> – об’єм форсованого видиху за першу секунду
- ПОШвид – пікова об’ємна швидкість видиху
- СБД – сурфактантний білок Д
- СРБ – С-реактивний білок
- ТГ – тригліцероли
- ФЖЄЛ – форсована життєва ємність легень
- ФЗД – функція зовнішнього дихання
- ФНПа – фактор некрозу пухлин- $\alpha$
- ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень
- ХС ЛПВЩ – холестерол ліпопротеїдів високої щільності
- ХС ЛПДНЩ – холестерол ліпопротеїнів дуже низької щільності
- ХС ЛПНЩ – холестерол ліпопротеїдів низької щільності
- САТ – тест оцінки хронічного обструктивного захворювання легень

GINA – Глобальна ініціатива з боротьби із бронхіальною астмою

GOLD – Глобальна ініціатива з хронічного обструктивного захворювання легень

mMRC – модифікована шкала задишки Медичної Дослідницької Ради

NO – монооксид нітрогену

SGRQ – опитувальник госпіталю Святого Георгія

sVCAM-1 – розчинна форма молекули адгезії ендотелію судин I типу

## ВСТУП

### **Актуальність проблеми.**

Коморбідні стани є актуальною проблемою у клініці внутрішніх хвороб на сучасному етапі. Бронхіальна астма (БА) та хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є поширеними захворюваннями, основним проявом яких є розвиток бронхообструкції [109]. Враховуючи доведену гетерогенність клінічних проявів у хворих на БА та ХОЗЛ, а також схожість клінічної симптоматики та наявність спільних патофізіологічних характеристик, як-от хронічне запалення та ремоделювання дихальних шляхів (ДШ), у 2014 році у Глобальній ініціативі з боротьби із бронхіальною астмою (англ. Global Initiative for Asthma – GINA) було запропоновано новий термін – синдром перехресту астма / ХОЗЛ (АХПС) (англ. Asthma-COPD overlap syndrome – ACOS), а вже у 2017 році слово «синдром» було забрано, а термін замінено на астма-ХОЗЛ перехрест – АХП) (англ. Asthma-COPD overlap – ACO) [108].

Відомо, що поширеність АХП складає 1,7-4,5% загальної популяції та зростає зі збільшенням віку обстежуваних осіб [162, 163]. Через відсутність чітких критеріїв визначення АХП такі хворі тривалий час не включалися у великі рандомізовані дослідження із залученням пацієнтів з хронічними захворюваннями легень [83, 214, 243]. Проте, все частіше надходять повідомлення про вищу частоту загострень і госпіталізацій, та, як наслідок, швидше зниження функції легень та нижчу якість життя, а також більшу кількість супутніх захворювань у хворих на АХП порівняно із хворими на лише БА чи ХОЗЛ [67, 68, 77, 85, 141, 148, 162], що зумовлює необхідність більш детального вивчення загальних взаємообтяжувальних механізмів ХОЗЛ, БА та пошуку нових можливих діагностичних та терапевтичних заходів при поєднанні цих нозологій.

Незважаючи на те, що на даний час немає чіткого терапевтичного підходу для ведення пацієнтів із АХП, одним із важливих елементів комплексної терапії таких хворих є призначення глюкокортикостероїдів. Так, згідно з настановами Європейського респіраторного товариства (ERS, 2021), лікувальна тактика

пацієнтів із діагнозом АХП, насамперед, передбачає застосування комбінації інгаляційних глюкокортикостероїдів (ІКС) та  $\beta_2$ -агоніста тривалої дії. Терапія ІКС у даній групі хворих вважається обов'язковою для зниження ризику розвитку тяжких загострень та смерті [111]. Однак біологічна дія глюкокортикостероїдів є складною, а їх ефекти визначаються індивідуально [23, 133]. Тому актуальним залишається пошук маркерів, які допоможуть спрогнозувати відповідь на терапію першої лінії у пацієнтів з АХП перед початком її призначення.

Одним з важливих та поширених факторів виникнення та прогресування дисфункції респіраторної системи є ожиріння, яке, окрім безпосереднього впливу на легеневу механіку, супроводжується субклінічним системним запаленням, порушенням антиоксидантних механізмів та ендотеліальною дисфункцією [24, 47, 57, 158]. Враховуючи можливу резистентність до терапії ІКС при ожирінні, проблема лікування АХП із супутнім ожирінням залишається особливо актуальною.

#### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота виконана у відповідності з планом комплексної науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету "Медикаментозна корекція метаболічних та імунологічних порушень, інтенсивності системного запалення та ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з поєднаним перебігом серцево-судинних та бронхообструктивних захворювань, ураженням опорно-рухового апарату та хронічними дерматозами". (номер держреєстрації 0120U101550). Автор – виконавець фрагмента НДР.

**Мета дослідження:** підвищити ефективність лікування хворих на астма-ХОЗЛ перехрест із супутнім ожирінням на підставі аналізу результатів клініко-інструментальних та лабораторних досліджень.

#### **Завдання дослідження:**

1. Дослідити особливості клінічного перебігу, функції зовнішнього дихання, складу тіла, якості життя пацієнтів та оцінити толерантність до

фізичного навантаження у хворих на астма-ХОЗЛ перехрест із ожирінням.

2. З'ясувати роль системного запалення, оксидативного стресу, функціонального стану ендотелію, ліпідного спектру крові, адипокінів, сурфактантного протеїну Д та кількості еозинофілів в крові та в мокротинні у хворих на астма-ХОЗЛ перехрест та ожиріння.

3. Встановити частоту *C646G* поліморфного варіанту гена ГР та його асоціацію із перебігом астма-ХОЗЛ перехресту за наявності супутнього ожиріння.

4. Проаналізувати застосування комбінованої базисної терапії інгаляційними глюкокортикостероїдами та  $\beta_2$ -агоністами тривалої дії з урахуванням поліморфного варіанту гена ГР у хворих на астма-ХОЗЛ перехрест із супутнім ожирінням.

5. Оцінити ефективність використання ердостеїну, еритроміцину та пульмональної реабілітації у комплексному лікуванні хворих на астма-ХОЗЛ перехрест із супутнім ожирінням.

*Об'єкт дослідження:* астма-ХОЗЛ перехрест, поєднаний з ожирінням.

*Предмет дослідження:* особливості клінічного перебігу, показники функції зовнішнього дихання, біоімпедансометрії, ліпідного спектру крові, функціонального стану ендотелію, оксидативного стресу, системного запалення, та кількості еозинофілів у крові.

*Методи дослідження:* загальноклінічні, антропометричні, біохімічні, спектрофотометричні, колориметричні, імуноферментні, генетичні, інструментальні та статистичні.

### **Наукова новизна отриманих результатів.**

Поглиблено наукові дані щодо клінічного перебігу астма-ХОЗЛ перехресту, зокрема за поєданого перебігу з ожирінням. Встановлено, що хворі на астма-ХОЗЛ перехрест із супутнім ожирінням частіше скаржаться на задишку, кашель з мокротинням, загальну слабкість, підвищення температури тіла, порушення сну або безсоння щодо хворих груп порівняння. За поєданого перебігу астма-ХОЗЛ перехресту з ожирінням характерним є зниження

контролю над захворюванням та якості життя пацієнтів порівняно з хворими на астма-ХОЗЛ перехрест без ожиріння, хронічне обструктивне захворювання легень із ожирінням та бронхіальну астму з ожирінням. Водночас спостерігається зростання частоти загострення захворювання у пацієнтів з астма-ХОЗЛ перехрестом незалежно від наявного ожиріння.

Доповнено наукові дані, що за поєднаного перебігу астма-ХОЗЛ перехресту та ожиріння відзначаються нижчі показники спірометрії (об'єму форсованого видиху за першу секунду, співвідношення об'єм форсованого видиху за першу секунду/форсована життєва ємність легень, максимальної об'ємної швидкості видиху<sub>25-75%</sub> і повільної життєвої ємності легень), вищий відсоток жирової маси та рівень вісцерального жиру та нижча толерантність до фізичного навантаження.

Уточнено, що для хворих з астма-ХОЗЛ перехрестом та супутнім ожирінням характерними є зміни адипокінового профілю крові, а також істотне зростання показників системного запалення (підвищення вмісту фактора некрозу пухлин альфа та фібриногену в сироватці крові) за вираженої дисфункції ендотелію та порушення оксидантно-протиоксидантного гомеостазу. У хворих на астма-ХОЗЛ перехрест та бронхіальну астму спостерігається вища абсолютна кількість еозинофілів периферичної крові та відсоток еозинофілів мокротиння.

Вперше виявлено, що серед пацієнтів з астма-ХОЗЛ перехрестом та супутнім ожирінням кількість осіб із *GG* генотипом за геном ГР є достовірно більшою, ніж у пацієнтів з астма-ХОЗЛ перехрестом та нормальною або надмірною масою тіла. За наявності *GG* генотипу спостерігалися виражена задишка, зниження толерантності до фізичного навантаження, підвищення рівнів загального холестеролу, тригліцеролів, холестеролу ліпопротеїдів низької щільності, концентрації лептину, резистину, фактора некрозу пухлин альфа, сурфактантного білка Д, індексу маси тіла, вмісту жиру в організмі, рівня вісцерального жиру, найнижча м'язова маса порівняно із носіями *CC* та *CG* генотипів. Водночас у носіїв *GG* генотипу встановлений негативний кореляційний зв'язок у парах відсоток вмісту жиру в організмі – об'єм

форсованого видиху за першу секунду/форсована життєва ємність легень, рівень вісцерального жиру – об'єм форсованого видиху за першу секунду та співвідношення об'єм форсованого видиху за першу секунду/форсована життєва ємність легень, позитивний кореляційний зв'язок між рівнем лептину в сироватці крові та кількістю балів за тестом оцінки ХОЗЛ та індексом BODE, а також негативний кореляційний зв'язок у парі С-реактивний білок – тест з 6-ти хвилинною ходьбою, фактор некрозу пухлин альфа – показник тесту оцінки ХОЗЛ, задишки та індекс BODE.

Доповнено наукові дані, що *GG* генотип за геном ГР асоційований з низькою відповіддю при застосуванні комбінованої терапії інгаляційними глюкокортикостероїдами та  $\beta_2$ -агоністами тривалої дії у лікуванні хворих на астма-ХОЗЛ перехрест із супутнім ожирінням.

На підставі аналізу клініко-лабораторних даних вперше доведено, що додаткове призначення ердостеїну, еритроміцину та пульмональної реабілітації у комплексному лікуванні пацієнтів із коморбідним перебігом астма-ХОЗЛ перехресту та ожиріння сприяє істотнішому зменшенню скарг на задишку, кашель та продукцію мокротиння, вірогідному зниженню рівня лейкоцитів, нейтрофілів та еозинофілів периферійної крові та мокротиння, зростанню толерантності до фізичних навантажень та м'язової маси, зменшенню ступеня бронхіальної обструкції, індексу маси тіла, відсотка вмісту жиру в організмі, вираженості системного запалення та оксидативного стресу, а також тяжкості захворювання за одночасного покращення прогнозу захворювання та якості життя.

**Практичне значення отриманих результатів.** Рекомендовано хворим на АХП із супутнім ожирінням використовувати опитувальник контролю бронхіальної астми Asthma Control Questionnaire-5, тест оцінки ХОЗЛ, респіраторний опитувальник шпиталю святого Георгія (SGRQ) для контролю над захворюванням та оцінки якості життя пацієнтів, а також визначати толерантність хворих до фізичного навантаження за тестом із 6-хвилинною ходьбою, показники біоімпедансометрії, ліпідного спектру крові, адипокінового

профілю, системного запалення, функції ендотелію, про- та антиоксидантної систем крові. Запропоновано хворим на астма-ХОЗЛ перехрест з ожирінням перед початком призначення базисної терапії інгаляційними глюкокортикостероїдами та  $\beta_2$ -агоністами тривалої дії визначати поліморфізм гена глюкокортикостероїдного рецептора для встановлення ризику низької відповіді на лікування. Хворим на астма-ХОЗЛ перехрест із супутнім ожирінням рекомендовано до базисної терапії додати ердостеїн у дозі 300 мг 2 рази на добу, еритроміцин у дозі 200 мг 3 рази на добу та пульмональну реабілітацію впродовж 3 місяців з метою зменшення вираженості задишки, кашлю та продукції мокротиння, зниження рівня лейкоцитів, нейтрофілів, еозинофілів периферійної крові та мокротиння, зменшення ступеня бронхіальної обструкції, зростання толерантності до фізичних навантажень, покращення якості життя, зменшення індекса маси тіла, відсотка вмісту жиру та рівня вісцерального жиру за одночасного зростання м'язової маси, а також зменшення вираженості системного запалення та оксидативного стресу.

Наукові розробки впроваджено в практику лікувально-профілактичних закладів України, що підтверджено відповідними актами впровадження.

Матеріали дисертаційної роботи використовуються на практичних заняттях та в лекційному курсі кафедрами терапевтичного профілю Буковинського державного медичного університету та кафедрою внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології ім. Є. М. Нейка Івано-Франківського національного медичного університету.

### **Особистий внесок здобувача.**

Автором особисто здійснено формулювання основних теоретичних і практичних положень дисертаційної роботи, проведено патентно-інформаційний пошук та визначено актуальність теми на основі даних аналізу сучасних літературних джерел за умов коморбідності. Формулювання мети та завдань дослідження було проведено спільно з науковим керівником. Здобувачка особисто провела огляд та клінічне обстеження учасників дослідження з подальшим розподілом хворих у групи залежно від коморбідної патології, а



також статистичну обробку даних, аналіз загальноклінічних, біохімічних та інструментальних методів дослідження та наукове обґрунтування обраного методу лікування. Здобувачка самостійно написала всі розділи дисертаційної роботи, виконала літературне оформлення наукових джерел та спільно з науковим керівником сформулювала прикінцеві положення – висновки та практичні рекомендації. Автор брала безпосередню участь у написанні наукових публікацій, оформленні стендових та усних доповідей та впровадженні результатів дисертаційної роботи у клінічну практику лікувальних закладів України. При написанні наукових праць спільно зі співавторами особистий внесок здобувачки є визначальним, який полягав у проведенні відбору та клінічного обстеження учасників дослідження, обробці статистичних даних, аналізі отриманих результатів та формулюванні висновків без запозичень ідей та розробок у співавторів.

#### **Апробація результатів дисертації.**

Основні положення дисертаційної роботи були оприлюднені та обговорені у рамках вітчизняних та міжнародних науково-практичних конференцій: 5th International Workshop on Lung Health (м. Берлін, Німеччина, 18-20 січня 2018 року); 28th International Congress of the ERS (м. Париж, Франція, 15 – 19 вересня 2018 року); 29th International Congress of the ERS (м. Мадрид, Іспанія, 28 вересня – 2 жовтня 2019 року); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Пульмонологія та коморбідність» (м. Чернівці, 28-29 березня 2019 року); 7th International Workshop on Lung Health (м. Прага, Чехія, 18-20 січня 2020 року); 101-й підсумковій науковій конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «БДМУ» (м. Чернівці, 10, 12, 17 лютого 2020 року); міжнародній науково-практичній конференції «Міждисциплінарні аспекти скринінгу, профілактики та лікування в роботі лікаря первинної ланки (м. Ужгород, 8–9 квітня 2020 року); 30th International Congress of the ERS (м. Відень, Австрія, 5 – 9 вересня 2020 року), 8th International Workshop on Lung Health (м. Гаага, Нідерланди, 13-16 січня 2021 року); та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні

проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини» (м. Чернівці, 15-16 квітня 2021 року).

### **Публікації.**

За результатами дисертаційної роботи опубліковано 15 наукових праць: 2 статті у фахових виданнях України, 1 стаття у закордонному виданні, включеному у наукометричну базу Scopus та 12 тез у матеріалах вітчизняних та зарубіжних науково-практичних конференцій.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 256 сторінках, обсяг основного тексту якої складає 139 сторінок. Наукова праця складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалу та методів дослідження, 3 розділів, присвячених результатам власних досліджень, аналізу та узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури та додатків та проілюстрована 39 таблицями і 30 рисунками. Список використаних літературних джерел включає 260 наукових робіт, з яких 31 – кирилицею та 229 – латиницею.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ  
ПЕРЕБІГУ ТА НЕВИРШЕНІ ПРОБЛЕМИ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ ІЗ  
ПОЄДНАННЯМ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ, ХРОНІЧНОГО  
ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА ОЖИРІННЯ  
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Хронічне обструктивне захворювання легень та бронхіальна астма: особливості диференційної діагностики та фенотипування

Бронхіальна астма (БА) та хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є найбільш розповсюдженими захворюваннями органів дихання та мають значний вплив на стан здоров'я та якість життя пацієнтів. За даними експертів Chronic Respiratory Disease Collaborators (GBD), у 2015 році поширеність БА у світі зросла на 12,6%, ХОЗЛ - на 11,6% порівняно із 1990 роком [100].

БА – гетерогенне захворювання, що характеризується хронічним запаленням дихальних шляхів (ДШ), наявністю респіраторних симптомів, таких як свистяче дихання, хрипи, задишка, відчуття стиснення у грудній клітці та кашель, які варіюють по часу та інтенсивності та проявляються разом із варіабельною обструкцією ДШ [109].

ХОЗЛ – поширене захворювання, якому можна запобігти та лікувати його, що характеризується наявністю персистуючих респіраторних симптомів та обструкції ДШ, спричиненої хронічною запальною відповіддю ДШ і альвеол на вплив шкідливих часток та газів або внаслідок порушення розвитку легень [111].

Незважаючи на те, що для даних захворювань притаманні різні патофізіологічні механізми виникнення, розвитку та прогресування, спільними характеристиками є хронічне запалення та ремоделювання ДШ [128,232]. Основними ознаками ХОЗЛ є емфізема, гіперінфляція та втрата еластичності

легеневої тканини, проте дані стани можуть виникати і на пізніх стадіях розвитку БА [102, 103, 143].

У 1961 році Оріє та Шлютером було запропоновано гіпотезу, згідно з якою БА, хронічний бронхіт та емфізема розглядались не як окремі захворювання, а як різні прояви так званого хронічного неспецифічного захворювання легень з дифузною обструкцією ДШ. Відмінності пояснювалися наявністю індивідуальних особливостей, таких як генетичні фактори, стать, вік, вплив навколишнього середовища, включаючи куріння та забруднене поллютантами повітря, супутні захворювання легень та інфекції. Пізніше, у 1969 році, дана гіпотеза отримала назву «голландської гіпотези» [186, 187]. На відміну від «голландської», «британська гіпотеза» розглядає БА та ХОЗЛ як окремі захворювання з різними механізмами виникнення, з відмінним генетичним поліморфізмом, клінічним перебігом та різною відповіддю на терапію [40].

На даний час активно ведеться дискусія щодо того чи є ХОЗЛ та БА проявом одного патологічного стану, чи це повністю самостійні захворювання. Згідно з міжнародними рекомендаціями Глобальної ініціативи з хронічного обструктивного захворювання легень (англ. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease — GOLD) 2020 року, БА та ХОЗЛ є різними патологіями, для яких характерні певні спільні клінічні прояви, а саме еозинофілія та зворотність обструкції ДШ.

Найбільш значуща відмінність між БА та ХОЗЛ спостерігається при порівнянні молодих осіб з БА, які не палять та курців старшого віку. Проте, диференційна діагностика БА та ХОЗЛ може бути складним завданням, особливо на рівні первинної медичної допомоги, де не завжди проводиться спірографія та у осіб похилого віку, які палять або були курцями у минулому [108, 140]. Питання диференційної діагностики БА та ХОЗЛ є надзвичайно важливими у зв'язку із різними підходами до лікування даних патологій. Відомо, що запалення при ХОЗЛ у більшості випадків є резистентним до терапії інгаляційними кортикостероїдами (ІКС), тому першим етапом лікування ХОЗЛ є монотерапія тривалодіючими бронходилататорами. На відміну від ХОЗЛ, дана

тактика при БА є не лише протипоказаною, а й може спричинити розвиток важких загострень та навіть смерті [111].

Останнім часом все більше уваги приділяється персоніфікованій терапії ХОЗЛ та БА, яка базується на виділенні фенотипів захворювань. У 2010 році групою вчених було дане визначення клінічного фенотипу як характерної риси або комбінації рис, що описують відмінності між пацієнтами, які пов'язані з клінічно значимими наслідками (наприклад, симптоми, загострення, відповідь на лікування, швидкість прогресування хвороби або смерть) [121]. Серед осіб, хворих на ХОЗЛ, може спостерігатися деяка відмінність клінічних ознак, перебігу хвороби, темпів прогресування, частоти загострень та наявності тих чи інших коморбідних патологій, що свідчить про існування різних клінічних фенотипів ХОЗЛ. Наразі загальноприйнятого розподілу пацієнтів з ХОЗЛ на фенотипи немає. Вважається, що двома основними патологічними процесами при ХОЗЛ є захворювання дрібних ДШ (обструктивний бронхіоліт) та деструкції паренхіми (емфізема). Хоча відносний вклад кожної складової неоднаковий у різних хворих, у багатьох випадках при проведенні комп'ютерної томографії із високою роздільною здатністю виявляється картина поєднання емфіземи та хронічного бронхіоліту. Проведені дослідження дозволяють припустити, що захворювання дрібних ДШ є первинним ураженням легень та в подальшому прогресує до розвитку емфіземи [214]. На сучасному етапі виокремлення хворих на ХОЗЛ із переважанням ураження дрібних ДШ та емфіземи не має значного впливу на тактику лікування даних осіб, проте, як відомо, емфізематозний фенотип є предиктором меншої ефективності від застосування бронхолітиків [165].

Окремим фенотипом також виділяють ХОЗЛ у некурців. Хоча ХОЗЛ в основному розвивається у осіб що курять, за даними різних досліджень, від 25 до 45% хворих на ХОЗЛ не є курцями [207], що у більшості випадків прослідковується серед молодих жінок як наслідок дії побутових чи промислових аерополітантів. При цьому, хоча симптоми та тип запалення при дослідженні мокротиння у даній групі не відрізняються від хворих на ХОЗЛ, які

курять, характерним є переважання ураження дрібних ДШ із дуже незначним розвитком емфіземи.

Також одним із варіантів поділу пацієнтів на фенотипи є запропоновані іспанськими вченими 4 групи пацієнтів: хворі на ХОЗЛ без частих загострень (non-exacerbator), хворі з поєднаною патологією астма-ХОЗЛ (asthma-COPD overlap (ACO)), хворі на ХОЗЛ з частими загостреннями (емфізематозний тип), хворі на ХОЗЛ з частими загостреннями (бронхітичний тип). При цьому, частими вважаються понад 2 загострення середньої важкості, що виникали впродовж року та потребували щонайменше амбулаторного лікування із використанням системних кортикостероїдів та/або антибактеріальних препаратів, або важкі загострення, які потребували госпіталізації. Для фенотипу ХОЗЛ без частих загострень характерним є не більше одного загострення середньої важкості впродовж року. Згідно з даною класифікацією, фенотип АХП діагностувався у хворих на ХОЗЛ, які підпадали також під діагностичні критерії БА згідно з існуючими рекомендаціями або мали виражену зворотність бронхіальної обструкції (зростання рівня ОФВ<sub>1</sub> на >400 мл або 15%) та/або рівень еозинофілів периферичної крові >300 кл/мм<sup>3</sup> [198].

У рекомендаціях GINA-2020 виділяють п'ять фенотипів БА: алергічну (із дебютом у дитинстві та наявністю екземи, алергічного риніту чи харчової алергії в анамнезі), неалергічну (клітинний профіль мокроти може бути нейтрофільним, еозинофільним чи містити малу кількість запальних клітин (низькогранулоцитарний), а відповідь на ІКС часто є недостатньо вираженою), БА з пізнім початком (є неалергічною та часто вимагає використання високих доз ІКС або є рефрактерною до терапії стероїдами), БА з персистуючою обструкцією дихальних шляхів (може розвиватись у осіб із тривало існуючою БА та є наслідком ремоделювання дихальних шляхів) та БА у хворих із ожирінням (характерними є виражені респіраторні симптоми та менш виражене еозинофільне запалення дихальних шляхів) [109]. Проте, ймовірно, фенотип БА може змінюватись впродовж життя. Зокрема, при десятирічному спостереженні А. Boudier et al. дійшли висновку, що фенотип БА впродовж цього часу

залишався незмінним у 54-88% учасників дослідження. При цьому гірша динаміка захворювання прослідковувалась при неалергічному фенотипі.

1.2 Клініко-патогенетичні особливості перебігу бронхіальної астми, хронічного обструктивного захворювання легень та їх поєднання

Клінічні фенотипи не відображають патофізіологічні механізми, які лежать в основі захворювання. Молекулярною основою фенотипу є ендотип. G.P.Anderson дав визначення ендотипу як субтипу захворювання, детермінованого унікальним чи відмінним функціональним чи патофізіологічним механізмом. При цьому один ендотип може лежати в основі різних фенотипів [36].

На даний час виділяються різні моделі запалення або фенотипи ХОЗЛ, які іноді вважаються ендотипами. Проте, оскільки основні молекулярні механізми залишаються невизначеними, дані моделі запалення не є справжніми ендотипами. Наразі виявлено лише два чітких ендотипи ХОЗЛ, які пов'язані із відмінними причинно-наслідковими генетичними механізмами. Даними ендотипами є дефіцит  $\alpha_1$ -антитрипсину та поліморфізм генів *TERT* (*Telomerase reverse transcriptase*), проте частота кожного із них становить менше 1% хворих на ХОЗЛ [111].

Згідно із сучасними уявленнями, патофізіологічною основою БА та ХОЗЛ є хронічне персистуюче запалення, опосередковане різними клітинами та медіаторами. Розвиток системного запалення при даних патологіях супроводжується оксидативним стресом, порушенням метаболізму оксиду азоту (NO), продукцією цитокінів, цитогенетичними розладами та ендотеліальною дисфункцією [227]. Вважається, що в патогенезі БА переважає Th<sub>2</sub>-алергічний та еозинофільний тип запалення, з відповіддю на терапію глюкокортикостероїдами. Центральним цитокіном алергічної відповіді є ІЛ-4, який сприяє диференціації Т-лімфоцитів у Th<sub>2</sub>-хелпери та наступному переключенню синтезу ІgG на синтез ІgE. ІЛ-4 регулює експресію рецептора для інтегринів васкулярної молекули

клітинної адгезії-1 (VCAM-1) та контролює залучення лейкоцитів у каскад алергічної реакції [29]. Для БА характерною є взаємодія Т-лімфоцитів з еозинофілами, при цьому, провідну роль у регуляції функціональної активності еозинофілів має ІЛ-5. Еозинофіли реалізують запальні зміни слизової бронхів за рахунок цитоплазматичних білків, які знаходяться у їх гранулах та здатності до утворення цитокінів.

За даними проведених досліджень для 16-49% хворих з БА не характерний класичний фенотип БА з повною зворотністю обструкції ДШ [230, 238, 245]. Багато факторів здатні впливати на розвиток неповної зворотності обструкції при БА [50, 256], проте одним із найпоширеніших чинників є куріння [50].

Вважається, що куріння може змінювати тип запалення при БА з еозинофільного на більш нейтрофільний з підвищенням рівня CD8 клітин, як при ХОЗЛ [210]. Дані зміни можуть бути опосередковані ІЛ-6, ІЛ-8 та ІЛ-17А, включеними у хемотаксис нейтрофілів у курців з БА [201]. Куріння призводить до гіршого контролю БА та прогресуючого зниження функції легень [50] та асоціюється із раннім розвитком ХОЗЛ у хворих із БА [50,199,220].

У рекомендаціях GINA з 2014 року виділяли фенотип БА з фіксованою обструкцією дихальних шляхів [108]. Термін «фіксована обструкція» у рекомендаціях GINA 2019 року було перейменовано на «персистуючу обструкцію» у зв'язку з тим що для деяких пацієнтів при правильно підібраній терапії обструкція все ж може бути частково зворотною. Згідно з рекомендаціями GINA 2020 року, факторами ризику розвитку БА з персистуючою обструкцією є відсутність терапії ІКС, паління, вплив професійних факторів, низький ОФВ<sub>1</sub>, гіперсекреція мокротини та еозинофілія мокротини та крові [109]. Eltboli et al. показано що еозинофільне запалення може виникати незалежно від наявності алергії, а наявність еозинофільного запалення не є необхідним чи достатнім критерієм для розвитку БА [87].

У дослідженні Simpson J.L. et al. поширеність нееозинофільного фенотипу з низькою ефективністю ІКС становив 25-55% хворих з БА [211]. Вважається, що, окрім куріння, персистуюча інфекція дихальних шляхів також може бути



причиною розвитку «нейтрофільної БА» [34]. Зокрема, у нижніх дихальних шляхах хворих з БА були виявлені *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus* та *Streptococcus* [113]. На відміну від БА, при ХОЗЛ переважає Th1-імунна відповідь та активація нейтрофільного запального процесу у дихальних шляхах [56]. Проте, у дослідженні I.M. Vafadhe et al. у 5% курців з ХОЗЛ була виявлена висока ступінь експресії генів Th2, що проявлялась збільшенням рівня еозинофілів у сироватці крові та тканинах. В даній групі хворих відмічалось зменшення гіперінфляції на фоні застосування бронходилататорної терапії та ефективність застосування ІКС [36].

В даний час еозинофільне запалення розглядається у контексті фенотипування БА та ХОЗЛ, а не як критерій їх диференційної діагностики чи наявності алергії [104]. Значна увага до виявлення еозинофільного запалення при ХОЗЛ зумовлена активною дискусією щодо призначення ІКС пацієнтам з ХОЗЛ. На сьогодні на фармацевтичних ринках з'явилися потрібні комбіновані препарати, що містять у одному інгаляторі тривалодіючі  $\beta_2$ -агоністи, тривало діючі антихолінергічні препарати та ІКС. Проте, також надходять дані про побічні ефекти при призначенні ІКС пацієнтам з ХОЗЛ [130]. Тому актуальною проблемою на даному етапі є виявлення біомаркерів, які б допомогли встановити групу пацієнтів з ХОЗЛ, для якої терапія ІКС була б найбільш доцільною та ефективною. На даний час таким біомаркером вважають рівень еозинофільного запалення [192].

Найбільш чутливим ( $\geq 80\%$ ) та специфічним (95%) методом виявлення еозинофільного запалення дихальних шляхів є визначення рівня еозинофілів у мокроті. Проте, зважаючи, що отримання індукованого мокротиння є технічно важким процесом для рутинного застосування, рекомендовано орієнтуватись на рівень еозинофілії крові. Вважається, що рівень еозинофілів у крові  $\geq 3\%$  або  $\geq 300$  клітин/мкл, є індикатором місцевого еозинофільного запалення у бронхах [247].

Патофізіологічний механізм розвитку еозинофільного запалення при ХОЗЛ поки повністю не встановлений. Проте, у пацієнтів з еозинофільним ХОЗЛ

відмічено підвищення рівня ІЛ-5 у мокроті, гранулоцитарно-макрофагального колоніестимулюючого фактора у мокроті та слизовій оболонці бронхів, ІЛ-33 у сироватці крові та у мокроті та еотаксина-1 у брохолегеновому лаважі [39, 237].

У дослідженні, проведеному в Institute for Breathing and Sleep (IBAS) (Австралія), встановлено зв'язок важкості перебігу ХОЗЛ з підвищенням рівнів ІЛ-13, ІЛ-6 та еотаксину-1 (ССЛ11) у плазмі крові при стабільному перебігу ХОЗЛ [194]. Також у хворих на ХОЗЛ, які курять, було виявлено вищий, ніж у курців без ХОЗЛ, рівень еотаксину [165]. На противагу цьому, існують дослідження, які пов'язують підвищення рівня еотаксину-1 у бронхоальвеолярному лаважі із курінням і при цьому виявляють низький рівень еотаксину у біоптатах легень пацієнтів з ХОЗЛ [216].

Більшість раніше проведених наукових досліджень були присвячені вивченню саме запальних клітин, таких як нейтрофіли чи еозинофіли, та порівняно мала увага приділялась ендотеліальній тканині [229].

Ендотеліальна дисфункція визначається як генералізований дефект механізму гомеостазу, що проявляється дисбалансом ендотелій продукуючих факторів вазоконстрикції та вазодилатації, анти- і прокоагулянтних медіаторів, факторів росту та їх інгібіторів [114, 229]. Отримані дані свідчать про розвиток дисфункції ендотелію вже на ранніх стадіях розвитку БА [120]. У хворих на ХОЗЛ також відмічається раннє формування ЕД у малому та великому колах кровообігу внаслідок гіпоксемії, дії полютантів сигаретного диму, гемодинамічного та оксидативного стресу, системного запалення, дисбалансу в системі «протеїнази – інгібітори протеїназ». Доведений зв'язок бронхіальної обструкції та бронхіального запалення, що супроводжується збільшенням кількості нейтрофілів і макрофагів в рідині бронхоальвеолярного лаважу, проявляється зменшенням ОФВ<sub>1</sub> і системної запальної реакції із пошкодженням ендотелію [229].

Запальний процес при ХОЗЛ розглядають не тільки в межах бронхіального дерева, але й як хронічне системне субклінічне запалення. І хоч системне

запалення типово асоціюється із ХОЗЛ, старінням та ожирінням, останнім часом його пов'язують з окремими формами БА [86, 248].

Найбільш вивченими біомаркерами системного запалення є С-реактивний протеїн та фібриноген. Рівні фібриногену та С-реактивного білка (СРБ), які є неспецифічними маркерами запалення, можуть корелювати із важкістю ХОЗЛ та з ризиком розвитку загострень [57, 64, 82, 154], проте не з прогресуванням зниження функції легень [194].

У дослідженні Coscaune et al. показано негативну кореляцію рівня фібриногену з ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ та дифузійною здатністю легень у пацієнтів без метаболічного синдрому, проте не у пацієнтів із метаболічним синдромом. При цьому рівень фібриногену підвищувався із зростанням важкості обструкції [69].

Підвищений рівень СРБ у 3,3 рази спостерігали у групі хворих ХОЗЛ з ожирінням в порівнянні із ХОЗЛ з нормальним ІМТ [52]. Rutten et al. описали зв'язок абдомінального типу ожиріння із підвищенням рівня плазмового СРБ у хворих на ХОЗЛ [206].

### 1.3 Особливості діагностики бронхіальної астми та хронічного обструктивного захворювання легень за умови їх поєднаного перебігу

Враховуючи гетерогенність клінічних проявів, окрім БА у осіб, які палять, та ХОЗЛ з перевагою еозинофільного запалення, у рекомендаціях GINA та GOLD з 2014 року виділявся окремий клінічний фенотип – АХП [108].

У більшості попередніх досліджень з вивчення системного запалення при хронічних захворюваннях легень, поєднання БА та ХОЗЛ було критерієм виключення із досліджень [83, 214, 243].

Поширеність АХП та частота госпіталізації у даної групи хворих вивчались у дослідженнях Proyecto Latinoamericano de Investigacion en Obstruccion Pulmonar (PLATINO) проведеному у Центральній та Південній Америці та Gene Environment Interactions in Respiratory Diseases (GEIRD) проведеному в Італії. За результатами даного дослідження, поширеність АХП

складає від 1,7 до 4,5% популяції, при цьому відсоток зростає зі збільшенням віку обстежуваних [162, 163].

Поширеність АХП серед хворих з БА становить приблизно 29%, та характеризується наявністю хронічного бронхіту та/або порушенням дифузійної здатності легень [232]. Серед хворих з ХОЗЛ поширеність АХП залежить від діагностичних критеріїв та варіює від 2,5 до 55% [108].

Наразі відсутні чіткі узгоджені критерії діагностики АХП. Найбільш відомими є : Іспанські критерії [217], модифіковані Іспанські критерії [71], та критерії Європейського Респіраторного Журналу (англ. European Respiratory Journal (ERJ)) [213]. Іспанські критерії діагностики АХП були запропоновані у 2012 році, та включали еозинофілію мокроти, наявність atopії в анамнезі та рівень загального IgE. Проте, як виявилось на практиці, визначення еозинофілії мокроти є технічно важким завданням. Тому у 2016 році були прийняті модифіковані Іспанські критерії та критерії ERJ, в яких еозинофілія мокроти була замінена на рівень еозинофілів периферичної крові.

Caillaud et al. діагностували АХП спрощено, а саме у пацієнтів, включених у групу ХОЗЛ , в яких діагноз БА було виставлено у віці до 40 років [57].

У рекомендаціях GINA 2020 року терміни «Asthma-COPD overlap» або «Asthma + COPD» використовуються для пацієнтів що мають персистуючу обструкцію ДШ та клінічні ознаки обох захворювань БА та ХОЗЛ. Згідно з даними рекомендаціями серед хворих, в яких наявні хронічні респіраторні симптоми, такі як задишка, кашель, стиснення у грудній клітці та свистяче дихання, виділяють 3 клінічні фенотипи: пацієнти з більшою ймовірністю БА, пацієнти з більшою ймовірністю ХОЗЛ та пацієнти, із ознаками поєднання БА та ХОЗЛ. Критеріями визначення фенотипу БА-ХОЗЛ є: дані анамнезу (інтермітуючі чи епізодичні симптоми, що можуть виникнути у віці до або після 40 років , куріння або вплив шкідливих часток та газів, мала маса при народженні або респіраторні захворювання, наприклад туберкульоз, відсутність типових ознак БА, таких як наявність тригера, покращення симптомів спонтанне або після використання бронходилататора чи ІКС, діагностованої БА тепер чи в

дитинстві) та оцінка функції легень (персистуюча обструкція ДШ, зі зворотністю при використанні бронходилататорів або без неї). Проведення спірометрії дозволяє виявити персистуючу обструкцію ВДШ та зворотність обструкції. При проведенні спірометрії для встановлення АХП необхідними є наступні ознаки: зниження постбронходилатативного  $ОФВ_1/ФЖЄЛ$  менше нижньої межі норми або менше 0,7 згідно з рекомендаціями GOLD, постбронходилатативне зростання  $ОФВ_1$  на  $\geq 12\%$  або 400мл (ознака зворотності обструкції), можливою є помірна зворотність обструкції (постбронходилатативне зростання  $ОФВ_1$  на  $\geq 12\%$  або 200мл), що особливо характерно при нижчих значеннях  $ОФВ_1$  [109].

Проведення пікфлоуметрії є менш надійним методом ніж спірометрія, а відсутність змін при проведенні пікфлоуметрії не виключає ні БА, ні ХОЗЛ.

Варто зазначити, що лише наявність зворотної обструкції при проведенні спірографії не є достатнім критерієм для діагностики АХП. Бронхіальна реактивність трапляється у 10-20% популяції та є фактором ризику розвитку БА та ХОЗЛ [191]. У дослідженні UPLIFT даний критерій був частою знахідкою при проведенні бронходилатативної проби у групі хворих із тяжким та дуже тяжким ХОЗЛ [149].

Вважається, що більш виражена бронхіальна реактивність у хворих на БА та ХОЗЛ асоціюється з більш вираженими клінічними симптомами та більш вираженим прогресивним зниженням  $ОФВ_1$  [155]. Проте раніше зазначалось, що для хворих на ХОЗЛ зворотність обструкції є предиктором кращих клінічних показників у майбутньому [192]. Суперечливі дані щодо ролі зворотності бронхіальної обструкції у діагностиці АХП зумовлюють необхідність більш детального вивчення даного питання у майбутньому.

Згідно з останніми рекомендаціями GOLD та уніфікованим протоколом, для оцінки якості життя пацієнтів із ХОЗЛ рекомендовано застосовувати САТ-тест [15, 111]. Для контролю БА відомим є тест контролю БА (Asthma Control Test – АСТ). Нещодавно японськими вченими було проведене дослідження, в якому оцінювалась роль САТ тесту при ХОЗЛ, БА та при АХП. В результаті виявлено відсутність вагомої асоціації між контролем БА згідно з АСТ та якістю

життя хворих, пов'язану зі здоров'ям (HRQoL). На противагу цьому, рівень контролю БА був асоційований із якістю життя хворих з АХП. І хоча САТ тест відомий як метод скринінгу ХОЗЛ у популяції, у даному дослідженні встановлено ефективність та доцільність оцінки САТ тесту при ХОЗЛ, БА та АХП. При цьому, найбільш виражена у порівнянні з іншими компонентами задишка при навантаженні спостерігалась у групі ХОЗЛ та АХП, що свідчить про персистуючу бронхіальну обструкцію у даних групах. Найбільша сумарна кількість балів за САТ тестом була при АХП, хоча рівні  $ОФВ_1$  у групах АХП та ХОЗЛ не відрізнялись. Отже, САТ тест може бути застосований для скринінгу хворих з АХП [141, 227, 200, 251].

За даними багатьох досліджень, для пацієнтів з поєднанням БА та ХОЗЛ характерні більш виражені респіраторні симптоми, нижчі показники ФЗД, вища частота загострень та відповідно госпіталізацій, більше коморбідностей та нижча якість життя ніж у групах БА та ХОЗЛ. [67, 68, 77, 85, 141, 148, 162].

На противагу цьому De Marco et al. та Kauppi et al. показали зниження  $ОФВ_1$  при ХОЗЛ та покращення показників ФЗД при АХП [76, 130].

Також існують дослідження, які показують відсутність різниці щодо вираженості клінічних проявів, рівня обструкції ДШ, якості життя, частоти загострень та госпіталізацій у групах АХП та ХОЗЛ [57].

1.4 Сучасний стан проблеми та клінічні особливості перебігу бронхіальної астми, хронічного обструктивного захворювання легень та астма-ХОЗЛ перехресту на тлі коморбідного ожиріння

Частою коморбідною патологією при БА, ХОЗЛ та АХП є ожиріння [37, 139, 196]. Відомо, що ожиріння супроводжується субклінічним системним запаленням, яке призводить до підвищення рівня прозапальних адипокінів, хемокінів та гострофазових білків, підтримуючи запальні процеси при багатьох хронічних станах, зокрема при БА та ХОЗЛ [57,158].

Лептин, як і інші цитокіни, які секретуються жировою тканиною, може сприяти розвитку резистентності до терапії ІКС, що є особливо актуальним при поєднанні АХП та ожиріння [92, 169, 195].

При порівнянні ІМТ у дослідженнях Menezes et al., Miravittles et al. та Marsh et al. вищий ІМТ спостерігався у групі АХП в порівнянні із ХОЗЛ [157, 162, 167].

D. Caillaud et al. при оцінці хворих з ХОЗЛ встановили зв'язок ожиріння та наявності діагностованої БА в даній групі [57]. Як відомо з попередніх досліджень, ожиріння є фактором ризику розвитку БА у дітей та підлітків [96, 78].

Нещодавно канадськими вченими було проведене дослідження, в якому вивчались фактори ризику розвитку АХП у жінок з БА, де було описано асоціацію ІМТ та інтенсивності куріння з розвитком АХП у даній групі. [233]. Мета-аналіз проспективних досліджень виявив, що ймовірність виникнення БА впродовж одного року у дорослих осіб з ожирінням збільшувалась на 1,92 (95% довірчий інтервал - ДІ, 1,43-2,59) в порівнянні із особами з нормальним ІМТ [48]. Системне запалення при ожирінні може безпосередньо посилювати рівень еозинофільного запалення дихальних шляхів [226], а для осіб з ХОЗЛ із атопією ймовірність розвитку ожиріння вища [88].

Надлишкова маса тіла асоціюється з астматичними симптомами, гіперреактивністю дихальних шляхів та розвитком алергії. Еотаксин належить до родини хемокінів та синтезується ендотеліальними клітинами, фібробластами, макрофагами, гладком'язовими клітинами, епітелієм бронхів, еозинофілами та адипоцитами. Вважається, що саме еотаксин може бути ключовим фактором, який пов'язує БА та ожиріння [116, 242].

Відомо, що при ХОЗЛ дефіцит маси тіла та низький ІМТ є незалежними факторами ризику смертності у даній групі. При цьому нижчий рівень смертності спостерігається у хворих із надмірною масою тіла та ожирінням, що підтверджує наявність «парадоксу ожиріння» у хворих з ХОЗЛ [27, 250]. Також

повідомляється про вплив ожиріння на зменшення рівня смертності у стаціонарі у госпіталізованих з приводу загострення ХОЗЛ [142, 253].

Проте, «парадокс ожиріння» при ХОЗЛ пов'язаний не із накопиченням жирової маси, а з більшим розвитком м'язової маси, вищою толерантністю до фізичного навантаження та кращою функціональною здатністю легень, які супроводжують ожиріння. Адже, м'язова тканина є резервуаром есенціальних амінокислот, необхідних для регенерації тканин [99]. М'язова сила, яка збільшується при зростанні м'язової маси, додатково впливає на зменшення смертності при ХОЗЛ [228].

Для хворих на ХОЗЛ з ожирінням характерний більший безжировий індекс, краща толерантність до фізичних навантажень та менш виражена гіперінфляція спокою [27, 33].

Зменшення гіперінфляції при ожирінні відбувається за рахунок впливу на статичні об'єми (зменшується дихальний об'єм, суттєво збільшується коефіцієнт співвідношення ємності вдиху до загальної ємності легень, зменшується резервний об'єм видиху (функціональна залишкова ємність легень) [98,161].

Збільшення ІМТ асоціюється зі збільшенням співвідношення  $ОФВ_1/ФЖЄЛ$ , особливо у пацієнтів з тяжким та дуже тяжким перебігом ХОЗЛ [161].

Проте, незважаючи на дану парадоксальність, механічний вплив ожиріння на функцію легень, а саме високе стояння діафрагми, обмеження дихальної екскурсії, особливо при абдомінальному ожирінні з великою кількістю вісцерального жиру, негативно впливає на показники ФЗД. Відомо, що ожиріння є причиною більш вираженої задишки та зниження толерантності до фізичного навантаження, незалежно від наявності бронхіальної обструкції. [47].

У хворих на БА з ожирінням підвищення рівня лептину асоціювалось із зниженням життєвої ємності легень (ЖЄЛ), форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) та пікової об'ємної швидкості видиху (ПОШ) [170], а зниження маси тіла асоціювалось із вираженим зменшенням симптомів БА навіть за відсутності зменшення бронхообструкції та покращення контролю БА. Патолофізіологічні



механізми за якими зниження маси тіла сприяє кращому контролю БА наразі ще не повністю визначені та вивчаються [95].

### 1.5 *C646G* поліморфізм гена глюкокортикостероїдного рецептора у хворих на астма-ХОЗЛ перехрест

Незважаючи на те, що на даний час немає чіткого терапевтичного підходу для ведення пацієнтів із АХП, одним із важливих елементів комплексної терапії таких хворих є призначення ІКС. Так, згідно з настановами Європейського респіраторного товариства (ERS) 2021 року, лікувальна тактика пацієнтів із діагнозом АХП, насамперед, передбачає застосування комбінації ІКС та  $\beta_2$ -агоніста тривалої дії. Терапія ІКС у даній групі хворих вважається обов'язковою для зниження ризику розвитку тяжких загострень та смерті [109, 110]. Однак, біологічна дія ІКС є складною, а їх ефекти визначаються індивідуально [23, 133]. Тому, актуальним залишається пошук маркерів, які допоможуть спрогнозувати відповідь на терапію першої лінії у пацієнтів з АХП перед початком її призначення. У ролі одного із таких маркерів можна розглядати *C646G* поліморфізм гена глюкокортикостероїдного рецептора (ГР).

Як відомо, біологічна дія глюкокортикоїдів забезпечується шляхом їх зв'язування із ГР, що містяться у гіалоплазмі. Після цього утворений гормон-рецепторний комплекс транспонується у ядро клітини, де й відбувається регуляція експресії генів, залучених у запальні процеси [184].

Ген ГР – *NR3C1* (nuclear receptor subfamily 3, group C, class 1) представлений єдиною копією, яка локалізується у локусі 5q31–q32 хромосоми та містить дев'ять екзонів [123], які кодують послідовність із 777 амінокислотних залишків [27]. Транскрипт мРНК генного білка ГР піддається сплайсингу, що призводить до утворення чотирьох ізоформ мРНК: ГР $\alpha$ , ГР $\beta$ , ГР $\delta$  і ГР $\gamma$ , які відрізняються С-термінальною ділянкою [8, 23, 169]. При цьому, єдиною активною формою рецептора є ГР $\alpha$ , а решта ізоформ є

посттранскрипційними модифікаціями гена ГР, які не мають активного потенціалу [81].

У межах рецептора можна виділити кілька доменів. Домен С, який є носієм імуногенності та інших біологічних характеристик, розташований між амінокислотами 1–421, на які припадає половина розміру ГР. Центральна ділянка ГР (між амінокислотами 421–486) відповідає за зв'язування ДНК (ДНК-зв'язуючий домен В). Вона містить залишки цистеїну, які утворюють комплекси з цинком, сприяючи зв'язуванню ДНК і визначаючи її третинну структуру. У кінцевій частині молекули ГР є сегмент (домен А), який контролює утворення комплексу ГР — глюкокортикостероїд [117].

Молекулярний механізм дії глюкокортикостероїдів полягає у зв'язуванні специфічного комплексу ліганд-ГР з послідовностями генів-регуляторів, що кодують синтез протизапальних білків, визначаючи клінічні ефекти глюкокортикостероїдів, водночас резистентність до глюкокортикостероїдів на молекулярному рівні є результатом багатьох механізмів, що модифікують функцію ГР у клітинах. Сюди належать зниження експресії ГР, порушення їх здатності зв'язувати ДНК та посилення експресії факторів транскрипції [197].

Поліморфізми гена ГР можуть призводити до пригнічення утворення комплексів ГР-глюкокортикостероїд, пригнічення транскрипції та спричинення трансрепресії генів, що кодують білки, синтезовані в рамках клітинної відповіді на дію глюкокортикостероїдів. Наслідком цього є пригнічення експресії ГР, яка, скомпрометована у своїй структурі та функції, зумовлює слабшу відповідь на кортикостероїди [153].

Згідно з даними Інституту здоров'я США, на даний час відомо про існування 2571 однонуклеотидного поліморфізму (англ. Single nucleotide polymorphism, SNP) гена ГР, серед яких повідомляється про 42 міссенс-мутації, що зумовлюють порушення функції ГР [51]. Найбільш вивченим вважається поліморфний варіант, пов'язаний зі зміною цитозину (С) на гуанін (G) в позиції 646 у другому інтроні гена ГР (646 C > G), також відомий як VcII. Вважається,

що найпоширенішою є С алель гена ГР, в той час як G алель зустрічається значно рідше та є тісно пов'язаною з чутливістю до глюкокортикостероїдів [197].

Окрім впливу на чутливість до глюкокортикостероїдів, існують дані про взаємозв'язок *Bcl1* поліморфізму із розвитком ожиріння [241], БА [197], активністю запального процесу, розвитком інсулінорезистентності, дисліпідемії, артеріальної гіпертензії [138], ендотеліальної дисфункції [219], а також зі зниженням мінеральної щільності кісткової тканини [26, 27, 72].

К. Schwabe не було доведено взаємозв'язку між поліморфними варіантами гена ГР та розвитком і тяжкістю перебігу ХОЗЛ. Хоча варто зауважити, що дослідження щодо ролі поліморфного варіанту гена ГР у розвитку цього захворювання є нечисленними [208].

Що стосується АХП, то вплив поліморфізму гена ГР на перебіг та ефективність лікування таких пацієнтів не вивчався.

## 1.6 Сучасні підходи до лікування та невирішені проблеми терапії хворих на астма-ХОЗЛ перехрест

Значна увага до визначення окремих фенотипів БА та ХОЗЛ пов'язана із різними підходами до терапії даних захворювань. Як відомо, монотерапія ІКС не знижує смертність пацієнтів з ХОЗЛ, а тому не рекомендована цій когорті хворих [205]. Проте, велике ретроспективне порівняльне дослідження проведене канадськими вченими у групі хворих із вперше встановленим ХОЗЛ виявило нижчий рівень госпіталізації та смертності у даній групі при терапії тривалодіючими  $\beta_2$ -агоністами в комбінації з ІКС в порівнянні із монотерапією бронхолітиками [105]. Нещодавно був опублікований мета-аналіз, проведений Zheng et al., в який ввійшли дані 21 трайла (19-ти робіт) та мета-аналіз проведений Zayed et al., який включав 12 рандомізованих контрольованих досліджень та 19,322 хворих. У порівнянні із подвійною бронходилатациєю  $\beta_2$ -адренергічними агоністами тривалої дії та антагоністами мускаринового рецептора тривалої дії, потрібна терапія із включенням ІКС значно знизила

частоту важких та помірно важких загострень ХОЗЛ (AECOPD) та сприяла зменшенню важкості обструкції, покращуючи рівень ОФВ<sub>1</sub>, та покращенню середнього бала за респіраторним опитувальником Святого Георгія (St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)). Ця терапія була асоційована зі зростанням ризику розвитку пневмоній та кардіоваскулярних подій, проте не збільшувала загальну смертність [255, 258].

Мета-аналіз, проведений Cazolla et al., підтвердив ефективність потрійної терапії у зниженні частоти загострень ХОЗЛ та покращенні ОФВ<sub>1</sub>. При цьому протективний ефект залежав від рівня еозинофілів та був найбільш виражений при рівні еозинофілів крові  $\geq 300$  кл/мл, а ризик розвитку пневмонії не відрізнявся між групами хворих на потрійній чи подвійній терапії [62].

На даний час не було проведено рандомізованих контрольованих досліджень з вивчення ефективності застосування потрійної терапії для лікування АХП. Рекомендації, представлені в останніх настановах щодо ефективності потрійної терапії в даній групі, базуються на даних взятих із досліджень у групах ХОЗЛ та БА окремо.

Нещодавнє пілотне дослідження порівнювало ефективність потрійної ( $\beta_2$ -адренергічний агоніст тривалої дії + антагоніст мускаринового рецептора тривалої дії + ІКС) та подвійної (ІКС +  $\beta_2$ -адренергічний агоніст тривалої дії) терапії при АХП. Щоденна терапія з використанням впродовж 4-х тижнів умеклідинію 62,5 мг разом з флутиказоном/вілантеролом 200/25 мг виявилась ефективнішою у покращенні легеневої функції у порівнянні з флутиказоном/вілантеролом. [127]. Проте, очевидно, що на даний час недостатньо даних щодо застосування потрійної комбінації при АХП та необхідні подальші дослідження в даному напрямку.

У сучасних рекомендаціях GOLD та GINA, при АХП пропонується починати лікування як при БА із застосування низьких чи середніх доз ІКС у комбінації з  $\beta_2$ -агоністами тривалої дії та/або тривало діючими антихолінергічними препаратами та додатковою терапією ХОЗЛ згідно з рекомендаціями GOLD. Терапія ІКС у даній групі хворих вважається

обов'язковою для зниження ризику розвитку важких загострень та смерті [108], При цьому варто зазначити, що при наявності симптомів БА призначення  $\beta_2$ -агоністів тривалої дії без ІКС не рекомендоване та є небезпечним. Враховуючи факт недоцільності призначення монотерапії ІКС при ХОЗЛ, дана стратегія лікування при АХП також не розглядається.

Враховуючи можливу резистентність до терапії ІКС при ожирінні, проблема лікування АХП із супутнім ожирінням залишається особливо актуальною.

Згідно з рекомендаціями GOLD 2023, при неефективності потрійної комбінації у лікуванні ХОЗЛ одним із можливих варіантів є додавання до терапії макролідів: азитроміцину у дозі 250 мг/добу або 500 мг тричі на тиждень або еритроміцину у дозі 250 мг тричі на добу впродовж одного року [112].

Як відомо, антибіотики групи макролідів володіють плеїотропними ефектами та можуть використовуватись одночасно як антибактеріальні, імуномодулюючі та протизапальні препарати. Протизапальні властивості макролідів тісно пов'язані з їх структурою: імуномодулююча дія характерна для 14- та 15-членних макролідів (еритроміцин, азитроміцин, кларитоміцин) та не характерна для 16-членних (спіраміцин, джозаміцин) [137].

Макроліди, ймовірно, впливають на IL-8 і CXCL1, та, ослаблюючи їх дію, спричиняють апоптоз нейтрофілів та зменшення оксидативного стресу. Тривале застосування еритроміцину та азитроміцину у низьких дозах виявилось однаково ефективним у зниженні частоти загострень при ХОЗЛ [181].

Зважаючи на те, що персистуюча інфекція дихальних шляхів може бути причиною розвитку «нейтрофільної» БА [34] та виявлення у нижніх дихальних шляхах хворих з БА *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus* та *Streptococcus* [113], макроліди можуть мати свою нішу і при даній патології.

У деяких клінічних дослідженнях вивчався терапевтичний ефект азитроміцину у лікуванні БА, проте отримані дані були суперечливими [54, 59, 106, 129].

Варто зауважити, що серед відомих нам досліджень, у яких досліджували ефективність макролідів у хворих на БА, в якості досліджуваного препарату обирався азитроміцин. Протективний ефект азитроміцину було описано у дослідженні Liu et al., проведеному на тваринних моделях. Азитроміцин значно зменшував запальний процес у дихальних шляхах, секрецію слизу, ремоделювання ДШ [137, 147].

Отже, у даних дослідженнях показано імуномодулюючу дію азитроміцину, яка полягає у впливі на функцію імунних клітин, таких як макрофаги, нейтрофіли та Th2 клітини та знижує активацію прозапальних факторів. Проте подальші дослідження необхідні для підтвердження цих даних [137, 156, 246, 258].

Згідно з рекомендаціями GINA 2020 року, макроліди можуть бути розглянуті для застосування тричі на тиждень пацієнтам з еозинофільною та не еозинофільною БА при наявності персистуючих симптомів на фоні подвійної терапії ІКС +  $\beta_2$ -адренергічні агоністи тривалої дії [109]. Окрім цього, у рекомендаціях Британського Респіраторного Товариства (англ. British Thoracic Society) 2020 року зазначається, що тривале застосування макролідів може бути розглянуте для зменшення частоти загострень у пацієнтів з БА віком 50–70 років за умови, що симптоми зберігаються, незважаючи на дотримання рекомендованого курсу лікування високими дозами глюкокортикоїдів ( $\geq 800$  мкг/день), а також у пацієнтів з  $\geq 1$ -м загостренням, що потребує застосування пероральних глюкокортикостероїдів протягом останнього року. Для того, щоб оцінити вплив азитроміцину на частоту загострень, лікування слід продовжувати протягом  $\geq 6$ –12 місяців. Проте зазначається, що азитроміцин не слід застосовувати з наміром зменшити дозу перорального глюкокортикостероїду [138].

Враховуючи роль оксидативного стресу, розвитку запального процесу та гіперпродукції слизу у розвитку загострень ХОЗЛ, актуальним є вивчення ефективності застосування препаратів, які мають антиоксидантну, протизапальну та муколітичну дію [257]. Відомо, що тривалість загострення

асоційована з підвищеним ризиком виникнення нового загострення та зі зниженням функції легень [80] Ердостеїн є відносно новим мукоактивним препаратом який має певні переваги над іншими препаратами даної групи [40].

Ердостеїн наділений вираженими антиоксидантним та протизапальним ефектами, а також впливає на бактеріальну адгезію. Дані властивості ердостеїну є потенційно важливими у лікуванні та попередженні розвитку загострень ХОЗЛ [73].

Згідно з рекомендаціями GOLD 2021 року, регулярне застосування муколітиків, таких як карбоцистеїн і N-ацетилцистеїн може зменшувати частоту загострень та помірно покращувати загальний стан здоров'я хворих на ХОЗЛ, які не отримують ІКС, в той час як застосування ердостеїну з метою профілактики загострень ХОЗЛ виявилось ефективним незалежно від того, чи пацієнт отримує терапію ІКС [111].

Застосування ердостеїну у комплексному лікуванні БА та АХП у клінічних дослідженнях не вивчалось.

### 1.7 Легенева реабілітація у хворих із астма-ХОЗЛ перехрестом та ожирінням

Легенева реабілітація є однією із актуальних проблем охорони здоров'я на сучасному етапі. Згідно з рекомендаціями Американського торакального товариства / Європейського респіраторного товариства (ATS/ERS) 2015 року [202], легенева реабілітація є всеохоплюючим втручанням, яке ґрунтується на ретельній оцінці пацієнта, здійсненні навчання, освіти і змін поведінки, спрямованих на зменшення вираженості симптомів, поліпшення фізичного і психологічного стану хворих, із хронічними респіраторними захворюваннями та сприяє довгостроковій прихильності до оздоровчої поведінки.

Доведено, що малорухомий спосіб життя та ожиріння асоціюються із розвитком персистуючого системного запалення, яке може сприяти виникненню запальних процесів при багатьох хронічних захворюваннях.

Легенева реабілітація є загальноприйнятим ефективним немедикаментозним методом лікуванням пацієнтів з хронічними респіраторними захворюваннями. Багато досліджень продемонстрували її ефективність у зменшенні симптомів задишки та втомлюваності, збільшенні толерантності до фізичного навантаження та поліпшенні якості життя, пов'язаного зі здоров'ям [109].

На сьогодні існує невелика кількість проведених досліджень із вивчення впливу легневих реабілітаційних програм та фізичних тренувань у дорослих осіб із поєднанням БА та ожиріння. Мета-аналіз 2013-го року продемонстрував зменшення симптоматики, деяке покращення зворотності бронхіальної обструкції, якості життя та толерантності до фізичного навантаження при застосуванні комплексу фізичних вправ у осіб із БА, проте також було зазначено необхідність проведення подальших досліджень у даному напрямку [84].

Ефективність однорічної реабілітаційної програми, яка полягала у проведенні фізичних тренувань впродовж 1-ї години 1 раз на тиждень, вивчалась у рандомізованому контрольованому дослідженні із включенням 21 пацієнта із верифікованим діагнозом БА. Дане дослідження показало значне покращення якості життя згідно з опитувальником Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ), фізичної активності та емоційного стану [164]. Проте, враховуючи те, що лише 3 особи, включені у дане дослідження, мали важку БА, а ІМТ>30 був одним із критеріїв виключення, наразі невідомо чи спостерігатиметься подібний ефект у хворих із поєднанням БА та ожиріння.

У дослідженні, проведеному Y. Türk et al. (2017), легенева реабілітація призначалась 138 хворим на БА, які були розподілені на 2 групи залежно від наявності/відсутності ожиріння. При оцінці результатів дослідження було продемонстровано покращення толерантності до фізичних навантажень та контролю БА в обох групах. При цьому найбільш ефективною легенева реабілітація виявилася у пацієнтів із тяжким перебігом БА [236], що було підтверджено у великому ретроспективному дослідженні E. Zampogna et al. (2020) [252].



Н. Lingner було встановлено, що частка пацієнтів з добре контрольованою БА ( $ACT \geq 20$ ) зросла з 33,2% до 67,3% після проведення комплексної легеневої реабілітації і залишалася на рівні 51% через 12 місяців. Окрім цього, через рік після виписки 55,8% пацієнтів все ще демонстрували клінічно значуще покращення якості життя [146]. Також дані літератури свідчать про ефективність дихальних програм, які сприяють покращенню життя пацієнтів із поганим контролем БА, проте мають лише незначний вплив на функцію легень та запалення [55].

Ефективність легеневої реабілітації у пацієнтів з АХП із ожирінням вивчена недостатньо. На даний час проведено лише декілька невеликих досліджень щодо ролі легеневої реабілітації у цій групі хворих [188, 203].

### **Резюме**

Ожиріння є частою коморбідною патологією при БА, ХОЗЛ та АХП та супроводжується субклінічним системним запаленням, яке призводить до підвищення рівня прозапальних адипокінів, хемокінів і гострофазових білків та підтримує запальні процеси в організмі. Проведений аналіз літературних джерел свідчить про необхідність більш детального вивчення загальних взаємообтяжуючих механізмів АХП та ожиріння з пошуком нових можливих діагностичних та терапевтичних заходів при поєднанні цих нозологій. Зокрема, актуальним є пошук маркерів, які допоможуть спрогнозувати відповідь на терапію першої лінії у пацієнтів з АХП та ожирінням перед початком її призначення.

Враховуючи роль оксидативного стресу, системного запалення та дисфункції ендотелію в патогенезі БА, ХОЗЛ та ожиріння, перспективним є вивчення ефективності застосування ердостеїну, еритроміцину та пульмональної реабілітації у комплексному лікуванні хворих на АХП із супутнім ожирінням.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих і дизайн дослідження

Дисертаційне дослідження проводилося на кафедрі пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету, на базі пульмонологічного відділення ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня», терапевтичного відділення ОКНП «Чернівецький обласний госпіталь ветеранів війни» та терапевтичного відділення №1 Центральної міської клінічної лікарні м.Чернівці упродовж 2019-2022 р.р.

При виконанні роботи керувалися загальноприйнятими світовими та вітчизняними нормативно-правовими директивними документами: основними стандартами GCP (Good Clinical Practice, Належна клінічна практика, 1996) [118]; настановами «Лікарські засоби. Належна виробнича практика. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020» [19]; Конвенцією Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997) [5]; Гельсінською декларацією Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2013 рр.) [1]; Міжнародними етичними рекомендаціями щодо досліджень, пов'язаних зі здоров'ям, за участю людей як досліджуваних, розроблених Радою міжнародних організацій медичних наук (Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS) у співпраці з Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) у 2016 р. [14] та наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. [17] та № 639 від 01.10.2015 р [16].

Карту досліджень та формуляр інформованої згоди пацієнта було затверджено комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету МОЗ України (м.Чернівці).

Діагноз БА встановлювали згідно з «Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма» - наказ МОЗ України № 868 від 08.10.2013 року [31], класифікацією ВООЗ та з

урахуванням рекомендацій Міжнародної глобальної ініціативи з діагностики та лікування БА - GINA 2020 [109].

Діагноз ХОЗЛ встановлювався згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України № 555 від 27 червня 2013 року (зі змінами до наказу № 270 від 16.04.2014) [15] та GOLD 2021 р. [111]. Верифікація діагнозу проводилася на основі клінічних даних та наявності стійкого обмеження прохідності дихальних шляхів, яке визначалося при співвідношенні  $ОФВ_1/ФЖЄЛ < 0,7$  після прийому бронхолітика (400 мкг салбутамолу). Ступінь тяжкості бронхіальної обструкції встановлювався за результатами оцінки постбродилатаційного значення  $ОФВ_1$ . Перший (легкий) ступінь обмеження прохідності дихальних шляхів встановлювався при  $ОФВ_1 \geq 80\%$ , другий (помірний) – при  $ОФВ_1 50-79\%$ , третій (тяжкий) –  $ОФВ_1 30-49\%$ , четвертий (дуже тяжкий) –  $ОФВ_1 < 30\%$ .

Діагностику АХП проводили шляхом виключення типової астми та типового ХОЗЛ згідно з рекомендаціями GINA 2019 [107]. Оцінювали вік, симптоми (зокрема їх початок та прогресування, варіабельність, сезонність або періодичність та стійкість), анамнез, соціальні та професійні фактори ризику, в тому числі анамнез паління, попередній діагноз та лікування, відповідь на попереднє лікування, та легеневу функцію. АХП розглядали у випадку виявлення рівної кількості ознак астми та ХОЗЛ (табл.2.1).

Таблиця 2.1 – Особливості астми і ХОЗЛ

| Ознаки                   | Найбільш вірогідно АСТМА, якщо є декілька пунктів із: | Найбільш вірогідно ХОЗЛ, якщо є декілька пунктів із: |
|--------------------------|---|--|
| Вік початку захворювання | Початок до 20 років                                   | Початок після 40 років                               |

## Продовження таблиці 2.1

| Ознаки                                  | Найбільш вірогідно АСТМА, якщо є декілька пунктів із:  | Найбільш вірогідно ХОЗЛ, якщо є декілька пунктів із:  |
|---|--|---|
| Патерн респіраторних симптомів          | Мінливість симптомів з часом.<br>Погіршення симптомів вночі або під ранок.<br>Симптоми спричинені вправами, зокрема емоціями, сміхом, пилом або впливом алергенів. | Стійкі симптоми, незважаючи на лікування<br>Щоденні симптоми та задишка при фізичному навантаженні.<br>Хронічний кашель і мокрота передують виникненню задишки, не пов'язані з тригерами. |
| Функція легень                          | Варіабельне обмеження повітряного потоку (спірометрія, пікфлоуметрія).   | Стійке обмеження повітряного потоку (ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЄЛ після бронхолітика < 0,7).  |
| Легенева функція в міжсимптомний період | Функція легень нормальна в міжсимптомний період  | Функція легень порушена в міжсимптомний період  |
| Анамнез життя та сімейний анамнез       | Раніше діагностована астма<br>Сімейний анамнез астми і інші алергічні стани (алергічний риніт або екзема)  | Раніше діагностований ХОЗЛ, хронічний бронхіт або емфізема<br>Вплив факторів ризику: тютюну та шкідливих речовин  |
| Рентгенологічне дослідження             | Норма  | Тяжка гіперінфляція   |

## Продовження таблиці 2.1

| Ознаки   | Найбільш вірогідно АСТМА, якщо є декілька пунктів із:  | Найбільш вірогідно ХОЗЛ, якщо є декілька пунктів із:  |
|--|--|---|
| Перебіг захворювання з часом   | Немає погіршення симптомів з часом.<br>Сезонна варіабельність симптомів, або з року в рік.<br>Стан може покращуватись спонтанно або у відповідь на бронхолітики або ІКС впродовж декількох тижнів. | Симптоми повільно прогресують з часом.<br>Швидкодіючі бронходилататори справляють частковий ефект |
| Якщо у пацієнта виявлено 3 і більше ознак БА або ХОЗЛ у таблиці, висока вірогідність цього захворювання. Якщо у хворого приблизно однакова кількість ознак БА та ХОЗЛ слід зважати на АХП. |  |   |

Діагноз ожиріння встановлювали за індексом маси тіла, який розраховували за формулою: вага (кг)/ріст<sup>2</sup> (см<sup>2</sup>). Оцінка маси тіла і ступеня ожиріння проводилася за наказом МОЗ України від 05.08.2009 № 574 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги пацієнтам з ендокринними захворюваннями» [18] та рекомендаціями ВООЗ (1999), Європейської Асоціації з Вивчення Ожиріння (EASO, 2016). Величину ІМТ 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup> розцінювали як здорову масу тіла, ІМТ 25-29,9 кг/м<sup>2</sup> - як надлишкову масу тіла, ІМТ 30-34,9 кг/м<sup>2</sup> - ожиріння I-го ступеня, ІМТ 35-39,9 кг/м<sup>2</sup> - II-го ступеня, ІМТ ≥40 кг/м<sup>2</sup> - III-го ступеня, ІМТ ≥50 кг/м<sup>2</sup> - IV-го ступеня, ІМТ ≥60 кг/м<sup>2</sup> - V-го ступеня. З метою оцінки ризиків для здоров'я, асоційованих із ожирінням, окрім ІМТ обчислювали окружність талії (ОТ). Для чоловіків показник ОТ <94 см вважали низьким, 94-102 см – високим, >102 см – дуже високим. Для жінок показник ОТ <80 см вважали низьким, 80-88 см – високим, >88 см – дуже високим.

*Критерії включення в дослідження:*

- чоловіки та жінки віком від 40 до 70 років;
- підписання пацієнтом форми письмової інформованої згоди перед початком участі у дослідженні;
- наявність клінічних симптомів БА, інструментально підтверджений бронхообструктивний синдром з добовою варіабельністю й тестом із бронхолітиком;
- верифікований діагноз ХОЗЛ згідно з наказами МОЗ України та рекомендаціями Європейського респіраторного товариства, тяжкість симптомів на етапі скринінгу, що відповідають показнику ОФВ<sub>1</sub> після застосування бронходилататора менше 80% від очікуваного нормального значення, показник співвідношення ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ після застосування сальбутамолу менше 0,70,
- наявність однакової кількості клінічних ознак БА та ХОЗЛ; ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ < 0,7 після бронхолітика; збільшення ОФВ<sub>1</sub> на  $\geq 12\%$  і 200 мл від початкових після бронхолітика (зворотня бронхообструкція)/ збільшення ОФВ<sub>1</sub> на  $12\%$  і 400 мл від початкових після бронхолітика (помітна зворотність).
- наявність ожиріння I-III ступеня

*Критерії виключення з дослідження:*

- відмова пацієнта брати участь у дослідженні,
- не підписана інформована згода,
- вагітність або лактація,
- дефіцит  $\alpha_1$ -антитрипсину,
- активний туберкульоз,
- значні бронхоектази,
- саркоїдоз,
- фіброз легень,
- інтерстиційні захворювання легень;

- клінічно значущі серцево-судинні, неврологічні, психічні, ниркові, печінкові, імунологічні, шлунково-кишкові, сечостатевої розлади
- ураження м'язово-скелетної системи, шкіри, органів чуття, ендокринної системи (неконтрольований діабет чи захворювання щитовидної залози)
- неконтрольовані гематологічні захворювання,
- нестабільне захворювання печінки,
- ожиріння, спричинене ендокринними захворюваннями/порушеннями,
- злоякісні новоутворення (у випадку відсутності повної ремісії впродовж щонайменше 5 років),
- медикаментозна (наркотична) залежність,
- алкогольна залежність.

Протокол дослідження включав такі етапи: етап скринінгу (відповідність критеріям включення та виключення); визначення клінічних, лабораторних, та інструментальних показників; розподіл хворих на групи; етап рандомізації (призначення базисної терапії, ердостеїну, еритроміцину, легеневої реабілітації), оцінка ефективності базисної терапії через місяць від початку лікування з урахуванням генетичних маркерів; оцінка ефективності застосування у комплексній терапії еритроміцину, ердостеїну та пульмональної реабілітації через 3 місяці лікування, з повторним аналізом клінічних, лабораторних та інструментальних даних.

В рамках дисертаційного дослідження обстежено 140 хворих, віком від 40 до 70 років, яких було розподілено на такі групи: група IA - хворі на АХП без ожиріння ( $IMT \leq 30$ ) ( $n=17$ ), група IB - хворі на АХП з ожирінням ( $IMT \geq 30$ ) ( $n=23$ ), група IIA - хворі на ХОЗЛ без ожиріння ( $n=32$ ), група IIB - хворі на ХОЗЛ з ожирінням ( $n=28$ ), група IIIA - хворі на БА без ожиріння ( $n=19$ ) та група IIIB - хворі на БА з ожирінням ( $n=21$ ). Для порівняння обстежували 30 осіб з ожирінням та 25 практично здорових осіб (контроль).

Розподіл чоловіків та жінок у групах був майже однаковий. Серед осіб з АХП та БА переважали пацієнти дещо молодшого віку (середній вік становив

54,33±3,16 та 53,28±1,63 у групах АХП та БА відповідно), в той час як середній вік хворих на ХОЗЛ становив 56,94±3,34 роки.

До першої групи увійшли як пацієнти із попередньо встановленим діагнозом БА, у яких впродовж життя розвинулись ознаки ХОЗЛ (n=28), так і пацієнти, у яких ознаки БА виникали на тлі існуючого ХОЗЛ (n=12). Серед цієї когорти хворих 22,5% пацієнтів палили та ще 42,5% - були курцями у минулому.

Серед хворих на БА курило 5% пацієнтів та ще 7,5% були курцями у минулому. У групах хворих на ХОЗЛ ці показники склали 60% та 16,6% відповідно.

Індекс пачко-років у першій групі складав 10,00 [0,00;12,00], у другій – 17,00 [12,00;24,00], у третій – 00,00 [00,00;5,00], у четвертій – 14,00 [00,00;17,00] та у п'ятій – 12,00 [00,00;22,00]. Індекс пачко-років у групі I був вірогідно вищим ніж у групі III у 9,6 разів (p=0,004), проте вірогідно нижчим ніж у групі II у 2,2 рази (p<0,001), та не відрізнявся від такого у четвертій та п'ятій групах (табл.2.2).

Ніколи не курили 35% хворих у першій групі, 23,3 – у другій, 87,5% – у третій, 36,6% – у четвертій та 40% – у п'ятій групі.

При міжгруповому порівнянні кількості курців, які ніколи не курили, була найвищою у групі III (p<0,05) (табл.2.2).

Таблиця 2.2 – Порівняльна клінічна характеристика пацієнтів, включених у дослідження

| Клінічні параметри |      | АХП<br>(група I),<br>n=40  | ХОЗЛ<br>(група II),<br>n=60 | БА<br>(група<br>III) n=40  | Ожиріння<br>n=30           | ПЗО<br>n=25                |
|--------------------|------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Вік, роки          |      | 55,00<br>[50,00;<br>57,00] | 57,00<br>[54,00;<br>58,00]  | 53,00<br>[52,00;<br>55,00] | 48,00<br>[41,00;<br>56,00] | 54,00<br>[47,00;<br>60,00] |
| Стать              | чол. | 22(55%)                    | 39(65%)                     | 19(47,5%)                  | 18(60%)                    | 13(52%)                    |
|                    | жін. | 18(45%)                    | 21(35%)                     | 21(52,5%)                  | 12(40%)                    | 12(48%)                    |



Продовження таблиці 2.2

| Клінічні параметри  |          | АХП<br>(група I),<br>n=40  | ХОЗЛ<br>(група II),<br>n=60 | БА<br>(група<br>III) n=40 | Ожиріння<br>n=30           | ПЗО<br>n=25                |
|---|----------|----------------------------|-----------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Індекс пачкороків   |          | 12,00<br>[0,00;<br>16,00]  | 17,00<br>[12,00;<br>24,00]  | 00,00<br>[0,00;<br>5,00]  | 14,00<br>[00,00;<br>17,00] | 12,00<br>[00,00;<br>22,00] |
| Курці на момент<br>спостереження, n (%)                         |          | 9(22,5%)                   | 36(60%)                     | 2(5%)                     | 10(33,3%)                  | 8(32%)                     |
| Курці в минулому, n<br>(%)                                      |          | 17(42,5%)                  | 10(16,6%)                   | 3(7,5%)                   | 9(30%)                     | 7(28%)                     |
| Кількість осіб, які<br>ніколи не курили, n<br>(%)               |          | 14(35%)                    | 14(23,3%)                   | 35(87,5%)                 | 11(36,6%)                  | 10 (40%)                   |
| Дія шкідливих<br>професійних та<br>побутових чинників, n<br>(%) |          | 12(30%)                    | 11(18,3%)                   | 1(2,5%)                   | —                          | —                          |
| Частота<br>загострень<br>за рік, n<br>(%)                       | 0-1      | 1(2,5%)                    | 29(48,3%)                   | 35(87,5%)                 | —                          | —                          |
|   | $\geq 2$ | 39(97,5%)                  | 31(51,6%)                   | 5(12,5%)                  | —                          | —                          |
| Тривалість<br>захворювання,<br>ліжко-дні                        |          | 12,00<br>[10,00;<br>14,00] | 10,00<br>[9,00;<br>12,00]   | 10,00<br>[9,00;<br>12,00] | —                          |                            |

Примітки:

1) усі дані представлені у вигляді Me [Q25;Q75], де Me – медіана, а [Q25;Q75] - інтерквартильний розмах;

2) n (%) – абсолютна (відносна) кількість учасників.

Серед хворих першої групи у 97,5% випадків траплялися два та більше загострень на рік, в той час як у пацієнтів II-ї та III-ї груп часті загострення спостерігались у 51,6 та 12,5% випадків відповідно.

При оцінці терапії, яку отримували хворі на АХП, було встановлено відмінність у частоті застосування тих чи інших лікарських засобів в залежності від особливостей діагностики АХП. Зокрема, переважна більшість пацієнтів, у яких ХОЗЛ було діагностовано на тлі існуючої БА, в якості базової терапії отримували комбінацію  $\beta_2$ -адренергічних агоністів тривалої дії та ІКС, в той час як 41,6% пацієнтів із первинним діагнозом ХОЗЛ використовували інгаляційні антагоністи мускаринового рецептора тривалої дії, та ще 41,6% - комбінацію  $\beta_2$ -адренергічних агоністів тривалої дії та ІКС. При цьому, частота застосування короткодійних бронхолітиків та системних кортикостероїдів серед хворих на АХП була вірогідно вищою порівняно із пацієнтами II-ї та III-ї груп ( $p < 0,05$ ).

83,3% пацієнтів II-ї групи отримували терапію інгаляційними антагоністами мускаринового рецептора тривалої дії, 28,3% з яких - у комбінації з  $\beta_2$ -адренергічними агоністами тривалої дії та ІКС. 95% пацієнтів III групи з метою контролю та полегшення симптомів застосовували комбіноване лікування  $\beta_2$ -адренергічними агоністами тривалої дії та ІКС (табл. 2.3).

Таблиця 2.3 – Порівняння терапії, яку отримували пацієнти обстежуваних груп

| Терапія                                      | АХП (група I), n=40   |                    | ХОЗЛ (група II), n=60 | БА (група III) n=40 |
|--|-----------------------|--------------------|-----------------------|---------------------|
|  | БА+ХОЗЛ n=28          | ХОЗЛ+БА n=12       |                       |                     |
| Інгаляційні $\beta_2$ -агоністи короткої дії | 22<br>(78,5%)<br>*/** | 9<br>(75%)<br>*/** | 9<br>(15%)            | 7<br>(17,5%)        |
| Інгаляційні кортикостероїди                  | 2<br>(12,5%)          | 4<br>(33,3%)       | 3<br>(5%)             | 2<br>(5%)           |

Продовження таблиці 2.3

| Терапія  | АХП (група I), n=40   |                      | ХОЗЛ<br>(група II),<br>n=60 | БА<br>(група III)<br>n=40 |
|--|-----------------------|----------------------|-----------------------------|---------------------------|
|  | БА+ХОЗЛ<br>n=28       | ХОЗЛ+БА<br>n=12      |                             |                           |
| Комбінація інгаляційного антагоніста мускаринового рецептора тривалої дії та $\beta_2$ -адренергічного агоніста тривалої дії | 1<br>(6,25%)          | 1<br>(8,3%)          | 8<br>(13,3%)                | -                         |
| Інгаляційні антагоністи мускаринового рецептора тривалої дії   | 5<br>(17,8%)          | 5<br>(41,6%)         | 50<br>(83,3%)               | -                         |
| Комбінація $\beta_2$ -адренергічних агоністів тривалої дії та ІКС  | 25<br>(89,2%)         | 5<br>(41,6%)         | 17<br>(28,3%)               | 38<br>(95%)               |
| Системні кортикостероїди   | 13<br>(46,4%)<br>*/** | 7<br>(58,3%)<br>*/** | 15<br>(25%)                 | 3<br>(7,5%)               |

Примітки:

- 1) n (%) – абсолютна (відносна) кількість учасників
- 2) \* – вірогідність відмінностей при порівнянні з групою II;
- 3) \*\* – вірогідність відмінностей порівняно з групою III.

На етапі включення у дослідження пацієнтів, які відповідали критеріям АХП (n=40; 17 пацієнтів з ІМТ < 30 – група I та 23 – з ожирінням (ІМТ  $\geq$  30) – група II) було переведено на базисну інгаляційну терапію комбінацією пролонгованих  $\beta_2$ -агоністів та ІКС, згідно з настановами Європейського респіраторного товариства (ERS, 2021). Відповідь на терапію оцінювали за допомогою САТ-тесту, опитувальника контролю над астмою ACQ-5 та індексу BODE з урахуванням генетичних маркерів через місяць від початку лікування.

Для оцінки ефективності застосування у комплексній терапії еритроміцину, ердостеїну, та пульмональної реабілітації з метою поліпшення прогнозу та якості життя хворих на АХП із ожирінням було обстежено та включено у дослідження 23 хворих на АХП із ожирінням, які були поділені на 2 групи: група I - основна група (n=12) та група II – контроль (n=11). В якості базисної терапії всі пацієнти отримували лікування потрійною комбінацією  $\beta_2$ -агоністів тривалої дії із ІКС та пролонгованими М-холінолітиками. Пацієнтам основної групи було додатково призначено еритроміцин у дозі 200 мг тричі на добу, ердостеїн у дозі 300 мг двічі на добу та комплекс реабілітаційних програм, що включав модифікацію раціону та фізичну реабілітацію впродовж 3 міс.

Порівняння ефективності призначених схеми лікування проводили через 3 місяці від їх ініціації шляхом оцінки вираженості клінічних проявів захворювання за шкалою BCSS, параметрів клінічного аналізу крові, цитологічного складу мокротиння, ступеня обструкції (за оцінкою  $ОФВ_1$ ), вираженості задишки (за шкалою mMRC), перебігу ХОЗЛ (за даними тесту САТ), толерантності до фізичних навантажень з використанням тесту з 6-хвилинною ходьбою, індексу BODE, якості життя (за оцінкою результатів респіраторного опитувальника шпиталю святого Георгія (SGRQ), біоімпедансометрії, маркерів системного запалення (СРБ та фібриноген) та показників оксидантно-протиоксидантного гомеостазу (МА, АКДНФГ НХ, АКДНФГ ОХ, ВГ, ГП та ГТ).

## 2.2 Методи дослідження

У рамках дисертаційної роботи використані такі методи дослідження: загальноклінічні, антропометричні (ріст, маса тіла), лабораторні (загальний аналіз крові та сечі, цитологічне дослідження мокротиння), біохімічні (пероксидне окиснення ліпідів, окиснювальна модифікація білків, глутатіон відновлений, активності глутатіонпероксидази, глутатіон-S-трансферази та каталази крові), молекулярно-генетичні (полімеразна ланцюгова реакція),

спектрофотометричні (ліпідний спектр крові), імуноферментні (СРБ, СБД, цитокіни, адипокіни, ET-1, sVCAM-1), колориметричні (NO/нітрити/нітрати), інструментальні (комп'ютерна спірографія, біоімпедансометрія) та статистичні методи дослідження.

Дослідження проводилося на базах лабораторій кафедри внутрішньої медицини, навчально-наукової лабораторії Буковинського державного медичного університету та ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня».

### 2.2.1 Клінічні методи дослідження

Клінічний перебіг захворювання оцінювався з урахуванням скарг, анамнезу, даних об'єктивного обстеження, лабораторного та інструментального дослідження.

Вираженість клінічних симптомів, таких як задишка, кашель, та продукція мокротиння, проводили за результатами Шкали задишки, кашлю і мокротиння (Breathlessness, cough and sputum scale — BCSS), яка складається із трьох питань, кожне з яких оцінюється за п'ятибальною шкалою (від 0 до 4). Загальна оцінка розраховується як сума балів, отриманих після відповіді пацієнта на всі питання (можливий діапазон складає від 0 до 12 балів). Вищий бал свідчив про більш виражені прояви захворювання. Мінімально клінічно значущою різницею вважали 1 бал (табл.2.4).

Для об'єктивної оцінки стану хворих на АХП та впливу ХОЗЛ на життя пацієнта з АХП використовували САТ-тест, який складається з 8 пунктів, що визначають погіршення статусу здоров'я при ХОЗЛ. Загальна сума балів становила від 0 до 40. Кількість балів від 0 до 10 свідчила про незначний вплив ХОЗЛ на життя пацієнта, від 11 до 20 – про помірний вплив захворювання, від 21 до 30 балів – про сильний вплив та від 31 до 40 балів – про надзвичайно сильний вплив ХОЗЛ на життя пацієнта (рис. 2.1).

Таблиця 2.4 – Шкала задишки, кашлю і мокротиння BCSS

| 1.Наскільки сьогодні було утруднене Ваше дихання?        |   |
|--|---|
| 0 балів  | Анітрохи: ніякої задишки  |
| 1 бал  | Лише дещо утруднене: задишка під час фізичного навантаження (наприклад, бігу) |
| 2 бали   | Помірно утруднене: задишка при звичайній активності (прибирання ліжка)        |
| 3 бали   | Помітно утруднене: задишка при вмиванні чи одяганні                           |
| 4 бали   | Сильно утруднене : задишка майже постійна, навіть під час відпочинку          |
| 2.Яким був ваш кашель сьогодні?                          |   |
| 0 балів  | Кашлю не було.  |
| 1 бал  | Кашель турбував час від часу  |
| 2 бали   | Кашель турбував рідше, ніж 1 раз на годину                                    |
| 3 бали   | Частий кашель (один або більше разів на годину)                               |
| 4 бали   | Майже постійно кашляв чи змушений був кашляти                                 |
| 3.Як часто сьогодні Вас турбувало відділення мокротиння? |   |
| 0 балів  | Анітрохи не турбувало   |
| 1 бал  | Лише дещо турбувало: час від часу   |
| 2 бали   | Помірно: помітно турбувало  |
| 3 бали   | Помітно: спричиняло значні незручності  |
| 4 бали   | Сильно турбувало: було майже постійним  |

Як проходить Ваше хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ)? Пройдіть тест оцінки ХОЗЛ (COPD Assessment Test (CAT))

Ця анкета допоможе Вам та Вашому лікарю визначити вплив ХОЗЛ на Ваше благополуччя й щоденне життя. Ваші відповіді та загальна кількість балів можуть бути використані Вами або Вашим лікарем для того, щоб вдосконалити терапію ХОЗЛ та забезпечити найбільшу користь від лікування.

Приклад:

Я дуже щасливий(-а)



Мені дуже сумно

### БАЛИ

|  |   |   |   |   |   |   |   |
|--|---|---|---|---|---|---|---|
| Я взагалі не кашляю  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Я кашляю постійно   |
| У мене в грудях зовсім немає харкотиння (слизу)                                | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Мої груди повністю заповнені харкотинням (слизом)                                       |
| Мені зовсім не тисне в грудях  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Мені дуже сильно тисне в грудях   |
| Коли я йду під гору або підіймаюся сходами на один марш, я не відчуваю задишки | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Коли я йду під гору або підіймаюся сходами на один марш, я відчуваю дуже сильну задишку |
| Я займаюся будь-якими домашніми справами без обмежень                          | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Я займаюся домашніми справами з великими обмеженнями                                    |
| Виходячи з дому, я почувуюся впевнено, незважаючи на захворювання легень       | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Виходячи з дому, я почувуюся невпевнено через захворювання легень                       |
| Я міцно сплю   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Я погано сплю через захворювання легень   |
| У мене багато енергії  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | У мене зовсім немає енергії   |

Рисунок 2.1 – Тест з оцінки ХОЗЛ (CAT-тест)

Ступінь вираженості задишки оцінювали згідно із модифікованою шкалою Медичної Дослідницької Ради (шкала задишки mMRC). У випадку, коли задишка виникала лише при дуже інтенсивному фізичному навантаженні, пацієнт отримував 0 балів за шкалою mMRC, якщо пацієнт скаржився на задишку при швидкому підйомі на поверх або ходьбі у гору – в 1 бал, якщо задишка примушувала пацієнта ходити повільніше, ніж люди відповідного віку, або з'являлась необхідність зупинки при ходьбі в своєму темпі по рівній місцевості – у 2 бали, якщо виникала необхідність робити зупинки при ходьбі на

відстань близько 100 м або через декілька хвилин ходьби по рівній місцевості – у 3 бали, якщо задишка робила неможливим вихід за межі свого будинку або з'являлась при одяганні і роздяганні – у 4 бали.

Оцінка рівня контролю БА у хворих на АХП здійснювалася у відповідності до Опитувальника з контролю астми (Asthma Control Questionnaire– ACQ-5) (табл.2.5).

Таблиця 2.5 – Опитувальник контролю над астмою ACQ-5

|   |   |
|---|---|
| <p>В середньому, як часто впродовж останнього тижня Ви прокидались внаслідок симптомів астми?</p> | <p>0=не прокидався<br/>1=дуже рідко<br/>2=рідко<br/>3=декілька разів<br/>4=багато разів<br/>5=дуже багато разів<br/>6=не міг спати через астму</p>                            |
| <p>В цілому, наскільки Ви були обмежені у своїх професійних та повсякденних заняттях?</p>         | <p>0=зовсім не обмежений<br/>1=трошки обмежений<br/>2=незначно обмежений<br/>3=помірно обмежений<br/>4=значно обмежений<br/>5=дуже обмежений<br/>6=повністю обмежений</p>     |
| <p>В цілому, чи була Вас задишка внаслідок астми впродовж останнього тижня?</p>                   | <p>0=задишки не було<br/>1=дуже невелика задишка<br/>2=невелика задишка<br/>3=помірна задишка<br/>4=доволі сильна задишка<br/>5= сильна задишка<br/>6=дуже сильна задишка</p> |



## Продовження таблиці 2.5

|   |   |
|---|---|
| <p>В цілому, який проміжок часу протягом останнього тижня у Вас були хрипи в грудях?</p>  | <p>0=хрипів не було<br/>1=дуже рідко<br/>2=рідко<br/>3=іноді<br/>4=значний проміжок часу<br/>5=переважний проміжок часу<br/>6=увесь час</p> |
| <p>Середній бал (суму поділити на 5).<br/>Трактовка результатів:<br/>Середній бал <math>\leq 0,75</math> – добрий контроль, <math>\geq 1,5</math> – частковий контроль.<br/>Середній бал АСQ 0,76-1,4 – на сьогодні невизначено щодо доброго контролю БА.</p> |   |

Опитувальник складається з 5 запитань, відповіді на які представлені у вигляді шестибальної шкали. Загальна оцінка АСQ розраховується як сума балів, отриманих після відповіді пацієнта на всі питання, поділена на 5. Якщо у підсумку пацієнт отримав  $< 0,5$  балів, це свідчить про повний контроль БА,  $0,75-1,5$  бали – частковий контроль, а  $1,5$  бали – відсутність контролю БА. Мінімально клінічно значущою різницею вважали  $0,5$  бала.

Для оцінки якості життя хворих на АХП використовувався респіраторний опитувальник SGRQ, який містить 76 запитань з чотирьох основних категорій («симптоми», «активність», «вплив» та «загальна оцінка») та дозволяє об'єктивно оцінити зміни здоров'я у пацієнтів з бронхообструктивними захворюваннями. Опитувальник складається з двох частин. Перша частина («симптоми», питання 1-8) оцінює симптоми пацієнта за період від 1 міс до 1 року. У другій частині опитувальника («активність» та «вплив», питання 9-16), проводиться оцінка фізичної активності пацієнта на даний момент та оцінка пацієнтом виразності психологічних та соціальних проблем в результаті захворювання. Загальна оцінка визначає сумарний вплив хвороби на загальний

стан здоров'я пацієнта. Оцінка тесту проводилася по 100 бальній системі, згідно з якою чим вищий бал отримано, тим більш вираженим є вплив АХП на якість життя пацієнтів.

Для оцінки толерантності до фізичного навантаження використовували тест із 6-хвилинною ходьбою. Пацієнту пропонували ходити по виміряному у метрах коридору у своєму власному темпі, намагаючись пройти максимальну відстань упродовж 6 хв. При потребі пацієнту дозволялося зупинитись для відпочинку та, за змоги, відновлювати ходьбу. Перед початком і наприкінці тесту оцінювали задишку за шкалою Борга, частоту серцевих скорочень, частоту дихання, сатурацію кисню (SaO<sub>2</sub>). Дослідження припиняли при виникненні істотної задишки, запаморочення, болю у грудній клітці та (або) ногах, а також при зниженні SaO<sub>2</sub> до 80-86%.

Оцінку ступеня тяжкості АХП та ефективність базисної терапії проводилася з використанням інтегрального індексу BODE [65] (табл.2.6).

Таблиця 2.6 – Шкала оцінки тяжкості АХП за результатами інтегрального індексу BODE

| Показники         |   | Кількість балів |         |         |      |
|-------------------|---|-----------------|---------|---------|------|
|                   |   | 0               | 1       | 2       | 3    |
| body-mass index   | ІМТ   | >21             | <21     |         |      |
| obstruction       | ОФВ <sub>1</sub> , % від належного значення | >65             | 50-64   | 36-49   | ≤35  |
| dyspnea           | Шкала задишки мМДР бали,                    | 0-1             | 2       | 3       | 4    |
| exercise capacity | Відстань пройдена хворим за 6 хвилин, м     | >350            | 250-349 | 150-249 | ≤149 |

## 2.2.2 Інструментальні методи дослідження

ФЗД оцінювали за допомогою комп'ютерного спірографа “BTL 08 Spiro Pro” (Великобританія) після проведення бронходилатаційного тесту з  $\beta_2$ -агоністом короткої дії (сальбутамолом у дозі 400 мкг). Форсовані (форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ), об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ<sub>1</sub>), пікова об'ємна швидкість видиху (ПОШвид), максимальна об'ємна швидкість на рівні 25%, 50%, 75% ФЖЄЛ (МОШ<sub>25</sub>, МОШ<sub>50</sub>, МОШ<sub>75</sub>), середня об'ємна швидкість видиху (СОШ<sub>25-75</sub>), співвідношення ОФВ<sub>1</sub>/ЖЄЛ) та статичні (життєва ємність легень (ЖЄЛ), повільна ЖЄЛ та максимальна вентиляція легень (МВЛ)) параметри ФЗД аналізували до та після проби з бронхолітиком. Оцінювали форму кривої «потік-об'єм» та зворотність обструкції.

Біоімпедансний аналіз складу тіла проводили за допомогою портативного апарату BC601 (TANITA, Японія). Оцінювали ІМТ, м'язову масу, відсоток жирової маси, рівень вісцерального жиру та відсоток води в організмі.

Сатурацію кисню (SaO<sub>2</sub>) капілярної крові визначали за допомогою пульсоксиметра ОХУ-5.

## 2.2.3 Дослідження *C646G* поліморфного варіанта гена ГР

Дослідження *C646G* поліморфного варіанта гена ГР проводили 40 хворим на АХП, 30 особам з ожирінням та 15 практично здоровим особам. Для цього набирали кров в об'ємі 2 мл вранці натще із ліктьової вени в стерильну вакуумну пробірку з антикоагулянтом ЕДТА (1 мг/мл) та зберігали при температурі -70°C. Забір крові проводили після підписання інформованої згоди на генетичне дослідження.

*C646G* поліморфний варіант гена ГР визначали згідно з протоколом I. Fleury et al [91], що передбачало застосуванням методу ПЛР із наступним аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів.

#### 2.2.4 Лабораторні методи дослідження

З метою виявлення еозинофільного характеру запалення бронхів ( $\geq 3$  % еозинофілів у мазку) проводили цитологічне дослідження індукованого мокротиння. Для індукції харкотиння проводили інгаляцію через небулайзер 3% розчином натрію хлориду впродовж 5 хвилин.

Показники ліпідного спектра плазми крові оцінювали згідно з настановами Українського товариства з атеросклерозу Асоціації кардіологів України (2017) [3] та Європейського товариства кардіологів з лікування дисліпідемії (2019) [150]. Рівні ЗХ, тригліцеролів (ТГ), ХЛ ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ визначали у сироватці крові за допомогою діагностичних наборів реагентів (PZ Cormay S.A., Польща). Для цього збирали кров в об'ємі 5 мл із ліктьової вени у вакуумні пробірки «Vacuette», та центрифугували впродовж 10-15 хвилин зі швидкістю 1500 об/хв для отримання сироватки. Забір крові здійснювався натще, після 12-годинного голодування.

Методика визначення рівня загального ХС полягала у здатності ХС-естерази розщеплювати ефіри ХС з утворенням холестеролу і вільних жирних кислот, які у подальшому окиснюються ХС-оксидазою з утворенням 4-холестенону та  $\text{H}_2\text{O}_2$ , який під дією пероксидази в присутності фенолу перетворюється на хінон рожевого кольору. Визначення рівня ТГ відбувалося за допомогою їх здатності розщеплюватися ліпопротеїніпазою із подальшим утворенням гліцеролу і вільних жирних кислот. Як відомо, гліцеролкіназа розщеплює гліцерол, внаслідок чого утворюється гліцерол-3-фосфат, який окиснюється під впливом гліцерол-3-фосфат-оксидази та перетворюється за допомогою пероксидази в присутності 4- хлорфенолу до хіноніміну. Інтенсивність забарвлення хіноніміну є прямо пропорційною концентрації ТГ у дослідному зразку. Рівень ХС ЛПВЩ визначали у супернатанті, утвореному за допомогою методу преципітації ХС ЛПДНЩ та ХС ЛПНЩ іонами вольфраму фосфору та магnezії з подальшим центрифугуванням при кімнатній температурі зі швидкістю 4000 об/хв впродовж 10 хвилин. Для обчислення рівня ХС ЛПДНЩ

у крові використовували формулу ХС ЛПДНЩ = ТГ / 2,2 [97]. Для обчислення індексу атерогенності використовували формулу Клімова А. Н. та співав. (1999):  $(3ХС - ХС ЛПВЩ) / ХС ЛПВЩ$  [27].

Для оцінки функціонального стану ендотелію визначали вміст у крові стабільних метаболітів монооксиду нітрогену NO (нітритів/нітратів), ET-1, та sVCAM-1. Вміст у крові стабільних метаболітів NO (нітритів/нітратів) досліджували за методом L.C. Green et al. (1982). Рівень ET-1 та sVCAM-1 визначали за допомогою імуноферментного аналізу із використанням реактивів «Biomedica Medizinprodukte GmbH and Co KG» (Австрія) та «Bender MedSystems» (Австрія) відповідно.

Сироваткові рівні лептину, адипонектину та резистину визначали за допомогою наборів для імуноферментного аналізу Diagnostics Biochem Canada Inc (Канада), Assay (США) та Mediagnost (Німеччина) відповідно.

Рівень ФНПа визначали у сироватці крові за допомогою набору для імуноферментного аналізу Bender MedSystems GmbH (Австрія).

Рівень фібриногену визначали в плазмі крові за стандартною методикою [28], а для визначення рівня СРБ у сироватці крові використовували набори Humatech CRP «HUMAN» (Німеччина).

Стан оксидантно-протиоксидантної системи оцінювали шляхом визначення рівня малонового діальдегіду (МА) в плазмі крові та еритроцитах, відновленого глутатіону (ВГ) в крові за методом О.В. Травіною [30] у модифікації І.Ф. Мещишена та І.В. Петрової [10], активність глутатіонпероксидази (ГП) – за І.Ф. Мещишеним [11], глутатіон-S-трансферази (ГТ) – за І.Ф. Мещишеним [12], та альдегід- і кетондинітрофенілгідрозонів (АКДНФГ) нейтрального (НХ) і основного характеру (ОХ) у сироватці крові за методом Є.Є. Дубініної та ін. [4] в модифікації І.Ф.Мещишена [13].

Рівень СБД визначали у сироватці крові за допомогою набору Human Surfactant Protein D ELISA. Ця методика базується на чутливому «сандвіч-методі» імуноферментного аналізу та полягає у використанні двох типів моноклональних антитіл (BioVendor, Чехія). Згідно з інструкцією, венозну кров

забирали зранку натще у вакуумні пробірки «Vacurette», центрифугували 10-15 хвилин на 1500 об. та зберігали при температурі  $-700\text{ C}$ . Дослідження проводили на імуноферментному аналізаторі Stat Fax 303 Plus (Awareness Technology Inc., США).

### 2.2.5 Методи статистичного аналізу результатів дослідження

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програми Statistica 10.0 StatSoft Inc. Комп'ютерну базу даних було створено в системі Microsoft Excel. Аналіз нормальності розподілу величин у рандомізованих вибірках проводили за допомогою критерію Хана-Шапіро-Уілкі. Враховуючи ненормальний розподіл даних, для подальших підрахунків було обрано непараметричний U-критерій Манна-Уітні. Для порівняння декількох груп використовували дисперсійний аналіз з застосуванням критерію Краскела-Уолліса. Кількісні зміни у динаміці лікування оцінювали за допомогою непараметричного парного T-критерію Вілкоксона. Кореляційний аналіз проводили за допомогою визначення непараметричного коефіцієнта кореляції рангів Спірмена. Відмінності між групами вважали достовірними при рівні значущості  $p < 0,05$ . Кількісні дані представлені у вигляді медіани (Me) та інтерквартильного розмаху (Q25–Q75).

Закономірність розподілу частот алелів оцінювали за допомогою рівняння Харді-Вайнберга. Якісні дані порівнювали за допомогою критерію  $\chi^2$  Пірсона з поправкою Йетса.

### РОЗДІЛ 3

## ОСОБЛИВОСТІ ПОЄДНАНОГО ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ, БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ТА ОЖИРІННЯ

Метою даного розділу було вивчити клінічні особливості, показники ФЗД, біоімпедансного аналізу, толерантності до фізичного навантаження та показники системного запалення, функціонального стану ендотелію, ліпідного обміну у хворих на АХП та ожиріння.

При обстеженні 140 осіб сформовано такі групи: група ІА - хворі на АХП без ожиріння ( $IMT \leq 30$ ) ( $n=17$ ), група ІБ – хворі на АХП з ожирінням ( $IMT \geq 23$ ) ( $n=30$ ), група ІІА – хворі на ХОЗЛ без ожиріння ( $n=32$ ), група ІІБ – хворі на ХОЗЛ з ожирінням ( $n=28$ ), група ІІІА – хворі на БА без ожиріння ( $n=19$ ) та група ІІІБ – хворі на БА з ожирінням ( $n=21$ ). Для порівняння обстежували 30 осіб з ожирінням та 25 практично здорових осіб (контроль).

#### 3.1 Оцінка клінічних проявів та якості життя хворих на астма-ХОЗЛ перехрест та ожиріння

Вираженість клінічних проявів захворювання, таких як задишка, кашель, та продукція мокротиння проводили за результатами шкали BCSS.

При оцінці шкали BCSS було встановлено, що задишка у пацієнтів ІБ групи була більш вираженою ніж у групах ІА, ІІБ та ІІІБ (на 50,00 ( $p=0,01$ ), 24,59 ( $p=0,01$ ) та 50,00% ( $p<0,001$ ) відповідно).

Медіана кількості балів за шкалою задишки у групі ІІБ була вдвічі вищою ніж у групі ІІА ( $p<0,001$ ), а у групі ІІІБ вдвічі перевищувала таку у групі ІІІА ( $p<0,001$ ) (рис.3.1).

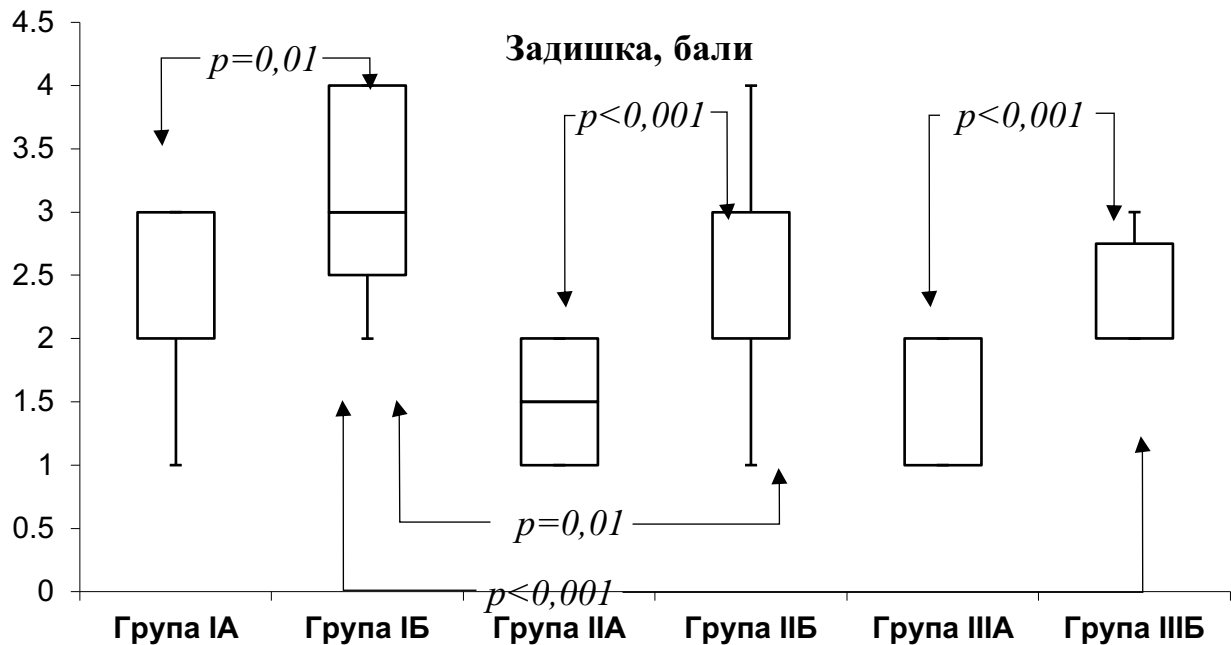


Рисунок 3.1 – Вираженість задишки у хворих обстежуваних груп за шкалою BCSS

Кашель вірогідно більше турбував пацієнтів ІБ групи порівняно із групами ІА та ІІБ (у 1,50 ( $p<0,001$ ), та 1,20 ( $p=0,04$ ) рази відповідно), проте скарги на кашель у групі ІБ були співставними із такими у групі ІІБ ( $p>0,05$ ). Окрім цього, скарги на кашель були більш виражені у групі ІІБ порівняно із такими у групі ІІА (у 1,5 рази;  $p=0,004$ ), та у групі ІІБ порівняно із групою ІІІА (у 2,5 рази;  $p=0,005$ ), (рис.3.2). Продукція мокротиння більше турбувала пацієнтів ІБ групи порівняно із групами ІА (на 50,00%;  $p=0,01$ ) ІІБ (на 16,47%;  $p=0,03$ ) та ІІБ (на 20,00%;  $p=0,04$ ) та була більш вираженою у групі ІІБ порівняно з групою ІІА (на 25,00%;  $p=0,04$ ) (рис.3.3).

Для кількісної оцінки симптомів, їх впливу на якість життя пацієнтів та стратифікації майбутніх ризиків хворих на АХП використовували САТ тест.

Медіана кількості балів за САТ тестом у пацієнтів ІБ групи була вірогідно вищою та ніж така у пацієнтів ІА групи на 20,00% (медіана склала 18,00 [16,50;19,00] проти 15,00 [15,00;16,00] у групах ІБ та ІА відповідно;  $p=0,002$ ), та була на 10,45% вищою від такої у хворих ІІБ групи ( $p=0,002$ ) (рис.3.4).



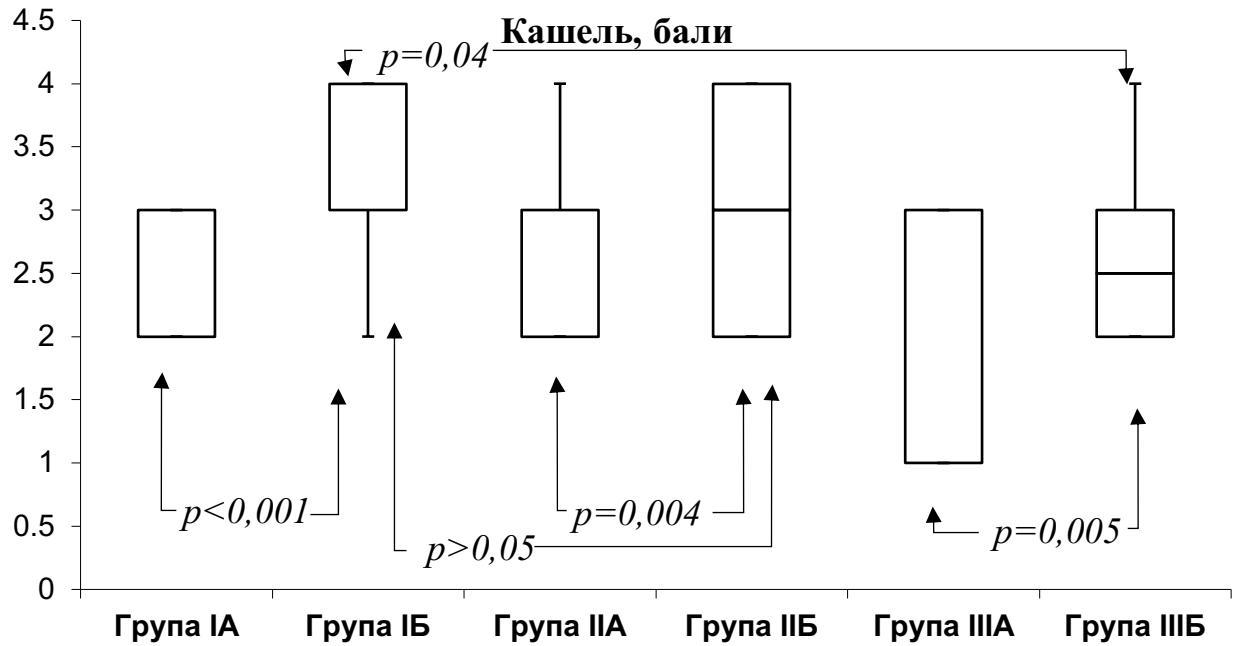


Рисунок 3.2 – Вираженість кашлю у хворих обстежуваних груп за шкалою BCSS

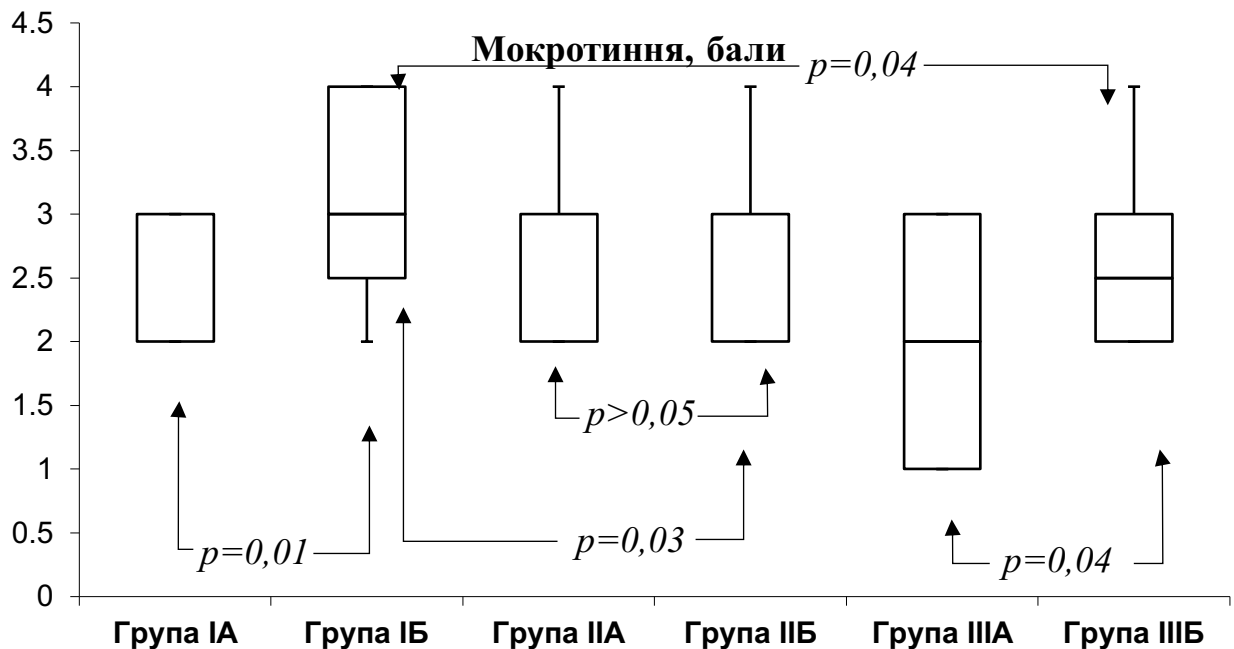


Рисунок 3.3 – Вираженість продукції мокротиння у хворих обстежуваних груп за шкалою BCSS

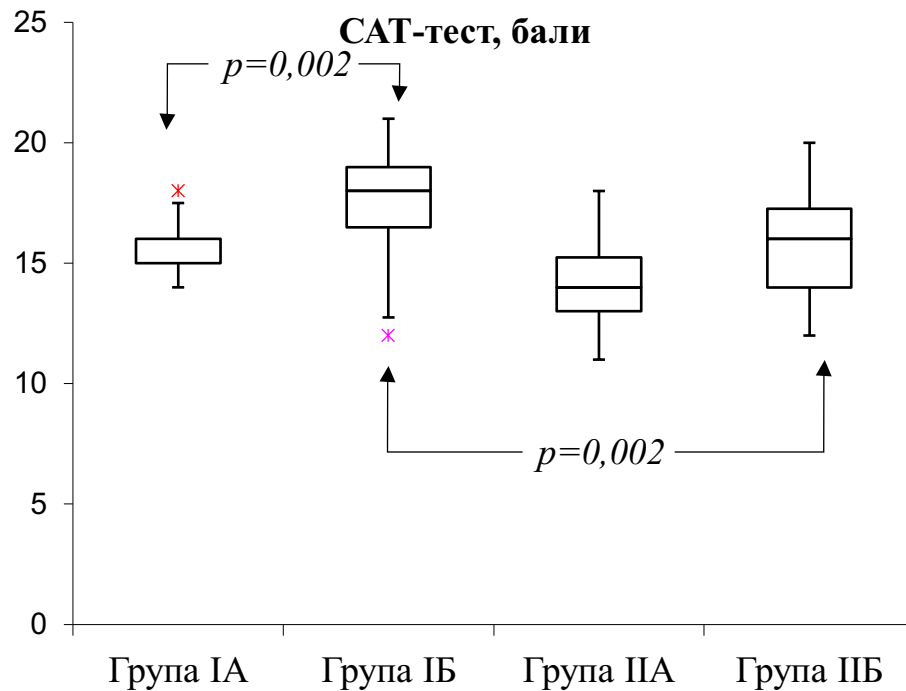


Рисунок 3.4 – Показники САТ-тесту у хворих на АХП та ХОЗЛ залежно від наявності/відсутності ожиріння

Як відомо, погіршення контролю БА може бути пов'язаним із ожирінням. Тому одним із завдань нашого дослідження було оцінити рівень контролю БА у хворих на АХП із супутнім ожирінням. Для оцінки контролю бронхіальної астми застосовували опитувальник контролю над астмою АСQ-5. Після підрахунку кількості балів, отриманих при оцінці АСQ-5, медіана кількості балів у пацієнтів ІБ групи була вірогідно вищою та ніж така у пацієнтів ІА групи на 26,67% (медіана склала 0,95 [0,90;1,00] проти 0,75 [0,70;0,92] у групах ІБ та ІА відповідно;  $p=0,004$ ), та на % перевищувала таку у пацієнтів ІІБ групи ( $p=0,02$ ) (рис.3.5).

При оцінці скарг обстежених хворих було виявлено, що більшість пацієнтів всіх груп незалежно від маси тіла турбував кашель з виділенням мокротиння та задишка при незначному фізичному навантаженні, які траплялися частіше у хворих на АХП. Зокрема, у групах ІА та ІБ скарги на продуктивний кашель траплялися з частотою 92,30 та 86,90%, а скарги на задишку при незначному фізичному навантаженні – 70,5 та 73,9% відповідно.

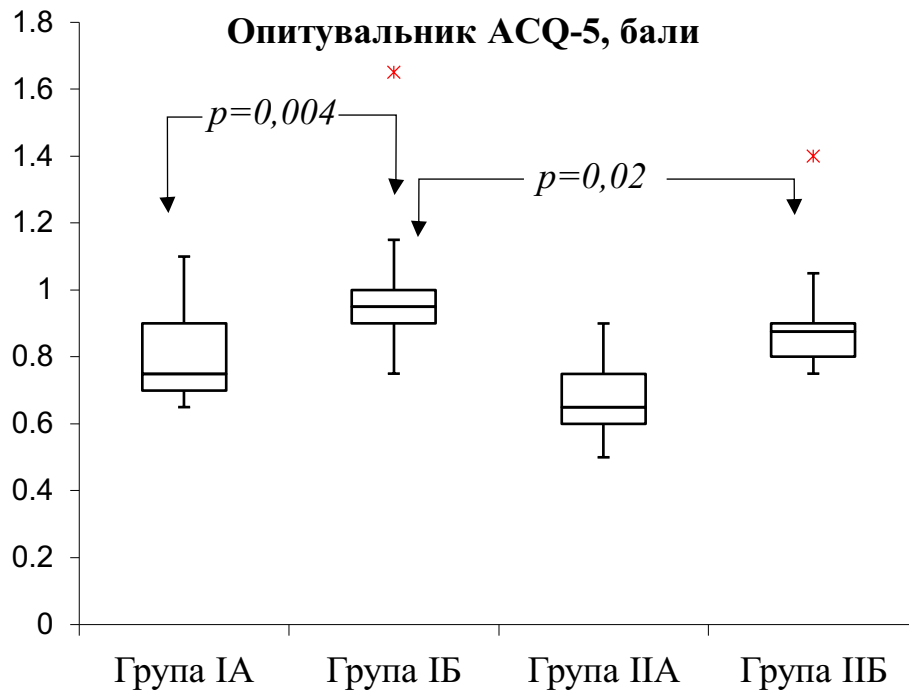


Рисунок 3.5 – Показники опитувальника контролю БА (АСQ-5) у хворих на АХП та БА залежно від наявності/відсутності ожиріння

Скарги на загальну слабкість та підвищену температуру тіла частіше траплялись у групі хворих ІБ групи порівняно з групою ІА (86,90% проти 58,80% та 78,26% проти 41,10% відповідно). У групі хворих на БА загальна слабкість також була більш вираженою у осіб з ожирінням (71,40% проти 42,10%), а у групі хворих на ХОЗЛ рівноцінно турбувала пацієнтів як з нормальною масою тіла так і з ожирінням.

Скарги на серцебиття у хворих на АХП були частішими за супутнього ожиріння (30,40% проти 23,50%) та суттєво не відрізнялись у групах хворих на ХОЗЛ та БА із різною масою тіла. Скарги на порушення сну та безсоння у всіх обстежуваних групах були найчастішими за супутнього ожиріння.

При об'єктивному обстеженні у більшості хворих всіх груп незалежно від наявності/відсутності ожиріння вислуховувались сухі хрипи з обох сторін.

Емфізематозна грудна клітка у хворих на АХП із ожирінням та із нормальною масою тіла траплялась у 41,3% та 43,4% відповідно, у хворих на ХОЗЛ із ожирінням та із нормальною масою тіла – у 40,6 та 50% відповідно, а у

хворих на БА із наявністю/відсутністю ожиріння – 52,3% та 42,8% відповідно. Акроціаноз був найбільш характерним для хворих на АХП та ХОЗЛ, при цьому, у групі АХП він частіше траплявся за супутнього ожиріння (60,82% проти 52,94%). Набухання яремних вен відзначалося у незначного відсотка хворих всіх груп, проте частіше траплялось у пацієнтів з ожирінням. Акцент II-го тону над легеневою артерією було виявлено у близько 40,00% пацієнтів всіх груп.

Кількість осіб із частими загостреннями була найвищою серед хворих на АХП незалежно від наявності/відсутності ожиріння (табл.3.1).

Таблиця 3.1 – Порівняльна характеристика скарг та об’єктивних даних у хворих на АХП, ХОЗЛ та БА залежно від наявності/відсутності ожиріння

| Клінічні показники                               | АХП (група I),<br>n=40 |                      | ХОЗЛ (група II),<br>n=60 |                       | БА (група III)<br>n=40 |                        |
|--|------------------------|----------------------|--------------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|
|  | Група<br>IA,<br>n=17   | Група<br>IB,<br>n=23 | Група<br>IIA,<br>n=32    | Група<br>IIB,<br>n=28 | Група<br>IIIA,<br>n=19 | Група<br>IIIB,<br>n=21 |
| Задишка:   |                        |                      |                          |                       |                        |                        |
| - у спокої                                       | 3(17,6%)               | 4(17,4%)             | 3(9,4%)                  | 4(19,04%)             | 2(10,5%)               | 4(19%)                 |
| - при<br>незначному<br>фізичному<br>навантаженні | 12<br>(70,5%)          | 17<br>(73,9%)        | 21<br>(65,62%)           | 15<br>(71,42%)        | 10<br>(52,3%)          | 12<br>(57,2%)          |
| - при<br>звичайному<br>фізичному<br>навантаженні | 2<br>(11,7%)           | 2<br>(8,7%)          | 8<br>(25%)               | 2<br>(9,5%)           | 7<br>(36,8%)           | 5<br>(23,8%)           |

Продовження таблиці 3.1

| Клінічні показники                      | АХП (група I),<br>n=40 |                      | ХОЗЛ (група II),<br>n=60 |                       | БА (група III)<br>n=40 |                        |
|---|------------------------|----------------------|--------------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|
|   | Група<br>IA,<br>n=17   | Група<br>IB,<br>n=23 | Група<br>IIA,<br>n=32    | Група<br>IIB,<br>n=28 | Група<br>IIIA,<br>n=19 | Група<br>IIIB,<br>n=21 |
| Кашель:                                 |                        |                      |                          |                       |                        |                        |
| - сухий                                 | 1<br>(7,7%)            | 3<br>(13,04%)        | 10<br>(31,25%)           | 7<br>(25%)            | 7<br>(36,8%)           | 6<br>(28,6%)           |
| - з виділенням<br>мокротиння            | 16<br>(92,3%)          | 20<br>(86,9%)        | 22<br>(68,75%)           | 21<br>(75%)           | 12<br>(63,2%)          | 15<br>(71,4%)          |
| Загальна<br>слабкість,<br>втомлюваність | 10<br>(58,8%)          | 20<br>(86,9%)        | 25<br>(78%)              | 24<br>(85,7%)         | 8<br>(42,1%)           | 15<br>(71,4%)          |
| Підвищення<br>температури<br>тіла       | 7<br>(41,1%)           | 18<br>(78,26%)       | 20<br>(62,5%)            | 15<br>(53,5%)         | 2<br>(10,5%)           | 6<br>(28,6%)           |
| Серцебиття                              | 4<br>(23,5%)           | 7<br>(30,4%)         | 8<br>(32%)               | 8<br>(28,6%)          | 4<br>(21%)             | 5<br>(23,8%)           |
| Порушення<br>сну, безсоння              | 3<br>(17,6%)           | 10<br>(43,27%)       | 5<br>(15,6%)             | 10<br>(35,7%)         | 2<br>(10,5%)           | 5<br>(23,8%)           |
| Хрипи:                                  |                        |                      |                          |                       |                        |                        |
| - сухі                                  | 15<br>(88,2%)          | 19<br>(82,6%)        | 28<br>(87,5%)            | 23<br>(82,1%)         | 16<br>(84,2%)          | 16<br>(76,2%)          |
| - вологі                                | 2<br>(11,7%)           | 4<br>(17,4%)         | 4<br>(12,5%)             | 5<br>(17,9%)          | 3<br>(15,8%)           | 5<br>(23,8%)           |
| Емфізематозна<br>грудна клітка          | 7<br>(41,1%)           | 10<br>(43,4%)        | 13<br>(40,6%)            | 14<br>(50%)           | 10<br>(52,3%)          | 9<br>(42,8%)           |

Продовження таблиці 3.1

| Клінічні показники                                | АХП (група I),<br>n=40 |                      | ХОЗЛ (група II),<br>n=60 |                       | БА (група III)<br>n=40 |                        |
|---|------------------------|----------------------|--------------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|
|   | Група<br>IA,<br>n=17   | Група<br>IB,<br>n=23 | Група<br>IIA,<br>n=32    | Група<br>IIB,<br>n=28 | Група<br>IIIA,<br>n=19 | Група<br>IIIB,<br>n=21 |
| Акроціаноз  | 9<br>(52,94%)          | 14<br>(60,86%)       | 13<br>(40,6%)            | 10<br>(35,7%)         | 4<br>(21%)             | 5<br>(23,8%)           |
| Набухання<br>яремних вен                          | 1<br>(7,7%)            | 3<br>(13%)           | 3<br>(9,4%)              | 4<br>(19,04%)         | 2<br>(10,5%)           | 4<br>(19%)             |
| Акцент II-го<br>тону над<br>легеневою<br>артерією | 7<br>(41,1%)           | 10<br>(43,4%)        | 13<br>(40,6%)            | 12<br>(42,8%)         | 7<br>(36,8%)           | 9<br>(42,8%)           |
| $\geq 2$<br>загострення за<br>рік                 | 16<br>(94,12%)         | 23<br>(100,0%)       | 11<br>(34,37%)           | 20<br>(71,42%)        | –                      | 5<br>(23,80%)          |

Примітка. n (%) – абсолютна (відносна) кількість учасників.

При оцінці якості життя хворих на АХП із ожирінням було встановлено, що кількість балів за шкалою «симптоми» респіраторного опитувальника шпиталю святого Георгія (SGRQ) у пацієнтів IB групи була вірогідно вищою ніж у групах IA та IIB на 7,50% ( $p=0,03$ ) та 17,27% ( $p<0,001$ ) відповідно, проте вірогідно не відрізнялася від такої у групі IIIB ( $p>0,05$ ).

У пацієнтів IIIB групи кількість балів за шкалою «симптоми» була вірогідно вищою ніж у групі IIIA ( $p=0,001$ ), в той час як між групами IIB та IIA вірогідної різниці за цим показником не було ( $p>0,05$ ).

Вплив хвороби на ступінь обмеження фізичної активності (шкала «активність») був вірогідно вищим у групі IB порівняно із групами IA, IIB та IIIB

на 10,34 ( $p=0,005$ ), 10,34 ( $p=0,002$ ) та 39,13% ( $p<0,001$ ) відповідно. Окрім цього, медіана кількості балів за шкалою «активність» була вірогідно вищою у групі ІБ порівняно із групою ІА (на 34,88%;  $p<0,001$ ), та вірогідно не відрізнялася між групами ІІБ та ІІА ( $p>0,05$ ).

При оцінці впливу хвороби на вираженість психологічних і соціальних проблем спостерігали вірогідне більшу кількість балів за шкалою «вплив» у групі ІБ порівняно із групами ІА, ІБ та ІІБ на 5,67 ( $p=0,03$ ), 5,67 ( $p=0,002$ ) та 7,69% ( $p<0,001$ ) відповідно.

Медіана кількості балів за шкалою «вплив» була вірогідно вищою у групі ІБ порівняно із групою ІА (на 23,25%;  $p<0,001$ ), та у групі ІІБ порівняно із групою ІІА (на 18,18%;  $p<0,001$ ).

У пацієнтів ІБ групи спостерігали більший загальний вплив хвороби на якість життя хворого, про що свідчила вірогідно більша кількість балів за шкалою «загальна оцінка» порівняно із іншими досліджуваними групами (табл.3.2).

Таблиця 3.2 – Оцінка якості життя за анкетною госпітальною Святого Георгія (SGRQ) у хворих на АХП, ХОЗЛ та БА залежно від наявності/відсутності ожиріння

| Показники      | АХП (група I),<br>n=40     |                                     | ХОЗЛ (група II),<br>n=60   |                            | БА (група III)<br>n=40     |                                   |
|----------------|----------------------------|-------------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------------|
|                | Група<br>ІА,<br>n=17       | Група<br>ІБ,<br>n=23                | Група<br>ІА,<br>n=32       | Група<br>ІБ,<br>n=28       | Група<br>ІІА,<br>n=19      | Група<br>ІІБ,<br>n=21             |
| Симптоми, бали | 60,00<br>[54,00;<br>62,00] | 64,50<br>[56,50;<br>66,00]<br>*/### | 54,00<br>[48,50;<br>60,00] | 55,00<br>[49,50;<br>58,00] | 60,00<br>[47,00;<br>60,50] | 63,50<br>[55,00;<br>68,75]<br>*** |

Продовження таблиці 3.2

| Показники                | АХП (група I),<br>n=40     |   | ХОЗЛ (група II),<br>n=60   |                                  | БА (група III)<br>n=40     |                                   |
|--------------------------|----------------------------|---|----------------------------|----------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|
|                          | Група<br>IA,<br>n=17       | Група<br>IB,<br>n=23                          | Група<br>IIA,<br>n=32      | Група<br>IIB,<br>n=28            | Група<br>IIIA,<br>n=19     | Група<br>IIIB,<br>n=21            |
| Активність, бали         | 58,00<br>[52,00;<br>60,00] | 64,00<br>[56,00;<br>65,00]<br>*/<br>/###/#### | 43,00<br>[40,50;<br>48,00] | 58,00<br>[50,00;<br>60,25]<br>** | 42,00<br>[40,00;<br>44,00] | 46,00<br>[39,00;<br>47,50]        |
| Вплив хвороби,<br>бали   | 53,00<br>[49,00;<br>57,00] | 56,00<br>[53,00;<br>61,50]<br>*/###/####      | 43,50<br>[40,00;<br>51,00] | 53,00<br>[49,50;<br>54,25]<br>** | 44,00<br>[42,50;<br>48,00] | 52,00<br>[47,25;<br>53,50]<br>*** |
| Загальна оцінка,<br>бали | 54,00<br>[48,00;<br>58,00] | 59,00<br>[56,00;<br>62,00]<br>*<br>/###/####  | 40,00<br>[37,75;<br>48,00] | 47,00<br>[45,50;<br>54,50]<br>** | 53,00<br>[48,00;<br>54,50] | 56,00<br>[51,00;<br>58,75]<br>*** |

Примітки:

- 1) усі дані представлені у вигляді Me [Q25;Q75], де Me – медіана, а [Q25;Q75] - інтерквартильний розмах;
- 2) n – кількість учасників;
- 3) \* – вірогідність відмінностей між групами IA та IB;
- 4) \*\* – вірогідність відмінностей між групами IIA та IIB;
- 5) \*\*\* – вірогідність відмінностей між групами IIIA та IIIB;
- 6) # – вірогідність відмінностей у порівнянні із групою IIB;
- 7) ## – вірогідність відмінностей у порівнянні із групою IIIB.



Медіана кількості балів за шкалою «загальна оцінка» була вірогідно більшою у групі ІБ порівняно із групами ІА, ІБ та ІІБ на 9,26 ( $p < 0,001$ ), 25,53 ( $p < 0,001$ ) та 5,36% ( $p = 0,03$ ) відповідно.

Медіана кількості балів за шкалою «загальна оцінка» була вірогідно вищою у групі ІБ порівняно із групою ІА (на 17,50%;  $p < 0,001$ ), та у групі ІІБ порівняно із групою ІІА (на 5,66%;  $p = 0,005$ ).

3.2 Показники функції зовнішнього дихання, толерантності до фізичного навантаження та біоімпедансометрії в обстежених хворих на астма-ХОЗЛ перехрест та ожиріння

При аналізі показників ФЗД встановлено, що у пацієнтів ІБ групи показник  $ОФВ_1$ , оцінений до проведення бронходилатаційного тесту, був достовірно нижчим у порівнянні із таким у групах ІА та ІІБ на 13,48% ( $p = 0,04$ ) та 28,63% ( $p < 0,001$ ) відповідно, проте вірогідно не відрізнявся від такого у групі ІБ ( $p > 0,05$ ).

Рівень  $ОФВ_1$ , оцінений після проведення бронходилатаційного тесту, був також вірогідно нижчим у пацієнтів ІБ порівнянні із таким у групах ІА та ІІБ на 13,79 ( $p = 0,04$ ) та 27,40% ( $p < 0,001$ ) відповідно, та вірогідно не відрізнявся від такого у групі ІБ ( $p > 0,05$ ).

У групі ІІ вищі показники  $ОФВ_1$  спостерігалися у пацієнтів із супутнім ожирінням (медіана  $ОФВ_1$ , оціненого до проведення бронходилатаційного тесту, у групах ІБ та ІА складала 44,91 [39,73; 64,55] проти 50,43 [47,20; 67,10] відповідно ( $p > 0,05$ ), а медіана  $ОФВ_1$ , оціненого після проведення бронходилатаційного тесту – 47,00 [41,30; 67,15] проти 52,17 [49,14; 68,30] відповідно ( $p = 0,05$ ).

У групі ІІІ показники  $ОФВ_1$  були нижчими у осіб із ожирінням ніж за нормальної/надмірної маси тіла, проте різниця була статистично незначущою.

У групах ІА, ІБ, ІА та ІБ співвідношення  $ОФВ_1/ФЖЄЛ$ , особливо після проведення бронходилатаційного тесту, було меншим 70,00%, що відповідає критерію діагнозу ХОЗЛ, проте найнижчим цей показник був саме у групі ІБ (на

15,11% нижчий ніж у групі ІА ( $p=0,03$ ), на 15,43% – ніж у групі ІБ ( $p=0,04$ ), та на 24,79% нижчий порівняно таким у групі ІІБ ( $p=0,01$ )).

ПОШвид до та після проведення бронходилатаційного тесту у пацієнтів ІБ групи вірогідно не відрізнялася від такої у групах ІА, ІБ та ІІБ ( $p>0,05$ ).

У групі ІБ ПОШвид була вищою ніж така у групі ІА (на 20,83% ( $p=0,05$ ) та 24,16% ( $p=0,04$ ) до та після проведення бронходилатаційного тесту відповідно, в той час як у пацієнтів ІІБ групи цей показник був вірогідно нижчим у порівнянні із таким у групі ІІА ( $p=0,02$ ).

Показники  $МОШ_{25}$  до та після проведення бронходилатаційного тесту у пацієнтів ІБ були вірогідно нижчими ніж у групі ІА на 11,42% ( $p=0,01$ ) та 12,89% ( $p=0,01$ ) та на 10,14% ( $p=0,02$ ) та 4,96% ( $p=0,03$ ) нижчими ніж у групі ІІБ до та після проведення бронходилатаційного тесту відповідно.

Показники  $МОШ_{50}$  до та після проведення бронходилатаційного тесту у пацієнтів ІБ були вірогідно нижчими ніж у групі ІА на 15,12% ( $p=0,01$ ) та 15,72% ( $p=0,01$ ) та на 5,96% ( $p=0,03$ ) та 7,97% ( $p=0,03$ ) нижчими ніж у групі ІІБ до та після проведення бронходилатаційного тесту відповідно.

Показники  $МОШ_{75}$  до та після проведення бронходилатаційного тесту у пацієнтів ІБ були також вірогідно нижчими ніж у групі ІА на 9,91% ( $p=0,01$ ) та 18,12% ( $p=0,01$ ) та на 17,89% ( $p=0,02$ ) та 15,53% ( $p=0,02$ ) нижчими ніж у групі ІІБ до та після проведення бронходилатаційного тесту відповідно.

Показники  $МОШ_{25-75}$  у групі ІБ до та після проби з бронхолітиком були вищими порівняно із такими у групі ІА та вірогідно нижчими ніж у групі ІІБ.

Показник  $СОШ_{25-75}$  до та після проведення бронходилатаційного тесту у пацієнтів ІБ групи вірогідно не відрізнявся від такого у групах ІА, ІБ та ІІБ ( $p>0,05$ ), в той час як у групі ІБ він був вищим ніж у групі ІА як до бронходилатаційного тесту (на 12,17%;  $p=0,05$ ), так і після його проведення (на 26,87%;  $p=0,04$ ).

Показник ЖЄЛ між досліджуваними групами вірогідно не відрізнявся ( $p>0,05$ ).

Повільна ЖЄЛ у пацієнтів ІБ групи була вірогідно нижчою ніж у групах

ІА та ІІБ на 6,22( $p=0,04$ ) та 19,62% ( $p=0,02$ ) відповідно, та не відрізнялася від такої у групі ІІБ ( $p>0,05$ ). Водночас цей показник був вірогідно вищим у групі ІІБ порівняно із групою ІІА (на 8,48%;  $p=0,04$ ).

Показник МВЛ між досліджуваними групами вірогідно не відрізнявся ( $p>0,05$ ) (табл. 3.3).

Таблиця 3.3 – Показники функції зовнішнього дихання у хворих на АХП за наявності/відсутності ожиріння та у порівнянні із відповідними групами хворих на ХОЗЛ та БА

| Показники  | АХП (група І),<br>n=40      |                             | ХОЗЛ (група ІІ),<br>n=60    |                            | БА (група ІІІ)<br>n=40       |                             |
|--|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|------------------------------|-----------------------------|
|  | Група<br>ІА,<br>n=17        | Група<br>ІБ,<br>n=23        | Група<br>ІІА,<br>n=32       | Група<br>ІІБ,<br>n=28      | Група<br>ІІІА,<br>n=19       | Група<br>ІІІБ,<br>n=21      |
| ФЖЄЛ, до<br>проведення<br>бронходилатційного<br>тесту, % від<br>належного значення           | 86,11<br>[77,12;<br>93,92]  | 87,62<br>[87,34;<br>95,36]  | 70,31<br>[69,74;<br>95,20]  | 76,52<br>[73,87;<br>97,15] | 96,95<br>[89,33;<br>100,5]   | 95,42<br>[93,58;<br>104,07] |
| ФЖЄЛ, після<br>проведення<br>бронходилатційного<br>тесту, % від<br>належного значення        | 89,52<br>[64,49;<br>106,50] | 90,54<br>[89,16;<br>101,47] | 74,12<br>[70,05;<br>104,57] | 82,25<br>[77,82;<br>95,12] | 101,31<br>[86,74;<br>105,65] | 96,28<br>[94,15;<br>104,21] |
| ОФВ <sub>1</sub> , до проведення<br>бронходилатційного<br>тесту, % від<br>належного значення | 57,10<br>[48,86;<br>62,71]  | 49,40<br>[46,00;<br>56,30]  | 44,91<br>[39,73;<br>64,55]  | 50,43<br>[47,20;<br>67,10] | 76,20<br>[67,00;<br>80,60]   | 69,22<br>[65,00;<br>79,90]  |

\*/###

Продовження таблиці 3.3

| Показники  | АХП (група I),<br>n=40     |                                     | ХОЗЛ (група II),<br>n=60   |                                  | БА (група III)<br>n=40     |                                   |
|--|----------------------------|-------------------------------------|----------------------------|----------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|
|  | Група<br>IA,<br>n=17       | Група<br>IB,<br>n=23                | Група<br>IIA,<br>n=32      | Група<br>IIB,<br>n=28            | Група<br>IIIA,<br>n=19     | Група<br>IIIB,<br>n=21            |
| ОФВ <sub>1</sub> , після<br>проведення<br>бронходилатаційного<br>тесту, % від<br>належного значення      | 58,00<br>[53,30;<br>65,50] | 50,00<br>[47,00;<br>57,90]<br>*/##  | 47,00<br>[41,30;<br>67,15] | 52,17<br>[49,14;<br>69,30]       | 79,04<br>[69,00;<br>84,00] | 68,88<br>[65,00;<br>79,90]        |
| ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЄЛ, до<br>проведення<br>бронходилатаційного<br>тесту, % від<br>належного значення    | 66,14<br>[63,20;<br>66,50] | 56,15<br>[52,60;<br>58,90]<br>*/### | 64,12<br>[57,00;<br>67,30] | 65,87<br>[64,00;<br>69,05]       | 78,60<br>[74,6;<br>80,01]  | 73,98<br>[68,10;<br>76,76]        |
| ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЄЛ, після<br>проведення<br>бронходилатаційного<br>тесту, % від<br>належного значення | 64,79<br>[61,5;<br>65,90]  | 55,00<br>[51,90;<br>57,00]<br>*/### | 62,45<br>[55,73;<br>64,20] | 65,04<br>[63,13;<br>71,80]<br>** | 78,02<br>[73,9;<br>79,5]   | 73,13<br>[67,50;<br>77,46]        |
| ПОШвид, до<br>проведення<br>бронходилатаційного<br>тесту, % від<br>належного значення                    | 50,38<br>[41,54;<br>62,71] | 49,17<br>[43,20;<br>59,00]          | 36,00<br>[31,41;<br>49,90] | 43,50<br>[32,23;<br>54,20]<br>** | 49,60<br>[46,30;<br>52,12] | 38,70<br>[37,00;<br>46,70]<br>*** |

Продовження таблиці 3.3

| Показники  | АХП (група I),<br>n=40     |                                     | ХОЗЛ (група II),<br>n=60   |                                      | БА (група III)<br>n=40     |                                   |
|--|----------------------------|-------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|
|  | Група<br>IA,<br>n=17       | Група<br>IB,<br>n=23                | Група<br>IIA,<br>n=32      | Група<br>IIB,<br>n=28                | Група<br>IIIA,<br>n=19     | Група<br>IIIB,<br>n=21            |
| ПОШвид, після<br>проведення<br>бронходилатаційного<br>тесту, % від<br>належного значення         | 53,12<br>[45,5;<br>64,8]   | 50,05<br>[45,28;<br>61,06]          | 37,45<br>[33,65;<br>51,12] | 46,50<br>[37,00;<br>55,33]<br>**     | 50,87<br>[49,8;<br>54,3]   | 39,40<br>[37,00;<br>46,70]<br>*** |
| МОШ <sub>25%</sub> , % від<br>належного значення<br>до проведення проби<br>з бронхолітиком       | 34,50<br>[15,90;<br>46,10] | 30,56<br>[19,92;<br>36,60]<br>*/### | 26,00<br>[13,10;<br>34,20] | 29,00<br>[14,70;<br>36,70]<br>##     | 47,70<br>[39,87;<br>49,23] | 35,01<br>[25,60;<br>40,50]        |
| МОШ <sub>25%</sub> , % від<br>належного значення<br>після проведення<br>проби з<br>бронхолітиком | 41,10<br>[19,20;<br>49,80] | 35,80<br>[23,30;<br>34,10]<br>*/### | 31,00<br>[18,43;<br>39,65] | 33,00<br>[19,27;<br>44,32]<br>##     | 49,24<br>[42,10;<br>52,39] | 37,67<br>[28,50;<br>43,03]        |
| МОШ <sub>50%</sub> , % від<br>належного значення<br>до проведення проби<br>з бронхолітиком       | 35,32<br>[15,90;<br>48,20] | 29,98<br>[18,70;<br>32,32]<br>*/### | 27,00<br>[16,54;<br>36,12] | 33,70<br>[20,04;<br>47,30]<br>**/### | 41,13<br>[37,80;<br>52,80] | 31,88<br>[23,60;<br>33,75]        |

Продовження таблиці 3.3

| Показники   | АХП (група I),<br>n=40     |                                    | ХОЗЛ (група II),<br>n=60   |                                     | БА (група III)<br>n=40     |                            |
|---|----------------------------|------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
|   | Група<br>IA,<br>n=17       | Група<br>IB,<br>n=23               | Група<br>IIA,<br>n=32      | Група<br>IIB,<br>n=28               | Група<br>IIIA,<br>n=19     | Група<br>IIIB,<br>n=21     |
| МОШ <sub>50%</sub> , % від<br>належного значення<br>після проведення<br>проби з<br>бронхолітиком    | 44,14<br>[21,76;<br>52,60] | 31,42<br>[20,53;<br>44,77]<br>*/## | 31,87<br>[19,83;<br>40,01] | 40,90<br>[24,90;<br>51,43]<br>**/## | 46,65<br>[39,60;<br>53,40] | 34,14<br>[24,00;<br>35,50] |
| МОШ <sub>75%</sub> , % від<br>належного значення<br>до проведення проби<br>з бронхолітиком          | 41,56<br>[25,05;<br>51,16] | 37,44<br>[21,03;<br>38,17]<br>*/## | 30,16<br>[19,00;<br>39,50] | 39,83<br>[23,00;<br>48,55]<br>**/## | 53,05<br>[50,00;<br>57,56] | 45,60<br>[34,60;<br>45,80] |
| МОШ <sub>75%</sub> , % від<br>належного значення<br>після проведення<br>проби з<br>бронхолітиком    | 50,76<br>[35,54;<br>55,11] | 38,94<br>[33,5;<br>42,70]<br>*/##  | 34,88<br>[22,5;<br>43,2]   | 49,12<br>[37,00;<br>50,30]<br>**/## | 57,05<br>[50,65;<br>58,56] | 46,10<br>[35,50;<br>47,00] |
| СОШ <sub>25-75%</sub> , % від<br>належного значення<br>до проведення проби<br>з бронхолітиком       | 36,89<br>[27,20;<br>43,40] | 35,10<br>[30,00;<br>47,50]         | 28,66<br>[20,60;<br>41,30] | 32,15<br>[27,50;<br>46,40]<br>**    | 42,05<br>[38,50;<br>52,40] | 32,87<br>[23,90;<br>35,20] |
| СОШ <sub>25-75%</sub> , % від<br>належного значення<br>після проведення<br>проби з<br>бронхолітиком | 42,3<br>[29,9;<br>46,2]    | 43,8<br>[30,3;<br>47,54]           | 34,05<br>[25,9;<br>45,34]  | 43,2<br>[31,3;<br>47,4]**           | 47,51<br>[43,22;<br>56,14] | 38,12<br>[29,5;<br>45,21]  |

Продовження таблиці 3.3

| Показники                                 | АХП (група I),<br>n=40     |                                    | ХОЗЛ (група II),<br>n=60   |                                  | БА (група III)<br>n=40     |                            |
|---|----------------------------|------------------------------------|----------------------------|----------------------------------|----------------------------|----------------------------|
|   | Група<br>IA,<br>n=17       | Група<br>IB,<br>n=23               | Група<br>IIA,<br>n=32      | Група<br>IIB,<br>n=28            | Група<br>IIIA,<br>n=19     | Група<br>IIIB,<br>n=21     |
| ЖЄЛ, % від<br>належного значення          | 63,10<br>[42,10;<br>68,40] | 62,70<br>[45,50;<br>66,30]         | 58,23<br>[47,16;<br>62,89] | 63,90<br>[49,30;<br>64,76]       | 77,01<br>[66,78;<br>79,10] | 72,12<br>[64,05;<br>76,32] |
| Повільна ЖЄЛ, % від<br>належного значення | 54,60<br>[42,10;<br>68,40] | 51,20<br>[33,20;<br>56,50]<br>*/## | 48,65<br>[38,08;<br>54,45] | 52,78<br>[41,60;<br>59,03]<br>** | 69,88<br>[57,70;<br>73,10] | 63,70<br>[55,00;<br>72,20] |
| МВЛ, % від<br>належного значення          | 34,76<br>[30,00;<br>37,20] | 32,53<br>[29,70;<br>36,50]         | 32,15<br>[30,04;<br>36,60] | 37,65<br>[35,22;<br>40,00]       | 42,65<br>[36,40;<br>45,50] | 39,12<br>[35,20;<br>43,10] |

Примітка:

- 1) усі дані представлені у вигляді Me [Q25;Q75], де Me – медіана, а [Q25;Q75] - інтерквартильний розмах; 2) n – кількість учасників;
- 3) \* – вірогідність відмінностей між групами IA та IB;
- 4) \*\* – вірогідність відмінностей між групами IIA та IIB;
- 5) \*\*\* – вірогідність відмінностей між групами IIIA та IIIB;
- 6) # – вірогідність відмінностей у порівнянні із групою IIB;
- 7) ## – вірогідність відмінностей у порівнянні із групою IIIB.

При проведенні тесту із 6-хвилинною ходьбою найменшу дистанцію пройшли хворі IB групи (на 6,67% меншу порівняно із групою IA ( $p=0,01$ ), на 16,17% меншу порівняно із групою IIB ( $p<0,001$ ), та на 6,67% меншу порівняно із групою IIIB ( $p=0,002$ ) (рис.3.6).



Рисунок 3.6 – Оцінка відстані, пройденої хворими за 6 хвилин

Як відомо, відсоток жирової маси може впливати на порушення ФЗД та тяжкість перебігу БА та ХОЗЛ. Саме тому наступним нашим завданням було вивчення структури тіла за допомогою біоімпедансного аналізу.

При аналізі показників біоімпедансометрії було встановлено, що відсоток жирової маси у хворих IB групи був у 2,01 рази вищим ніж у групі IA ( $p < 0,001$ ), на 10,63% вищим, ніж у групі IIB ( $p = 0,01$ ), та вірогідно не відрізнявся від такого у групі IIIB ( $p > 0,05$ ). Окрім цього, відсоток жирової маси у пацієнтів IIB групи був на 53,56% вищим ніж у групі IIA ( $p < 0,001$ ), а у пацієнтів IIIB групи – на 65,26% вищим ніж у групі IIIA ( $p < 0,001$ ).

Варто зазначити, що у хворих на АХП із ожирінням зростання відсотка жирової маси та рівня вісцерального жиру не супроводжувалось одночасним вірогідним зростанням м'язової маси, що було характерним для хворих на ХОЗЛ та БА. Зокрема, м'язова маса у пацієнтів IB групи була дещо вищою ніж у групі IA (на 12,82%;  $p = 0,05$ ), проте була на 33,93% нижчою ніж у групі IIB ( $p < 0,001$ ), та на 29,57% нижчою ніж у групі IIIB ( $p < 0,001$ ).



У пацієнтів ІБ групи м'язова маса була на 40,96% вищою ніж у групі ІА ( $p<0,001$ ), а у пацієнтів ІІБ групи – на 22,99% вищою ніж у групі ІІА ( $p<0,001$ ).

Рівень вісцерального жиру у хворих ІБ групи був на 27,27% вищим ніж у групі ІА ( $p<0,001$ ), та на 40,00% вищим ніж у групі ІІБ ( $p<0,001$ ), проте вірогідно не відрізнявся від такого у групі ІБ ( $p>0,05$ ). У пацієнтів ІБ групи рівень вісцерального жиру був на 40,00% вищим ніж у групі ІА ( $p<0,001$ ), а у пацієнтів ІІБ групи – вдвічі вищим ніж у групі ІІА ( $p<0,001$ ).

Відсоток води в організмі у хворих ІБ групи був на 21,42% нищим ніж у групі ІА ( $p<0,001$ ), на 19,56% нищим ніж у групі ІБ ( $p=0,001$ ) та вірогідно не відрізнявся від такого у групі ІІБ ( $p>0,05$ ). У пацієнтів ІБ групи відсоток води в організмі був на 12,33% нищим ніж у групі ІА ( $p=0,03$ ), а у пацієнтів ІІБ групи – на 9,98% нищим ніж у групі ІІА ( $p<0,001$ ) (табл.3.4).

Таблиця 3.4 – Показники біоімпедансометрії у хворих на АХП, ХОЗЛ та БА залежно від наявності/відсутності ожиріння

| Показники                               | АХП (група I),<br>n=40   |                                   | ХОЗЛ (група II), n=60    |                                   | БА (група III)<br>n=40   |                                    | Ожиріння<br>n=30              | ПЗО<br>n=25              |
|---|--------------------------|-----------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|--------------------------|------------------------------------|-------------------------------|--------------------------|
|   | Група<br>ІА,<br>n=17     | Група<br>ІБ,<br>n=23              | Група<br>ІІА,<br>n=32    | Група<br>ІІБ,<br>n=28             | Група<br>ІІІА,<br>n=19   | Група<br>ІІІБ,<br>n=21             |                               |                          |
| ІМТ,<br>кг/м <sup>2</sup>               | 25,28<br>[21,6;2<br>2,0] | 33,10<br>[32,2;<br>34,3]<br>*/#   | 21,90<br>[21,3;<br>23,6] | 31,70<br>[30,7;<br>33,6]<br>**/#  | 21,89<br>[20,8;<br>23,5] | 33,87<br>[31,7;<br>34,4]<br>***/#  | 34,65<br>[33,2;<br>35,0]<br># | 23,40<br>[20,3;<br>25,9] |
| %<br>вмісту<br>жиру в<br>організі<br>мі | 19,20<br>[17,1;<br>22,6] | 38,60<br>[25,2;<br>43,0]<br>*/#/# | 22,72<br>[19,2;<br>23,4] | 34,89<br>[22,9;<br>39,5]<br>**/ # | 21,22<br>[20,5;<br>26,3] | 35,07<br>[32,2;<br>43,1]<br>***/ # | 38,44<br>[35,8;<br>41,1]<br># | 21,17<br>[20,8;<br>23,0] |

Продовження таблиці 3.4

| Показники                 | АХП (група I),<br>n=40   |   | ХОЗЛ (група II), n=60    |                                  | БА (група III)<br>n=40   |                                   | Ожиріння<br>n=30               | ПЗО<br>n=25              |
|---------------------------|--------------------------|---|--------------------------|----------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|--------------------------|
|                           | Група IA,<br>n=17        | Група IB,<br>n=23                         | Група IIA,<br>n=32       | Група IIB,<br>n=28               | Група IIIA,<br>n=19      | Група IIIB,<br>n=21               |                                |                          |
| М'язова маса, кг          | 19,50<br>[18,8;<br>21,7] | 22,00<br>[20,9;<br>22,6]<br>#/#/#/<br>### | 23,62<br>[21,5;<br>28,0] | 33,30<br>[28,0;<br>36,6]<br>**/# | 25,40<br>[21,4;<br>28,5] | 31,24<br>[30,7;<br>35,8]<br>***/# | 33,21<br>[30,7;<br>35,2]<br>#  | 24,53<br>[23,1;<br>25,4] |
| Рівень вісцерального жиру | 11,00<br>[10,0;<br>14,5] | 14,00<br>[13,0;<br>17,0]<br>*/##<br>###   | 10,00<br>[9,5;<br>11,0]  | 14,00<br>[12,8;<br>16,2]<br>**/# | 5,00<br>[4,5;<br>6,0]    | 10,00<br>[9,0;<br>10,5]<br>***/#  | 9,5<br>[9;<br>9,7]<br>#        | 3,65<br>[3,17;<br>4,22]  |
| Кісткова маса             | 3,00<br>[2,9;<br>3,0]    | 3,00<br>[2,9;<br>3,1]                     | 2,85<br>[2,6;<br>2,9]    | 3,26<br>[3,0;<br>3,5]            | 2,81<br>[2,6;<br>2,9]    | 3,1<br>[2,8;<br>3,1]              | 3,15<br>[2,9;<br>3,3]          | 2,56<br>[2,4;<br>2,9]    |
| % води в організмі        | 56,00<br>[50,0;<br>58,0] | 44,00<br>[39,5;<br>49,5]<br>*/###         | 62,40<br>[57,4;<br>64,1] | 54,70<br>[47,7;<br>56,5]<br>**/# | 53,10<br>[50,8;<br>54,7] | 47,80<br>[45,9;<br>51,3]<br>***/# | 46,15<br>[44,6;<br>48,12]<br># | 55<br>[53,1;<br>57,05]   |

Примітки: 1) усі дані представлені у вигляді Me [Q25;Q75], де Me – медіана, а [Q25;Q75]– інтерквартильний розмах; 2) n –кількість учасників; 3) \* – вірогідність відмінностей між групами IA та IB; 4) \*\* – вірогідність відмінностей між групами IIA та IIB; 5) \*\*\* – вірогідність відмінностей між групами IIIA та IIIB; 6) # – вірогідність відмінностей при порівнянні з групою ПЗО; 7) ## - вірогідність відмінностей у порівнянні з групою IB; 8) ### - вірогідність відмінностей у порівнянні з групою III; 9) #### - вірогідність відмінностей при порівнянні з групою ожиріння

### 3.3 Рівень еозинофілів у крові та в мокротинні у хворих на астма-ХОЗЛ перехрест та ожиріння

При оцінці рівня еозинофілів периферичної крові встановлений їх вірогідно вищий рівень у групах хворих на АХП та БА у порівнянні із хворими на ХОЗЛ (у 1,94 та 2,00 рази відповідно;  $p < 0,001$ ). При цьому, у всіх групах обстежених хворих абсолютна кількість еозинофілів периферичної крові була нижчою серед пацієнтів із ожирінням із досягненням статистичної значущості у групах I та III (рис.3.7).

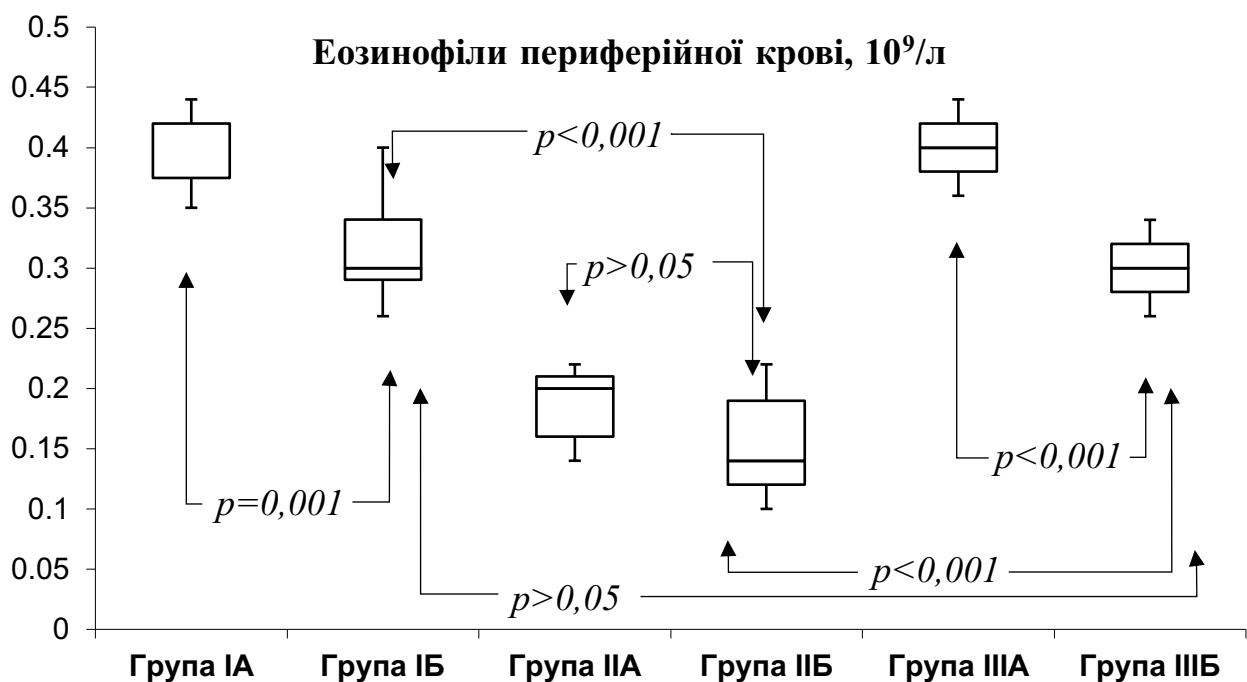


Рисунок 3.7 – Показники рівня еозинофілів крові в обстежуваних групах хворих

Схожі результати було отримано і при оцінці показників цитологічного складу мокротиння у обстежених хворих: відсоток еозинофілів мокротиння у групах хворих на АХП та БА перевищував умовну норму 2,5% та був нищим за супутнього ожиріння (медіана склала 4,60 [2,40; 5,10] проти 6,10 [5,10; 6,30] ( $p < 0,001$ ) у групах IB та IA відповідно, та 6,10 [5,11; 6,32] і 3,89 [2,84; 5,25] ( $p < 0,001$ ) у групах IIIB та IIIA відповідно). Було виявлено вірогідно вищі показники рівня еозинофілів мокротиння у хворих на АХП та БА у порівнянні із

хворими на ХОЗЛ за наявності та відсутності ожиріння (у 4,45 та 4,16 рази відповідно;  $p < 0,001$ ) (рис.3.8).

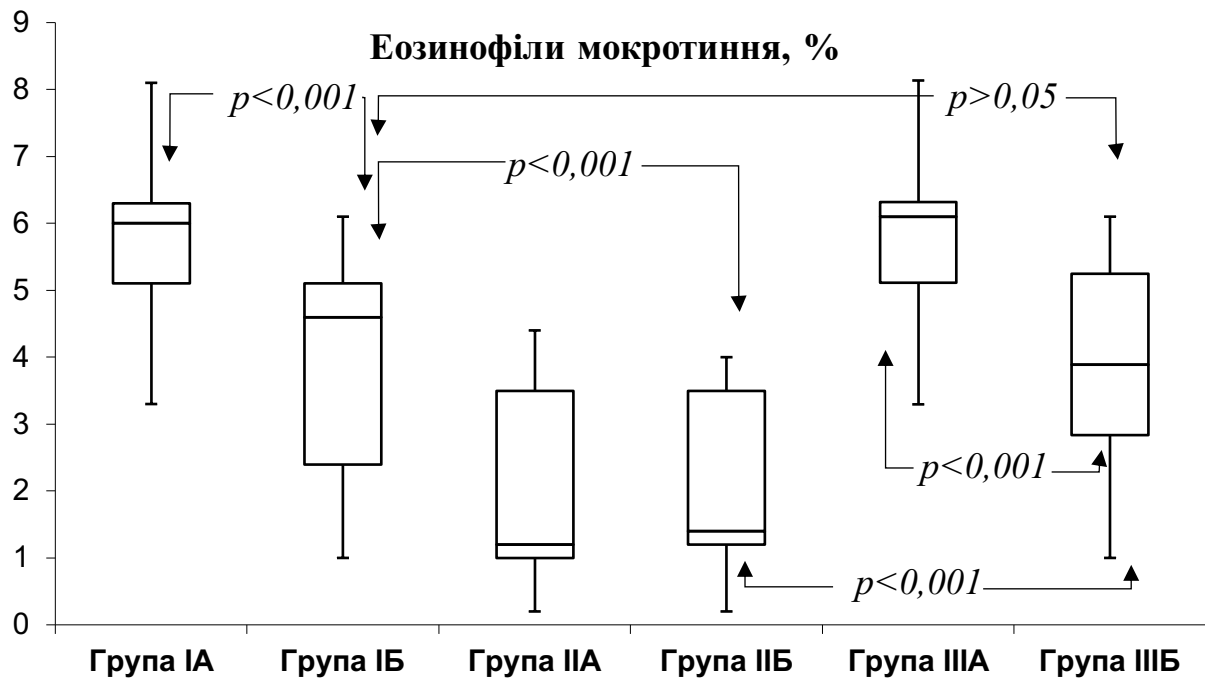


Рисунок 3.8 – Показники рівня еозинофілів мокротиння в обстежуваних групах хворих

3.4 Показники ліпідного обміну та вміст в сироватці крові адипоцитокінів у хворих на астма-ХОЗЛ перехрест та ожиріння

Аналіз показників ліпідного спектру крові продемонстрував, що рівень ЗХ у пацієнтів IB групи був на 20,69% вищим ніж у групі IA ( $p < 0,001$ ), на 28,91% вищим ніж у групі IIIB ( $p < 0,001$ ), на 48,61% вищим ніж у осіб із ожирінням ( $p < 0,001$ ), та у 1,79 разів перевищував такий у групі ПЗО ( $p < 0,001$ ). У пацієнтів IIB групи рівень ЗХ був на 10,82% вищим ніж у групі IIA ( $p < 0,001$ ), на 28,23% вищим ніж у осіб із ожирінням ( $p < 0,001$ ), та на 55,26% вищий порівняно із групою ПЗО ( $p < 0,001$ ), в той час як у пацієнтів IIIB групи рівень ЗХ був на 39,58% вищим ніж у групі ПЗО ( $p < 0,001$ ), проте вірогідно не відрізнявся від такого у групі IIIA та у осіб із ожирінням ( $p > 0,05$ ).

Рівень ТГ у пацієнтів ІБ групи був на 40,00% вищим ніж у групі ІА ( $p < 0,001$ ), та вдвічі перевищував такий у групі ПЗО ( $p < 0,001$ ). У пацієнтів ІБ групи рівень ТГ був на 40,54% вищим ніж у групі ІА ( $p < 0,001$ ), та у 1,85 разів вищий порівняно із групою ПЗО ( $p < 0,001$ ). У пацієнтів ІІБ групи рівень ЗХ був на 43,57% вищим ніж у групі ПЗО ( $p < 0,001$ ), та на 67,50% ніж у групі ІІА ( $p < 0,001$ ).

Рівень ХС ЛПНЦ у хворих ІБ групи виявився на 40,00% вищим порівняно із групою ІА ( $p < 0,001$ ), у 2,23 рази вищим порівняно із групою ІІБ ( $p < 0,001$ ), у 2,27 разів вищим ніж у осіб із ожирінням ( $p < 0,001$ ), та у 3,3 рази – порівняно із групою ПЗО ( $p < 0,001$ ).

У пацієнтів ІБ групи рівень ХС ЛПНЦ вірогідно не відрізнявся від такого у групі ІА ( $p > 0,05$ ), був 2,06 разів вищим ніж у осіб із ожирінням ( $p < 0,001$ ), та втричі вищий порівняно із групою ПЗО ( $p < 0,001$ ). У пацієнтів ІІБ групи рівень ХС ЛПНЦ вірогідно не відрізнявся від такого у групах ІІА та ожиріння ( $p > 0,05$ ), та був на 47,50% вищий порівняно із групою ПЗО ( $p = 0,03$ ).

Рівень ХС ЛПВЦ у пацієнтів ІБ групи був на 8,16% нижчим ніж у групі ІА ( $p = 0,01$ ), та на 19,64% нижчим ніж у ПЗО ( $p = 0,03$ ). Вірогідних відмінностей за цим показником між іншими досліджуваними групами не було.

Рівень ХС ЛПДНЦ у пацієнтів ІБ групи був вищим на 37,50% ніж у групі ІА ( $p < 0,001$ ), та на 74,60% нижчим ніж у ПЗО ( $p = 0,01$ ). Рівень ХС ЛПДНЦ у групах ІІБ та ІІІБ був на 50,79 та 39,68% відповідно вищим ніж у групі ПЗО ( $p < 0,001$ ) (табл.3.5).

При оцінці адипокінового профілю було встановлено, що рівень лептину у пацієнтів ІБ групи був у 1,64 рази вищим ніж у групі ІА та у 6,60 разів вищим ніж у групі ПЗО ( $p < 0,001$ ) (табл.3.6). Окрім цього, рівень лептину був вірогідно вищим у групі ІІБ порівняно з групами ІІА та ПЗО (у 2,22 та 5,56 разів відповідно;  $p < 0,001$ ), та у групі ІІІБ порівняно з групами ІІА та ПЗО (у 4,84 та 7,20 разів відповідно;  $p < 0,001$ ). У пацієнтів ІБ, ІІБ та ІІІБ груп рівень лептину вірогідно не відрізнявся від такого у осіб із ожирінням ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 3.5 – Показники ліпідного спектра плазми крові у хворих на АХП, ХОЗЛ та БА залежно від наявності/відсутності ожиріння

| Показники            | АХП (група I),<br>n=40 |   | ХОЗЛ (група II), n=60  |  | БА (група III)<br>n=40 |                                | Ожирі<br>ння<br>n=30       | ПЗО<br>n=25             |
|----------------------|------------------------|---|------------------------|--|------------------------|--------------------------------|----------------------------|-------------------------|
|                      | Група<br>IA,<br>n=17   | Група<br>IB,<br>n=23                    | Група<br>IIA,<br>n=32  | Група<br>IIB,<br>n=28                  | Група<br>IIIA,<br>n=19 | Група<br>IIIB,<br>n=21         |                            |                         |
| ЗХ,<br>ммоль/л       | 5,80<br>[5,4;<br>6,0]  | 7,00<br>[6,4;<br>8,0]<br>*/#/#<br>####  | 5,45<br>[4,9;<br>5,8]  | 6,04<br>[5,9;<br>7,1]<br>**/#/<br>#### | 4,52<br>[4,1;<br>5,1]  | 5,43<br>[4,9;<br>5,9]<br>#     | 4,71<br>[4,4;<br>5,8]<br># | 3,89<br>[3,7;<br>4,9]   |
| ТГ,<br>ммоль/л       | 2,00<br>[1,7;<br>2,1]  | 2,80<br>[2,5;<br>3,0]<br>*/#            | 1,85<br>[1,4;<br>2,1]  | 2,60<br>[2,0;<br>3,0]<br>**/#          | 1,20<br>[1,1;<br>1,3]  | 2,01<br>[1,9;<br>2,5]<br>***/# | 2,24<br>[1,9;<br>2,5]<br># | 1,40<br>[1,2;<br>1,6]   |
| ХС ЛПНЦ,<br>ммоль/л  | 5,90<br>[5,5;<br>6,5]  | 6,60<br>[6,4;<br>7,0]<br>*/#/#<br>/#### | 5,68<br>[5,2;<br>6,3]  | 6,00<br>[5,6;<br>6,4]<br>#/#<br>#      | 2,10<br>[1,2;<br>2,36] | 2,95<br>[2,75;<br>3,1]<br>#    | 2,90<br>[2,71;<br>3,2]     | 2,00<br>[1,5;<br>2,4]   |
| ХС ЛПВЦ,<br>ммоль/л  | 0,98<br>[0,9;<br>1,5]  | 0,90<br>[0,8;<br>1,0]<br>*/#            | 1<br>[0,97;<br>1,2]    | 1<br>[0,9;<br>1,07]                    | 1,11<br>[1;<br>1,23]   | 0,9<br>[0,9;<br>1,98]          | 0,75<br>[0,61;<br>0,88]    | 1,12<br>[1,02;<br>1,24] |
| ХС ЛПДНЦ,<br>ммоль/л | 0,80<br>[0,5;<br>0,9]  | 1,10<br>[1,0;<br>1,3] */#               | 0,81<br>[0,72;<br>0,9] | 0,95<br>[0,88;<br>1,14]<br>#           | 0,75<br>[0,7;<br>0,9]  | 0,88<br>[0,7;<br>1,0]<br>#     | 0,83<br>[0,8;<br>0,9]      | 0,63<br>[0,6;<br>0,7]   |

Примітки: 1) усі дані представлені у вигляді Me [Q25;Q75], де Me – медіана, а [Q25;Q75]– інтерквартильний розмах; 2) n –кількість учасників; 3) \* – вірогідність відмінностей між групами ІА та ІБ; 4) \*\* – вірогідність відмінностей між групами ІІА та ІІБ; 5) \*\*\* – вірогідність відмінностей між групами ІІІА та ІІІБ; 6) # – вірогідність відмінностей при порівнянні з групою ПЗО; 7) ## - вірогідність відмінностей у порівнянні з групою ІІБ; 8) ### - вірогідність відмінностей у порівнянні з групою ІІІБ. 9) #### – вірогідність відмінностей при порівнянні з групою ожиріння.

Таблиця 3.6 – Показники адипокінового профілю у хворих на АХП, ХОЗЛ та БА залежно від наявності/відсутності ожиріння

| Показники                  | АХП (група I),<br>n=40   |                                 | ХОЗЛ (група II),<br>n=60 |                                     | БА (група III)<br>n=40   |                                     | Ожирі<br>ння<br>n=30          | ПЗО<br>n=25             |
|----------------------------|--------------------------|---------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|-------------------------|
|                            | Група<br>ІА,<br>n=17     | Група<br>ІБ,<br>n=23            | Група<br>ІІА,<br>n=32    | Група<br>ІІБ,<br>n=28               | Група<br>ІІІА,<br>n=19   | Група<br>ІІІБ,<br>n=21              |                               |                         |
| Лептин,<br>нг/мл           | 30,80<br>[27,7;<br>33,6] | 50,50<br>[44,6;<br>57,0]<br>*/# | 19,18<br>[21,3;<br>28,2] | 42,52<br>[38,45;<br>50,5]<br>**/ #  | 11,33<br>[9,55;<br>11,9] | 54,85<br>[50,2;<br>58,05]<br>***/ # | 60,87<br>[57,3;<br>64,5]<br># | 7,65<br>[6,2;<br>9,01]  |
| Резистин,<br>нг/мл         | 8,30<br>[6,7;<br>9,9]    | 14,00<br>[13,1;<br>15,5]<br>*/# | 8,69<br>[7,67;<br>10,5]  | 12,91<br>[11,76;<br>14,64]<br>**/ # | 5,81<br>[5,3;<br>6,0]    | 6,93<br>[5,9;<br>7,2]<br>#          | 8,5<br>[7,7;<br>9,3]<br>#     | 5,85<br>[5,5;<br>6,2]   |
| Адипо-<br>нектин,<br>нг/мл | 8,00<br>[7,4;<br>8,5]    | 4,10<br>[3,2;<br>4,9]<br>*/#    | 8,41<br>[8,0;<br>9,4]    | 4,62<br>[3,6;<br>5,3]<br>#          | 8,80<br>[7,2;<br>9,5]    | 5,22<br>[3,7;<br>5,4]<br>#          | 7,55<br>[5,7;<br>9,4]         | 11,34<br>[9,0;<br>13,7] |

Примітки: 1) усі дані представлені у вигляді Me [Q25;Q75], де Me – медіана, а [Q25;Q75]– інтерквартильний розмах; 2) n –кількість учасників; 3) \* –

вірогідність відмінностей між групами ІА та ІБ; 4) \*\* – вірогідність відмінностей між групами ІА та ІБ; 5) \*\*\* – вірогідність відмінностей між групами ІІА та ІІБ; 6) # – вірогідність відмінностей при порівнянні з групою ПЗО.

Рівень резистину у пацієнтів ІБ групи був у 1,69 разів вищим ніж у групі ІА та у 2,39 разів вищим ніж у групі ПЗО ( $p < 0,001$ ) (табл.3.5). У групі ІІБ рівень резистину був у 1,48 разів вищим ніж у групі ІІА ( $p = 0,001$ ), та у 2,20 разів перевищував відповідний показник у групі ПЗО ( $p < 0,001$ ). Рівень резистину у пацієнтів ІІІБ групи вірогідно не відрізнявся від такого у групі ІІІА ( $p > 0,05$ ) та був у 1,18 разів вищим ніж у ПЗО ( $p = 0,03$ ). У пацієнтів ІБ, ІІБ та ІІІБ груп рівень резистину вірогідно не відрізнявся від такого у осіб із ожирінням ( $p > 0,05$ ).

Вміст адипонектину у пацієнтів ІБ групи був у 1,95 разів нижчим ніж у групі ІА та у 2,76 разів нижчим ніж у групі ПЗО ( $p < 0,001$ ). Окрім цього, рівень адипонектину у групі ІІБ був у 2,54 рази нижчим ніж у групі ПЗО ( $p < 0,001$ ), проте вірогідно не відрізнявся від такого у групі ІІА ( $p > 0,05$ ). У групі ІІІБ рівень адипонектину був також вірогідно нижчим ніж у ПЗО (у 2,17 разів;  $p = 0,02$ ), та вірогідно не відрізнявся від такого у групі ІІА ( $p > 0,05$ ). У пацієнтів ІБ, ІІБ та ІІІБ груп рівень адипонектину вірогідно не відрізнявся від такого у осіб із ожирінням ( $p > 0,05$ ) (табл.3.6).

3.5 Показники системного запалення, функціонального стану ендотелію, оксидантно-протиоксидантного гомеостазу та вмісту сурфактантного білка D у хворих на астма-ХОЗЛ перехрест та ожиріння.

При оцінці показників системного запалення було виявлено істотне зростання вмісту ФНПа, фібриногену та СРБ у сироватці крові обстежених хворих всіх груп у порівнянні із ПЗО незалежно від наявності/відсутності ожиріння.



Вміст ФНПа у сироватці крові пацієнтів ІБ групи був на 12,25% вищим ніж у групі ІА ( $p < 0,001$ ), у 1,65 разів вищим ніж у групі ІІБ ( $p < 0,001$ ), у 1,91 рази вищим ніж у осіб з ожирінням ( $p < 0,001$ ), та 17,04 рази перевищував такий у групі ПЗО ( $p < 0,001$ ).

У пацієнтів ІІБ групи рівень ФНПа був у 2,04 рази вищим ніж у групі ІІА ( $p < 0,001$ ), у 1,79 вищим порівняно із таким у осіб із ожирінням ( $p < 0,001$ ), та у 16,35 разів перевищував такий у групі ПЗО ( $p < 0,001$ ), в той час як у групі ІІБ цей показник був у 2,22 рази вищим ніж у групі ІІІА ( $p < 0,001$ ) та у 10,57 разів вищим порівняно з групою ПЗО ( $p < 0,001$ ), проте вірогідно не відрізнявся від такого у осіб із ожирінням ( $p > 0,05$ ).

Показник СРБ між обстежуваними групами вірогідно не відрізнявся ( $p > 0,05$ ).

Рівень фібриногену у плазмі крові пацієнтів ІБ групи був у 1,29 разів вищим ніж у групі ІА ( $p = 0,01$ ), у 1,18 разів вищим ніж у групі ІІБ ( $p = 0,03$ ), у 1,29 разів вищим ніж у групі ІІІБ ( $p = 0,03$ ), у 1,27 разів вищим ніж у групі ожиріння ( $p = 0,04$ ), та у 1,80 разів перевищував такий у групі ПЗО ( $p = 0,01$ ).

У пацієнтів ІІБ групи рівень фібриногену був у 1,40 разів вищим ніж у групі ІІА ( $p = 0,01$ ) та у 1,52 разів вищим ніж у групі ПЗО ( $p = 0,02$ ). У групі ІІІБ цей показник був у 1,34 рази вищим ніж у групі ІІІА ( $p = 0,04$ ) та у 1,39 разів вищим порівняно з групою ПЗО ( $p = 0,04$ ) (табл.3.7).

При вивченні маркерів функціонального стану ендотелію, таких як ЕТ-1, вміст sVCAM-1 та стабільних метаболітів монооксиду нітрогену, було встановлено, що у пацієнтів всіх досліджуваних групи незалежно від наявності/відсутності ожиріння значення цих показників були вірогідно вищими ніж у групі ПЗО ( $p < 0,001$ ).

У пацієнтів ІБ групи рівень ЕТ-1 у сироватці крові був у 1,94 рази вищим ніж у групі ІА ( $p < 0,001$ ), у 1,16 разів вищим ніж у групі ІІБ ( $p = 0,01$ ), у 3,56 разів вищим ніж у осіб з ожирінням ( $p < 0,001$ ), та вірогідно не відрізнявся від такого у групі ІІБ ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 3.7 – Показники системного запалення у хворих на АХП, ХОЗЛ та БА залежно від наявності/відсутності ожиріння

| Показники                          | АХП (група I),<br>n=40           |   | ХОЗЛ (група II),<br>n=60          |  | БА (група III)<br>n=40        |                                   | Ожирі<br>ння<br>n=30           | ПЗО<br>n=25               |
|------------------------------------|----------------------------------|---|-----------------------------------|--|-------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|---------------------------|
|                                    | Група<br>IA,<br>n=17             | Група<br>IB,<br>n=23                                | Група<br>IIA,<br>n=32             | Група<br>IIB,<br>n=28                        | Група<br>IIIA,<br>n=19        | Група<br>IIIB,<br>n=21            |                                |                           |
| ФНП $\alpha$ ,<br>пг/мл            | 669,00<br>[659,3;<br>702,7]<br># | 751,00<br>[712,0;<br>772,5]<br>*/#/<br>###/<br>#### | 293,66<br>[215,7;<br>371,64]<br># | 705,5<br>[657,5;<br>753,86]<br>**/#/<br>#### | 205,8<br>[185;<br>350,5]<br># | 456,2<br>[432;<br>510,7]<br>***/# | 392,5<br>[356;5<br>428,5]<br># | 43,15<br>[36,3;<br>50,04] |
| СРБ, г/л                           | 6,00<br>[5,0;<br>6,0]<br>#       | 6,90<br>[5,4;<br>7,0]<br>#                          | 6,10<br>[5,8;<br>6,5]<br>#        | 6,60<br>[6,2;<br>6,9]<br>#                   | 5,90<br>[5,2;<br>6,3]<br>#    | 6,31<br>[5,5;<br>6,6]<br>#        | 5,05<br>[4,7;<br>5,3]<br>#     | 3,21<br>[3,1;<br>3,3]     |
| Фібриноген<br>плазми крові,<br>г/л | 5,40<br>[5,3;<br>6,5]<br>#       | 7,00<br>[6,0;<br>7,0]<br>*/#/#/#/<br>###/<br>####   | 4,20<br>[3,8;<br>5,2]<br>#        | 5,90<br>[5,9;<br>6,2]<br>**/#                | 4,03<br>[3,5;<br>4,8]<br>#    | 5,40<br>[5,0;<br>5,9]<br>***/#    | 5,50<br>[5,2;<br>4,2]          | 3,87<br>[3,6;<br>4,2]     |

Примітки: 1) усі дані представлені у вигляді Me [Q25;Q75], де Me – медіана, а [Q25;Q75]– інтерквартильний розмах; 2) n –кількість учасників; 3) \* – вірогідність відмінностей між групами IA та IB; 4) \*\* – вірогідність відмінностей між групами IIA та IIB; 5) \*\*\* – вірогідність відмінностей між групами IIIA та IIIB; 6) # – вірогідність відмінностей при порівнянні з групою ПЗО; 7) ## - вірогідність відмінностей у порівнянні з групою IB; 8) ### - вірогідність відмінностей у порівнянні з групою IIB; 9) #### – вірогідність відмінностей при

порівняні з групою ожиріння.

У пацієнтів ІБ групи рівень ЕТ-1 був у 2,43 рази вищим ніж у групі ІА ( $p=0,001$ ), та у 3,10 разів вищим ніж у осіб з ожирінням ( $p<0,001$ ), а у пацієнтів ІІБ групи він був у 2,47 рази вищим ніж у групі ІІА ( $p<0,001$ ) та у 1,24 рази вищим ніж у групі ожиріння ( $p<0,001$ ).

Вміст sVCAM-1 у крові хворих ІБ групи був у 1,66 рази вищим ніж у групі ІА ( $p<0,001$ ), у 1,65 разів вищим ніж у групі ІІБ ( $p<0,001$ ), у 2,15 разів вищим ніж у осіб з ожирінням ( $p<0,001$ ), та вірогідно не відрізнявся від такого у групі ІІБ ( $p>0,05$ ).

У пацієнтів ІБ групи рівень sVCAM-1 був у 1,83 рази вищим ніж у групі ІА ( $p=0,004$ ), та у 2,15 разів вищим ніж у осіб з ожирінням ( $p=0,002$ ), а у пацієнтів ІІБ групи він був у 1,32 рази вищим ніж у групі ІІА ( $p=0,001$ ) та у 1,44 рази вищим ніж у групі ожиріння ( $p=0,01$ ).

Вміст стабільних метаболітів монооксиду нітрогену (нітритів/нітратів) у пацієнтів ІБ групи був на 27,09% нижчим ніж у групі ІА ( $p=0,01$ ), на 50,83% нижчим ніж у групі ІІБ ( $p<0,001$ ), та на 42,15% нижчим ніж у осіб з ожирінням ( $p<0,001$ ).

У пацієнтів ІБ групи рівень вміст стабільних метаболітів монооксиду нітрогену був на 35,37% нижчим ніж у групі ІА ( $p=0,003$ ), на 30,99% нижчим ніж у групі ІІБ ( $p=0,01$ ), та на 39,78% нижчим ніж у групі ожиріння ( $p<0,001$ ), в той час як у пацієнтів ІІБ групи цей показник на 10,33% нижчим ніж у групі ІІА ( $p=0,03$ ) та на 12,74% нижчим ніж у групі ожиріння ( $p=0,001$ ).

При дослідженні показників оксидантно-протиоксидантного гомеостазу було встановлено, що рівень МА в плазмі крові та еритроцитах був підвищений у пацієнтів всіх обстежуваних груп у порівнянні із ПЗО. При цьому, найвищими ці показники були у групі ІБ (у 1,43 ( $p=0,04$ ) та 2,17 ( $p=0,03$ ) рази відповідно перевищували такі у пацієнтів ІА групи, були у 1,48 ( $p=0,05$ ) та 1,44 ( $p=0,05$ ) разів відповідно вищими ніж у групі ІІБ, у 1,62 ( $p=0,01$ ) та 1,63 ( $p=0,03$ ) рази – ніж у групі ІІБ, та у 2,19 ( $p=0,001$ ) і 2,79 ( $p=0,01$ ) рази – ніж у групі ожиріння.

У пацієнтів ІБ групи рівень МА в плазмі крові та еритроцитах був у 1,33 ( $p=0,02$ ) та 1,58 ( $p=0,03$ ) відповідно вищим ніж у групі ІА, у 1,09 ( $p=0,04$ ) та 1,15 ( $p=0,04$ ) разів відповідно вищим ніж у групі ІІБ, та у 1,47 ( $p=0,01$ ) та 1,61 ( $p=0,01$ ) разів відповідно вищим ніж у групі ожиріння. У пацієнтів ІІБ групи ці показники були у 1,32 ( $p=0,04$ ) та 1,47 ( $p=0,04$ ) разів відповідно вищими ніж у групі ІІА, проте вірогідно не відрізнялися від таких у групі ожиріння ( $p>0,05$ ).

Рівні АКДНФГ НХ і ОХ у групі ІБ були вірогідно вищими за такі у групі ІА на 23,60 ( $p=0,02$ ) та 41,20% ( $p=0,01$ ) відповідно, а також були вищими на 30,49 ( $p=0,04$ ) та 27,09% ( $p=0,04$ ) відповідно ніж у групі ІІБ, на 43,68 ( $p=0,01$ ) та 46,35% ( $p=0,01$ ) відповідно – ніж у групі ІІБ, у 1,96 ( $p=0,01$ ) та 1,79 ( $p=0,01$ ) разів відповідно – ніж у осіб з ожирінням та у 2,49 ( $p<0,001$ ) і 2,11 ( $p<0,001$ ) рази відповідно – у порівнянні із групою ПЗО.

У пацієнтів ІБ групи рівні АКДНФГ НХ і ОХ були на 37,29 ( $p=0,01$ ) та 20,83% ( $p=0,01$ ) відповідно вищими ніж у групі ІА, на 34,36 ( $p=0,03$ ) та 15,16% ( $p=0,04$ ) відповідно вищими ніж у групі ІІБ, у 1,50 ( $p=0,01$ ) та 1,41 ( $p=0,01$ ) разів відповідно вищим ніж у групі ожиріння, та у 1,90 ( $p<0,001$ ) і 1,66 ( $p<0,001$ ) рази відповідно – у порівнянні із групою ПЗО.

У пацієнтів ІІБ групи ці показники були у 1,29 ( $p=0,01$ ) та 1,44 ( $p=0,02$ ) рази відповідно вищими ніж у групі ІІА, та у 1,73 ( $p<0,001$ ) та 1,44 ( $p<0,001$ ) рази відповідно вищими ніж у ПЗО, проте вірогідно не відрізнялися від таких у групі ожиріння ( $p>0,05$ ).

При вивченні показників активності деяких антиоксидантних ферментів (ВГ, ГП та ГТ), було встановлено, що у пацієнтів всіх обстежуваних груп рівні цих показників були вірогідно нижчими порівняно із такими у групі ПЗО ( $p<0,001$ ). Окрім цього, вміст ВГ у пацієнтів ІБ групи був на 8,54% нижчим ніж у групі ІА ( $p=0,02$ ), а у пацієнтів ІБ групи – на 17,28% нижчим ніж у групі ІА ( $p=0,01$ ).

Активність ГП у пацієнтів ІА, ІБ, ІІА та ІІБ груп була вірогідно вищою ніж у ПЗО на 11,06 ( $p=0,03$ ), 12,24 ( $p=0,03$ ), 12,99 ( $p=0,01$ ) та 12,99% ( $p=0,01$ )

відповідно, в той час як у групах ША та ШБ вона була нижчою ніж у ПЗО на 25,05 ( $p=0,01$ ) та 23,34% ( $p=0,01$ ) відповідно.

Активність ГТ у пацієнтів ІА, ІБ, ІА та ІБ груп була вірогідно вищою ніж у ПЗО на 4,29 ( $p=0,03$ ), 9,46 ( $p=0,03$ ), 11,33 ( $p=0,01$ ) та 21,25% ( $p=0,01$ ) відповідно, а у групах ША та ШБ вірогідно не відрізнялася від такої у ПЗО ( $p>0,05$ ) (табл.3.8).

Таблиця 3.8 – Показники функціонального стану ендотелію та оксидантно-протиоксидантного гомеостазу у хворих на АХП, ХОЗЛ та БА залежно від наявності/відсутності ожиріння

| Показники         | АХП (група I),<br>n=40         |  | ХОЗЛ (група II),<br>n=60       |   | БА (група III)<br>n=40      |  | Ожирі<br>ння<br>n=30           | ПЗО<br>n=25              |
|-------------------|--------------------------------|--|--------------------------------|---|-----------------------------|--|--------------------------------|--------------------------|
|                   | Група<br>ІА,<br>n=17           | Група<br>ІБ,<br>n=23                             | Група<br>ІА,<br>n=32           | Група<br>ІБ,<br>n=28                        | Група<br>ІА,<br>n=19        | Група<br>ІБ,<br>n=21                         |                                |                          |
| ЕТ-1,<br>пмоль/л  | 0,178<br>[0,14;<br>0,22]<br>#  | 0,345<br>[0,31;<br>0,35]<br>*/#/#/#/#<br>/#####  | 0,124<br>[0,11;<br>0,13]<br>#  | 0,301<br>[0,25;<br>0,32]<br>**/#<br>/#####  | 0,120<br>[0,09;<br>0,13] #  | 0,297<br>[0,27;<br>0,30]<br>***/#<br>/#####  | 0,097<br>[0,09;<br>0,10]<br>#  | 0,035<br>[0,02;<br>0,05] |
| sVCAM-1,<br>нг/мл | 2082,7<br>[1911;<br>2110]<br># | 3458,5<br>[2993;<br>3548]<br>*/#/#/#/#<br>/##### | 1698,7<br>[1423;<br>1973]<br># | 3115,5<br>[2845;<br>3385]<br>**/#<br>/##### | 1588,2<br>[1377;<br>1845] # | 2097,3<br>[2800;<br>3470]<br>***/#<br>/##### | 1450,5<br>[1070;<br>1830]<br># | 543,24<br>[426;<br>660]  |

Продовження таблиці 3.8

| Показники                                    | АХП (група I),<br>n=40        |  | ХОЗЛ (група II),<br>n=60      |   | БА (група III)<br>n=40        |   | Ожирі<br>ння<br>n=30          | ПЗО<br>n=25              |
|--|-------------------------------|--|-------------------------------|---|-------------------------------|---|-------------------------------|--------------------------|
|  | Група<br>IA,<br>n=17          | Група<br>IB,<br>n=23                                 | Група<br>IIA,<br>n=32         | Група<br>IIB,<br>n=28                                 | Група<br>IIIA,<br>n=19        | Група<br>IIIB,<br>n=21                      |                               |                          |
| Рівень<br>нітритів/<br>нітратів,<br>мкмоль/л | 14,54<br>[13,2;<br>15,5]<br># | 10,76<br>[10,2;<br>11,1]<br>*/#/####<br>/#####       | 17,33<br>[14,4;<br>20,2]<br># | 11,20<br>[10,3;<br>11,7]<br>**/#<br>/####<br>/#####   | 18,10<br>[17,5;<br>19,1]<br># | 16,23<br>[15,9;<br>16,5]<br>***/#<br>/##### | 18,60<br>[17,9;<br>19,5]<br># | 28,50<br>[25,1;<br>31,9] |
| МА в<br>плазмі,<br>мкмоль/л                  | 4,71<br>[4,28;<br>4,92]<br>#  | 6,73<br>[4,32;<br>7,21]<br>*/#/####<br>/#####        | 3,41<br>[3,20;<br>3,52]<br>#  | 4,53<br>[4,32;<br>5,16]<br>**/#<br>/####<br>/#####    | 3,20<br>[2,91;<br>3,87]<br>#  | 4,14<br>[3,52;<br>5,56]<br>***/#            | 3,07<br>[2,89;<br>3,25]<br>#  | 2,29<br>[2,08;<br>2,51]  |
| МА в<br>еритроци<br>тах,<br>мкмоль/л         | 7,09<br>[6,65;<br>7,27]<br>#  | 15,38<br>[12,49;<br>17,30]<br>*/#/####<br>/#####     | 6,77<br>[6,15;<br>6,89]<br>#  | 10,67<br>[10,35;<br>11,09]<br>**/#<br>/####<br>/##### | 6,43<br>[6,1;<br>6,58]<br>#   | 9,43<br>[9,05;<br>9,53]<br>***/#            | 6,63<br>[6,37;<br>7,21]<br>#  | 5,52<br>[5,41;<br>6,12]  |
| АКДНФГ<br>НХ,<br>ммоль/г<br>білка, 370<br>нм | 3,22<br>[3,11;<br>3,46]<br>#  | 3,98<br>[3,76;<br>4,20]<br>*/#/###/<br>###<br>/##### | 2,22<br>[2,14;<br>2,30]<br>#  | 3,05<br>[2,97;<br>3,39]<br>**/#<br>/####<br>/#####    | 2,14<br>[2,00;<br>2,27] #     | 2,77<br>[2,43;<br>2,91]<br>***/#            | 2,03<br>[1,93;<br>2,13]<br>#  | 1,6<br>[1,57;<br>1,71]   |

Продовження таблиці 3.8

| Показники   | АХП (група I),<br>n=40          |   | ХОЗЛ (група II),<br>n=60        |  | БА (група III)<br>n=40         |                                      | Ожирі<br>ння<br>n=30                | ПЗО<br>n=25                    |
|---|---------------------------------|---|---------------------------------|--|--------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|
|   | Група<br>IA,<br>n=17            | Група<br>IB,<br>n=23                                    | Група<br>IIA,<br>n=32           | Група<br>IIB,<br>n=28                                | Група<br>IIIA,<br>n=19         | Група<br>IIIB,<br>n=21               |                                     |                                |
| АКДНФГ<br>ОХ, о.о.г./г<br>білка, 430<br>нм            | 24,76<br>[22,02;<br>23,50]<br># | 34,95<br>[32,16;<br>35,71]<br>*/#/#/#/<br>###<br>/##### | 22,76<br>[22,02;<br>23,50]<br># | 27,50<br>[26,67;<br>28,33]<br>**/#<br>/###<br>/##### | 21,3<br>[20,08;<br>21,50]<br># | 23,88,<br>[23,03;<br>23,51]<br>***/# | 19,55<br>[18,21<br>;<br>20,89]<br># | 16,59<br>[14,96<br>;<br>16,22] |
| ВГ,<br>мкмоль/мл                                      | 0,82<br>[0,74;<br>0,87]<br>#    | 0,75<br>[0,60;<br>0,83]<br>*/#                          | 0,81<br>[0,75;<br>0,85]<br>#    | 0,67<br>[0,50;<br>0,71]<br>**/#                      | 0,81<br>[0,77;<br>0,85]<br>#   | 0,74<br>[0,62;<br>0,77]<br>#         | 0,83<br>[0,80;<br>0,86]<br>#        | 0,95<br>[0,92;<br>0,98]        |
| ГП, нмоль<br>ГВ на 1 г<br>гемоглобіну<br>(Hb) за 1 хв | 176,04<br>[169;<br>179]<br>#    | 177,90<br>[171;<br>181]<br>#                            | 179,10<br>[171;<br>181]<br>#    | 185,50<br>[183;<br>188]<br>#                         | 118,80<br>[109;<br>125]<br>#   | 121,50<br>[107;<br>129]<br>#         | 162,21<br>[160;<br>163]<br>#        | 158,50<br>[157;<br>161]        |
| ГТ, нмоль<br>ГТ на 1 г Hb<br>за 1 хв                  | 131,2<br>[129;<br>133]<br>#     | 137,7<br>[129;<br>160]<br>#                             | 140,05<br>[135;<br>142]<br>#    | 152,54<br>[147;<br>157]<br>#                         | 124,7<br>[120;<br>126]<br>#    | 140,7<br>[137;<br>141]<br>#          | 132,2<br>[128;<br>135]<br>#         | 125,8<br>[123;<br>128]         |

Примітки: 1) усі дані представлені у вигляді Me [Q25;Q75], де Me – медіана, а [Q25;Q75]– інтерквартильний розмах; 2) n –кількість учасників; 3) \* – вірогідність відмінностей між групами IA та IB; 4) \*\* – вірогідність відмінностей між групами IIA та IIB; 5) \*\*\* – вірогідність відмінностей між групами IIIA та IIIB; 6) # – вірогідність відмінностей при порівнянні з групою ПЗО; 7) ## - вірогідність відмінностей у порівнянні з групою IB; 8) ### - вірогідність

відмінностей у порівнянні з групою ІІБ; 9) ##### – вірогідність відмінностей при порівнянні з групою ожиріння.

Рівень СБД був вірогідно вищим у пацієнтів всіх обстежуваних груп у порівнянні із таким у ПЗО ( $p < 0,001$ ). При цьому, у пацієнтів ІБ групи рівень СБД був у 1,14 разів вищим ніж у групі ІА ( $p < 0,001$ ), у 1,12 разів вищим ніж у групі ІІБ ( $p = 0,01$ ), у 1,09 разів перевищував такий у групі ІІІБ ( $p = 0,01$ ), та був у 1,75 разів вищий ніж у групі ожиріння ( $p < 0,001$ ), в той час як у пацієнтів ІІБ групи рівень СБД був у 1,12 разів нижчим ніж у групі ІІА ( $p = 0,001$ ), та у 1,56 разів вищим ніж у групі ожиріння ( $p < 0,001$ ). Рівень СБД у групі ІІІБ вірогідно не відрізнявся від такого у групах ІІІА та ожиріння ( $p > 0,05$ ) (табл.3.9).

Таблиця 3.9 – Рівень СБД у обстежених хворих

| Показники     | АХП (група I),<br>n=40          |   | ХОЗЛ (група II),<br>n=60    |   | БА (група III),<br>n=40     |                                  | Ожиріння<br>n=30           | ПЗО<br>n=25             |
|---------------|---------------------------------|---|-----------------------------|---|-----------------------------|----------------------------------|----------------------------|-------------------------|
|               | Група<br>ІА,<br>n=17            | Група<br>ІБ,<br>n=23                                      | Група<br>ІІА,<br>n=32       | Група<br>ІІБ,<br>n=28                         | Група<br>ІІІА,<br>n=19      | Група<br>ІІІБ,<br>n=21           |                            |                         |
| СБД,<br>нг/мл | 122,60<br>[109,8<br>;<br>130,9] | 140,00<br>[129,0;<br>153,4]<br>*/#/#/#/<br>####/<br>##### | 139,90<br>[137,3;<br>157,0] | 125,12<br>[108,4;<br>138,0]<br>**/#/<br>##### | 118,00<br>[111,8;<br>124,2] | 127,60<br>[119,8;<br>135,7]<br># | 80,05<br>[73,35;<br>86,75] | 63,5<br>[61,0;<br>65,7] |

Примітки: 1) усі дані представлені у вигляді Ме [Q25;Q75], де Ме – медіана, а [Q25;Q75] – інтерквартильний розмах; 2) n – кількість учасників; 3) \* – вірогідність відмінностей між групами ІА та ІБ; 4) \*\* – вірогідність відмінностей між групами ІІА та ІІБ; 5) # – вірогідність відмінностей при порівнянні з групою ПЗО; 6) ## - вірогідність відмінностей у порівнянні з групою ІІБ; 7) ### - вірогідність відмінностей у порівнянні з групою ІІІБ; 8) ##### – вірогідність



відмінностей при порівнянні з групою ожиріння.

### **Резюме.**

Отримані нами результати демонструють, що для хворих на АХП з ожирінням характерними є більш виражені скарги на задишку, продуктивний кашель, загальну слабкість, підвищену температуру тіла, порушення сну або безсоння та більша частота загострень порівняно із групами порівняння.

Було встановлено, що за поєднаного перебігу АХП з ожирінням характерним є зниження контролю над захворюванням, про що свідчить вища кількість балів за ACQ-5 порівняно з хворими на АХП без ожиріння та з хворими на БА з ожирінням, та якості життя пацієнтів за САТ-тестом, порівняно з хворими на АХП без ожиріння та хворими на ХОЗЛ з ожирінням. Окрім цього, для хворих на АХП із супутнім ожирінням характерними були нижчі показники якості життя, оцінені за допомогою респіраторного опитувальника шпиталю святого Георгія (SGRQ), порівняно із хворими на АХП без ожиріння та учасниками інших груп за супутнього ожиріння, про що свідчила більша кількість балів за шкалами «активність», «вплив хвороби» та «загальна оцінка». Кількість балів за шкалою «симптоми» була також вірогідно вищою у хворих на ІБ групи порівняно з групами ІА та ІБ, проте вірогідно не відрізнялася від такої у групі ІІБ.

При аналізі показників ФЗД було встановлено, що для хворих на АХП із ожирінням характерною є більш виражена обструкція ДШ, нижчі показники співвідношення ОФВ1/ФЖЄЛ, МОШ<sub>25-75</sub> і повільної ЖЄЛ порівняно із хворими на АХП без ожиріння та хворими на БА з ожирінням.

При аналізі показників біоімпедансометрії було встановлено, що для хворих на АХП із ожирінням характерним було зростання відсотка жирової маси та рівня вісцерального жиру, яке не супроводжувалась одночасним вірогідним зростанням м'язової маси, що було характерним для хворих на ХОЗЛ та БА.

Толерантність до фізичного навантаження була найнижчою серед пацієнтів із АХП за супутнього ожиріння у порівнянні із учасниками інших груп.

Було виявлено вірогідно вищі показники рівня еозинофілів периферичної крові та мокротиння у хворих на АХП у порівнянні із хворими на ХОЗЛ за наявності та відсутності ожиріння. При цьому, абсолютна кількість еозинофілів периферичної крові та відсоток еозинофілів мокротиння були вірогідно нижчими серед хворих на АХП та БА за супутнього ожиріння ніж у хворих відповідних груп із нормальною/надмірною масою тіла.

Аналіз показників ліпідного спектру крові продемонстрував підвищення рівнів ЗХ, ТГ, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ у хворих на АХП із ожирінням, які були вірогідно вищими від таких у групі хворих на АХП без ожиріння. При цьому, рівень ЗХ та ХС ЛПНЩ у хворих на АХП із ожирінням виявився вірогідно вищим ніж у хворих на БА з ожирінням та вірогідно перевищував такий у пацієнтів із ожирінням (група контролю), в той час як рівень ХС ЛПВЩ у хворих на АХП із ожирінням був вірогідно нижчим ніж у групі хворих на АХП із нормальною/надмірною масою тіла, та вірогідно не відрізнявся від такого у хворих на БА за супутнього ожиріння. Вірогідних відмінностей між показниками ліпідного профілю між групами АХП з ожирінням та ХОЗЛ з ожирінням виявлено не було.

При оцінці адипокінового профілю було встановлено, що концентрація лептину та резистину в сироватці крові обстежуваних хворих із бронхообструктивними захворюваннями та супутнім ожирінням були вищими, ніж у пацієнтів відповідних груп із нормальним ІМТ та групі ПЗО. Концентрація адипонектину була найнижчою у хворих на АХП із ожирінням та вірогідно відрізнялася від такої у групі хворих на АХП із нормальною/надмірною масою.

При оцінці показників системного запалення нами було виявлено істотне зростання вмісту ФНПа, фібриногену та СРБ у сироватці крові обстежених хворих всіх груп у порівнянні із ПЗО незалежно від наявності/відсутності ожиріння. При цьому, вміст ФНПа та концентрація фібриногену в крові були найвищими у хворих на АХП із ожирінням в той час як рівень СРБ між обстежуваними групами вірогідно не відрізнявся.

При вивченні маркерів функціонального стану ендотелію, таких як ET-1, вміст sVCAM-1 та стабільних метаболітів монооксиду нітрогену нами було встановлено, що у хворих на АХП із ожирінням спостерігались найбільш виражені ознаки ендотеліальної дисфункції, про що свідчили зростання рівнів ET-1 та sVCAM-1 та зниження рівня стабільних метаболітів NO. Водночас у цій групі хворих було виявлено порушення оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, про що свідчило підвищення рівнів МА в плазмі крові та еритроцитах, рівнів АКДНФГ НХ і ОХ, ГП та ГТ, а також зниження активності ВГ.

Рівень СБД у хворих на АХП із ожирінням був вірогідно вищим ніж у групах порівняння.

Матеріали розділу висвітлені у наукових працях: [20, 21, 22, 172, 174, 176, 178, 180, 221].

## РОЗДІЛ 4

*C646G* ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНА ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДНОГО РЕЦЕПТОРА У ХВОРИХ НА АСТМА-ХОЗЛ ПЕРЕХРЕСТ З/БЕЗ ОЖИРІННЯ

4.1 Частоти *C646G* поліморфних варіантів гена глюкостероїдного рецептора у хворих на астма-ХОЗЛ перехрест та у практично здорових осіб

Визначення частоти генотипів за *C646G* поліморфним варіантом гена ГР проводили у 40 пацієнтів із АХП, 15 осіб з ожирінням та у 25 ПЗО.

При оцінці розподілу частоти генотипів за *C646G* поліморфним варіантом гена ГР у групі ПЗО *CC*, *CG* та *GG* генотипи було виявлено у 16,00, 32,00 та 52,00% випадків відповідно. *G* алель в даній групі траплялась у 68,00% обстежених осіб. Розподіл частоти генотипів за *C646G* поліморфним варіантом гена ГР у пацієнтів з АХП є таким: 25,00% осіб були носіями *CC* генотипу, у 40,00% обстежених осіб цієї групи було виявлено *CG* генотип та ще у 35,00% - *GG* генотип. 75,00% обстежених хворих на АХП були носіями *G* алелі (табл. 4.1).

Таблиця 4.1 – Розподіл частот генотипів за *C646G* поліморфним варіантом гена ГР у пацієнтів з АХП та у ПЗО.

| Генотип        | АХП, n=40 |       | ПЗО, n=25 |       | $\chi^2$ | <i>P</i> |
|----------------|-----------|-------|-----------|-------|----------|----------|
|                | N         | %     | N         | %     |          |          |
| <i>CC</i>      | 10        | 25,00 | 8         | 32,00 | 0,376    | 0,540    |
| <i>CG</i>      | 16        | 40,00 | 13        | 52,00 | 1,414    | 0,235    |
| <i>GG</i>      | 14        | 35,00 | 4         | 16,00 | 2,774    | 0,069    |
| Алель <i>G</i> | 30        | 75,00 | 17        | 68,00 | 0,376    | 0,540    |

Примітки: 1) n (%) – абсолютна (відносна) кількість учасників; 2)  $\chi^2$ ; *p*-пацієнти з АХП у порівнянні із ПЗО;

Серед хворих із АХП з ожирінням кількість осіб із *GG* генотипом була достовірно більшою ніж у пацієнтів з АХП та ІМТ<30 (11 проти 3;  $\chi^2 = 3,914$ ,  $p=0,048$ ), та вірогідно відрізнялась від такої у групі ПЗО (11 проти 4;  $\chi^2 = 5,648$ ,  $p=0,018$ ) (табл. 4.2).

Таблиця 4.2 – Розподіл частот генотипів за *C646G* поліморфним варіантом гена *GP* у пацієнтів з АХП в залежності від ІМТ та у порівнянні із ПЗО

| Групи хворих     |                  | Генотип                                  |  |   |   |
|------------------|------------------|--|--|---|---|
|                  |                  | <i>CC</i>                                | <i>CG</i>                                | <i>GG</i>                                 | Алель <i>G</i>                            |
| АХП,<br>n=40     | ІМТ<br><30, n=17 | 6 (35,30)<br>$\chi^2=0,049$<br>$p=0,825$ | 8 (47,05)<br>$\chi^2=0,099$<br>$p=0,754$ | 3 (17,64)<br>$\chi^2=0,081$<br>$p=0,777$  | 11 (64,70)<br>$\chi^2=0,049$<br>$p=0,825$ |
|                  | n (%)            |  |  |   |   |
|                  | ІМТ<br>>30, n=23 | 4 (17,39)<br>$\chi^2=1,363$<br>$p=0,243$ | 8 (34,78)<br>$\chi^2=1,443$<br>$p=0,230$ | 11 (47,82)<br>$\chi^2=5,648$<br>$p=0,018$ | 19 (82,61)<br>$\chi^2=1,363$<br>$p=0,243$ |
|                  | n (%)            | $\chi^2=0,671$<br>$p_2=0,197$            | $\chi^2=0,614$<br>$p_2=0,434$            | $\chi^2=3,913$<br>$p_2=0,048$             | $\chi^2=1,671$<br>$p_2=0,197$             |
| ПЗО, n=25, n (%) |                  | 8 (32,00)                                | 13 (52,00)                               | 4 (16,00)                                 | 17 (68,00)                                |

Примітки: 1) n (%) – абсолютна (відносна) кількість учасників; 2)  $\chi^2$ ;  $p$  – у порівнянні із ПЗО; 3)  $\chi^2_2$ ;  $p_2$  – у порівнянні із хворими на АХП з ІМТ<30

При оцінці ризику виникнення ожиріння у хворих на АХП було встановлено, що за *GG* генотипу він є на 11,7% вищим ніж за *CC* генотипу та на 7,20% - ніж за *CG* генотипу, проте різниця була статистично незначущою (ВР=4,917; 95%ДІ: 0,963-19,008) (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 – Аналіз ризику виникнення ожиріння залежно від *C646G* поліморфного варіанту гена ГР у хворих з АХП

| Генотип        | ВШ    | 95%ДІ        | СП    |
|----------------|-------|--------------|-------|
| <i>CC</i>      | 1,152 | 0,226-4,993  | 0,748 |
| <i>CG</i>      | 1,667 | 0,463-6,006  | 0,654 |
| <i>GG</i>      | 4,278 | 0,963-19,008 | 0,761 |
| Алель <i>G</i> | 2,591 | 0,598-11,235 | 0,748 |

Примітка. ВШ – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал; СП – стандартна похибка

4.2 Показники біоімпедансометрії, об'єму форсованого видиху за першу секунду, співвідношення об'єм форсованого видиху за першу секунду/форсована життєва ємкість легень, шкали задишки, толерантності до фізичного навантаження та інтегрального індексу BODE у хворих на астма-ХОЗЛ перехрест залежно від алельних варіантів гена глюкокортикостероїдного рецептора

Аналіз показників біоімпедансометрії продемонстрував, що ІМТ був вірогідно вищим у хворих на АХП за *GG* генотипу та у носіїв *G* алелі у порівнянні із таким за *CC* генотипу (на 22,00 ( $p=0,004$ ) та 18,90% ( $p=0,02$ ) відповідно). За *CG* генотипу ІМТ також був вищим ніж у носіїв *CC* генотипу (на 12,90%), проте різниця була статистично не достовірною ( $p>0,05$ ).

Відсоток вмісту жиру в організмі за *GG* генотипу та у носіїв *G* алелі був вищим у 2,1 ( $p=0,002$ ) та 1,5 ( $p=0,01$ ) рази відповідно порівняно із таким за *CC* генотипу. Окрім цього, у пацієнтів із *GG* генотипом відсоток вмісту жиру в організмі був вірогідно вищим порівняно із таким за *CG* генотипу (у 1,7 рази;  $p=0,001$ ).

Вірогідних відмінностей за цим показником між іншими групами не спостерігалось ( $p>0,05$ ).

М'язова маса у хворих на АХП за CG генотипу була на 9,00% вищою порівняно з такою за CC генотипу ( $p=0,06$ ), а за GG генотипу та у носіїв G алелі - на 10,00% вищою ніж за CC генотипу ( $p=0,02$ ). Вірогідних відмінностей за цим показником між іншими групами не спостерігалось ( $p>0,05$ ).

Рівень вісцерального жиру за CG, GG генотипів та у носіїв G алелі був вірогідно вищим ніж за CC генотипу (на 27,70 ( $p=0,02$ ), 40,90 ( $p<0,001$ ) та 31,80% ( $p=0,001$ ) відповідно).

Рівень кісткової маси не залежав від поліморфізму гена GP.

Відсоток води в організмі за CG, GG генотипів та у носіїв G алелі був вірогідно нищим ніж за CC генотипу (на 11,70, 16,70 та 13,30% відповідно ( $p<0,001$ )) (табл.4.4).

Таблиця 4.4 – Показники біоімпедансометрії у хворих на АХП залежно від алельних варіантів гена GP

| Показники                 | Генотип                    |  |  |  |
|---------------------------|----------------------------|--|--|--|
|                           | CC<br>n=10                 | CG<br>n=16                               | GG<br>n=14   | Алель G<br>n=30                          |
| ІМТ, кг/м <sup>2</sup>    | 28,35<br>[21,40;<br>32,20] | 32,00<br>[26,70;<br>33,80]<br>$p_1>0,05$ | 34,60<br>[32,40;<br>35,90]<br>$p_1=0,004$<br>$p_2>0,05$  | 33,70<br>[31,40;<br>34,80]<br>$p_1=0,02$ |
| % вмісту жиру в організмі | 20,65<br>[19,00;<br>24,30] | 24,55<br>[19,10;<br>32,10]<br>$p_1>0,05$ | 42,95<br>[41,00;<br>43,20]<br>$p_1=0,002$<br>$p_2=0,001$ | 32,10<br>[20,50;<br>42,90]<br>$p_1=0,01$ |

Продовження таблиці 4.4

| Показники                       | Генотип                    |   |   |   |
|---------------------------------|----------------------------|---|---|---|
|                                 | CC<br>n=10                 | CG<br>n=16                                | GG<br>n=14  | Алель G<br>n=30   |
| М'язова маса,<br>кг             | 19,95<br>[14,00;<br>21,00] | 21,75<br>[19,20;<br>22,65]<br>$p_1=0,06$  | 21,95<br>[20,90;<br>22,50]<br>$p_1=0,02$<br>$p_2>0,05$  | 21,95<br>[19,50;<br>22,60]<br>$p_1=0,02$                |
| Рівень<br>вісцерального<br>жиру | 11,00<br>[10,00;<br>13,00] | 14,00<br>[12,00;<br>15,50]<br>$p_1=0,02$  | 15,50<br>[14,00;<br>17,00]<br>$p_1<0,001$<br>$p_2>0,05$ | 14,50<br>[13,00;<br>16,00]<br>$p_1=0,001$               |
| Кісткова маса                   | 3,00<br>[2,80;<br>3,00]    | 3,00<br>[2,95;<br>3,05]<br>$p_1>0,05$     | 3,00<br>[3,00;<br>3,10]<br>$p_1>0,05$<br>$p_2>0,05$     | 3,00<br>[3,00;<br>3,10]<br>$p_1>0,05$<br>$p_2>0,05$     |
| % води в<br>організмі           | 60,00<br>[59,00;<br>62,00] | 53,00<br>[49,00;<br>55,50]<br>$p_1<0,001$ | 50,00<br>[49,00;<br>54,00]<br>$p_1<0,001$<br>$p_2>0,05$ | 52,00<br>[49,00;<br>55,00]<br>$p_1<0,001$<br>$p_2>0,05$ |

Примітки:

- 1) n – кількість учасників;
- 2) усі дані наведені у вигляді Me [Q25;Q75], де Me – медіана, а [Q25;Q75] – інтерквартильний розмах;
- 3)  $p_1$  – вірогідність відмінностей порівняно з CC генотипом;
- 4)  $p_2$  – вірогідність відмінностей порівняно з CG генотипом.



При оцінці спірометрії у хворих на АХП було виявлено, що ОФВ<sub>1</sub> за GG генотипу та у носіїв G алелі був нижчим на 16,40 ( $p=0,0003$ ) та 11,80% ( $p=0,02$ ) відповідно у порівнянні з таким за CC генотипу, та на 13,90 ( $p>0,05$ ) і 9,20% ( $p>0,05$ ) відповідно нижчим ніж за CG генотипу.

Співвідношення ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ за CG генотипу було на 10,50% нижчим ніж за CC генотипу ( $p=0,02$ ), за GG генотипу – на 16,90% нижчим ніж за CC генотипу ( $p=0,001$ ) та на 7,20% нижчим порівняно із таким за CG генотипу ( $p=0,03$ ). У носіїв G алелі співвідношення ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ було на 14,40% нижчим ніж за CC генотипу ( $p=0,002$ ) та вірогідно не відрізнялось від такого за CG генотипу ( $p>0,05$ ).

У хворих на АХП, які були носіями GG генотипу, медіана кількості балів за шкалою задишки mMRC була на 50,00% вищою ніж така у носіїв CC генотипу ( $p<0,001$ ), та на 50,00% вищою ніж за CG генотипу ( $p=0,03$ ). У носіїв G алелі медіана кількості балів за шкалою задишки mMRC також була на 50,00% вищою ніж така у носіїв CC генотипу ( $p=0,008$ ), проте вірогідно не відрізнялась від такої за CG генотипу (табл. 4.5).

Таблиця 4.5 – Показники ОФВ<sub>1</sub>, співвідношення ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ, САТ-тесту, шкали задишки та відстані, пройденої за 6 хвилин у хворих на АХП залежно від алельних варіантів гена ГР

| Показники                                   | Генотип                    |  |  |  |
|---|----------------------------|--|--|--|
|   | CC<br>n=10                 | CG<br>n=16                               | GG<br>n=14   | Алель G<br>n=30  |
| ОФВ <sub>1</sub> , % від належного значення | 58,95<br>[56,00;<br>59,30] | 57,25<br>[46,00;<br>60,15]<br>$p_1>0,05$ | 49,30<br>[47,00;<br>52,60]<br>$p_1=0,0003$<br>$p_2>0,05$ | 52,00<br>[47,00;<br>58,15]<br>$p_1=0,02$<br>$p_2>0,05$ |

Продовження таблиці 4.5

| Показники   | Генотип                       |   |   |   |
|---|-------------------------------|---|---|---|
|   | CC<br>n=10                    | CG<br>n=16                                  | GG<br>n=14  | Алель G<br>n=30   |
| ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ,<br>% від<br>належного<br>значення | 65,40<br>[59,00;<br>66,50]    | 58,50<br>[56,00;<br>63,00]<br>$p_1=0,02$    | 54,30<br>[51,00;<br>57,00]<br>$p_1=0,001$<br>$p_2=0,03$   | 56,00<br>[53,00;<br>61,00]<br>$p_1=0,002$<br>$p_2>0,05$   |
| Шкала<br>задишки,<br>бали                                 | 2,00<br>[1,00;<br>2,00]       | 2,00<br>[2,00;<br>3,00]                     | 3,00<br>[2,00;<br>3,00]<br>$p_1<0,001$<br>$p_2=0,03$      | 3,00<br>[2,00;<br>3,00]<br>$p_1=0,008$<br>$p_2>0,05$      |
| Тест з 6-<br>хвилинною<br>ходьбою, м                      | 300,00<br>[290,00;<br>310,00] | 297,50<br>[269,00;<br>325,00]<br>$p_1>0,05$ | 279,00<br>[265,00;<br>300,00]<br>$p_1=0,01$<br>$p_2>0,05$ | 282,20<br>[265,00;<br>305,00]<br>$p_1>0,05$<br>$p_2>0,05$ |
| Індекс BODE,<br>бали                                      | 2,00<br>[2,00;<br>3,00]       | 4,00<br>[3,00;<br>4,00]<br>$p_1=0,003$      | 4,00<br>[4,00;<br>5,00]<br>$p_1<0,001$<br>$p_2=0,03$      | 4,00<br>[4,00;<br>4,00]<br>$p_1<0,001$<br>$p_2>0,05$      |

Примітки:

- 1) n - кількість учасників;
- 2) усі дані наведені у вигляді Me [Q25;Q75], де Me – медіана, а [Q25;Q75] – інтерквартильний розмах;
- 3)  $p_1$  – вірогідність відмінностей порівняно з CC генотипом;
- 4)  $p_2$  – вірогідність відмінностей порівняно з CG генотипом.

Толерантність до фізичного навантаження серед хворих на АХП за *GG* генотипу була на 7,00% нижчою ніж за *CC* генотипу ( $p=0,01$ ). Вірогідних відмінностей між показниками тесту із 6-хвилинною ходьбою між іншими групами не було

Показники індексу BODE у пацієнтів із *CG* та *GG* генотипами та у носіїв *G* алелі були вірогідно вищими ніж за *CC* генотипу: медіана кількості балів за індексом BODE у хворих на АХП із *CG* і *GG* генотипами та у носіїв *G* алелі склала 4,00 [3,00; 4,00], 4,00 [4,00; 5,00] та 4,00 [4,00; 4,00] відповідно, проти 2,00 [2,00; 3,00] за *CC* генотипу ( $p=0,003$ ,  $<0,001$  та  $<0,001$  відповідно).

4.3 Показники ліпідного обміну, адипокінового профілю, С-реактивного білка, фактора некрозу пухлин альфа та сурфактантного білка Д у хворих на астма-ХОЗЛ перехрест залежно від алельних варіантів гена ГР

При оцінці показників ліпідного обміну було виявлено, що серед хворих на АХП рівень ЗХ був вірогідно вищим у осіб із *GG* генотипом: на 26,00% вищим ніж за *CC* генотипу ( $p=0,005$ ) та на 17,20% вищим ніж за *CG* генотипу ( $p=0,006$ ). Окрім цього, у хворих на АХП, які були носіями *G* алелі рівень ЗХ був вірогідно вищим ніж такий за *CC* генотипу (на 9,20%;  $p=0,001$ ). Вірогідних відмінностей за цим показником між іншими досліджуваними групами не було.

Рівень ТГ був також найвищим у пацієнтів із *GG* генотипом: на 73,90% вищим ніж за *CC* генотипу ( $p=0,01$ ) та на 36,40% вищим ніж за *CG* генотипу ( $p=0,006$ ). Істотних відмінностей за цим показником між іншими досліджуваними групами не було ( $p>0,05$ ).

Рівень ХС ЛПНЩ був вірогідно вищим у осіб із *GG* генотипом: на 15,70% вищим ніж за *CC* генотипу ( $p=0,001$ ) та на 5,30% вищим ніж за *CG* генотипу ( $p=0,01$ ). Окрім цього, у хворих на АХП, які були носіями *G* алелі рівень ХС ЛПНЩ був вірогідно вищим ніж такий за *CC* генотипу (на 11,80%;  $p=0,005$ ). Істотних відмінностей за цим показником між іншими досліджуваними групами не було ( $p>0,05$ ).

Рівні ХС ЛПВЩ та ХС ЛПДНЩ між обстежуваними групами не відрізнялися (табл.4.6).

Таблиця 4.6 – Показники ліпідного обміну у хворих на АХП залежно від алельних варіантів гена ГР

| Показники           | Генотип                 |   |   |  |
|---------------------|-------------------------|---|---|--|
|                     | CC<br>n=10              | CG<br>n=16                              | GG<br>n=14  | Алель G<br>n=30  |
| ЗХ,<br>ммоль/л      | 5,95<br>[5,50;<br>6,30] | 6,40<br>[5,95;<br>6,50]<br>$p_1 > 0,05$ | 7,50<br>[7,00;<br>8,40]<br>$p_1 = 0,005$<br>$p_2 = 0,006$ | 6,65<br>[6,00;<br>7,30]<br>$p_1 = 0,01$<br>$p_2 > 0,05$  |
| ТГ,<br>ммоль/л      | 2,30<br>[2,00;<br>2,50] | 2,20<br>[1,90;<br>2,55]<br>$p_1 > 0,05$ | 3,00<br>[2,60;<br>3,40]<br>$p_1 = 0,01$<br>$p_2 = 0,006$  | 2,55<br>[2,00;<br>3,00]<br>$p_1 > 0,05$<br>$p_2 > 0,05$  |
| ХС ЛПНЩ,<br>ммоль/л | 5,95<br>[5,70;<br>6,30] | 6,55<br>[5,95;<br>6,70]<br>$p_1 > 0,05$ | 6,90<br>[6,50;<br>7,10]<br>$p_1 = 0,001$<br>$p_2 = 0,01$  | 6,50<br>[5,90;<br>6,70]<br>$p_1 = 0,005$<br>$p_2 > 0,05$ |
| ХС ЛПВЩ,<br>ммоль/л | 1,00<br>[0,90;<br>1,00] | 1,00<br>[0,85;<br>1,00]<br>$p_1 > 0,05$ | 0,95<br>[0,80;<br>1,00]<br>$p_1 > 0,05$<br>$p_2 > 0,05$   | 1,00<br>[0,80;<br>1,00]<br>$p_1 > 0,05$<br>$p_2 > 0,05$  |

Продовження таблиці 4.6

| Показники            | Генотип                 |   |   |   |
|----------------------|-------------------------|---|---|---|
|                      | CC<br>n=10              | CG<br>n=16                              | GG<br>n=14  | Алель G<br>n=30   |
| ХС ЛПДНЩ,<br>ммоль/л | 0,90<br>[0,70;<br>1,00] | 1,00<br>[0,85;<br>1,10]<br>$p_1 > 0,05$ | 1,10<br>[1,00;<br>1,40]<br>$p_1 > 0,05$<br>$p_2 > 0,05$ | 1,09<br>[0,90;<br>1,32]<br>$p_1 > 0,05$<br>$p_2 > 0,05$ |

Примітки:

- 1) n - кількість учасників;
- 2) усі дані наведені у вигляді Me [Q25;Q75], де Me – медіана, а [Q25;Q75] – інтерквартильний розмах;
- 3)  $p_1$  – вірогідність відмінностей порівняно з CC генотипом;
- 4)  $p_2$  – вірогідність відмінностей порівняно з CG генотипом.

При оцінці адипокінового профілю було встановлено, що концентрація лептину в сироватці крові хворих на АХП за GG генотипу була вірогідно вищою порівняно із такою для CC та CG генотипів на 69,20 та 52,60% відповідно ( $p=0,001$ ). У носіїв G алелі, концентрація лептину була вірогідно вищою від такої за CC генотипу (на 35,90%;  $p=0,004$ ), та істотно не відрізнялась від такої за CG генотипу ( $p>0,05$ ).

Рівень резистину в сироватці крові хворих на АХП за GG генотипу був вірогідно вищим порівняно із таким для CC та CG генотипів на 36,80 ( $p=0,008$ ) та 26,10% ( $p=0,01$ ) відповідно. У пацієнтів, які були носіями G алелі, концентрація резистину істотно не відрізнялась від такої за CC та CG генотипів ( $p>0,05$ ).

Рівень адипонектину у обстежуваних хворих достовірно не відрізнявся та не залежав від генотипу.

Вміст ФНПа у сироватці крові хворих на АХП був найвищим за GG генотипу (на 11,90% перевищував такий за CC генотипу ( $p=0,001$ ) та був на 8,90% вищим порівняно із CG генотипом ( $p<0,001$ )). У носіїв G алелі, вміст ФНПа істотно не відрізнявся від такого за CC генотипів ( $p>0,05$ ) та CG ( $p=0,05$ ).

Рівень СРБ між групами вірогідно не відрізнявся та не залежав від генотипу.

Рівень СБД за CG генотипу був вірогідно вищим ніж за CC генотипу на 13,90% ( $p=0,01$ ). За GG генотипу рівень СБД був вірогідно вищим ніж такий у пацієнтів із CC та CG генотипами на 35,90 ( $p<0,001$ ) та 19,30% ( $p<0,001$ ) відповідно. У пацієнтів, які були носіями G алелі, рівень СБД був вірогідно вищим ніж такий у пацієнтів із CC та CG генотипами на 21,80 ( $p<0,001$ ) та 6,90% ( $p=0,01$ ) відповідно (табл. 4.7).

Таблиця 4.7 – Показники адипокінового профілю та С-реактивного білка у хворих на АХП залежно від алельних варіантів гена ГР

| Показники          | Генотип                    |  |  |   |
|--------------------|----------------------------|--|--|---|
|                    | CC<br>n=10                 | CG<br>n=16                               | GG<br>n=14   | Алель G<br>n=30   |
| Лептин,<br>нг/мл   | 33,10<br>[28,00;<br>43,60] | 36,70<br>[30,00;<br>50,00]<br>$p_1>0,05$ | 56,00<br>[44,60;<br>57,10]<br>$p_1=0,001$<br>$p_2=0,001$ | 45,00<br>[34,25;<br>56,25]<br>$p_1=0,004$<br>$p_2>0,05$ |
| Резистин,<br>нг/мл | 10,60<br>[8,00;<br>11,30]  | 11,50<br>[8,30;<br>13,23]<br>$p_1>0,05$  | 14,50<br>[9,70;<br>15,50]<br>$p_1=0,008$<br>$p_2=0,01$   | 13,20<br>[9,20;<br>14,50]<br>$p_1>0,05$<br>$p_2>0,05$   |

Продовження таблиці 4.7

| Показники                  | Генотип                       |   |   |  |
|----------------------------|-------------------------------|---|---|--|
|                            | CC<br>n=10                    | CG<br>n=16                                    | GG<br>n=14  | Алель G<br>n=30  |
| Адипо-<br>нектин,<br>нг/мл | 6,05<br>[5,00;<br>8,00]       | 5,75<br>[4,25;<br>7,90]<br>$p_1 > 0,05$       | 4,35<br>[3,50;<br>5,20]<br>$p_1 > 0,05$<br>$p_2 > 0,05$         | 4,80<br>[4,00;<br>7,80]<br>$p_1 > 0,05$<br>$p_2 > 0,05$        |
| ФНП $\alpha$ ,<br>пг/мл    | 686,15<br>[668,00<br>712,80]  | 705,20<br>[663,50;<br>716,10]<br>$p_1 > 0,05$ | 768,00<br>[751,00;<br>788,00]<br>$p_1 = 0,001$<br>$p_2 < 0,001$ | 716,10<br>[700,00;<br>767,60]<br>$p_1 > 0,05$<br>$p_2 = 0,05$  |
| СРБ<br>г/л                 | 5,85<br>[5,10;<br>6,00]       | 6,00<br>[5,00;<br>6,65]<br>$p_1 > 0,05$       | 6,45<br>[5,90;<br>7,00]<br>$p_1 > 0,05$<br>$p_2 > 0,05$         | 6,00<br>[5,00;<br>7,00]<br>$p_1 > 0,05$<br>$p_2 > 0,05$        |
| СБД<br>нг/мл               | 110,15<br>[108,81;<br>125,50] | 125,50<br>[122,80;<br>133,80]<br>$p_1 = 0,01$ | 149,75<br>[142,00;<br>156,00]<br>$p_1 < 0,001$<br>$p_2 < 0,001$ | 134,15<br>[125,20;<br>149,00]<br>$p_1 < 0,001$<br>$p_2 = 0,01$ |

Примітки:

- 1) n - кількість учасників;
- 2) усі дані наведені у вигляді Me [Q25;Q75], де Me – медіана, а [Q25;Q75] – інтерквартильний розмах;
- 3)  $p_1$  – вірогідність відмінностей порівняно з CC генотипом;
- 4)  $p_2$  – вірогідність відмінностей порівняно з CG генотипом.

4.4 Показники біоімпедансометрії, об'єму форсованого видиху за першу секунду, співвідношення об'єм форсованого видиху за першу секунду/форсована життєва ємкість легень, шкали задишки, толерантності до фізичного навантаження та інтегрального індексу BODE у хворих на астма-ХОЗЛ перехрест залежно від алельних варіантів гена ГР та за наявності/відсутності ожиріння

Пацієнтів з АХП було розділено на групи залежно від наявності/відсутності ожиріння: група I – хворі на АХП без ожиріння (ІМТ був меншим за 30) ( $n=17$ ), група II – хворі на АХП з ожирінням (ІМТ дорівнював або був більшим за 30) ( $n=23$ ).

При аналізі показників біоімпедансометрії було продемонстровано, що у пацієнтів I-ї групи величина ІМТ не залежала від генотипу. Серед пацієнтів II-ї групи ІМТ був найвищим у носіїв GG генотипу та у носіїв G алелі: в учасників дослідження, в яких визначався генотип GG ІМТ був на 7,80% вищим ніж такий за CC генотипу ( $p=0,007$ ), та на 4,60% вищим ніж за CG генотипу ( $p=0,05$ ); у осіб, які були носіями G алелі, ІМТ був на 5,30% вищим ніж за CC генотипу ( $p=0,009$ ).

Відсоток вмісту жиру в організмі у пацієнтів I-ї групи не залежав від генотипу, в той час як у групі II він був достовірно вищим за GG генотипу та у носіїв G алелі (на 75,90 ( $p=0,005$ ) та 74,20% ( $p=0,005$ ) відповідно) у порівнянні із пацієнтами цієї ж групи за CC генотипу, та на 33,90 ( $p<0,001$ ) та на 32,70% ( $p=0,02$ ) відповідно, у порівнянні із CG генотипом. Відсоток вмісту жиру в організмі достовірно відрізнявся та був вищим у пацієнтів групи II порівняно із таким у групі I не залежно від генотипу.

У пацієнтів I-ї групи величина показників м'язової маси не залежала від генотипу. У пацієнтів II-ї групи із CC генотипом м'язова маса була на 24,60% вищою порівняно із такою у осіб I групи за CC генотипу ( $p=0,02$ ). У осіб II-ї групи із CG генотипом м'язова маса була на 11,80% вищою порівняно із такою у пацієнтів I-ї групи за відповідного генотипу ( $p=0,002$ ).



У пацієнтів II-ї групи, які були носіями *GG* генотипу м'язова маса була на 11,30% нижчою ніж така у осіб цієї ж групи за *CC* генотипу ( $p=0,03$ ), на 11,36% нижчою ніж за *CG* генотипу ( $p=0,03$ ) та вірогідно не відрізнялася від такої у пацієнтів I групи із *GG* генотипом ( $p>0,05$ ). У пацієнтів II групи, які були носіями *G* алелі, м'язова маса була на 11,30% нижчою ніж така у осіб цієї ж групи за *CC* генотипу ( $p=0,03$ ) та вірогідно не відрізнялась від такої у пацієнтів I групи за відповідного генотипу ( $p>0,05$ ).

У пацієнтів I-ї групи рівень вісцерального жиру був вірогідно вищим за *GG* генотипу (на 50,00%;  $p=0,04$ ) та у носіїв *G* алелі (на 50,00%;  $p=0,03$ ) порівняно із таким у пацієнтів цієї ж групи із *CC* генотипом.

У пацієнтів II-ї групи за *GG* генотипу та у носіїв *G* алелі рівень вісцерального жиру був вірогідно вищим порівняно із таким у пацієнтів цієї ж групи із *CC* генотипом на 18,50 ( $p=0,02$ ) та 26,60% ( $p=0,06$ ) відповідно та був на 10,31 ( $p=0,04$ ) та 17,93% ( $p=0,03$ ) відповідно вищим ніж за *GG* генотипу. У пацієнтів II групи, які були носіями *CC* генотипу та *G* алелі, рівень вісцерального жиру був вірогідно вищим за такий у пацієнтів I-ї групи із відповідними генотипами (на 35,00 ( $p=0,01$ ) та 14,00% ( $p=0,02$ ) відповідно. За *CG* та *GG* генотипів рівень вісцерального жиру між групами I та II вірогідно не відрізнявся ( $p>0,05$ ).

Кісткова маса між досліджуваними групами вірогідно не відрізнялась ( $p>0,05$ ).

Відсоток води в організмі у пацієнтів I-ї групи за *CG* і *GG* генотипів та у носіїв *G* алелі був вірогідно нижчим на ніж такий за *CC* генотипу (на 17,50 ( $p=0,002$ ), 16,70 ( $p=0,03$ ) та 16,70% ( $p=0,001$ ) відповідно.

У пацієнтів II-ї групи відсоток води в організмі також був нижчим за *CG* і *GG* генотипів та у носіїв *G* алелі порівняно із таким за *CC* генотипу (на 11,50 ( $p=0,01$ ), 18,00 ( $p=0,005$ ) та 14,70% ( $p=0,002$ ) відповідно (табл. 4.8).

Таблиця 4.8 – Показники біоімпедансометрії у хворих на АХП залежно від алельних варіантів гена ГР та наявності/відсутності ожиріння

| Показники                 | Група    | Генотип   |  |  |  |
|---------------------------|----------|---|--|--|--|
|                           |          | CC  | CG   | GG   | Алель G  |
| ІМТ,<br>кг/м <sup>2</sup> | I група  | 21,90<br>[20,00;<br>27,30]<br>n=6                               | 25,70<br>[22,70;<br>27,30]<br>n=8<br><i>p<sub>1</sub>&gt;0,05</i>                                  | 23,86<br>[20,71;<br>27,10]<br>n=3<br><i>p<sub>1</sub>&gt;0,05</i><br><i>p<sub>2</sub>&gt;0,05</i>                              | 23,70<br>[19,51;<br>26,70]<br>n=11<br><i>p<sub>1</sub>&gt;0,05</i>   |
|                           | II група | 32,20<br>[31,90;<br>32,60]<br>n=4<br><i>p<sub>3</sub>=0,009</i> | 33,70<br>[32,70;<br>34,60]<br>n=8<br><i>p<sub>1</sub>&gt;0,05</i><br><i>p<sub>3</sub>&lt;0,001</i> | 34,70<br>[34,00;<br>36,20]<br>n=11<br><i>p<sub>1</sub>=0,007</i><br><i>p<sub>2</sub>=0,05</i><br><i>p<sub>3</sub>&lt;0,001</i> | 33,90<br>[32,50;<br>34,30]<br>n=19<br><i>p<sub>1</sub>=0,009</i><br><i>p<sub>3</sub>&lt;0,001</i>                              |
| % вмісту жиру в організмі | I група  | 19,65<br>[15,50;<br>20,50]<br>n=6                               | 19,10<br>[18,10;<br>21,90]<br>n=8<br><i>p<sub>1</sub>&gt;0,05</i>                                  | 20,50<br>[16,70;<br>23,50]<br>n=3<br><i>p<sub>1</sub>&gt;0,05</i><br><i>p<sub>2</sub>&gt;0,05</i>                              | 19,20<br>[17,50;<br>23,50]<br>n=11<br><i>p<sub>1</sub>&gt;0,05</i>   |
|                           | II група | 24,45<br>[23,90;<br>24,75]<br>n=4<br><i>p<sub>3</sub>=0,009</i> | 32,10<br>[28,35;<br>37,60]<br>n=8<br><i>p<sub>1</sub>&gt;0,05</i><br><i>p<sub>3</sub>=0,002</i>    | 43,00<br>[42,70;<br>43,50]<br>n=11<br><i>p<sub>1</sub>=0,005</i><br><i>p<sub>2</sub>&lt;0,001</i><br><i>p<sub>3</sub>=0,01</i> | 42,60<br>[32,20;<br>43,10]<br>n=19<br><i>p<sub>1</sub>=0,005</i><br><i>p<sub>2</sub>=0,02</i><br><i>p<sub>3</sub>&lt;0,001</i> |

Продовження таблиці 4.8

| Показники                       | Група       | Генотип   |  |  |  |
|---------------------------------|-------------|---|--|--|--|
|                                 |             | CC  | CG   | GG   | Алель G  |
| М'язова маса,<br>Кг             | I<br>група  | 19,90<br>[13,70;<br>21,00]<br>n=6                 | 19,20<br>[16,60;<br>20,20]<br>n=8<br>$p_1 > 0,05$                  | 18,70<br>[15,00;<br>20,50]<br>n=3<br>$p_1 > 0,05$<br>$p_2 > 0,05$                  | 18,90<br>[15,00;<br>20,50]<br>n=11<br>$p_1 > 0,05$                                 |
|                                 | II<br>група | 24,80<br>[23,00;<br>26,70]<br>n=4<br>$p_3 = 0,02$ | 24,50<br>[22,00;<br>26,60]<br>n=8<br>$p_1 > 0,05$<br>$p_3 = 0,001$ | 22,00<br>[21,40;<br>22,80]<br>n=11<br>$p_1 = 0,03$<br>$p_2 = 0,03$<br>$p_3 > 0,05$ | 22,00<br>[21,00;<br>22,70]<br>n=19<br>$p_3 > 0,05$                                 |
| Рівень<br>вісцерального<br>жиру | I<br>група  | 10,00<br>[10,00;<br>11,00]<br>n=6                 | 13,00<br>[10,50;<br>14,50]<br>n=8<br>$p_1 > 0,05$                  | 15,00<br>[11,00;<br>16,00]<br>n=3<br>$p_1 = 0,04$<br>$p_2 > 0,05$                  | 15,00<br>[11,00;<br>16,00]<br>n=11<br>$p_1 = 0,03$                                 |
|                                 | II<br>група | 13,50<br>[12,50;<br>14,00]<br>n=4<br>$p_3 = 0,01$ | 14,50<br>[13,00;<br>17,00]<br>n=8<br>$p_1 > 0,05$<br>$p_3 > 0,05$  | 16,00<br>[14,00;<br>17,00]<br>n=11<br>$p_1 = 0,02$<br>$p_2 = 0,04$<br>$p_3 > 0,05$ | 17,10<br>[14,00;<br>17,00]<br>n=19<br>$p_1 = 0,06$<br>$p_2 = 0,03$<br>$p_3 = 0,02$ |

Продовження таблиці 4.8

| Показники             | Група      | Генотип                                    |  |   |   |
|-----------------------|------------|--|--|---|---|
|                       |            | CC   | CG   | GG  | Алель G   |
| Кісткова<br>маса      | I<br>група | 3,00<br>[3,00;<br>3,10]                    | 3,00<br>[2,90;<br>3,00]<br>$p_1 > 0,05$                    | 3,00<br>[3,00;<br>3,20]<br>$p_1 > 0,05$<br>$p_2 > 0,05$                     | 3,00<br>[2,90;<br>3,00]<br>$p_1 > 0,05$<br>$p_2 > 0,05$                     |
|                       | II група   | 2,90<br>[2,40;<br>3,00]<br>$p_3 > 0,05$    | 3,00<br>[3,00;<br>3,15]<br>$p_1 > 0,05$<br>$p_3 > 0,05$    | 3,00<br>[2,90;<br>3,10]<br>$p_1 > 0,05$<br>$p_2 > 0,05$<br>$p_3 > 0,05$     | 3,00<br>[3,00;<br>3,10]<br>$p_1 > 0,05$<br>$p_2 > 0,05$<br>$p_3 > 0,05$     |
| % води в<br>організмі | I група    | 60,00<br>[59,00;<br>61,00]                 | 49,50<br>[47,00;<br>54,50]<br>$p_1 = 0,002$                | 50,00<br>[50,00;<br>52,00]<br>$p_1 = 0,03$<br>$p_2 > 0,05$                  | 50,00<br>[47,00;<br>54,00]<br>$p_1 = 0,001$<br>$p_2 > 0,05$                 |
|                       | II група   | 61,00<br>[59,50;<br>62,50]<br>$p_3 > 0,05$ | 54,00<br>[52,00;<br>57,00]<br>$p_1 = 0,01$<br>$p_3 > 0,05$ | 50,00<br>[49,00;<br>56,00]<br>$p_1 = 0,005$<br>$p_2 > 0,05$<br>$p_3 > 0,05$ | 52,00<br>[49,00;<br>56,00]<br>$p_1 = 0,002$<br>$p_2 > 0,05$<br>$p_3 > 0,05$ |

Примітки:

1)  $n$  – кількість учасників;

2) усі дані наведені у вигляді  $Me [Q_{25}; Q_{75}]$ , де  $Me$  – медіана, а  $[Q_{25}; Q_{75}]$  – інтерквартильний розмах;

3)  $p_1$  – вірогідність різниці порівняно із CC генотипом;

- 4)  $p_2$  – вірогідність різниці порівняно із *CG* генотипом;  
 5)  $p_3$  – вірогідність різниці порівняно з пацієнтами групи I за відповідного генотипу.

При дослідженні функції зовнішнього дихання у пацієнтів I-ї групи не було виявлено статистично значущих відмінностей показника  $ОФВ_1$  у осіб із різним генотипом, в той час як у пацієнтів II-ї групи  $ОФВ_1$  був вірогідно нижчим за *GG* генотипу порівняно із *CC* генотипом (різниця склала 17,80%;  $p=0,02$ ). Окрім цього, у пацієнтів II-ї групи, які були носіями *GG* генотипу та *G* алелі  $ОФВ_1$  був вірогідно нижчим на 12,20% ( $p=0,007$ ) та 15,40% ( $p=0,05$ ) порівняно із хворими I-ї групи за відповідних генотипів.

Співвідношення  $ОФВ_1/ФЖЄЛ$  у пацієнтів I-ї групи вірогідно не відрізнялось у осіб із різним генотипом, в той час як у групі II найнижчий показник  $ОФВ_1/ФЖЄЛ$  було виявлено за *GG* генотипу: на 9,50% нижчий порівняно із таким у носіїв *CC* генотипу ( $p=0,04$ ), на 5,40% – порівняно з *CG* генотипом ( $0,003$ ), та на 15,90% – порівняно із таким у пацієнтів I-ї групи за *GG* генотипу ( $p=0,01$ ) (табл. 4.9). У пацієнтів II групи, які були носіями *G* алелі, співвідношення  $ОФВ_1/ФЖЄЛ$  було вірогідно нижчим за таке для осіб I-ї групи, які були носіями *G* алелі ( $p=0,01$ ).

У пацієнтів I-ї групи медіана кількості балів за шкалою задишки mMRC у носіїв *G* алелі вірогідно перевищувала таку для *CC* генотипу (медіана склала 2,25 [2,00; 3,00] проти 2,00 [1,00; 2,00] відповідно;  $p=0,04$ ). Інтенсивність задишки між носіями інших генотипів у цій групі вірогідно не відрізнялась ( $p>0,05$ ).

У пацієнтів II-ї групи задишка була більш вираженою за *GG* генотипу: медіана кількості балів за шкалою задишки mMRC у носіїв цього генотипу була на 50,00% вищою ніж така у носіїв *CC* генотипу ( $p=0,02$ ), та на 50,00% вищою ніж за *CG* генотипу ( $p=0,05$ ). Вираженість задишки між групами I та II за відповідних генотипів вірогідно не відрізнялась.

У пацієнтів I-ї групи результати тесту з 6-хвилинною ходьбою не залежали від генотипу, в той час як в II-й групі найгірші показники толерантності до

фізичного навантаження демонстрували пацієнти з *GG* генотипом, які проходили на 8,50% меншу відстань ніж носії *CC* генотипу ( $p=0,04$ ) та на 6,00% меншу - порівняно із носіями *CG* генотипу ( $p>0,05$ ). Окрім цього, у пацієнтів II групи за *GG* генотипу медіана відстані, пройденої за 6 хвилин, була вірогідно нижчою за таку у пацієнтів I-ї групи із *GG* генотипом (різниця склала 11,50%;  $p=0,01$ ).

Індекс BODE у пацієнтів I-ї групи був вірогідно вищим у осіб із *CG* генотипом та у носіїв *G* алелі порівняно із таким за *CC* генотипу: медіана кількості балів за індексом BODE у хворих на АХП із *CG* генотипами та у носіїв *G* алелі склала 4,00 [3,50; 4,00] та 4,00 [3,00; 4,00] відповідно, проти 3,00 [2,00; 3,00] за *CC* генотипу ( $p=0,004$  та  $0,004$  відповідно). Вірогідних відмінностей у кількості балів за індексом BODE між іншими генотипами у групі I не було.

У пацієнтів II-ї групи індекс BODE був найвищим за *GG* генотипу: на 66,60% вищий ніж за *CC* генотипу ( $p<0,004$ ), на 25,00% – ніж за *CG* генотипу ( $p<0,02$ ), а також був на 25,00% вищим ніж у хворих I групи із *GG* генотипом ( $p=0,06$ ). У пацієнтів II групи, які є носіями *G* алелі, індекс BODE був на 33,30% вищим ніж за *CC* генотипу ( $p=0,01$ ), проте вірогідно не відрізнявся від такого у хворих I групи із відповідним генотипом (табл. 4.9).

При оцінці кореляційних зв'язків окремих показників біоімпедансометрії та показників  $ОФВ_1$  та співвідношення  $ОФВ_1/ФЖЄЛ$  залежно від алельних варіантів гена ГР (табл. 4.6) у хворих I-ї групи було встановлено, що за *CC* генотипу ІМТ позитивно корелював з показником  $ОФВ_1$  ( $r=-0,6571$ ,  $p=0,027$ ). За *GG* генотипу спостерігали оберненопропорційну залежність між відсотком вмісту жиру в організмі та  $ОФВ_1/ФЖЄЛ$  ( $r=-0,945$ ,  $p=0,045$ ), а також між рівнем вісцерального жиру та  $ОФВ_1$  ( $r=-0,756$   $p=0,021$ ) та  $ОФВ_1/ФЖЄЛ$  ( $r=-0,576$ ,  $p=0,043$ ) (табл.4.10).

Таблиця 4.9 – Показники ОФВ<sub>1</sub>, співвідношення ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ, САТ-тесту, шкали задишки та відстані, пройденої за 6 хвилин у хворих на АХП залежно від алельних варіантів гена ГР та наявності/відсутності ожиріння

| Показники                                   | Група    | Генотип   |   |  |   |
|---|----------|---|---|--|---|
|   |          | CC  | CG  | GG   | Алель G   |
| ОФВ <sub>1</sub> , % від належного значення | I група  | 59,00<br>[56,00;<br>61,00]<br>n=6                                 | 58,25<br>[46,00;<br>61,15]<br>n=8<br><i>p<sub>1</sub>&gt;0,05</i>                                 | 54,70<br>[52,6;<br>57,80]<br>n=3<br><i>p<sub>1</sub>&gt;0,05</i><br><i>p<sub>2</sub>&gt;0,05</i>                           | 57,80<br>[46,00;<br>60,30]<br>n=11<br><i>p<sub>1</sub>&gt;0,05</i><br><i>p<sub>2</sub>&gt;0,05</i>                              |
|   | II група | 58,40<br>[55,20;<br>59,10]<br>n=4<br><i>p<sub>3</sub>&gt;0,05</i> | 56,25<br>[50,00;<br>59,15]<br>n=8<br><i>p<sub>1</sub>&gt;0,05</i><br><i>p<sub>3</sub>&gt;0,05</i> | 48,00<br>[47,00; 50,00]<br>n=11<br><i>p<sub>1</sub>=0,02</i><br><i>p<sub>2</sub>&gt;0,05</i><br><i>p<sub>3</sub>=0,007</i> | 48,90<br>[43,00;<br>58,50]<br>n=19<br><i>p<sub>3</sub>=0,05</i><br><i>p<sub>2</sub>&gt;0,05</i><br><i>p<sub>3</sub>&gt;0,05</i> |
| ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЄЛ                      | I група  | 66,25<br>[65,80;<br>68,00]<br>n=6                                 | 63,00<br>[60,76;<br>64,90]<br>n=8<br><i>p<sub>1</sub>&gt;0,05</i>                                 | 63,00<br>[60,68; 63,01]<br>n=3<br><i>p<sub>1</sub>&gt;0,05</i><br><i>p<sub>2</sub>&gt;0,05</i>                             | 63,00<br>[60,68;<br>64,80]<br>n=11<br><i>p<sub>1</sub>&gt;0,05</i><br><i>p<sub>2</sub>&gt;0,05</i>                              |
|   | II група | 58,60<br>[55,10;<br>61,00]<br>n=4<br><i>p<sub>3</sub>&gt;0,05</i> | 56,00<br>[53,65;<br>56,50]<br>n=8<br><i>p<sub>1</sub>&gt;0,05</i><br><i>p<sub>3</sub>&gt;0,05</i> | 53,00<br>[50,00; 56,00]<br>n=11<br><i>p<sub>1</sub>=0,04</i><br><i>p<sub>2</sub>=0,003</i><br><i>p<sub>3</sub>=0,01</i>    | 54,50<br>[51,00;<br>56,00]<br>n=19<br><i>p<sub>1</sub>&gt;0,05</i><br><i>p<sub>2</sub>&gt;0,05</i><br><i>p<sub>3</sub>=0,01</i> |

Продовження таблиці 4.9

| Показники                  | Група    | Генотип  |  |  |   |
|----------------------------|----------|--|--|--|---|
|                            |          | CC   | CG   | GG   | Алель G   |
| Шкала задишки, бали        | I група  | 2,00<br>[1,00;<br>2,00]<br>n=6                       | 2,00<br>[2,00;<br>2,50]<br>n=8<br>$p_1 > 0,05$                       | 2,00<br>[2,00;<br>3,00]<br>n=3<br>$p_1 > 0,05$<br>$p_2 > 0,05$                     | 2,25<br>[2,00;<br>3,00]<br>n=11<br>$p_1 = 0,04$<br>$p_2 > 0,05$                       |
|                            | II група | 2,00<br>[1,50;<br>2,00]<br>n=4<br>$p_3 > 0,05$       | 2,00<br>[1,00;<br>3,00]<br>n=8<br>$p_1 > 0,05$<br>$p_3 > 0,05$       | 3,00<br>[2,00;<br>3,00]<br>n=11<br>$p_1 = 0,02$<br>$p_2 = 0,05$<br>$p_3 > 0,05$    | 2,75<br>[2,00;<br>3,00]<br>n=19<br>$p_1 > 0,05$<br>$p_2 > 0,05$<br>$p_3 > 0,05$       |
| Тест з 6-хвилинною ходьбою | I група  | 300,00<br>[295,00;<br>310,00]<br>n=6                 | 325,00<br>[274,00;<br>337,50]<br>n=8<br>$p_1 > 0,05$                 | 305,00<br>[300,00;<br>340,00]<br>n=3<br>$p_1 > 0,05$<br>$p_2 > 0,05$               | 320,00<br>[250,00;<br>340,00]<br>n=11<br>$p_1 > 0,05$<br>$p_2 > 0,05$                 |
|                            | II група | 295,00<br>[285,00;<br>305,00]<br>n=4<br>$p_3 > 0,05$ | 287,50<br>[269,00;<br>302,50]<br>n=8<br>$p_1 > 0,05$<br>$p_3 > 0,05$ | 270,00<br>[260,00;<br>285,00] n=11<br>$p_1 = 0,04$<br>$p_2 > 0,05$<br>$p_3 = 0,01$ | 278,00<br>[265,00;<br>295,00]<br>n=19<br>$p_1 = 0,09$<br>$p_2 > 0,05$<br>$p_3 = 0,06$ |



Продовження таблиці 4.9

| Показники      | Група       | Генотип                                      |  |  |  |
|----------------|-------------|--|--|--|--|
|                |             | <i>CC</i>                                    | <i>CG</i>  | <i>GG</i>  | <i>Алель G</i>   |
| Індекс<br>BODE | I<br>група  | 3,00<br>[2,00;<br>3,00]<br>n=6               | 4,00<br>[3,50;<br>4,00]<br>n=8 $p_1=0,004$                 | 4,00<br>[3,00;<br>4,00]<br>n=3<br>$p_1>0,05$<br>$p_2>0,05$                 | 4,00<br>[3,00;<br>4,00]<br>n=11<br>$p_1=0,004$<br>$p_2>0,05$ |
|                | II<br>група | 3,00<br>[2,50;<br>3,00]<br>n=4<br>$p_3>0,05$ | 4,00<br>[2,50;<br>4,00]<br>n=8<br>$p_1>0,05$<br>$p_3>0,05$ | 5,00<br>[4,00;<br>5,00]<br>n=11<br>$p_1=0,004$<br>$p_2=0,02$<br>$p_3=0,06$ | 4,00<br>[4,00;<br>5,00]<br>n=19<br>$p_1=0,01$                |

Примітки:

- 1)  $n$  – кількість учасників;
- 2) усі дані наведені у вигляді Me [Q25;Q75], де Me – медіана, а [Q25;Q75] – інтерквартильний розмах;
- 3)  $p_1$  – вірогідність різниці порівняно із *CC* генотипом;
- 4)  $p_2$  – вірогідність різниці порівняно із *CG* генотипом;
- 5)  $p_3$  – вірогідність різниці порівняно з пацієнтами групи I за відповідного генотипу.

Таблиця 4.10 – Матриця кореляційних зв'язків окремих показників біоімпедансометрії та показників ОФВ<sub>1</sub> і ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ залежно від алельних варіантів ГР у хворих на АХП без ожиріння; (r;ρ)

| Пари в регресійно му зв'язку | Генотипи                       |                        |                  |                        |                                 |                                 |                  |                        |
|------------------------------|--------------------------------|------------------------|------------------|------------------------|---------------------------------|---------------------------------|------------------|------------------------|
|                              | CC                             |                        | CG               |                        | GG                              |                                 | Алель G          |                        |
|                              | ОФВ <sub>1</sub>               | ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЄЛ | ОФВ <sub>1</sub> | ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЄЛ | ОФВ <sub>1</sub>                | ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЄЛ          | ОФВ <sub>1</sub> | ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЄЛ |
| ІМТ, кг/м <sup>2</sup>       | 0,657<br>n=6<br><i>p=0,027</i> | -0,597<br>n=6          | 0,469<br>n=8     | 0,314<br>n=8           | -0,426<br>n=3                   | -0,446<br>n=3                   | 0,3161<br>n=11   | 0,267<br>n=11          |
| % вмісту жиру в організмі    | 0,607<br>n=6                   | -0,432<br>n=6          | 0,175<br>n=8     | 0,216<br>n=8           | -0,532<br>n=3                   | -0,945<br>n=3<br><i>p=0,045</i> | 0,037<br>n=11    | 0,028<br>n=11          |
| М'язова маса, кг             | 0,612<br>n=6                   | 0,215<br>n=6           | 0,097<br>n=8     | 0,112<br>n=8           | -0,078<br>n=3                   | -0,132<br>n=3                   | 0,034<br>n=11    | 0,029<br>n=11          |
| Рівень вісцерального жиру    | 0,087<br>n=6                   | 0,190<br>n=6           | 0,067<br>n=8     | 0,073<br>n=8           | -0,756<br>n=3<br><i>p=0,021</i> | -0,576<br>n=3<br><i>p=0,043</i> | -0,043<br>n=11   | -0,031<br>n=11         |
| Кісткова маса                | 0,075<br>n=6                   | 0,106<br>n=6           | 0,215<br>n=8     | 0,162<br>n=8           | -0,014<br>n=3                   | -0,096<br>n=3                   | 0,118<br>n=11    | 0,084<br>n=11          |
| % води в організмі           | -0,110<br>n=6                  | 0,214<br>n=6           | 0,076<br>n=8     | 0,189<br>n=8           | 0,276<br>n=3                    | 0,194<br>n=3                    | 0,213<br>n=11    | 0,237<br>n=11          |

Примітка. *p* - ступінь достовірності кореляційної залежності; *n* - кількість пар у кореляційному аналізі.

У хворих II-ї групи за GG генотипу спостерігали негативний кореляційний зв'язок у парах відсоток вмісту жиру в організмі – ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ (*r*=-0,945,

$p=0,045$ ), рівень вісцерального жиру – ОФВ<sub>1</sub> ( $r=-0,665$ ,  $p=0,021$ ), рівень вісцерального жиру – ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ ( $r=-0,796$   $p=0,003$ ).

Окрім цього, негативна кореляція у парах відсоток вмісту жиру в організмі – ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ ( $r=-0,724$ ,  $p=0,028$ ), рівень вісцерального жиру – ОФВ<sub>1</sub> ( $r=-0,743$ ,  $p=0,0016$ ), рівень вісцерального жиру – ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ ( $r=-0,801$   $p=0,0014$ ) була характерною і для носіїв *G* алелі (табл.4.11).

Таблиця 4.11 – Матриця кореляційних зв'язків окремих показників біоімпедансометрії та показників ОФВ<sub>1</sub> і ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ залежно від алельних варіантів гена *GP* у хворих на АХП з ожирінням; ( $r$ ; $p$ )

| Пари в регресійном у зв'язку | Генотипи         |                        |                  |                        |                             |                            |                              |                              |
|------------------------------|------------------|------------------------|------------------|------------------------|-----------------------------|----------------------------|------------------------------|------------------------------|
|                              | <i>CC</i>        |                        | <i>CG</i>        |                        | <i>GG</i>                   |                            | <i>Алель G</i>               |                              |
|                              | ОФВ <sub>1</sub> | ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЄЛ | ОФВ <sub>1</sub> | ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЄЛ | ОФВ <sub>1</sub>            | ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЄЛ     | ОФВ <sub>1</sub>             | ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЄЛ       |
| ІМТ, кг/м <sup>2</sup>       | 0,431<br>n=4     | 0,300<br>n=4           | 0,029<br>n=8     | 0,183<br>n=8           | -0,426<br>n=11              | -0,446<br>n=11             | 0,3161<br>n=19               | 0,267<br>n=19                |
| % вмісту жиру в організмі    | 0,612<br>n=4     | 0,711<br>n=4           | -0,109<br>n=8    | -0,096<br>n=8          | -0,532<br>n=3               | -0,945<br>n=3<br>$p=0,045$ | -0,561<br>n=11               | -0,724<br>n=11<br>$p=0,038$  |
| М'язова маса, кг             | 0,172<br>n=4     | 0,201<br>n=4           | 0,277<br>n=8     | 0,192<br>n=8           | -0,474<br>n=3               | -0,362<br>n=3              | -0,034<br>n=11               | -0,029<br>n=11               |
| Рівень вісцерального жиру    | -0,489<br>n=4    | -0,599<br>n=4          | -0,367<br>n=8    | -0,279<br>n=8          | -0,665<br>n=3<br>$p=0,0021$ | -0,796<br>n=3<br>$p=0,003$ | -0,743<br>n=11<br>$p=0,0016$ | -0,801<br>n=11<br>$p=0,0014$ |
| Кісткова маса                | 0,065<br>n=4     | 0,026<br>n=4           | 0,117<br>n=8     | 0,142<br>n=8           | -0,014<br>n=3               | -0,096<br>n=3              | -0,108<br>n=11               | -0,054<br>n=11               |
| % води в організмі           | -0,118<br>n=4    | 0,211<br>n=4           | 0,275<br>n=8     | 0,081<br>n=8           | 0,276<br>n=3                | 0,194<br>n=3               | 0,113<br>n=11                | 0,187<br>n=11                |

Примітка.  $p$  - ступінь достовірності кореляційної залежності;  $n$  - кількість пар у кореляційному аналізі.

4.5 Показники ліпідного обміну, адипокінового профілю, С-реактивного білка, фактора некрозу пухлин альфа та сурфактантного білка Д у хворих на астма-ХОЗЛ перехрест залежно від алельних варіантів гена ГР та за наявності/відсутності ожиріння

При оцінці показників ліпідного обміну було виявлено, що серед пацієнтів I групи рівень ЗХ не залежав від генотипу, в той час як у II-й групі він був вірогідно вищим за GG генотипу та у носіїв G алелі на 25,90 ( $p_1=0,005$ ) та 10,20% ( $p=0,01$ ) відповідно ніж за CC генотипу та на 22,10 ( $p=0,001$ ) та 6,90% ( $p=0,04$ ) відповідно вищим ніж такий за CG генотипу. У пацієнтів II-ї групи рівень ЗХ за CG і GG генотипів та у носіїв G алелі був вірогідно вищим ніж такий у пацієнтів I-ї групи за відповідних генотипів (на 10,00 ( $p=0,02$ ), 37,90 ( $p=0,01$ ) та 18,60% ( $p<0,001$ ) відповідно).

Рівень ТГ серед пацієнтів I-ї групи не залежав від генотипу. У групі II рівень ТГ був вірогідно вищим за GG генотипу та у носіїв G алелі на 70,00 ( $p_1=0,005$ ) та 30,00% ( $p=0,02$ ) відповідно ніж за CC генотипу, а також на 50,00 ( $p=0,002$ ) та 30,00% ( $p=0,05$ ) відповідно вищим ніж такий за CG генотипу. У пацієнтів II-ї групи рівень ТГ за CG і GG генотипів та у носіїв G алелі був вірогідно вищим ніж такий у пацієнтів I-ї групи за відповідних генотипів (на 36,80 ( $p=0,006$ ), 72,20 ( $p=0,01$ ) та 50,00% ( $p<0,001$ ) відповідно).

Рівень ХС ЛПНЩ серед пацієнтів I-ї групи не залежав від генотипу, в той час як у II-й групі він був вірогідно вищим за GG генотипу та у носіїв G алелі на 11,10 ( $p_1=0,02$ ) та 6,30% ( $p=0,04$ ) відповідно ніж за CC генотипу. Окрім цього, у пацієнтів цієї групи рівень ХС ЛПНЩ за GG генотипу був на 7,70% вищим ніж за CC генотипу ( $p=0,01$ ). У пацієнтів II-ї групи рівень ХС ЛПНЩ за GG генотипу та у носіїв G алелі був вірогідно вищим ніж такий у пацієнтів I-ї групи за відповідних генотипів (на 16,70 ( $p=0,04$ ) та 11,70% ( $p=0,04$ ) відповідно).

Рівень ХС ЛПВЩ у пацієнтів обох груп не залежав від генотипу, проте у пацієнтів II групи, які були носіями GG генотипу та G алелі, він був вірогідно

вищим ніж такий у осіб I-ї групи за відповідних генотипів (на 20,00 ( $p=0,01$ ) та 19,00% ( $p=0,005$ ) відповідно).

Рівень ХС ЛПДНЩ у пацієнтів обох груп також не залежав від генотипу, але у пацієнтів II-ї групи, які були носіями *CG* і *GG* генотипів та *G* алелі, він був вірогідно вищим ніж такий у осіб I-ї групи за відповідних генотипів ( $p=0,002$ ,  $p=0,02$  та  $p<0,001$  відповідно) (табл.4.12).

Таблиця 4.12 – Показники ліпідного обміну у хворих на АХП залежно від алельних варіантів гена ГР та наявності/відсутності ожиріння

| Показники      | Група       | Генотип                        |  |   |  |
|----------------|-------------|--------------------------------|--|---|--|
|                |             | <i>CC</i>                      | <i>CG</i>  | <i>GG</i>   | Алель <i>G</i>   |
| ЗХ,<br>ммоль/л | I<br>група  | 5,60<br>[5,40;<br>5,90]<br>n=6 | 5,95<br>[5,10;<br>6,25]<br>n=8<br>$p_1>0,05$               | 5,80<br>[5,00;<br>5,90]<br>n=3<br>$p_1>0,05$<br>$p_2>0,05$                  | 5,90<br>[5,00;<br>6,00]<br>n=11<br>$p_1>0,05$<br>$p_2>0,05$                |
|                | II<br>група | 6,35<br>[6,15;<br>6,45]<br>n=4 | 6,55<br>[6,40;<br>6,85]<br>n=8<br>$p_1>0,05$<br>$p_3=0,02$ | 8,00<br>[7,00;<br>8,40]<br>n=11<br>$p_1=0,005$<br>$p_2=0,001$<br>$p_3=0,01$ | 7,00<br>[6,60;<br>8,00]<br>n=19<br>$p_1=0,01$<br>$p_2=0,04$<br>$p_3<0,001$ |

Продовження таблиці 4.12

| Показники           | Група       | Генотип                                  |   |   |  |
|---------------------|-------------|--|---|---|--|
|                     |             | CC                                       | CG  | GG  | Алель G  |
| ТГ,<br>ммоль/л      | I<br>група  | 2,00<br>[1,80;<br>2,50]<br>n=6           | 1,90<br>[1,75;<br>2,10]<br>n=8<br>$p_1 > 0,05$            | 1,80<br>[1,60;<br>2,00]<br>n=3<br>$p_1 > 0,05$<br>$p_2 > 0,05$            | 1,80<br>[1,70;<br>2,00]<br>n=11<br>$p_1 > 0,05$<br>$p_2 > 0,05$            |
|                     | II<br>група | 2,4<br>[2,2; 2,5]<br>n=4                 | 2,6<br>[2; 3,55]<br>n=8<br>$p_1 > 0,05$<br>$p_3 = 0,006$  | 3,1<br>[2; 3,8]<br>n=11<br>$p_1 = 0,005$<br>$p_2 = 0,002$<br>$p_3 = 0,01$ | 2,7<br>[2; 3,55]<br>n=19<br>$p_1 = 0,02$<br>$p_2 = 0,05$<br>$p_3 < 0,001$  |
| ХС ЛПНЦ,<br>ммоль/л | I<br>група  | 5,75<br>[5,5; 5,9]<br>n=6                | 5,95<br>[5,5; 6,7] n=8<br>$p_1 > 0,05$                    | 6<br>[5,9; 6,7] n=3<br>$p_1 > 0,05$<br>$p_2 > 0,05$                       | 6<br>[5,6; 6,7]<br>n=11<br>$p_1 > 0,05$<br>$p_2 > 0,05$                    |
|                     | II<br>група | 6,3<br>[6,1; 6,5]<br>n=4<br>$p_3 > 0,05$ | 6,5<br>[6,35; 6,7]<br>n=8<br>$p_1 > 0,05$<br>$p_3 > 0,05$ | 7<br>[6,5; 7,6]<br>n=11<br>$p_1 = 0,02$<br>$p_2 = 0,01$<br>$p_3 = 0,04$   | 6,7<br>[6,5; 7,1]<br>n=19<br>$p_1 = 0,04$<br>$p_1 > 0,05$<br>$p_3 = 0,004$ |

Продовження таблиці 4.12

| Показники               | Групи       | Генотип                        |   |   |  |
|-------------------------|-------------|--------------------------------|---|---|--|
|                         |             | CC                             | CG  | GG  | Алель G  |
| ХС ЛПВЩ,<br>ммоль/л     | I<br>група  | 1,00<br>[1,00;<br>1,20]<br>n=6 | 1,00<br>[0,90;<br>1,10]<br>n=8<br>$p_1 > 0,05$                  | 1,00<br>[1,00;<br>1,20]<br>n=3<br>$p_1 > 0,05$<br>$p_2 > 0,05$                  | 1,00<br>[0,90;<br>1,20]<br>n=11<br>$p_1 > 0,05$<br>$p_2 > 0,05$                  |
|                         | II<br>група | 0,95<br>[0,85;<br>1,00]<br>n=4 | 0,95<br>[0,80;<br>1,00]<br>n=8<br>$p_1 > 0,05$<br>$p_3 > 0,05$  | 0,80<br>[0,80;<br>0,90]<br>n=11<br>$p_1 > 0,05$<br>$p_2 > 0,05$<br>$p_3 = 0,01$ | 0,85<br>[0,80;<br>0,90]<br>n=19<br>$p_1 > 0,05$<br>$p_2 > 0,05$<br>$p_3 = 0,005$ |
| ХС<br>ЛПДНЩ,<br>ммоль/л | I<br>група  | 0,75<br>[0,5; 0,9]<br>n=6      | 0,85<br>[0,55; 1,95]<br>n=8<br>$p_1 > 0,05$                     | 0,7<br>[0,5; 0,9]<br>n=3<br>$p_1 > 0,05$<br>$p_2 > 0,05$                        | 0,8<br>[0,5; 0,9]<br>n=11<br>$p_1 > 0,05$<br>$p_2 > 0,05$                        |
|                         | II<br>група | 1,00<br>[0,95;<br>1,10] n=4    | 1,10<br>[1,00;<br>1,15]<br>n=8<br>$p_1 > 0,05$<br>$p_3 = 0,002$ | 1,10<br>[1,00;<br>1,40]<br>n=11<br>$p_1 > 0,05$<br>$p_2 > 0,05$<br>$p_3 = 0,02$ | 1,20<br>[1,00;<br>1,50]<br>n=19<br>$p_1 > 0,05$<br>$p_2 > 0,05$<br>$p_3 < 0,001$ |

Примітки:

1)  $n$  – кількість учасників;

- 2) усі дані наведені у вигляді  $Me [Q25;Q75]$ , де  $Me$  – медіана, а  $[Q25;Q75]$  – інтерквартильний розмах;
- 3)  $p_1$  – вірогідність різниці порівняно із  $CC$  генотипом;
- 4)  $p_2$  – вірогідність різниці порівняно із  $CG$  генотипом;
- 5)  $p_3$  – вірогідність різниці порівняно з пацієнтами групи I за відповідного генотипу

При оцінці показників адипокінового профілю було встановлено, що у хворих I-ї групи рівень лептину, резистину та адипонектину не залежав від генотипу. Натомість, у пацієнтів II-ї групи концентрація лептину була найвищою за  $GG$  генотипу: на 27,90% вищою ніж за  $CC$  генотипу ( $p=0,01$ ), та на 12,80% – ніж за  $CG$  генотипу ( $p=0,02$ ). У носіїв  $G$  алелі рівень лептину був на 29,90% вищим ніж за  $CC$  генотипу ( $p=0,03$ ), проте вірогідно не відрізнявся від такого за  $CG$  генотипу ( $p>0,05$ ). Рівень лептину у пацієнтів II-ї групи був вірогідно вищим ніж такий у пацієнтів I-ї групи за відповідних генотипів.

Рівень резистину у групі II також був найвищим за  $GG$  генотипу: на 16,9% вищим ніж за  $CC$  генотипу ( $p=0,02$ ), та на 9,20% – ніж за  $CG$  генотипу ( $p=0,02$ ). Окрім цього, рівень резистину у пацієнтів II-ї групи був вірогідно вищим ніж такий у пацієнтів I-ї групи за відповідних генотипів. Вірогідних відмінностей рівня резистину між іншими генотипами у групі II не було.

Рівень адипонектину у обстежуваних хворих не залежав від генотипу.

Вміст ФНПа у сироватці крові пацієнтів I-ї групи не залежав від генотипу. У пацієнтів II-ї групи за  $GG$  генотипу вміст ФНПа був вірогідно вищим ніж такий за  $CC$  та  $CG$  генотипів на 9,10 ( $p=0,001$ ) та 8,20% ( $p<0,001$ ) відповідно. У носіїв  $G$  алелі вміст ФНПа був вірогідно вищим на 4,20% ніж за  $CG$  генотипу ( $p=0,02$ ), проте вірогідно не відрізнявся від такого за  $CC$  генотипу ( $p>0,05$ ). Рівень ФНПа у пацієнтів II-ї групи був вірогідно вищим ніж такий у пацієнтів I-ї групи за відповідних генотипів.

Рівень СРБ між групами вірогідно не відрізнявся та не залежав від генотипу (табл.4.13).



Таблиця 4.13 – Показники адипокінового профілю та С-реактивного білка у хворих на АХП залежно від алельних варіантів гена ГР та наявності/відсутності ожиріння

| Показники              | Групи       | Генотип  |  |  |  |
|------------------------|-------------|--|--|--|--|
|                        |             | CC   | CG   | GG   | Алель G  |
| Лептин,<br>нг/мл       | I<br>група  | 28,05<br>[17,10;<br>32,40]<br>n=6                                  | 30,40<br>[28,25;<br>33,50]<br>n=8<br><i>p<sub>1</sub>&gt;0,05</i>                                  | 33,50<br>[32,10;<br>37,30]<br>n=3<br><i>p<sub>1</sub>&gt;0,05</i><br><i>p<sub>2</sub>&gt;0,05</i>                        | 32,00<br>[29,00;<br>35,00]<br>n=11<br><i>p<sub>1</sub>&gt;0,05</i><br><i>p<sub>2</sub>&gt;0,05</i>                               |
|                        | II<br>група | 44,15<br>[39,20;<br>46,25]<br>n=4<br><i>p<sub>3</sub>&lt;0,001</i> | 50,10<br>[41,80;<br>52,75]<br>n=8<br><i>p<sub>1</sub>&gt;0,05</i><br><i>p<sub>3</sub>&lt;0,001</i> | 56,50<br>[55,6;<br>60,00]<br>n=11<br><i>p<sub>1</sub>=0,01</i><br><i>p<sub>2</sub>=0,02</i><br><i>p<sub>3</sub>=0,01</i> | 55,60<br>[45,00;<br>57,00]<br>n=19<br><i>p<sub>1</sub>=0,03</i><br><i>p<sub>2</sub>&gt;0,05</i><br><i>p<sub>3</sub>&lt;0,001</i> |
| Резис<br>тин,<br>нг/мл | I<br>група  | 8,10<br>[6,30;<br>9,40]<br>n=6                                     | 8,35<br>[6,70;<br>9,75]<br>n=8<br><i>p<sub>1</sub>&gt;0,05</i>                                     | 11,13<br>[7,35;<br>12,6]<br>n=3<br><i>p<sub>1</sub>&gt;0,05</i><br><i>p<sub>2</sub>&gt;0,05</i>                          | 8,40<br>[7,00;<br>9,70]<br>n=11<br><i>p<sub>1</sub>&gt;0,05</i><br><i>p<sub>2</sub>&gt;0,05</i>                                  |

Продовження таблиці 4.13

| Показники                  | Групи    | Генотип   |  |  |   |
|----------------------------|----------|---|--|--|---|
|                            |          | CC  | CG   | GG   | Алель G   |
| Резистин,<br>нг/мл         | II група | 12,40<br>[11,10;<br>13,60]<br>n=4<br><i>p<sub>3</sub>=0,001</i> | 13,20<br>[12,30;<br>15,40]<br>n=8<br><i>p<sub>1</sub>&gt;0,05</i><br><i>p<sub>3</sub>&lt;0,001</i> | 14,50<br>[14,00;<br>15,50]<br>n=11<br><i>p<sub>1</sub>=0,02</i><br><i>p<sub>2</sub>=0,02</i><br><i>p<sub>3</sub>=0,03</i>    | 14,00<br>[13,23;<br>15,50]<br>n=19<br><i>p<sub>1</sub>&gt;0,05</i><br><i>p<sub>2</sub>&gt;0,05</i><br><i>p<sub>3</sub>&lt;0,001</i> |
|                            |          | 7,60<br>[7,10;<br>8,00]<br>n=6                                  | 7,90<br>[7,70;<br>8,50]<br>n=8<br><i>p<sub>1</sub>&gt;0,05</i>                                     | 8,00<br>[7,80;<br>8,60]<br>n=3<br><i>p<sub>1</sub>&gt;0,05</i><br><i>p<sub>2</sub>&gt;0,05</i>                               | 8,00<br>[7,80;<br>8,50]<br>n=11<br><i>p<sub>1</sub>&gt;0,05</i><br><i>p<sub>2</sub>&gt;0,05</i>                                     |
| Адипо-<br>нектин,<br>нг/мл | I група  | 4,10<br>[3,10;<br>5,40]<br>n=4<br><i>p<sub>3</sub>=0,01</i>     | 4,20<br>[3,50;<br>4,90]<br>n=8<br><i>p<sub>1</sub>&gt;0,05</i><br><i>p<sub>3</sub>=0,01</i>        | 4,00<br>[3,50;<br>4,50]<br>n=11<br><i>p<sub>1</sub>&gt;0,05</i><br><i>p<sub>2</sub>&gt;0,05</i><br><i>p<sub>3</sub>=0,01</i> | 4,10<br>[3,50;<br>4,70]<br>n=11<br><i>p<sub>1</sub>&gt;0,05</i><br><i>p<sub>2</sub>&gt;0,05</i><br><i>p<sub>3</sub>&lt;0,001</i>    |
|                            | II група | 668,50<br>[665,00;<br>670,50]<br>n=6                            | 663,50<br>[649,50;<br>690,20]<br>n=8<br><i>p<sub>1</sub>&gt;0,05</i>                               | 700,00<br>[698,40;<br>705,50]<br>n=3<br><i>p<sub>1</sub>&gt;0,05</i><br><i>p<sub>2</sub>&gt;0,05</i>                         | 669,50<br>[651,00;<br>700,00]<br>n=11<br><i>p<sub>1</sub>&gt;0,05</i><br><i>p<sub>2</sub>&gt;0,05</i>                               |
| ФНП α,<br>нг/мл            | I група  |   |  |  |   |

Продовження таблиці 4.13

| Показники               | Групи       | Генотип  |  |  |  |
|-------------------------|-------------|--|--|--|--|
|                         |             | <i>CC</i>  | <i>CG</i>  | <i>GG</i>  | Алель <i>G</i>   |
| ФНП $\alpha$ ,<br>пг/мл | II<br>група | 707,60<br>[702,10;<br>705,50]<br>n=4<br>$p_3=0,06$ | 713,60<br>[704,50;<br>721,90]<br>n=8<br>$p_1>0,05$<br>$p_3=0,04$ | 772,00<br>[754,00;<br>791,00]<br>n=11<br>$p_1=0,001$<br>$p_2<0,001$<br>$p_3=0,005$ | 744,80<br>[716,10;<br>777,20]<br>n=19<br>$p_1>0,05$<br>$p_2=0,02$<br>$p_3<0,001$ |
|                         |             | 5,60<br>[5,10;<br>6,00]<br>n=6                     | 5,50<br>[5,00;<br>6,60]<br>n=8<br>$p_1>0,05$                     | 6,00<br>[4,00;<br>6,50]<br>n=3<br>$p_1>0,05$<br>$p_2>0,05$                         | 6,00<br>[5,00;<br>6,00]<br>n=11<br>$p_1>0,05$<br>$p_2>0,05$                      |
| СРБ<br>г/л              | II<br>група | 6,35<br>[5,35;<br>7,20]<br>n=4                     | 6,15<br>[5,20;<br>7,00]<br>n=8<br>$p_1>0,05$<br>$p_3>0,05$       | 7,00<br>[5,90;<br>7,50]<br>n=11<br>$p_1>0,05$<br>$p_2>0,05$<br>$p_3>0,05$          | 6,90<br>[5,40;<br>7,00]<br>n=19<br>$p_1>0,05$<br>$p_2>0,05$<br>$p_3>0,05$        |

Примітки:

- 1)  $n$  – кількість учасників; 2) усі дані наведені у вигляді Ме [Q25;Q75], де Ме – медіана, а [Q25;Q75] – інтерквартильний розмах;
- 3)  $p_1$  – вірогідність різниці порівняно із *CC* генотипом;
- 4)  $p_2$  – вірогідність різниці порівняно із *CG* генотипом;
- 5)  $p_3$  – вірогідність різниці порівняно з пацієнтами групи I за відповідного генотипу.

При оцінці кореляційних зв'язків показників САТ-тесту, шкали задишки, індексу BODE та тесту вилинною ходьбою з показниками цитокінового профілю, ФНП $\alpha$  і СРБ у хворих I групи за *CC* генотипу було встановлено наявність сильної негативної кореляції між рівнем лептину в сироватці крові та кількістю балів за САТ-тестом ( $r=-0,691$ ;  $n=6$ ;  $p=0,051$ ) та позитивної кореляції між рівнем адипонектину та індексом BODE ( $r=0,667$ ;  $n=8$ ;  $p=0,037$ ) (табл.4.14).

Таблиця 4.14 – Матриця кореляційних зв'язків показників САТ-тесту, шкали задишки, індексу BODE та тесту з 6-хвилинною ходьбою з показниками цитокінового профілю, ФНП  $\alpha$  і СРБ у хворих на АХП без ожиріння за *CC* та *CG* генотипів гена ГР; ( $r$ ;  $p$ )

| Пари в регресійном у зв'язку | Генотипи        |                 |                             |                     |                 |                 |                 |                     |
|------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------------------|---------------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------------|
|                              | <i>CC</i>       |                 |                             |                     | <i>CG</i>       |                 |                 |                     |
|                              | САТ тест        | Шкала задишки   | Індекс BODE                 | Тест з 6-хв ходьбою | САТ тест        | Шкала задишки   | Індекс BODE     | Тест з 6-хв ходьбою |
| Лептин, нг/мл,<br>$p=0,051$  | -0,691<br>$n=6$ | -0,432<br>$n=6$ | -0,487<br>$n=6$             | 0,523<br>$n=6$      | -0,187<br>$n=8$ | -0,336<br>$n=8$ | -0,542<br>$n=8$ | 0,369<br>$n=8$      |
| Резистин, нг/мл              | 0,097<br>$n=6$  | 0,011<br>$n=6$  | -0,201<br>$n=6$             | 0,192<br>$n=6$      | 0,131<br>$n=8$  | 0,022<br>$n=8$  | -0,060<br>$n=8$ | 0,124<br>$n=8$      |
| Адипонектин, нг/мл           | 0,231<br>$n=6$  | 0,376<br>$n=6$  | 0,667<br>$n=6$<br>$p=0,037$ | 0,192<br>$n=6$      | -0,324<br>$n=8$ | -0,312<br>$n=8$ | -0,321<br>$n=8$ | 0,199<br>$n=8$      |

Продовження таблиці 4.14

| Пари в<br>регресійном<br>у зв'язку | Генотипи     |                          |                |                               |              |                          |                |                               |
|------------------------------------|--------------|--------------------------|----------------|-------------------------------|--------------|--------------------------|----------------|-------------------------------|
|                                    | CC           |                          |                |                               | CG           |                          |                |                               |
|                                    | САТ<br>тест  | Шкал<br>а<br>задиш<br>ки | Індекс<br>BODE | Тест з<br>6-хв<br>ходьб<br>ою | САТ<br>тест  | Шкал<br>а<br>задиш<br>ки | Індекс<br>BODE | Тест з<br>6-хв<br>ходьб<br>ою |
| ФНП $\alpha$ ,<br>пг/мл            | 0,223<br>n=6 | 0,399<br>n=6             | 0,354<br>n=6   | -0,179<br>n=6                 | 0,268<br>n=8 | 0,306<br>n=8             | 0,348<br>n=8   | -0,097<br>n=8                 |
| СРБ<br>г/л                         | 0,119<br>n=6 | 0,216<br>n=6             | 0,119<br>n=6   | -0,286<br>n=6                 | 0,018<br>n=8 | 0,076<br>n=8             | 0,198<br>n=8   | -0,077<br>n=8                 |

Примітка.  $r$  - ступінь достовірності кореляційної залежності;  $n$  - кількість пар у кореляційному аналізі.

За *GG* генотипу було виявлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем СРБ та кількістю балів за тестом САТ ( $r=0,665$ ;  $n=3$ ;  $p=0,052$ ) та між рівнем СРБ та індексом BODE ( $r=-0,677$ ;  $n=3$ ;  $p=0,043$ ), а також негативний кореляційний зв'язок у парі СРБ- тест з 6-ти хвилинною х одьбою ( $r=-0,642$ ;  $n=3$ ;  $p=0,041$ ) (табл.4.15).

У пацієнтів II-ї групи за *CC* генотипу було виявлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем адипонектину та індексом BODE ( $r=0,027$ ;  $n=4$ ;  $p=0,037$ ) (табл.4.16). За *GG* генотипу було виявлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем лептину в сироватці крові та кількістю балів за САТ-тестом ( $r=0,754$ ;  $n=11$ ;  $p=0,025$ ), між рівнем лептину та індексом BODE ( $r=0,812$ ;  $n=11$ ;  $p=0,041$ ), а також між вмістом резистину у сироватці крові та показником індексу BODE ( $r=0,699$ ;  $n=11$ ;  $p=0,032$ ). Окрім цього, у носіїв цього генотипу було виявлено позитивну кореляцію у групах ФНП  $\alpha$ - показник шкали САТ ( $r=0,780$ ;  $n=11$ ;  $p=0,012$ ), ФНП  $\alpha$ - шкала задишки ( $r=0,690$ ;  $n=11$ ;  $p=0,022$ ) та ФНП  $\alpha$ - індекс BODE ( $r=0,707$ ;  $n=11$ ;  $p=0,011$ ) (табл. 4.17).

Таблиця 4.15 – Матриця кореляційних зв'язків показників САТ-тесту, шкали задишки, індексу BODE та тесту з 6-хвилинною ходьбою з показниками цитокінового профілю, ФНП  $\alpha$  і СРБ у хворих на АХП без ожиріння за GG генотипу та у носіїв G алелі гена GP; (r;p)

| Пари в регресійном у зв'язку | Генотипи                       |               |                                |                                 |                |                |                |                     |
|------------------------------|--------------------------------|---------------|--------------------------------|---------------------------------|----------------|----------------|----------------|---------------------|
|                              | GG                             |               |                                |                                 | Алель G        |                |                |                     |
|                              | САТ тест                       | Шкала задишки | Індекс BODE                    | Тест з 6-хв ходьбою             | САТ тест       | Шкала задишки  | Індекс BODE    | Тест з 6-хв ходьбою |
| Лептин, нг/мл,               | -0,385<br>n=3                  | -0,587<br>n=3 | -0,189<br>n=3                  | 0,093<br>n=3                    | -0,202<br>n=11 | -0,432<br>n=11 | -0,417<br>n=11 | 0,301<br>n=11       |
| Резистин, нг/мл              | -0,012<br>n=3                  | 0,108<br>n=3  | -0,132<br>n=3                  | -0,216<br>n=3                   | 0,050<br>n=11  | 0,210<br>n=11  | -0,211<br>n=11 | 0,098<br>n=11       |
| Адипо-нектин, нг/мл          | 0,432<br>n=3                   | 0,487<br>n=3  | 0,457<br>n=3                   | -0,098<br>n=3                   | 0,174<br>n=11  | 0,162<br>n=11  | 0,098<br>n=11  | 0,029<br>n=11       |
| ФНП $\alpha$ , пг/мл         | 0,487<br>n=3                   | 0,390<br>n=3  | 0,407<br>n=3                   | -0,559<br>n=3                   | 0,325<br>n=11  | 0,394<br>n=11  | 0,341<br>n=11  | -0,298<br>n=11      |
| СРБ г/л                      | 0,665<br>n=3<br><i>p=0,052</i> | 0,596<br>n=3  | 0,677<br>n=3<br><i>p=0,043</i> | -0,642<br>n=3<br><i>p=0,041</i> | 0,514<br>n=11  | 0,487<br>n=11  | 0,501<br>n=11  | -0,554<br>n=11      |

Примітка. p - ступінь достовірності кореляційної залежності; n - кількість пар у кореляційному аналізі.

Таблиця 4.16 – Матриця кореляційних зв'язків показників САТ-тесту, шкали задишки, індексу BODE та тесту з 6-хвилинною ходьбою з показниками цитокінового профілю, ФНП  $\alpha$  і СРБ у хворих на АХП з ожирінням за *CC* та *CG* генотипів гена ГР; (r; $\rho$ )

| Пари в регресійном у зв'язку | Генотипи      |               |                                |                     |               |               |              |                     |
|------------------------------|---------------|---------------|--------------------------------|---------------------|---------------|---------------|--------------|---------------------|
|                              | <i>CC</i>     |               |                                |                     | <i>CG</i>     |               |              |                     |
|                              | САТ тест      | Шкала задишки | Індекс BODE                    | Тест з 6-хв ходьбою | САТ тест      | Шкала задишки | Індекс BODE  | Тест з 6-хв ходьбою |
| Лептин, нг/мл,               | -0,295<br>n=4 | -0,130<br>n=4 | -0,183<br>n=4                  | 0,088<br>n=4        | 0,107<br>n=8  | -0,099<br>n=8 | 0,092<br>n=8 | 0,303<br>n=8        |
| Резистин, нг/мл              | -0,007<br>n=4 | -0,013<br>n=4 | -0,141<br>n=4                  | 0,103<br>n=4        | 0,139<br>n=8  | 0,126<br>n=8  | 0,161<br>n=8 | -0,014<br>n=8       |
| Адипопектин, нг/мл           | -0,031<br>n=4 | -0,077<br>n=4 | 0,027<br>n=4<br><i>p=0,037</i> | 0,043<br>n=4        | -0,324<br>n=8 | -0,012<br>n=8 | 0,023<br>n=8 | 0,029<br>n=8        |
| ФНП $\alpha$ , пг/мл         | 0,123<br>n=4  | 0,099<br>n=4  | 0,155<br>n=4                   | -0,049<br>n=4       | 0,063<br>n=8  | 0,093<br>n=8  | 0,148<br>n=8 | -0,114<br>n=8       |
| СРБ г/л                      | 0,219<br>n=4  | 0,212<br>n=4  | 0,225<br>n=4                   | -0,080<br>n=4       | 0,171<br>n=8  | 0,166<br>n=8  | 0,168<br>n=8 | -0,075<br>n=8       |

Примітка.  $\rho$  - ступінь достовірності кореляційної залежності; n - кількість пар у кореляційному аналізі.

Таблиця 4.17 – Матриця кореляційних зв'язків показників САТ-тесту, шкали задишки, індексу BODE та тесту з 6-хвилинною ходьбою з показниками цитокінового профілю, ФНП  $\alpha$  і СРБ у хворих на АХП з ожирінням за GG генотипу та у носіїв G алелі гена GP; (r;p)

| Пари в регресійном у зв'язку    | Генотипи       |                          |                            |                           |                          |                |                         |                     |
|---------------------------------|----------------|--------------------------|----------------------------|---------------------------|--------------------------|----------------|-------------------------|---------------------|
|                                 | GG             |                          |                            |                           | Алель G                  |                |                         |                     |
|                                 | САТ тест       | Шкала задишки            | Індекс BODE                | Тест з 6-хв ходьбою       | САТ тест                 | Шкала задишки  | Індекс BODE             | Тест з 6-хв ходьбою |
| Лептин, нг/мл,<br>p=0,025       | 0,754;<br>n=11 | 0,546<br>n=11            | 0,812;<br>n=11<br>p=0,041  | -0,346<br>n=11            | 0,601<br>n=19<br>p=0,044 | 0,432<br>n=19  | -0,417<br>n=19          | -0,412<br>n=19      |
| Резистин, нг/мл                 | 0,515<br>n=11  | 0,431<br>n=11            | 0,699;<br>n=11;<br>p=0,032 | -0,307<br>n=11            | 0,450<br>n=19            | 0,354<br>n=19  | 0,501<br>n=19           | -0,099<br>n=19      |
| Адипо-нектин, нг/мл             | -0,098<br>n=11 | -0,021<br>n=11           | -0,005<br>n=11             | 0,032<br>n=11             | -0,074<br>n=19           | -0,060<br>n=19 | -0,023<br>n=19          | 0,027<br>n=19       |
| ФНП $\alpha$ , пг/мл<br>p=0,012 | 0,780<br>n=11  | 0,690<br>n=11<br>p=0,022 | 0,707<br>n=11<br>p=0,011   | -0,655<br>n=11<br>p=0,023 | 0,662<br>n=19<br>p=0,043 | 0,545<br>n=19  | 0,579<br>n=19<br>p=0,05 | -0,398<br>n=19      |
| СРБ г/л                         | 0,205<br>n=11  | 0,196<br>n=11            | 0,272<br>n=11              | -0,242<br>n=11            | 0,210<br>n=19            | 0,181<br>n=19  | 0,271<br>n=19           | -0,250<br>n=19      |

Примітка. p - ступінь достовірності кореляційної залежності; n - кількість пар у кореляційному аналізі.



У носіїв *G* алелі було виявлено позитивну кореляцію у групах рівень лептину в сироватці крові - кількістю балів за САТ-тестом ( $r=0,601$ ;  $n=19$ ;  $p=0,044$ ), ФНП  $\alpha$ - шкала задишки ( $r=0,662$ ;  $n=19$ ;  $p=0,0243$ ) та ФНП  $\alpha$ -індекс BODE ( $r=0,579$ ;  $n=19$ ;  $p=0,05$ ).

При оцінці рівня СБД було виявлено, що у хворих на АХП не залежно від наявності/відсутності ожиріння він є вірогідно вищим за *GG* генотипу: у хворих на АХП із ожирінням рівень СБД за *GG* генотипу був на 16,30% вищим ніж за *CC* генотипу ( $p<0,05$ ) та на 10,60% - ніж за *CG* генотипу ( $p<0,05$ ); у хворих на АХП без ожиріння – на 22,20 та 7,30% відповідно ( $p<0,05$ ) (табл. 4.18).

Таблиця 4.18 – Показники СБД у хворих на АХП залежно від алельних варіантів гена *GP* та наявності/відсутності ожиріння

| Показники  | Групи    | Генотип  |  |   |  |
|------------|----------|--|--|---|--|
|            |          | <i>CC</i>  | <i>CG</i>  | <i>GG</i>   | Алель <i>G</i>   |
| СБД, нг/мл | I група  | 109,20<br>[95,50;<br>110,00]<br>n=6                | 123,20<br>[119,20;<br>130,60]<br>n=8<br>$p_1>0,05$               | 138,00<br>[137,50;<br>142,00]<br>n=3<br>$p_1>0,05$<br>$p_2>0,05$                  | 125,20<br>[122,60;<br>137,20]<br>n=11<br>$p_1>0,05$<br>$p_2>0,05$                |
|            | II група | 126,90<br>[125,60;<br>135,50]<br>n=4<br>$p_3=0,01$ | 137,50<br>[134,50;<br>143,10]<br>n=8<br>$p_1>0,05$<br>$p_3=0,04$ | 150,50<br>[147,50;<br>164,60]<br>n=11<br>$p_1=0,003$<br>$p_2<0,001$<br>$p_3=0,01$ | 144,40<br>[133,00;<br>154,60]<br>n=19<br>$p_1=0,04$<br>$p_2=0,02$<br>$p_3=0,002$ |

Примітки:

1)  $n$  – кількість учасників;

- 2) усі дані наведені у вигляді  $Me [Q25;Q75]$ , де  $Me$  – медіана, а  $[Q25;Q75]$  – інтерквартильний розмах;
- 3)  $p_1$  – вірогідність різниці порівняно із  $CC$  генотипом;
- 4)  $p_2$  – вірогідність різниці порівняно із  $CG$  генотипом;
- 5)  $p_3$  – вірогідність різниці порівняно з пацієнтами групи I за відповідного генотипу.

Окрім цього, у пацієнтів групи II, які є носіями  $G$  алелі, рівень СБД вірогідно відрізнявся та був вищим на 10,00% порівняно із таким за генотипу  $CC$  ( $p < 0,05$ ).

Рівень СБД у пацієнтів групи I негативно корелював із показником  $ОФВ_1$  лише за  $CC$  генотипу ( $p = 0,05$ ) (рис. 4.5), в той час як у пацієнтів II-ї групи рівень СБД негативно корелював із показником  $ОФВ_1$  за всіх генотипів (рис. 4.6).

#### 4.6 Оцінка відповіді на базисну терапію у хворих на астма-ХОЗЛ перехрест з та без ожиріння з урахуванням $C646G$ поліморфного варіанта гена $ГР$

Згідно з настановами ERS (2021), лікувальна тактика пацієнтів із діагнозом АХП, насамперед, передбачає застосування комбінації ІКС та  $\beta_2$ -агоніста тривалої дії. Терапія ІКС у даній групі хворих вважається обов'язковою для зниження ризику розвитку тяжких загострень та смерті [108]. Враховуючи можливу резистентність до терапії ІКС при ожирінні, проблема лікування АХП із супутнім ожирінням залишається особливо актуальною.

Оцінку ефективності базисної інгаляційної терапії, а саме комбінованого лікування з використанням пролонгованих  $\beta_2$ -агоністів та ІКС у пацієнтів I-ї та II-ї груп проводили за САТ-тестом, опитувальником контролю над астмою АСQ-5 та індексом BODE з урахуванням генетичних маркерів через місяць від початку лікування.

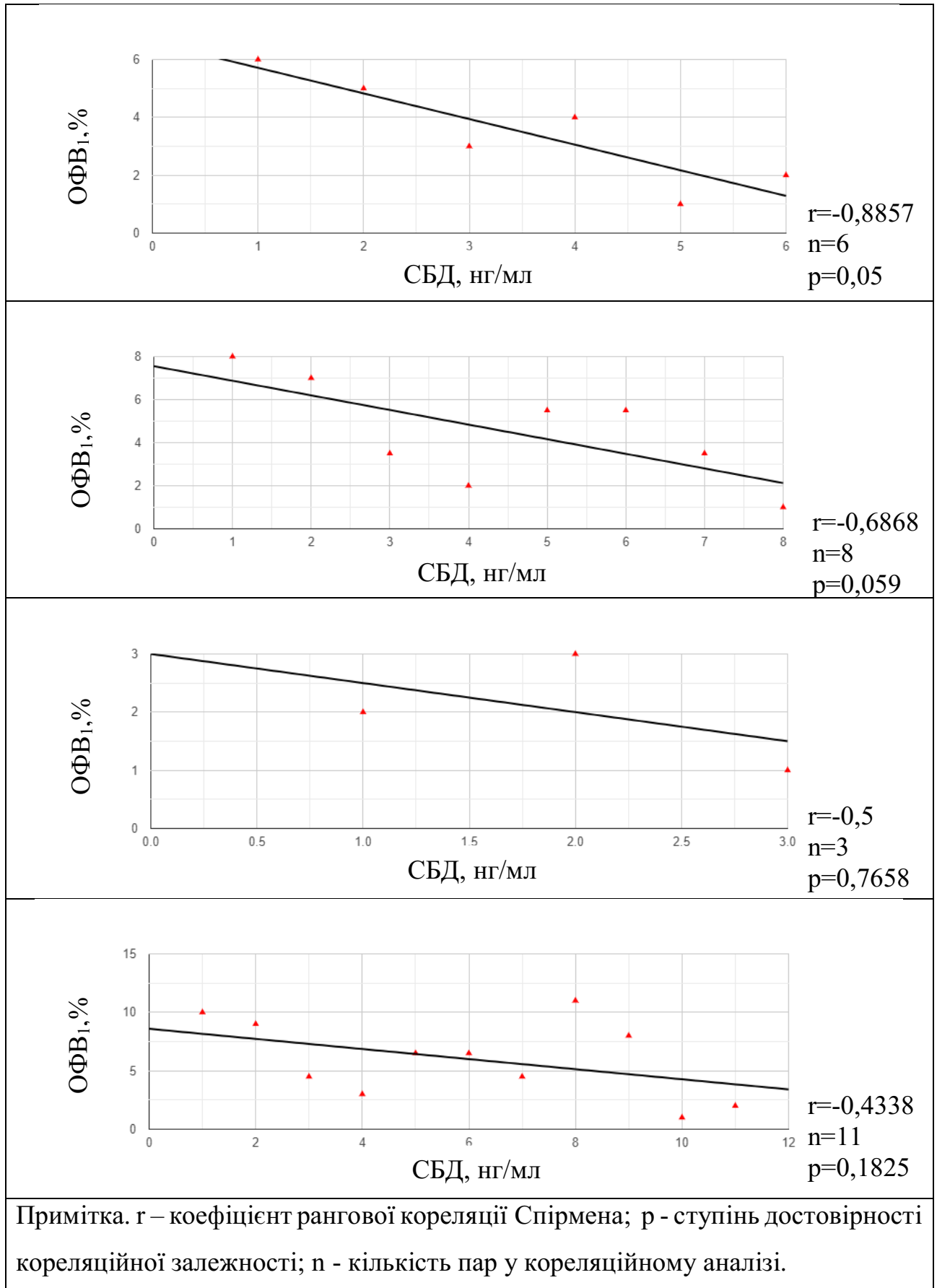


Рис. 4.5 – Кореляційний взаємозв'язок між рівнем СБД та ОФВ<sub>1</sub> у пацієнтів I групи залежно від алельних варіантів гена ГР

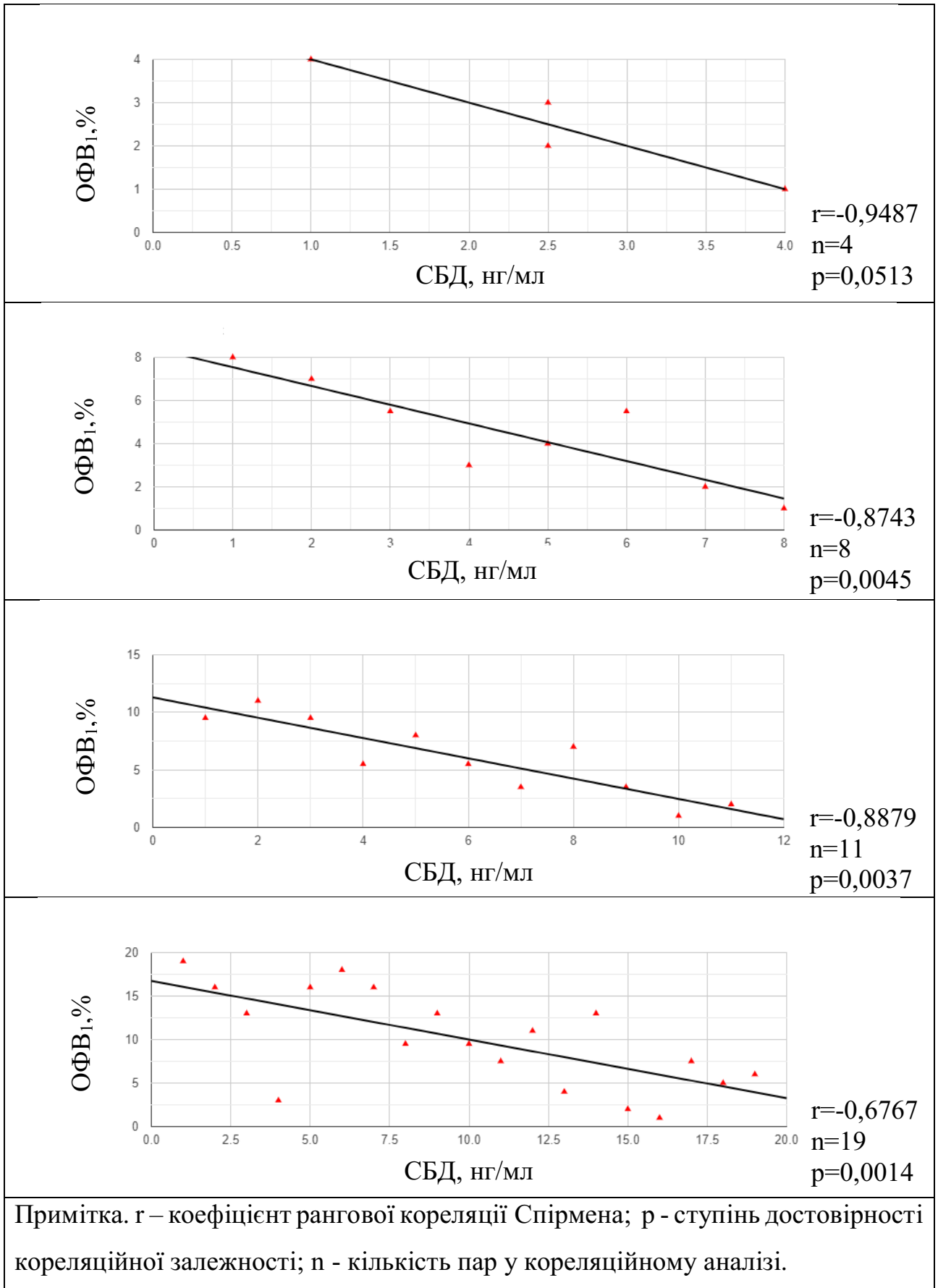


Рис. 4.6 – Кореляційний взаємозв'язок між рівнем СБД та ОФВ<sub>1</sub> у пацієнтів II групи залежно від алельних варіантів гена ГР

При оцінці показників САТ-тесту було встановлено, що у пацієнтів I-ї групи медіана кількості балів за опитувальником САТ в динаміці лікування вірогідно зменшилась за *CC* і *CG* генотипів та у носіїв *G* алелі на 52,40 ( $p=0,03$ ), 30,40 ( $p=0,01$ ) та 20,00% ( $p=0,01$ ) відповідно, в той час як за *GG* генотипу медіана кількості балів за САТ-тестом зросла на 14,30% ( $p>0,05$ ).

У пацієнтів II-ї групи медіана кількості балів за опитувальником САТ в динаміці лікування зменшилась лише за *CC* генотипу (на 12,50%;  $p>0,05$ ). За *CG* генотипу медіана кількості балів за САТ-тестом зросла на 2,80% ( $p>0,05$ ), за *GG* генотипу – на 11,80% ( $p=0,004$ ), а у носіїв *G* алелі - на 5,90% ( $p=0,002$ ).

Медіана кількості балів за АСQ-5 у пацієнтів I-ї групи вірогідно зменшилась за *CC* і *CG* генотипів та у носіїв *G* алелі ( $p=0,02$ ,  $0,01$  та  $0,04$  відповідно), в той час як за *GG* генотипу спостерігали зростання кількості балів за опитувальником АСQ-5 ( $p>0,05$ ).

У пацієнтів II-ї групи медіана кількості балів за АСQ-5 в динаміці лікування зменшилась лише за *CC* генотипу ( $p>0,05$ ). За *CG* генотипу медіана кількості балів за опитувальником АСQ-5 до та після лікування зросла та склала 0,97 [0,92;1,10] проти 1,00 [0,92;1,10] ( $p>0,05$ ), за *GG* генотипу – 0,95 [0,90;1,40] проти 1,40 [0,95;1,60] ( $p=0,005$ ), а у носіїв *G* алелі - 0,95 [0,90;1,20] проти 1,00 [0,95;1,40] ( $p=0,004$ ) (табл. 4.19).

ОФВ<sub>1</sub> у пацієнтів I-ї групи за *CC* та *CG* генотипів на тлі призначеного лікування зріс на 9,3 ( $p=0,03$ ) та 5,2% ( $p=0,01$ ) відповідно, а за *GG* генотипу та у носіїв *G* алелі зменшився на 4,9 ( $p>0,05$ ) та 4,8% ( $p=0,002$ ) відповідно.

У пацієнтів II-ї групи за *CC* та *CG* генотипів показник ОФВ<sub>1</sub> в динаміці лікування вірогідно не змінився (медіана склала 58,40 [55,20; 59,10] проти 59,15 [56,40; 60,00];  $p>0,05$  та 56,25 [50,00; 59,15] проти 55,75 [47,75; 58,85];  $p>0,05$  для *CC* та *CG* генотипів відповідно), в той час як за *GG* генотипу та у носіїв *G* алелі цей показник через місяць від початку лікування вірогідно зменшився (медіана склала 48,00 [47,00; 50,00] проти 47,50 [44,50; 48,70];  $p=0,006$  та 54,90 [47,00; 58,50] проти 48,50 [46,00; 55,70] для *GG* генотипу та *G* алелі відповідно).

Таблиця 4.19 – Динаміка САТ-тесту та опитувальника АСQ-5 при лікуванні пацієнтів із АХП з/без ожиріння залежно від алельних варіантів гена ГР

| Генотип | Група           | Параметри                  |  |                         |   |
|---------|-----------------|----------------------------|--|-------------------------|---|
|         |                 | САТ, бали                  |  | АСQ-5, бали             |   |
|         |                 | До лікування               | Після лікування                                | До лікування            | Після лікування                             |
| CC      | I група<br>n=6  | 16,00<br>[15,00;<br>17,00] | 10,50<br>[10,00;<br>11,00]<br><i>p=0,03</i>    | 0,85<br>[0,70;<br>1,00] | 0,45<br>[0,40;<br>0,50]<br><i>p=0,02</i>    |
|         | II група<br>n=4 | 16,00<br>[15,50;<br>16,50] | 14,00<br>[13,00;<br>15,50]<br><i>p&gt;0,05</i> | 0,85<br>[0,77;<br>0,90] | 0,65<br>[0,60;<br>0,72]<br><i>p&gt;0,05</i> |
| CG      | I група<br>n=8  | 15,00<br>[15,00;<br>16,00] | 11,50<br>[10,00;<br>12,00]<br><i>p=0,01</i>    | 0,75<br>[0,75;<br>0,90] | 0,52<br>[0,45;<br>0,57]<br><i>p=0,01</i>    |
|         | II група<br>n=8 | 17,50<br>[16,50;<br>18,00] | 18,00<br>[16,50;<br>18,00]<br><i>p&gt;0,05</i> | 0,97<br>[0,92;<br>1,10] | 1,00<br>[0,92;<br>1,10]<br><i>p&gt;0,05</i> |
| GG      | I група<br>n=3  | 14,00<br>[14,00;<br>18,00] | 16,00<br>[14,00;<br>19,00]<br><i>p&gt;0,05</i> | 0,65<br>[0,65;<br>1,00] | 0,90<br>[0,65;<br>1,20]<br><i>p&gt;0,05</i> |

Продовження таблиці 4.19

| Генотип        | Група            | Параметри                  |  |                         |   |
|----------------|------------------|----------------------------|--|-------------------------|---|
|                |                  | САТ, бали                  |  | АСQ-5, бали             |   |
|                |                  | До лікування               | Після лікування                              | До лікування            | Після лікування                           |
| <i>GG</i>      | II група<br>n=11 | 17,00<br>[16,00;<br>19,00] | 19,00<br>[17,00;<br>20,00]<br><i>p=0,004</i> | 0,95<br>[0,90;<br>1,40] | 1,40<br>[0,95;<br>1,60]<br><i>p=0,005</i> |
|                | I група<br>n=11  | 15,00<br>[14,00;<br>16,00] | 12<br>[10;15]<br><i>p=0,01</i>               | 0,75<br>[0,65;0,9]      | 0,55<br>[0,5;0,75]<br><i>p=0,04</i>       |
| <i>Алель G</i> | II група<br>n=19 | 17,00<br>[16,00;<br>18,00] | 18,00<br>[17,00;<br>19,00]<br><i>p=0,002</i> | 0,95<br>[0,90;<br>1,20] | 1,00<br>[0,95;<br>1,40]<br><i>p=0,004</i> |

Примітка. n – кількість учасників; p – відмінності між показниками до/після лікування.

Медіана кількості балів за шкалою задишки mMRC у пацієнтів I-ї групи за *CC* і *CG* генотипів та у носіїв *G* алелі на тлі призначеного лікування зменшилась на 50,00% (*p=0,02*, *0,008* та *0,06* відповідно), а за генотипу *GG* зросла на 50,00% (*p>0,05*).

У пацієнтів II-ї групи за *CC* та *CG* генотипів інтенсивність задишки в динаміці лікування вірогідно не змінилася (медіана склала 2,00 [1,50; 2,00] проти 1,50 [1,00; 2,00]; *p>0,05* та 2,00 [1,00; 3,00] проти 2,00 [1,00; 3,00]; *p>0,05* для *CC* та *CG* генотипів відповідно), в той час як за *GG* генотипу та у носіїв *G* алелі цей показник через місяць від початку лікування вірогідно зріс (3,00 [2,00; 3,00] проти 4,00 [4,00; 4,00]; *p=0,005* та 3,00 [2,00; 3,00] проти 3,00 [2,00; 4,00]; *p=0,005* для *GG* генотипу та *G* алелі відповідно) (табл. 4.20).

Таблиця 4.20 – Динаміка ОФВ<sub>1</sub> та вираженості задишки за шкалою mMRC при лікуванні пацієнтів із АХП з/без ожиріння залежно від алельних варіантів гена GR

| Генотип | ІМТ             | Параметри                                   |  |                         |   |
|---------|-----------------|---|--|-------------------------|---|
|         |                 | ОФВ <sub>1</sub> , % від належного значення |  | Шкала задишки, бали     |   |
|         |                 | До лікування                                | Після лікування                                | До лікування            | Після лікування                             |
| CC      | I група<br>n=6  | 59,00<br>[56,00;<br>61,00]                  | 64,50<br>[63,00;<br>66,00]<br><i>p=0,03</i>    | 2,00<br>[1,00;<br>2,00] | 1,00<br>[0,00;<br>1,00]<br><i>p=0,02</i>    |
|         | II група<br>n=4 | 58,40<br>[55,20;<br>59,10]                  | 59,15<br>[56,40;<br>60,00]<br><i>p&gt;0,05</i> | 2,00<br>[1,50;<br>2,00] | 1,50<br>[1,00;<br>2,00]<br><i>p&gt;0,05</i> |
| CG      | I група<br>n=8  | 58,25<br>[46,61;<br>15,00]                  | 61,25<br>[54,70;<br>64,00]<br><i>p=0,01</i>    | 2,00<br>[2,00;<br>2,50] | 1,00<br>[1,00;<br>1,00]<br><i>p=0,008</i>   |
|         | II група<br>n=8 | 56,25<br>[50,00;<br>59,15]                  | 55,75<br>[47,75;<br>58,85]<br><i>p&gt;0,05</i> | 2,00<br>[1,00;<br>3,00] | 2,00<br>[1,00;<br>3,00]<br><i>p&gt;0,05</i> |



Продовження таблиці 4.20

| Генотип | ІМТ              | Параметри                                   |  |                         |   |
|---------|------------------|---|--|-------------------------|---|
|         |                  | ОФВ <sub>1</sub> , % від належного значення |  | Шкала задишки, бали     |   |
|         |                  | До лікування                                | Після лікування                                | До лікування            | Після лікування                             |
| CG      | I група<br>n=8   | 58,25<br>[46,61;<br>15,00]                  | 61,25<br>[54,70;<br>64,00]<br><i>p=0,01</i>    | 2,00<br>[2,00;<br>2,50] | 1,00<br>[1,00;<br>1,00]<br><i>p=0,008</i>   |
|         | II група<br>n=8  | 56,25<br>[50,00;<br>59,15]                  | 55,75<br>[47,75;<br>58,85]<br><i>p&gt;0,05</i> | 2,00<br>[1,00;<br>3,00] | 2,00<br>[1,00;<br>3,00]<br><i>p&gt;0,05</i> |
| GG      | I група<br>n=3   | 54,70<br>[52,60;<br>57,80]                  | 52,00<br>[50,00;<br>55,00]<br><i>p&gt;0,05</i> | 2,00<br>[2,00;<br>3,00] | 3,00<br>[3,00;<br>3,00]<br><i>p&gt;0,05</i> |
|         | II група<br>n=11 | 48,00<br>[47,00;<br>50,00]                  | 47,50<br>[44,50;<br>48,70]<br><i>p=0,006</i>   | 3,00<br>[2,00;<br>3,00] | 4,00<br>[4,00;<br>4,00]<br><i>p=0,005</i>   |
| Алель G | I група<br>n=11  | 57,80<br>[46;60,3]                          | 55<br>[51;62,5]<br><i>p=0,002</i>              | 2,00<br>[2,00;<br>3,00] | 1,00<br>[1,00;<br>3,00]<br><i>p=0,06</i>    |
|         | II група<br>n=19 | 49<br>[47; 58,5]                            | 48,5<br>[46;55,7]<br><i>p=0,002</i>            | 3,00<br>[2,00;<br>3,00] | 3,00<br>[2,00;<br>4,00]<br><i>p=0,005</i>   |

Примітка. n – кількість учасників; p – відмінності між показниками до/після лікування.

Толерантність до фізичного навантаження у пацієнтів I-ї групи за *CC* і *CG* генотипів та у носіїв *G* алелі на тлі призначеного лікування вірогідно зросла на 7,5 ( $p=0,03$ ), 4,6 ( $p=0,01$ ) та 5,0% ( $p=0,01$ ) відповідно, в той час як за *GG* генотипу вірогідних змін у результатах тесту з 6-хвилинною ходьбою не було ( $p>0,05$ ).

У пацієнтів II-ї групи за *CC* генотипу толерантність до фізичного навантаження в динаміці лікування вірогідно не змінилася (медіана склала 295,00 [285,00; 305,00] проти 322,50 [285,00; 313,50];  $p>0,05$ ), в той час як за *CG* і *GG* генотипів та у носіїв *G* алелі цей показник через місяць від початку лікування вірогідно зменшився (медіана склала 287,50 [269,00; 302,50] проти 277,50 [262,50; 291,50];  $p=0,02$ , 270,00 [260,00; 285,00] проти 265,00 [254,00; 278,00];  $p=0,004$  та 278,00 [265,00; 295,00] проти 265,00 [259,00; 285,00];  $p<0,001$  для *CG* і *GG* генотипів та *G* алелі відповідно.

Кількість балів за індексом BODE у пацієнтів I-ї групи за *CC* і *CG* генотипів та у носіїв *G* алелі на тлі призначеного лікування вірогідно зменшилась: медіана кількості балів за індексом BODE у пацієнтів цієї групи до та після лікування склала 3,00 [2,00; 3,00] проти 2,00 [1,00; 2,00];  $p=0,05$ ; 4,00 [3,50; 4,00] проти 2,00 [1,50; 2,00];  $p=0,01$  та 4,00 [3,00; 4,00] проти 2,00 [2,00; 4,00];  $p=0,02$  для *CC* і *CG* генотипів та *G* алелі відповідно. За *GG* генотипу вірогідних змін індексу BODE у пацієнтів I-ї групи не було ( $p>0,05$ ).

У пацієнтів II-ї групи за *CC* та *CG* генотипів медіана кількості балів за індексом BODE в динаміці лікування вірогідно не змінилася, та склала 3,00 [2,00; 3,00] проти 2,00 [1,00; 2,00];  $p=0,05$  та 3,00 [2,50; 3,00] проти 2,50 [2,00; 3,00];  $p>0,05$  до та після лікування відповідно. За *GG* генотипу та у носіїв *G* алелі цей показник через місяць від початку лікування вірогідно зріс на 50 та 25% відповідно ( $p=0,007$ ) (табл. 4.21).

Таблиця 4.21 – Динаміка тесту з 6-ти хвилинною ходьбою та індексу BODE при лікуванні пацієнтів із АХП з/без ожиріння залежно від алельних варіантів гена ГР

| Генотип | ІМТ             | Параметри                      |  |                         |   |
|---------|-----------------|--------------------------------|--|-------------------------|---|
|         |                 | Тест з 6- хвилинною ходьбою, м |  | Індекс BODE, бали       |   |
|         |                 | До лікування                   | Після лікування                                | До лікування            | Після лікування                             |
| CC      | I група<br>n=6  | 300,00<br>[295,00;<br>310,00]  | 322,50<br>[305,00;<br>335,00]<br><i>p=0,03</i> | 3,00<br>[2,00;<br>3,00] | 2,00<br>[1,00;<br>2,00]<br><i>p=0,05</i>    |
|         | II група<br>n=4 | 295<br>[285; 305]              | 322,5<br>[285; 313,5]<br><i>p&gt;0,05</i>      | 3,00<br>[2,50;<br>3,00] | 2,50<br>[2,00;<br>3,00]<br><i>p&gt;0,05</i> |
| CG      | I група<br>n=8  | 325<br>[274; 337,5]            | 340<br>[282,5; 346,5]<br><i>p=0,01</i>         | 4,00<br>[3,50;<br>4,00] | 2,00<br>[1,50;<br>2,00]<br><i>p=0,01</i>    |
|         | II група<br>n=8 | 287,5<br>[269; 302,5]          | 277,5<br>[262,5;<br>291,5]<br><i>p=0,02</i>    | 4,00<br>[2,50;<br>4,00] | 4,00<br>[2,50;<br>4,00]<br><i>p&gt;0,05</i> |
| GG      | I група<br>n=3  | 305<br>[300; 340]              | 305<br>[300; 340]<br><i>p&gt;0,05</i>          | 4,00<br>[3,00;<br>4,00] | 4,00<br>[4,00;<br>4,00]<br><i>p&gt;0,05</i> |

Продовження таблиці 4.21

| Генотип   | ІМТ              | Параметри                      |  |                         |   |
|-----------|------------------|--------------------------------|--|-------------------------|---|
|           |                  | Тест з 6- хвилинною ходьбою, м |  | Індекс BODE, бали       |   |
|           |                  | До лікування                   | Після лікування                        | До лікування            | Після лікування                           |
| <i>GG</i> | II група<br>n=11 | 270<br>[260; 285]              | 265<br>[254; 278]<br><i>p=0,004</i>    | 4,00<br>[4,00;<br>5,00] | 6,00<br>[5,00;<br>6,00]<br><i>p=0,007</i> |
|           | I група<br>n=11  | 320<br>[250; 340]              | 336<br>[300; 345]<br><i>p=0,01</i>     | 4,00<br>[3,00;<br>4,00] | 2,00<br>[2,00;<br>4,00]<br><i>p=0,02</i>  |
|           | II група<br>n=19 | 278<br>[265; 295]              | 265<br>[259; 285]<br><i>p&lt;0,001</i> | 4,00<br>[4,00;<br>5,00] | 5,00<br>[4,00;<br>6,00]<br><i>p=0,007</i> |

Примітка. n – кількість учасників; p – відмінності між показниками до/після лікування.

### Резюме.

Результати дослідження демонструють, що серед пацієнтів з АХП та супутнім ожирінням кількість осіб із *GG* генотипом за геном ГР була достовірно більшою ніж у пацієнтів з АХП та нормальною/надмірною масою тіла. Серед хворих на АХП із ожирінням, найвищі показники ІМТ, вмісту жиру в організмі, рівня вісцерального жиру та найнижча м'язова маса та відсоток води в організмі спостерігалися серед осіб, які були носіями *GG* генотипу. Для цієї когорти пацієнтів характерними були більш виражена задишка, зниження толерантності до фізичного навантаження, підвищення рівнів ЗХ, ТГ та ХС ЛПНЩ, підвищення

концентрації лептину, резистину, ФНПа та СБД порівняно із хворими цієї ж групи за *CC* та *CG* генотипів. Окрім цього, у хворих на АХП із нормальною/надмірною масою тіла серед осіб, які є носіями *GG* генотипу спостерігалися підвищення рівнів вісцерального жиру, ЗХ, ТГ та СБД порівняно із хворими цієї ж групи за *CC* та *CG* генотипів. У хворих I-ї групи за *CC* генотипу ІМТ позитивно корелює з показником  $ОФВ_1$ , в той час як за *GG* генотипу у цій групі спостерігається оберненопропорційна залежність між відсотком вмісту жиру в організмі та співвідношенням  $ОФВ_1/ФЖЄЛ$ , а також між рівнем вісцерального жиру та  $ОФВ_1$  і  $ОФВ_1/ФЖЄЛ$ . У хворих II-ї групи за *GG* генотипу спостерігався негативний кореляційний зв'язок у парах відсоток вмісту жиру в організмі –  $ОФВ_1/ФЖЄЛ$ , рівень вісцерального жиру –  $ОФВ_1$  та рівень вісцерального жиру –  $ОФВ_1/ФЖЄЛ$ . Окрім цього, у хворих I-ї групи за *CC* генотипу було встановлено наявність сильної негативної кореляції між рівнем лептину в сироватці крові та кількістю балів за САТ-тестом та позитивної кореляції між рівнем адипонектину та індексом BODE. У пацієнтів цієї ж групи за *GG* генотипу було виявлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем СРБ та кількістю балів за тестом САТ та між рівнем СРБ та індексом BODE, а також негативний кореляційний зв'язок у парі СРБ – тест з 6-ти хвилинною ходьбою. У пацієнтів II-ї групи за *GG* генотипу було виявлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем лептину в сироватці крові та кількістю балів за САТ-тестом, між рівнем лептину та індексом BODE, а також між вмістом резистину у сироватці крові та показником індексу BODE. Також у носіїв цього генотипу було виявлено позитивну кореляцію у групах ФНПа – показник шкали САТ, ФНПа – шкала задишки та ФНПа – індекс BODE. У пацієнтів II-ї групи, які є носіями *G* алелі, було виявлено позитивну кореляцію у групах рівень лептину в сироватці крові – кількість балів за САТ-тестом, ФНПа – шкала задишки та ФНПа – індекс BODE.

Було встановлено, що *GG* генотип за геном ГР асоційований з низькою відповіддю при застосуванні комбінованої терапії ІКС та  $\beta_2$ -агоністами тривалої дії, та може слугувати прогностичним маркером для оцінки ризику відсутності

ефекту від терапії за даною схемою перед її початком у хворих на АХП, особливо за коморбідності АХП та ожиріння.

Отримані результати вказують на необхідність проведення подальших досліджень з метою вдосконалення терапевтичних підходів до ведення пацієнтів із коморбідним перебігом АХП та ожиріння.

Матеріали розділу висвітлені у наукових працях [2, 222].

РОЗДІЛ 5  
ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ У  
КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ЕРДОСТЕЇНУ, ЕРИТРОМІЦИНУ ТА  
ПУЛЬМОНАЛЬНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ КОМОРБІДНИМ  
ПЕРЕБІГОМ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ, ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО  
ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА ОЖИРІННЯ

Завданням даного розділу дисертації стала оцінка ефективності застосування у комплексній терапії еритроміцину, ердостеїну, та пульмональної реабілітації з метою поліпшення прогнозу та якості життя хворих на АХП із ожирінням.

Для оцінки ефективності призначеного лікування було обстежено та включено у дослідження 23 хворих на АХП із ожирінням, які були поділені на 2 групи: група I - основна група (n=12) та група II – контроль (n=11). В якості базисної терапії всі пацієнти отримували лікування потрібною комбінацією  $\beta_2$  – агоністів тривалої дії із ІКС та пролонгованими М-холінолітиками. Пацієнтам основної групи було додатково призначено еритроміцин у дозі 200 мг тричі на добу, ердостеїн у дозі 300 мг двічі на добу та комплекс реабілітаційних програм, що включав модифікацію раціону та фізичну реабілітацію впродовж 3 міс. Оцінку ефективності призначеної схеми лікування проводили через 3 місяці від її ініціації.

При оцінці вираженості клінічних проявів захворювання за шкалою BCSS через 3 місяці лікування скарги на задишку вірогідно зменшились у пацієнтів обох груп із дещо кращими показниками серед пацієнтів основної групи порівняно із контролем: у групі I середня кількість балів за шкалою задишки зменшилась на 50,00% ( $p=0,004$ ), а медіана кількості балів до та після лікування склала 2,50 [2,00; 3,00] та 1,00 [1,00; 1,25] відповідно, в той час як у групі II середня кількість балів зменшилась на 29,80% ( $p=0,005$ ), а медіана склала 3,00 [2,00; 3,00] проти 2,00 [1,00; 2,00] до та після лікування відповідно. Після

лікування задишка вірогідно менше турбувала хворих основної групи порівняно із групою контролю ( $p=0,04$ ) (рис.5.1).

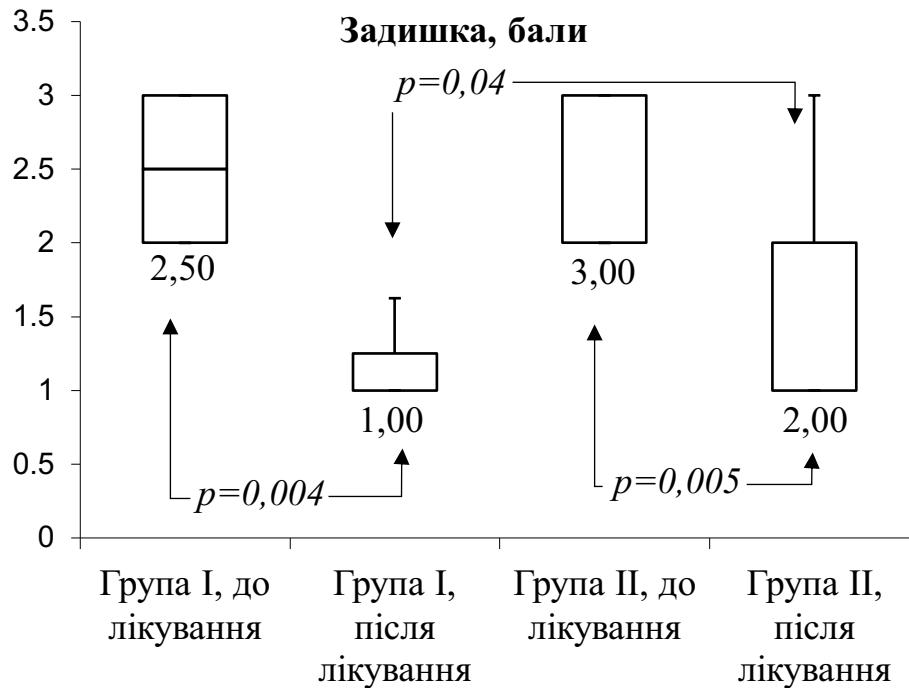


Рисунок 5.1 – Динаміка вираженості задишки за шкалою BCSS у хворих основної та контрольної груп

Скарги на кашель у динаміці лікування також вірогідно зменшились у пацієнтів обох груп: у групі I середня кількість балів за шкалою кашлю зменшилась на 52,50% ( $p=0,002$ ), а медіана кількості балів до та після лікування склала 3,00 [3,00; 4,00] та 1,50 [1,00; 2,00] відповідно, в той час як у групі II середня кількість балів зменшилась на 17,80% ( $p=0,02$ ), а медіана склала 3,00 [2,00; 4,00] проти 2,00 [2,00; 3,00] до та після лікування відповідно. При цьому, після лікування кашель вірогідно менше турбував хворих основної групи порівняно із групою контролю (середня кількість балів у пацієнтів групи I була на 40,90% меншою ніж у групі II;  $p=0,006$ ) (рис.5.2).

Продукція мокротиння через 3 місяці лікування вірогідно зменшилась у пацієнтів основної групи (середня кількість балів зменшилась на 61,50% ( $p=0,002$ ), а медіана кількості балів до та після лікування склала 3,00 [2,75; 4,00]



та 1,00 [1,00; 1,25] відповідно), в той час як у групі контролю достовірної різниці між показниками в динаміці лікування не спостерігалось (медіана кількості балів до та після лікування у контрольній групі склала 3,00 [2,00; 3,00] та 2,00 [2,00; 3,00] відповідно;  $p=0,09$ ) (рис.5.3).

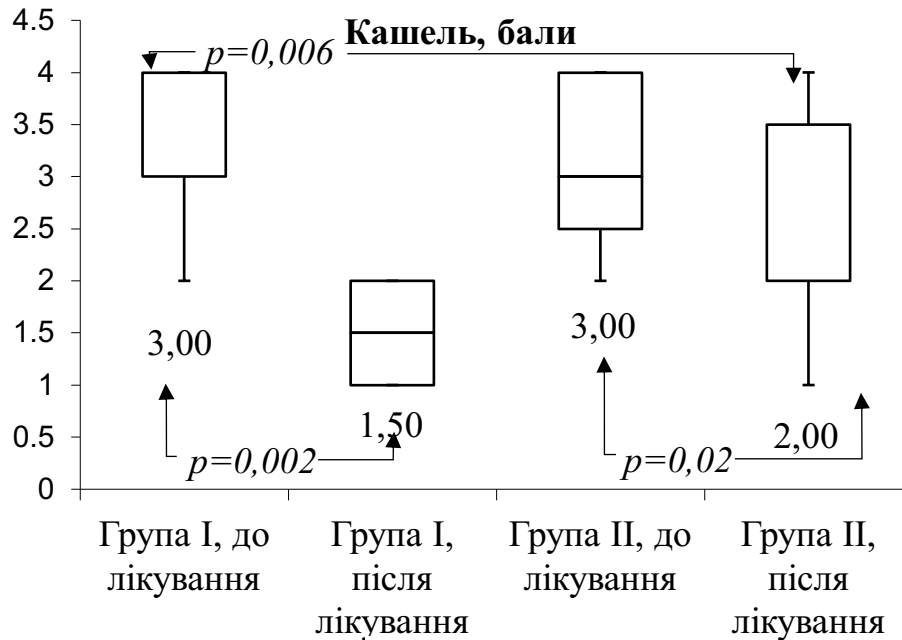


Рисунок 5.2 – Динаміка вираженості кашлю за шкалою BCSS у хворих основної та контрольної груп

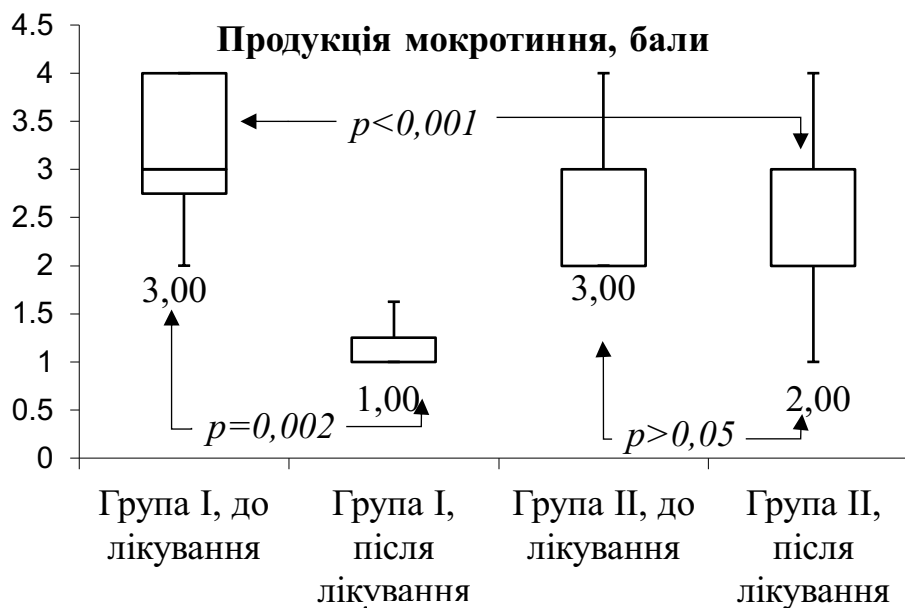


Рисунок 5.3 – Динаміка інтенсивності продукції мокротиння за шкалою BCSS у хворих основної та контрольної груп

При оцінці параметрів клінічного аналізу крові в динаміці лікування було встановлено вірогідне зниження середнього значення показника рівня лейкоцитів периферійної крові на 29,50% ( $p=0,002$ ) у хворих основної групи, а медіана кількості лейкоцитів крові до та після лікування в основній групі склала 9,35 [8,70; 9,70] та 6,60 [5,70; 7,20] відповідно. У групі контролю вірогідної різниці між показниками до та після лікування не спостерігалось (рис. 5.4).

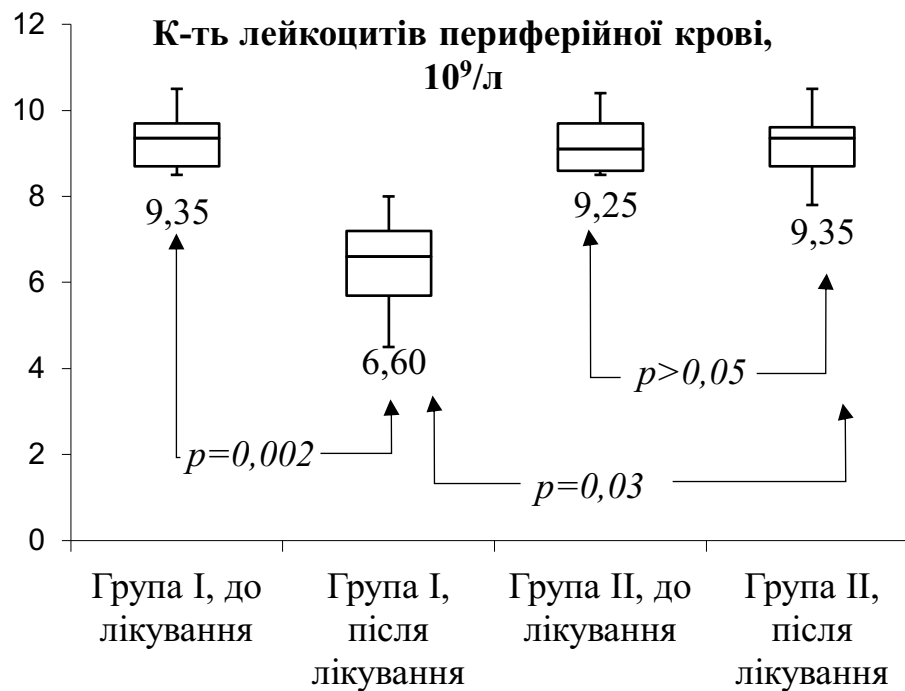


Рисунок 5.4 – Динаміка рівня лейкоцитів периферійної крові у хворих основної та контрольної груп

Відносна кількість нейтрофілів вірогідно зменшилася у пацієнтів основної групи (медіана відносної кількості нейтрофілів до та після лікування в основній групі склала 69,00 [67,00; 72,00] та 56,00 [45,00; 62,00] відповідно;  $p=0,002$ ), в той час як у групі контролю достовірної різниці між показниками в динаміці лікування не спостерігалось (медіана склала 68,00 [67,00; 72,00] та 69,00 [68,00; 72,00];  $p>0,05$ ). Окрім цього, у пацієнтів I-ї групи вірогідно зменшилась кількість еозинофілів периферійної крові: медіана абсолютної та відносної кількості еозинофілів до та після лікування в основній групі склала 0,31 [0,29; 0,34] та 3,30

[3,10; 3,60] проти 0,26 [0,24; 0,31] та 2,80 [2,60; 3,10] відповідно;  $p=0,002$ ) (рис.5.6, рис.5.7).

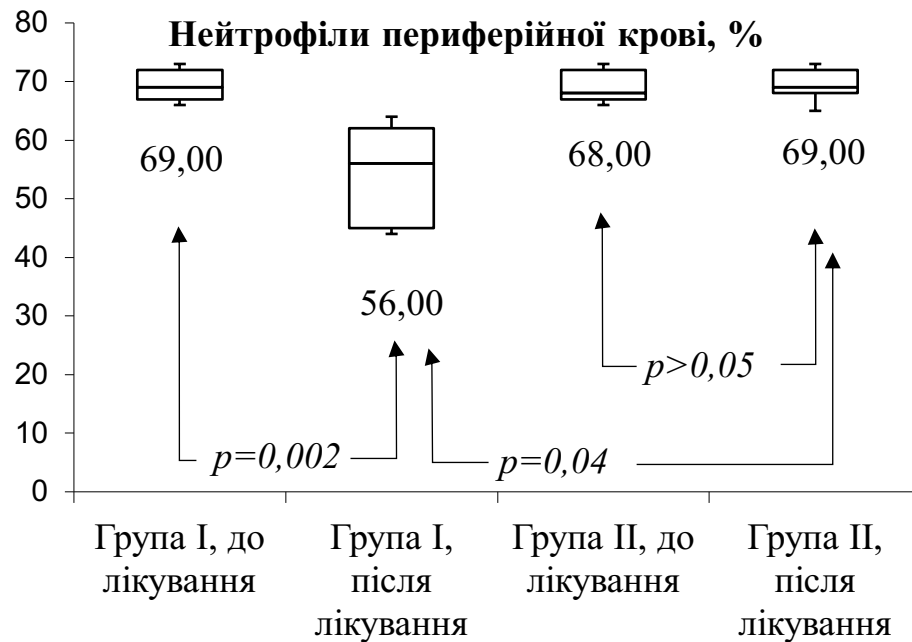


Рисунок 5.5 – Динаміка відносної кількості нейтрофілів периферійної крові у хворих основної та контрольної груп

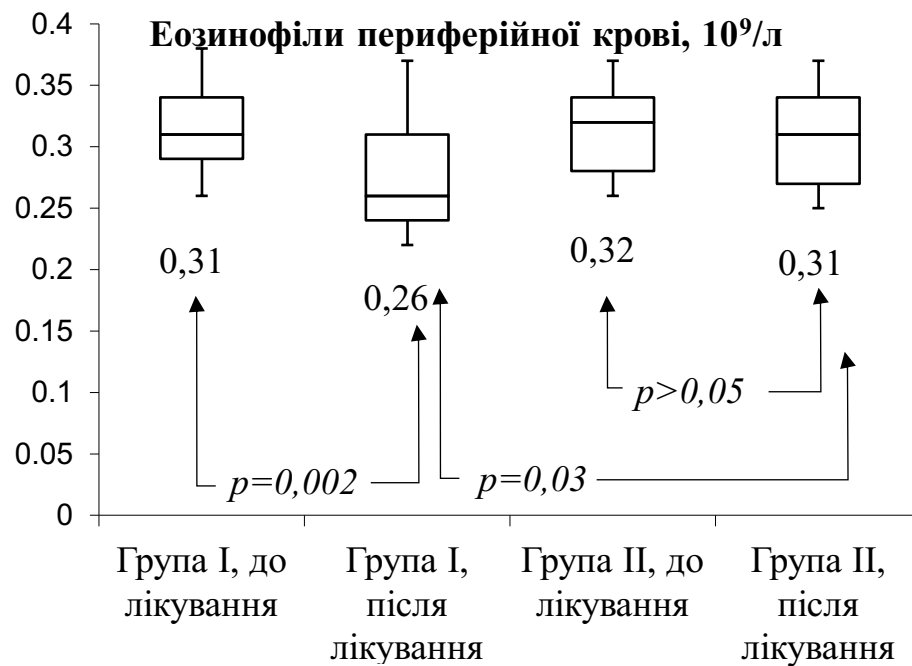


Рисунок 5.6 – Динаміка рівня еозинофілів периферійної крові у хворих основної та контрольної груп

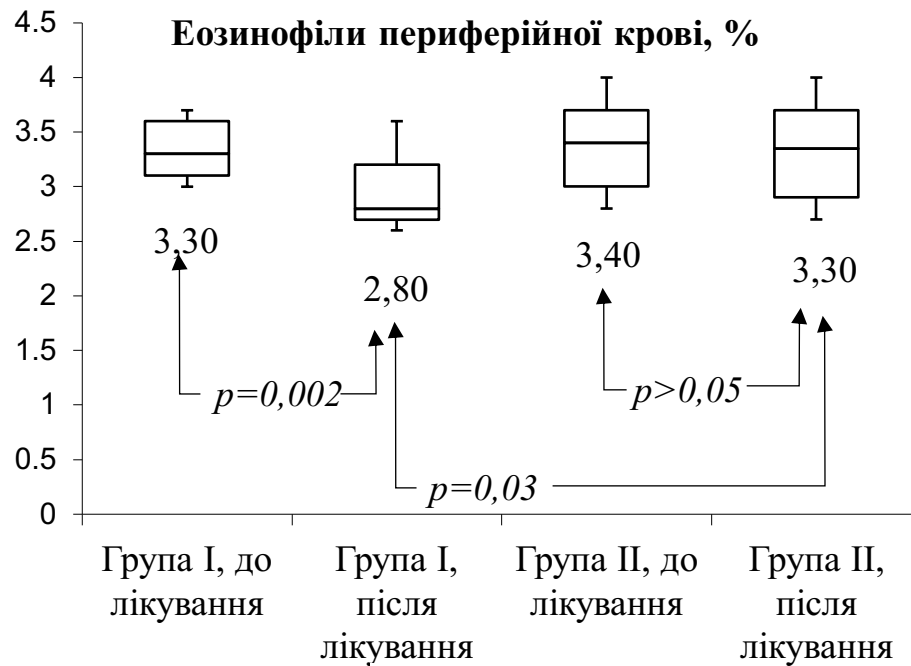


Рисунок 5.7 – Динаміка відносної кількості еозинофілів периферійної крові у хворих основної та контрольної груп

При оцінці цитологічного складу мокротиння спостерігали зниження відносної кількості еозинофілів на тлі призначеного лікування у пацієнтів основної групи на 32,60% (медіана кількості еозинофілів до та після лікування в основній групі склала 4,60 [2,40; 5,10] та 3,10 [2,10; 4,00] відповідно;  $p=0,002$ ) та контрольної групи на 12,50% (медіана склала 4,50 [2,40; 5,00] та 4,00 [2,40; 5,00] відповідно;  $p=0,02$ ) (рис.5.8).

Відносна кількість нейтрофілів мокротиння вірогідно знизилась у пацієнтів основної групи, та залишалась без змін у групі контролю (медіана відносної кількості нейтрофілів до та після лікування в основній групі склала 74,00 [73,00; 75,00] та 70,00 [69,00; 71,00] відповідно;  $p=0,002$ , а у групі контролю – 73,00 [72,00; 74,00] та 73,00 [73,00; 74,00] відповідно;  $p>0,05$ ) (рис.5.9).

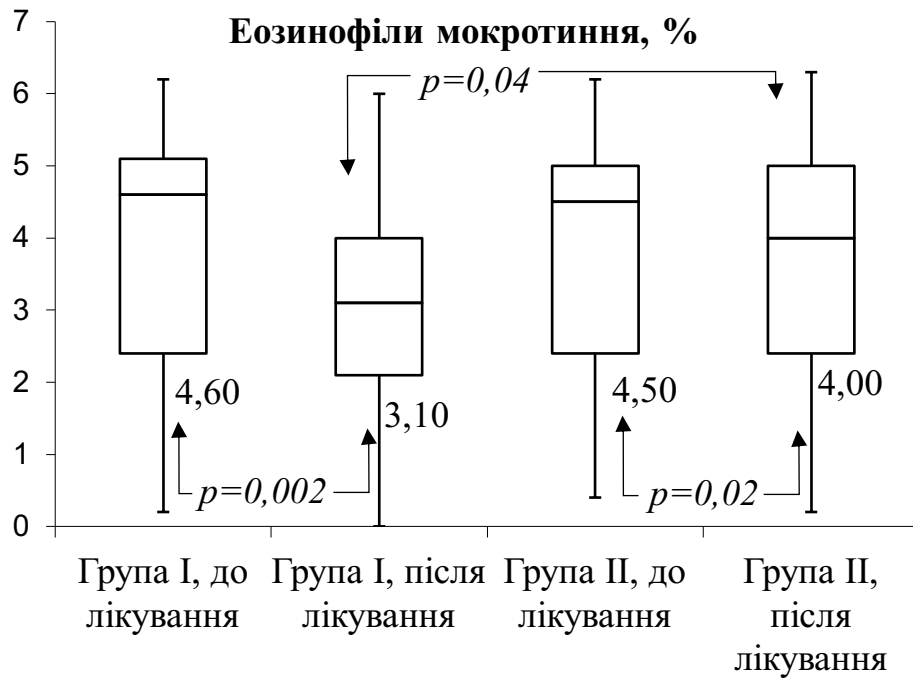


Рисунок 5.8 – Динаміка рівня еозинофілів мокротиння у хворих основної та контрольної груп

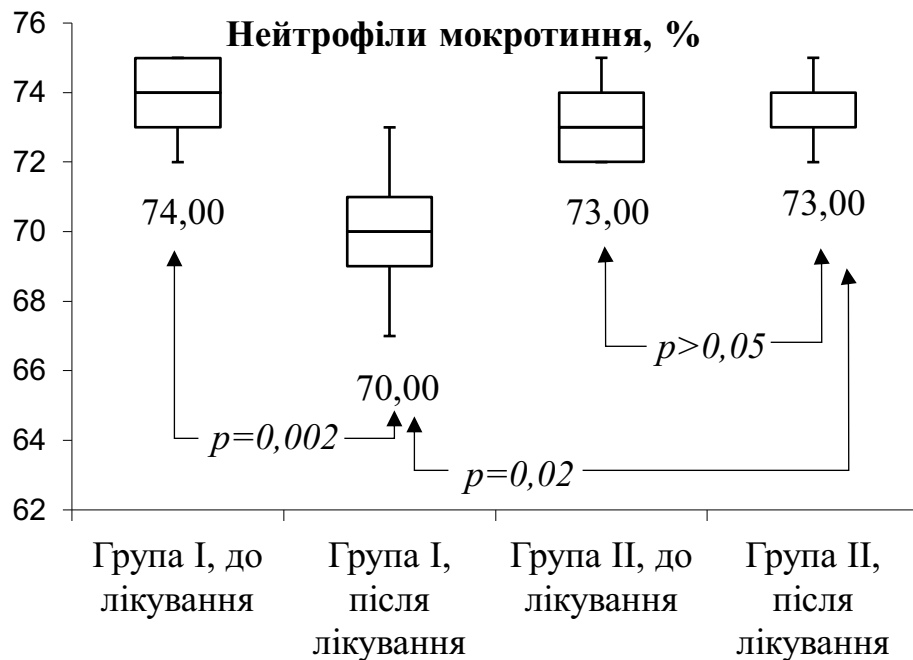


Рисунок 5.9 – Динаміка відносної кількості нейтрофілів мокротиння у хворих основної та контрольної груп

ОФВ<sub>1</sub> у динаміці лікування зріс на 22,5% ( $p=0,002$ ) у пацієнтів основної групи, та лише на 1,8% ( $p=0,004$ ) - у групі контролю. Вірогідної різниці між показниками ОФВ<sub>1</sub> після проведеного лікування у пацієнтів I-ї та II-ї груп виявлено не було ( $p>0,05$ ).

Вираженість задишки за шкалою mMRC через 3 місяці від початку лікування вірогідно зменшилась у обох групах: медіана кількості балів до та після лікування у групі I склала 3,00 [2,00; 4,00] проти 1,00 [1,00; 2,00] відповідно ( $p=0,003$ ), у групі II – 3,00 [1,00; 4,00] проти 2,00 [1,00; 3,00] відповідно ( $p=0,003$ ). Вірогідної різниці між кількістю балів за шкалою mMRC після проведеного лікування у пацієнтів I та II групи виявлено не було ( $p>0,05$ ).

У хворих основної та контрольної груп було встановлено суттєве зменшення кількості балів за САТ-тестом: у групі I медіана кількості балів після лікування зменшилась на 33,33 ( $p=0,002$ ), у групі II – на 23,52% ( $p=0,006$ ).

Виявлено суттєве зростання толерантності до фізичних навантажень у хворих основної групи (на 12,04%;  $p=0,002$ ), що вірогідно перевищувало таке у групі контролю ( $p=0,02$ ).

У групі контролю медіана кількості метрів, пройдених за 6 хвилин через 3 місяці не змінилася та склала 275,00 [265,00; 288,00] проти 275,00 [269,00; 300,00] до та після лікування відповідно ( $p_2>0,05$ ).

Медіана кількості балів за індексом BODE в динаміці лікування вірогідно зменшилась у пацієнтів обох груп: у групі I медіана кількості балів за індексом BODE до та після лікування склала 4,50 [3,50; 6,00] та 2,00 [2,00; 3,00] відповідно ( $p=0,003$ ), а у групі II - 4,00 [3,00; 6,00] та 3,00 [2,00; 4,00] відповідно ( $p=0,004$ ). Вірогідної різниці між кількістю балів за індексом BODE після проведеного лікування у пацієнтів I-ї та II-ї груп виявлено не було ( $p>0,05$ ) (табл.5.1).

Таблиця 5.1 – Динаміка показників ОФВ<sub>1</sub>, шкали задишки mMRC, тесту із 6-хвилинною ходьбою, САТ-тесту та індексу BODE у пацієнтів контрольної та основної груп

| Показники  | Основна група<br>(група I), n=12 |  | Контрольна група<br>(група II), n=11 |   |
|--|----------------------------------|--|--------------------------------------|---|
|  | До лікування                     | Після<br>лікування   | До лікування                         | Після<br>лікування  |
| ОФВ <sub>1</sub> , % від<br>належної<br>величини | 47,75<br>[45,75;<br>54,85]       | 58,50<br>[56,50;<br>63,50]<br><i>p<sub>1</sub>=0,002</i><br><i>p<sub>3</sub>&gt;0,05</i> | 54,00<br>[48,50;<br>59,70]           | 55,00<br>[50,00;<br>65,00]<br><i>p<sub>2</sub>=0,004</i>      |
| Шкала<br>задишки<br>mMRC, бали                   | 3,00<br>[2,00;<br>4,00]          | 1,00<br>[1,00;<br>2,00]<br><i>p<sub>1</sub>=0,003</i><br><i>p<sub>3</sub>&gt;0,05</i>    | 3,00<br>[1,00;<br>4,00]              | 2,00<br>[1,00;<br>3,00]<br><i>p<sub>2</sub>=0,003</i>         |
| САТ-тест,<br>бали                                | 18,00<br>[17,00;<br>19,50]       | 12,00<br>[9,00;<br>14,5]<br><i>p<sub>1</sub>=0,002</i><br><i>p<sub>3</sub>&gt;0,05</i>   | 17,00<br>[16,00;<br>19,00]           | 13,00<br>[11,00;<br>15,00]<br><i>p<sub>2</sub>=0,006</i>      |
| Тест із 6-<br>хвилинною<br>ходою, м              | 270,00<br>[256,50;<br>291,50]    | 302,5<br>[289,50;<br>322,00]<br><i>p<sub>1</sub>=0,002</i><br><i>p<sub>3</sub>=0,02</i>  | 275,00<br>[265,00;<br>288,00]        | 275,00<br>[269,00;<br>300,00]<br><i>p<sub>2</sub>&gt;0,05</i> |

Продовження таблиці 5.1

| Показники            | Основна група<br>(група I), n=12 |  | Контрольна група<br>(група II), n=11 |  |
|----------------------|----------------------------------|--|--------------------------------------|--|
|                      | До лікування                     | Після<br>лікування                                   | До лікування                         | Після<br>лікування                     |
| Індекс BODE,<br>бали | 4,50<br>[3,50;<br>6,00]          | 2,00<br>[2,00;<br>3,00]<br>$p_1=0,003$<br>$p_3>0,05$ | 4,00<br>[3,00;<br>6,00]              | 3,00<br>[2,00;<br>4,00]<br>$p_2=0,004$ |

Примітка.  $n$  – абсолютна кількість учасників;  $p$  – відмінності між показниками до/після лікування у пацієнтів основної групи;  $p_1$  - відмінності між показниками до/після лікування у пацієнтів контрольної групи;  $p_2$  - відмінності між показниками після лікування у пацієнтів основної та контрольної груп.

При оцінці якості життя хворих на АХП із ожирінням на фоні призначеного лікування було встановлено, що хворі основної групи мали вірогідно нижчі показники за шкалами «симптоми», «активність» та «загальна оцінка» респіраторного опитувальника шпиталю святого Георгія (SGRQ).

Ступінь вираженості симптомів та, відповідно, їх вплив на якість життя хворих із АХП та ожирінням вірогідно зменшувався у пацієнтів обох груп (у групі I медіана кількості балів за шкалою «симптоми» зменшилась на 21,9% ( $p=0,002$ ), а у групі II – на 13,2% ( $p=0,004$ )), проте більшою мірою на тлі додаткового призначення еритроміцину, ердостеїну та проведення легеневої реабілітації, про що свідчила вірогідно нижча кількість балів за шкалою «симптоми» після проведеного лікування у осіб основної групи порівняно із контролем (різниця склала 8,9%;  $p=0,04$ ) (рис.5.10).

Вплив хвороби на ступінь обмеження фізичної активності (шкала «активність») також вірогідно зменшувався у пацієнтів обох груп (у групі I медіана кількості балів за шкалою «активність» зменшилась на 20,9% ( $p=0,002$ ),



а у групі II – на 12,5% ( $p=0,004$ ). При цьому, після призначеного лікування медіана кількості балів за шкалою «активність» була вірогідно нижчою у пацієнтів основної групи порівняно із контролем (різниця склала 12,5%;  $p<0,015$ ) (рис.5.11).

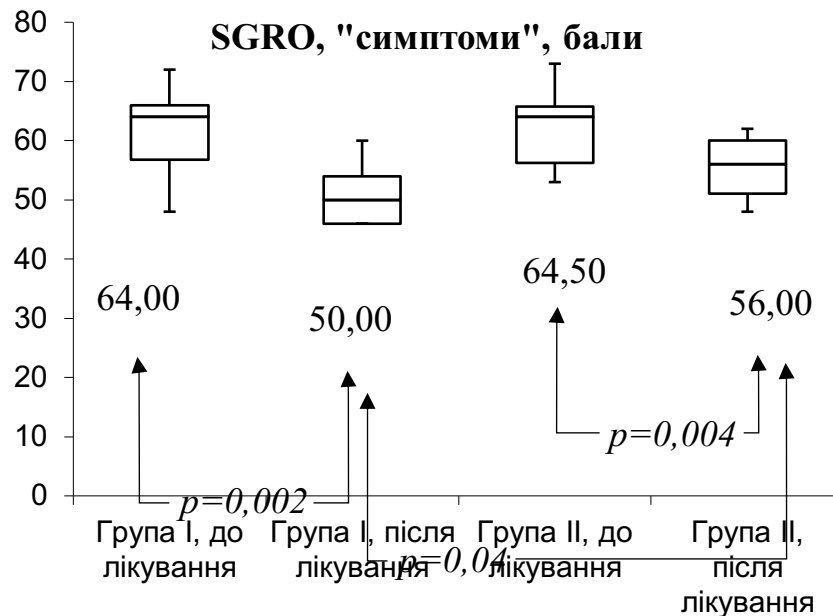


Рисунок 5.10 – Динаміка кількість балів за шкалою «симптоми» опитувальника SGRQ у хворих основної (група I) та контрольної (група II) груп

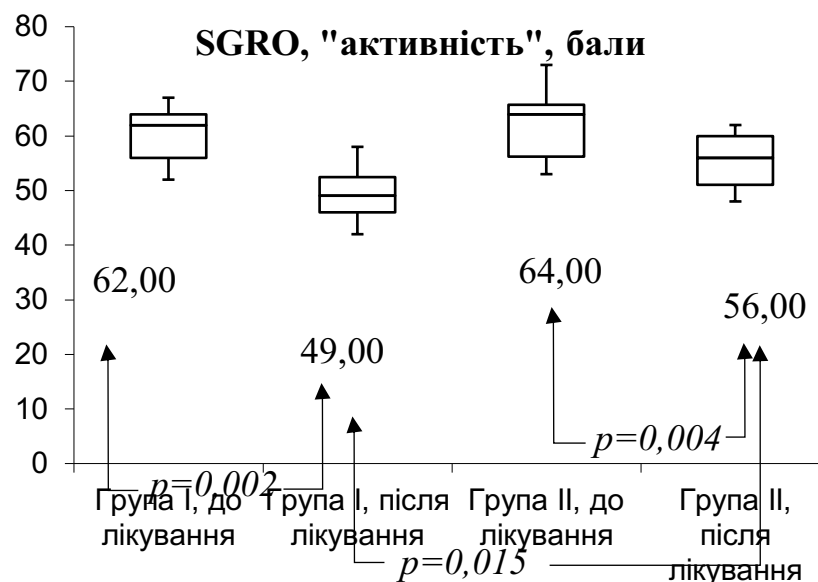


Рисунок 5.11 – Динаміка кількість балів за шкалою «активність» опитувальника SGRQ у хворих основної (група I) та контрольної (група II) груп

При оцінці впливу хвороби на вираженість психологічних і соціальних проблем спостерігали вірогідне зменшення кількості балів за шкалою «вплив» у пацієнтів обох груп: у групі I медіана кількості балів за шкалою «вплив» зменшилась на 14,8% ( $p=0,002$ ), а у групі II – на 11,1% ( $p=0,004$ ). Проте, після проведеного лікування вірогідно різниці за шкалою «вплив» між групами не було ( $p>0,05$ ) (рис.5.12).

Водночас, у пацієнтів основної групи спостерігали більш виражене зменшення загального впливу хвороби на якість життя хворого, про що свідчила менша кількість балів за шкалою «загальна оцінка» на 20,21% ( $p<0,05$ ) у порівнянні із групою контролю (рис.5.13).

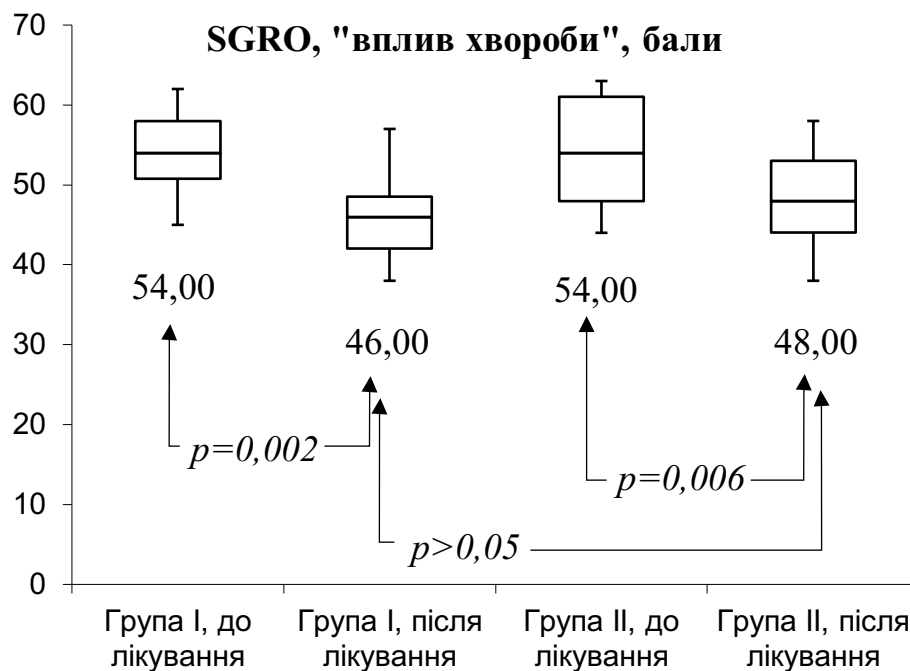


Рисунок 5.12 – Динаміка кількість балів за шкалою «вплив» опитувальника SGRQ у хворих основної (група I) та контрольної (група II) груп

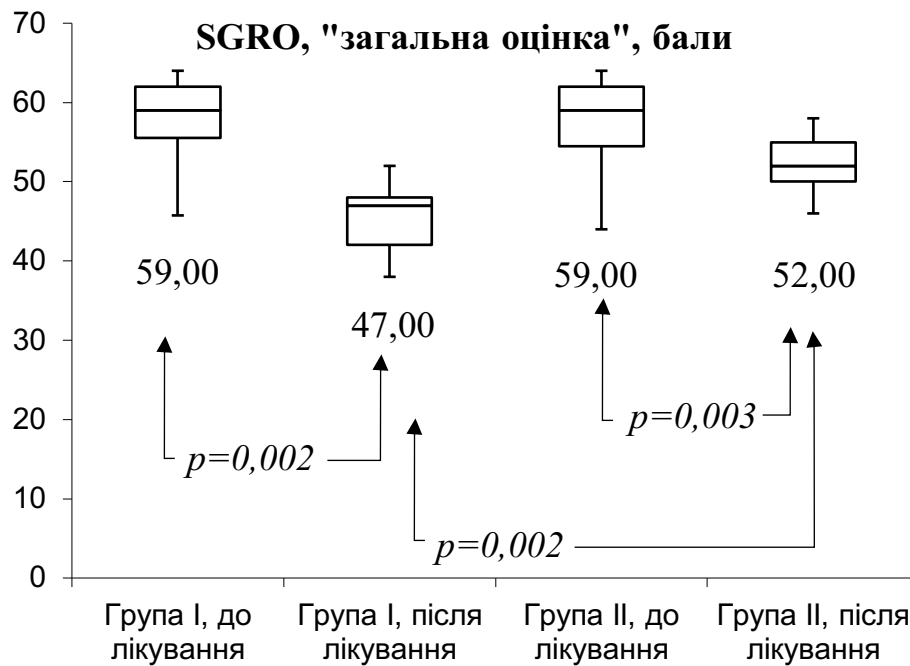


Рисунок 5.13 – Динаміка кількість балів за шкалою «загальна оцінка» опитувальника SGRQ у хворих основної (група I) та контрольної (група II) груп

При аналізі показників біоімпедансометрії було встановлено, що ІМТ через 3 місяці від початку лікування у пацієнтів I-ї групи вірогідно зменшився на 10,16% (медіана склала 34,15 [32,30; 35,00] проти 31,00 [29,00; 32,25] до та після лікування відповідно;  $p=0,002$ ), в той час як у II-й групі ІМТ на тлі призначеного лікування не змінився (медіана склала 34,00 [33,00; 35,00] проти 34,00 [33,00; 35,00] до та після лікування відповідно;  $p>0,05$ ). Після проведеного лікування ІМТ був вірогідно нижчим у пацієнтів I-ї групи порівняно із таким у II-й групі на 8,82% ( $p<0,001$ ).

Відсоток вмісту жиру в організмі після лікування вірогідно зменшився у пацієнтів I-ї групи на 29,97% (медіана склала 37,45 [24,75; 43,05] проти 28,10 [21,50; 30;50] до та після лікування відповідно;  $p=0,002$ ), а у II-й групі вірогідно не змінився (медіана склала 38,60 [32,20; 42,70] проти 38,20 [32,00; 43;00] до та після лікування відповідно;  $p_1>0,05$ ). Відсоток вмісту жиру в організмі після проведеного лікування був вірогідно нижчим у пацієнтів I-ї групи порівняно із таким у II групі на 26,44% ( $p=0,003$ ).

М'язова маса після лікування вірогідно зросла у пацієнтів I-ї групи на 5,99% (медіана склала 21,70 [19,80; 22,45] проти 23,00 [21,50, 24;50] до та після лікування відповідно;  $p=0,002$ ), а у II-й групі вірогідно не змінилася (медіана склала 22,00 [21,00; 22,70] проти 22,00 [21,00, 22;70] до та після лікування відповідно;  $p_1>0,05$ ). Вірогідних відмінностей між показниками м'язової маси після лікування у групах I та II не було ( $p_2>0,05$ ).

Рівень вісцерального жиру в організмі після лікування вірогідно зменшився у пацієнтів I-ї групи на 17,24% (медіана склала 15,50 [13,00; 16,50] проти 12,00 [11,00; 13,50] до та після лікування відповідно;  $p=0,002$ ), а у II-й групі вірогідно не змінився (медіана склала 14,00 [14,00; 17,00] проти 14,00 [14,00, 17;00] до та після лікування відповідно;  $p_1>0,05$ ). Вірогідних відмінностей між рівнем вісцерального жиру після лікування у групах I та II не було ( $p_2>0,05$ ).

Показники кісткової маси та відсотка води в організмі у пацієнтів I-ї та II-ї груп в динаміці лікування достовірно не змінилися (табл.5.2).

Таблиця 5.2 – Динаміка показників біоімпедансометрії у хворих основної та контрольної групи

| Показники              | Основна група<br>(група I), n=12 |  | Контрольна група<br>(група II), n=11 |  |
|------------------------|----------------------------------|--|--------------------------------------|--|
|                        | До лікування                     | Після лікування  | До лікування                         | Після лікування                          |
| ІМТ, кг/м <sup>2</sup> | 34,15<br>[32,30;<br>35,00]       | 31,00<br>[29,00;<br>32,25]<br>$p=0,002$<br>$p_2=0,001$ | 34,00<br>[33,00;<br>35,00]           | 34,00<br>[33,00;<br>35,00]<br>$p_1>0,05$ |

Продовження таблиці 5.2

| Показники                       | Основна група<br>(група I), n=12 |   | Контрольна група<br>(група II), n=11 |   |
|---------------------------------|----------------------------------|---|--------------------------------------|---|
|                                 | До лікування                     | Після<br>лікування  | До лікування                         | Після<br>лікування  |
| % вмісту жиру в організмі       | 37,45<br>[24,75;<br>43,05]       | 28,10<br>[21,50;<br>30,50]<br><i>p</i> =0,002<br><i>p</i> <sub>2</sub> =0,003 | 38,60<br>[32,20;<br>42,70]           | 38,20<br>[32,00,<br>43;00]<br><i>p</i> <sub>1</sub> >0,05 |
| М'язова маса,<br>кг             | 21,7<br>[19,80;<br>22,45]        | 23,00<br>[21,50;<br>24,50]<br><i>p</i> =0,002<br><i>p</i> <sub>2</sub> >0,05  | 22,00<br>[21,00;<br>22,70]           | 22,00<br>[21,00;<br>22,70]<br><i>p</i> <sub>1</sub> >0,05 |
| Рівень<br>вісцерального<br>жиру | 14,50<br>[13,00;<br>16,50]       | 12,00<br>[11,00;<br>13,50]<br><i>p</i> =0,002<br><i>p</i> <sub>2</sub> >0,05  | 14,00<br>[14,00;<br>17,00]           | 14,00<br>[14,00;<br>17,00]<br><i>p</i> <sub>1</sub> >0,05 |
| Кісткова маса                   | 3,00<br>[3,00;<br>3,10]          | 3,00<br>[3,00;<br>3,10]<br><i>p</i> >0,05<br><i>p</i> <sub>2</sub> >0,05      | 3,00<br>[2,80;<br>3,10]              | 3,00<br>[2,80;<br>3,10]<br><i>p</i> <sub>1</sub> >0,05    |

Продовження таблиці 5.2

| Показники          | Основна група<br>(група I), n=12 |  | Контрольна група<br>(група II), n=11 |  |
|--------------------|----------------------------------|--|--------------------------------------|--|
|                    | До лікування                     | Після<br>лікування                         | До лікування                         | Після<br>лікування                                       |
| % води в організмі | 42,50<br>[40,00;<br>46,50]       | 43,00<br>[39,50;<br>46,50]<br>$p_1 > 0,05$ | 45,00<br>[42,00;<br>49,00]           | 46,00<br>[40,00;<br>49,00]<br>$p > 0,05$<br>$p_2 > 0,05$ |

Примітка.  $n$  – кількість учасників;  $p$  – відмінності між показниками до/після лікування у пацієнтів основної групи;  $p_1$  - відмінності між показниками до/після лікування у пацієнтів контрольної групи;  $p_2$  - відмінності між показниками після лікування у пацієнтів основної та контрольної групи.

При оцінці впливу призначеного лікування на системне запалення було продемонстровано вірогідне зниження вмісту СРБ у сироватці крові хворих основної групи у 1,98 рази (медіана склала 6,95 [5,65; 7,00] проти 3,35 [2,95; 4,00] до та після лікування відповідно;  $p=0,002$ ), в той час як у осіб групи контролю динаміки цих показників майже не було (медіана склала 7,00 [5,40; 7,60] проти 6,00 [5,50; 6,10] до та після лікування відповідно;  $p > 0,05$  (рис.5.14).

Рівень фібриногену через 3 місяці від початку лікування у пацієнтів I групи вірогідно зменшився у 1,75 рази (медіана склала 7,00 [6,00; 7,00] проти 4,00 [3,00; 4,00] до та після лікування відповідно;  $p=0,002$ ).

У пацієнтів II групи вірогідних змін рівня фібриногену в динаміці лікування не спостерігалось (медіана склала 7,0 [6,00; 7,00] проти 6,00 [6,00; 7,00] до та після лікування відповідно;  $p > 0,05$  (рис.5.15).

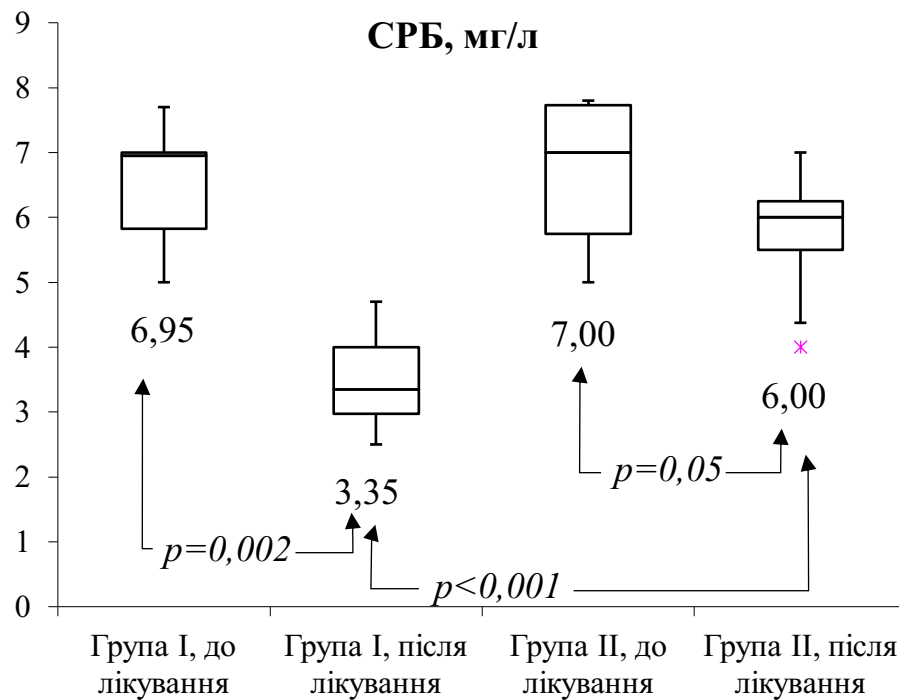


Рисунок 5.14 – Динаміка вмісту СРБ у сироватці крові хворих основної (група I) та контрольної (група II) груп

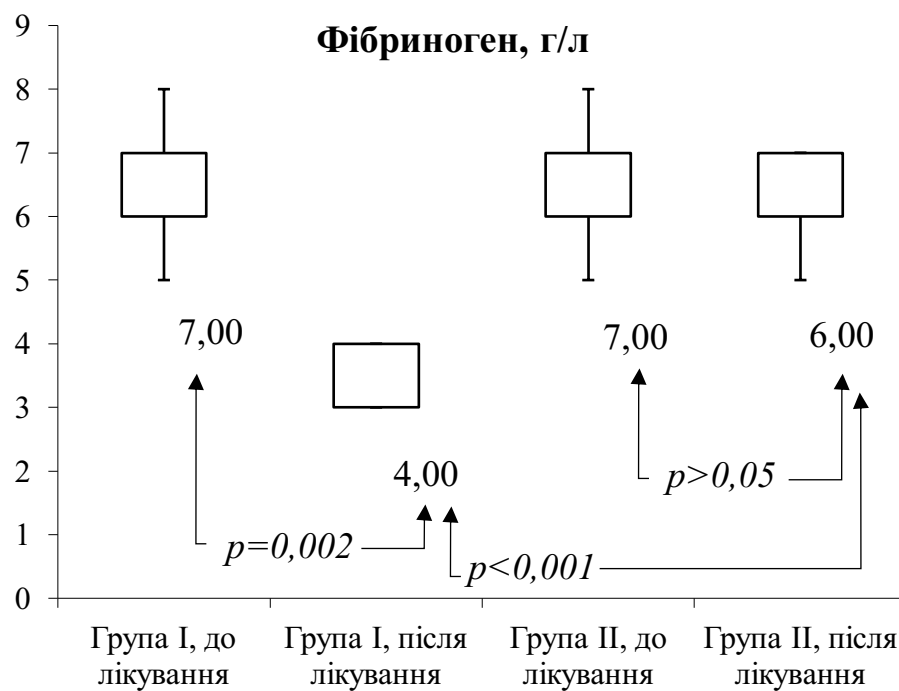


Рисунок 5.15 – Динаміка вмісту фібриногену у плазмі крові хворих основної (група I) та контрольної (група II) груп

При аналізі вираженості оксидативного стресу у динаміці лікування, було встановлено вірогідне зниження рівня МА у плазмі, МА в еритроцитах та ГТ хворих основної групи на 24,82 ( $p<0,001$ ), 18,01 ( $p<0,001$ ) та 8,02% ( $p<0,001$ ) відповідно, в той час як у контрольній групі статистично значущої різниці між даними показниками не відмічалось ( $p>0,05$ ) (табл. 5.5). Окрім цього, після проведеного лікування рівень МА в еритроцитах та ГТ був вірогідно нижчим у пацієнтів основної групи порівняно із контролем на 21,08 ( $p=0,02$ ) та 14,04% ( $p=0,04$ ) відповідно. Рівень ВГ через 3 місяці лікування вірогідно підвищився у пацієнтів I групи ( $p=0,015$ ), в той час як у II групі він залишався незмінним ( $p>0,05$ ) (табл.5.3).

Таблиця 5.3 – Динаміка деяких показників оксидантно-протиоксидантного гомеостазу у хворих основної та контрольної групи

| Показники                     | Основна група<br>(група I), n=12 |   | Контрольна група<br>(група II), n=11 |  |
|-------------------------------|----------------------------------|---|--------------------------------------|--|
|                               | До лікування                     | Після лікування                                       | До лікування                         | Після лікування                        |
| МА в плазмі,<br>мкмоль/л      | 6,97<br>[5,28;<br>7,69]          | 5,24<br>[3,86;<br>7,14]<br>$p<0,001$<br>$p_I>0,05$    | 5,76<br>[4,32;<br>6,73]              | 6,05<br>[4,36;<br>6,98]<br>$p>0,05$    |
| МА в еритроцитах,<br>мкмоль/л | 15,38<br>[13,46;<br>16,34]       | 12,61<br>[11,24;<br>14,33]<br>$p<0,001$<br>$p_I=0,02$ | 14,42<br>[12,49;<br>21,15]           | 15,98<br>[12,46;<br>22,00]<br>$p>0,05$ |



Продовження таблиці 5.3

| Показники   | Основна група<br>(група I), n=12 |   | Контрольна група<br>(група II), n=11 |   |
|---|----------------------------------|---|--------------------------------------|---|
|   | До лікування                     | Після<br>лікування  | До лікування                         | Після<br>лікування                                |
| ВГ, мкмоль/мл   | 0,78<br>[0,62; 0,84]             | 0,79<br>[0,71; 0,92]<br><i>p=0,015</i><br><i>p<sub>I</sub>&gt;0,05</i>            | 0,68<br>[0,60;<br>0,80]              | 0,52<br>[0,48; 0,59]<br><i>p&gt;0,05</i>          |
| ГП, нмоль ГВ<br>на 1 г<br>гемоглобіну<br>(Hb) за 1 хв | 177,62<br>[172,22;<br>189,00]    | 179,00<br>[171,48;<br>188,43]<br><i>p&gt;0,05</i><br><i>p<sub>I</sub>&gt;0,05</i> | 176,43<br>[166,82;<br>181,65]        | 175,39<br>[165,60;<br>179,11]<br><i>p&gt;0,05</i> |
| ГТ, нмоль ГТ<br>на 1 г Hb за 1<br>хв                  | 135,25<br>[126,80;<br>156,80]    | 124,40<br>[110,76;<br>143,74]<br><i>p&lt;0,001</i><br><i>p<sub>I</sub>=0,04</i>   | 144,72<br>[131,44;<br>166,13]        | 144,72<br>[131,65;<br>166,56]<br><i>p&gt;0,05</i> |

### Резюме.

Додаткове призначення у комплексній терапії ердостеїну, еритроміцину та пульмональної реабілітації у пацієнтів із коморбідним перебігом АХП та ожиріння, що отримують базисну терапію у вигляді потрійної комбінації  $\beta$  2 – агоністів тривалої дії із ІКС та пролонгованими М-холінолітиками, сприяє більш вираженому зменшенню скарг на задишку, кашель та продукцію мокротиння, вірогідному зниженню рівня лейкоцитів, нейтрофілів та еозинофілів периферійної крові та мокротиння, зменшенню ступеня бронхіальної обструкції,

зростанню толерантності до фізичних навантажень, покращенню якості життя, зменшенню ІМТ, % вмісту жиру та рівня вісцерального жиру, за одночасного зростання м'язової маси, а також зменшенню вираженості системного запалення та оксидативного стресу.

Матеріали розділу висвітлені у наукових працях: [126, 173, 175, 177].

## РОЗДІЛ 6

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

ХОЗЛ та БА є найбільш розповсюдженими захворюваннями органів дихання, які уражають понад 600 млн людей у світі [166].

Останнім часом все більше уваги приділяється персоніфікованій терапії ХОЗЛ та БА, яка базується на виділенні фенотипів захворювань, як-от ХОЗЛ з переважанням емфіземи або обструктивного бронхіоліту, ХОЗЛ з частими загостреннями або без частих загострень, ХОЗЛ у некурців, ХОЗЛ з перевагою еозинофільного запалення [199], алергічна чи неалергічна БА, БА з пізнім початком, з персистою обструкцією дихальних шляхів, БА у хворих із ожирінням [109] тощо. Враховуючи гетерогенність клінічних проявів, окрім БА у осіб, що палять, та ХОЗЛ з перевагою еозинофільного запалення, у рекомендаціях GINA та GOLD з 2014 року було виділено окремий клінічний фенотип – АХП [108, 144]. Варто зауважити, що у більшості попередніх досліджень із залученням пацієнтів з хронічними захворюваннями легень, поєднання БА та ХОЗЛ було критерієм виключення [83, 214, 243], що зумовлює необхідність більш детального вивчення загальних взаємообтяжуючих механізмів ХОЗЛ, БА та пошуку нових можливих діагностичних та терапевтичних заходів при поєднанні цих нозологій.

Одним із завдань нашого дослідження стало вивчення особливостей поєданого перебігу ХОЗЛ, БА та ожиріння. Для цього нами було обстежено 140 осіб з бронхообструктивними захворюваннями та сформовано такі групи: група ІА - хворі на АХП без ожиріння ( $IMT \leq 30$ ) ( $n=17$ ), група ІБ – хворі на АХП з ожирінням ( $IMT \geq 23$ ) ( $n=23$ ), група ІІА – хворі на ХОЗЛ без ожиріння ( $n=32$ ), група ІІБ – хворі на ХОЗЛ з ожирінням ( $n=28$ ), група ІІІА – хворі на БА без ожиріння ( $n=19$ ) та група ІІІБ – хворі на БА з ожирінням ( $n=21$ ). Для порівняння обстежували 30 осіб з ожирінням та 25 практично здорових осіб (контроль).

Раніше особливості клінічного перебігу БА, ХОЗЛ та АХП вивчали у популяційному перехресному дослідженні, у якому опрацьовували бази даних,

сформовані на основі опитувань, проведених Національним центром статистики охорони здоров'я США (англ. The National Health and Nutrition Examination Survey – NHANES) National Center for Health Statistics [148]. Загалом у це дослідження було включено дані 1,609 пацієнтів з БА, 479 хворих на ХОЗЛ, та 299 пацієнтів, які відповідали клінічним критеріям АХП (мали щонайменше по 1 із типових клінічних ознак БА та ХОЗЛ). Враховуючи те, що середній вік пацієнтів з БА був вірогідно меншим ніж у хворих на ХОЗЛ та АХП, було виділено окрему підгрупу хворих на БА (n=299), стандартизовану за віком з іншими досліджуваними групами. Згідно з отриманими результатами, загальний стан здоров'я хворих на АХП був вірогідно гіршим ніж у групах ХОЗЛ та БА, про що зокрема свідчила більша кількість днів, що супроводжувались поганим фізичним здоров'ям протягом останніх 30 днів, більша кількість днів бездіяльності через погане фізичне/психічне здоров'я впродовж останніх 30 днів, а також нижча продуктивність та більша частота госпіталізацій з приводу основного захворювання впродовж минулого року. Респіраторні симптоми, такі як свистячі хрипи, кашель і виділення мокротиння спостерігалися значно частіше в групі АХП, ніж в інших групах, за винятком сухого кашлю вночі, який, хоча й виникав частіше у групі АХП, проте його частота вірогідно не відрізнялася від такої у підгрупі БА. Кількість сигарет, яку пацієнти викурювали за день та індекс пачко-років у групі АХП були вірогідно вищими ніж у групі БА, проте не відрізнялися від такої у хворих на ХОЗЛ. Окрім цього, у дослідженнях L Ekerljung et al. [85], P. G. Woodruff et al. [249], M. Miravittles et al. [167], A.M. Menezes et al. [162], для хворих на АХП також характерними були більш виражені респіраторні симптоми, такі як сухий чи продуктивний кашель, свистяче дихання, задишка ( $\geq 2$  бали а шкалою mMRC) та відчуття скутості грудної клітки, гірше фізичне здоров'я, якість життя та гірший контроль захворювання [162], порівняно із хворими на БА та ХОЗЛ.

Незважаючи на це, дані кількох інших досліджень, які також свідчать про вищу частоту загострень та більш виражені респіраторні симптоми у хворих на

АХП порівняно із групою ХОЗЛ, демонструють нижчий рівень смертності у цій популяції порівняно із хворими на ХОЗЛ [71].

Згідно з даними С. В. Vaarnes et al. [37], U. Peters et al. [196], та J. A. Krishnan et al. [139], частою коморбідною патологією при БА, ХОЗЛ та АХП є ожиріння, яке супроводжується субклінічним системним запаленням та призводить до підвищення рівня прозапальних адипокінів, хемокінів та гострофазових білків, підтримує таким чином запальні процеси при багатьох хронічних станах. Враховуючи можливу резистентність до терапії ІКС при ожирінні, проблема лікування АХП із супутнім ожирінням залишається особливо актуальною.

Отримані нами результати клінічного обстеження свідчать, що скарги на задишку та продукцію мокротиння більше турбували хворих на АХП з ожирінням ніж хворих на АХП без ожиріння та хворих на БА і ХОЗЛ з ожирінням. Скарги на кашель також були більш вираженими у хворих на АХП з ожирінням ніж у хворих на АХП без ожиріння та хворих на БА з ожирінням, проте вірогідно не відрізнялися від таких у хворих на ХОЗЛ за супутнього ожиріння. Скарги на загальну слабкість та підвищену температуру більше турбували хворих на АХП, та були частішими за супутнього ожиріння. Окрім цього, майже половина хворих на АХП із ожирінням скаржились на порушення сну/безсоння.

Було встановлено, що за поєднаного перебігу АХП з ожирінням характерним є зниження контролю над захворюванням, про що свідчить вища кількість балів за АСQ-5 порівняно з хворими на АХП без ожиріння та з хворими на БА з ожирінням, та якості життя пацієнтів за САТ-тестом, порівняно з хворими на АХП без ожиріння та хворими на ХОЗЛ з ожирінням.

Окрім цього, для хворих на АХП із супутнім ожирінням характерними були нижчі показники якості життя, оцінені за допомогою респіраторного опитувальника шпиталю святого Георгія (SGRQ), порівняно із хворими на АХП без ожиріння та учасниками інших груп за супутнього ожиріння, про що свідчила більша кількість балів за шкалами «активність», «вплив хвороби» та «загальна оцінка». Кількість балів за шкалою «симптоми» була також вірогідно вищою у

хворих на ІБ групи порівняно з групами ІА та ІБ, проте вірогідно не відрізнялася від такої у групі ІІБ.

За даними багатьох досліджень, для пацієнтів з АХП характерними є нижчі показники ФЗД ніж у групах БА та ХОЗЛ [67, 68, 77, 85, 141, 148, 162, 167]. Водночас, De Marco et al. показали зниження ОФВ<sub>1</sub> при ХОЗЛ (-7,64 мл/рік) та покращення показників ФЗД при АХП (+1,62 мл/рік), що, можливо, зумовлено наявністю астматичного компоненту з ефективністю застосування ІКС [76].

У дослідженні Кауррі et al. функція легень при АХП також була кращою ніж при ХОЗЛ (постбронходиляційний ОФВ<sub>1</sub> становив 64,7% при АХП та 61,4% при ХОЗЛ) [131], а N.V. Tho et al. виявили меншу частоту загострень, менш виражені симптоми та можливість зворотності обструкції у хворих з АХП при порівнянні із групою ХОЗЛ. Варто зазначити, що у даному дослідженні обструкція ДШ, що оцінювалась при першому візиті пацієнта, була більш вираженою саме при АХП, проте, в подальшому в цій групі спостерігалось покращення показників спірограми, тоді як при ХОЗЛ обструкція була постійною та погіршувалась з часом [232].

Також існують дослідження, які показують відсутність різниці у вираженості клінічних проявів, рівні обструкції ДШ, якості життя, частоті загострень та госпіталізацій у групах АХП та ХОЗЛ [57].

При аналізі ФЗД нами було встановлено, що для хворих на АХП та ожиріння притаманні нижчі показники спірометрії (ОФВ<sub>1</sub> - на 13,8 та 27,4%, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ - на 15,1 та 24,8%, МОШ<sub>25-75</sub> - на 9,9 та 17,9% і повільної ЖЄЛ - на 6,2 та 19,6%), порівняно із хворими на АХП без ожиріння та хворими на БА з ожирінням відповідно.

Відомою є протективна роль ожиріння І-го ступеня та надлишкової маси тіла у хворих на ХОЗЛ, що продемонстровано у низці наукових робіт [27, 142, 248, 253]. Було доведено, що вищі показники ІМТ у хворих на ХОЗЛ супроводжуються кращими показниками ФЗД [221], що може бути наслідком кращого розвитку м'язової маси, та, відповідно, кращої функціональної здатності легень у цих хворих [27].

Що стосується хворих на БА, то відомо, що у цій групі ожиріння асоціюється зі зниженням ЖЄЛ, ФЖЄЛ та ПОШвид, що зокрема було продемонстровано у дослідженні N. Mukherjee et al. (2016), в той час як зниження маси тіла сприяє суттєвому зменшенню респіраторних симптомів навіть за відсутності зменшення бронхообструкції та покращення контролю БА [95, 170]. Окрім цього, згідно з результатами нещодавнього популяційного когортного дослідження, зростання ІМТ прискорює зниження показників ОФВ<sub>1</sub> та ФЖЄЛ у хворих на БА з ожирінням та надмірною масою тіла [46].

Нами було встановлено, що для хворих на АХП із ожирінням характерним було зростання відсотка жирової маси та рівня вісцерального жиру, яке не супроводжувалось одночасним вірогідним зростанням м'язової маси, що було характерним для хворих на ХОЗЛ та БА. Це, на нашу думку, може бути однією із причин гірших показників ФЗД у даній групі пацієнтів.

Також варто зауважити, що хоча у дослідженнях M. Miravittles et al. [167] та M. Hardin et al. [122] не було виявлено достовірної різниці результатів тесту з 6-хвилинною ходьбою між групами хворих на АХП та ХОЗЛ, у нашому дослідженні пацієнти з АХП та ожирінням проходили вірогідну меншу відстань ніж хворі на АХП без ожиріння та порівняно із хворими на БА та ХОЗЛ з ожирінням (на 6,7%, 16,2% та 6,7% відповідно).

Відомо, що системне запалення при ожирінні може безпосередньо посилювати рівень еозинофільного запалення ДШ [226], а для осіб з ХОЗЛ із атопією ймовірність розвитку ожиріння вища [88]. У дослідженнях A. R. Vasudevan et al. [242] та M. V. Grotta et al. [116], продемонстровано, що надлишкова маса тіла асоціюється з астматичними симптомами, гіперреактивністю дихальних шляхів та розвитком алергії.

На відміну від БА зі зворотною обструкцією ДШ, АХП асоціюється із більшою масою гладком'язових клітин стінки дихальних шляхів, збільшенням кількості клітин мокротиння, більшою кількістю еозинофілів у периферичній крові та вищими рівнями імуноглобуліну E (IgE) у сироватці крові [166].

У дослідженнях Н.Г. Ortega et al. [189] та I.D. Pavord et al. [193] було встановлено, що частота загострень БА та ХОЗЛ зростає зі збільшенням рівня еозинофілів периферичної крові, що свідчить про їх залучення до основних патологічних процесів при цих захворюваннях. Проте взаємозв'язок рівня еозинофілів та частоти загострень у хворих на ХОЗЛ залишається не до кінця з'ясованим. Зокрема, у дослідженні, проведеному М. Zysman et al. (2017), високий рівень еозинофілів периферичної крові ( $\geq 2\%$ ) не був асоційований зі зростанням частоти загострень ХОЗЛ, ступенем бронхіальної обструкції та не впливав на результати 3-річної виживаності у цих хворих. Окрім цього, більш виражений вплив ХОЗЛ на якість життя хворих спостерігався у групі із низьким рівнем еозинофілів периферичної крові ( $< 2\%$ ), про що свідчила більша кількість балів, отриманих при оцінці результатів опитувальника шпиталю святого Георгія (SGRQ) [260].

Схожі результати були отримані і у великому когортному дослідженні ECLIPSE, згідно з результатами якого, для хворих на ХОЗЛ із високим рівнем еозинофілів крові ( $\geq 2\%$ ) характерними є вищі показники  $ОФВ_1$ , менша кількість симптомів, оцінена за допомогою опитувальника шпиталю святого Георгія (SGRQ), менша кількість балів за САТ-тестом та нижчі показники ІМТ [214].

С. А. Hiles et al. було встановлено, що ймовірність діагностувати ХОЗЛ радше ніж АХП у пацієнтів із рівнем еозинофілів крові  $\geq 0,3 \times 10^9$  /л є меншою (BP) = 0,34, 95% ДІ: 0,21–0,58,  $p < 0,001$ , водночас такий рівень еозинофілів не збільшує шанси діагностувати важку БА радше ніж АХП (BP = 0,64, 95% ДІ: 0,34–1,20,  $p = 0.167$ ) [125].

У дослідженні J.P. Llanos et al. (2018), середня кількість еозинофілів крові суттєво не відрізнялася між групами АХП та БА, але вірогідно перевищувала таку у хворих на АХП порівняно із підгрупою БА, стандартизовану за віком з іншими досліджуваними групами та порівняно з групою ХОЗЛ. Крім того, значно більша частка учасників у групі АХП мала високу кількість еозинофілів крові ( $\geq 400$  клітин/мкл) порівняно з групами БА та ХОЗЛ [148].



У нашому дослідженні у хворих на АХП та БА спостерігається вища абсолютна кількість еозинофілів периферичної крові (у 1,94 та 2,00 рази відповідно) та відсоток еозинофілів мокротиння (у 4,45 та 4,16 рази відповідно) порівняно із хворими на ХОЗЛ. При цьому, рівні еозинофілів були вірогідно нижчими серед хворих на АХП та БА за супутнього ожиріння ніж у хворих відповідних груп із нормальною/надмірною масою тіла.

Відомо, що патогенетичною основою як ХОЗЛ та БА, так і ожиріння, є неухильно прогресуючий хронічний системний запальний процес низької інтенсивності [7, 135], одним із численних наслідків якого є порушення ліпідного обміну та адипокінового профілю [24, 65, 75, 152]. Відомо, що для хворих на ХОЗЛ характерною є комбінована дисліпідемія, яка полягає у підвищенні рівнів ЗХ, ЛПНГ, ЛПДНГ та ТГ [6]. Окрім цього, було виявлено, що у хворих на ХОЗЛ порушення ліпідного обміну та дисбаланс адипокінів виникають у пацієнтів із різним нутритивним статусом, проте є більш вираженими за супутнього ожиріння [27].

Відомі на сьогодні дані щодо особливостей ліпідного обміну при БА все ще залишаються суперечливими. Зокрема, у дослідженні R.V. Fenger et al. було продемонстровано, що високий рівень ТГ та низький рівень ХС-ЛПВЩ у сироватці крові є факторами ризику свистячого дихання у дорослих осіб з БА [89]. Повідомляється також про взаємозв'язок БА та високих рівнів ХС ЛПНЩ серед дітей шкільного віку [66]. Проте, згідно з результатами великого дослідження, у якому оцінювалися дані національно-репрезентативного опитування населення США, рівні ЗХ та ЛПНЩ у крові хворих на БА були навіть нижчими ніж у осіб без БА [90].

У низці досліджень продемонстровано, що у хворих на БА рівень лептину позитивно корелює зі ступенем важкості БА обернено – з вираженістю бронхообструкції [9, 24].

Отримані нами результати свідчать про підвищення рівнів ЗХ, ТГ, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ у хворих на АХП із ожирінням, які були вірогідно вищими від таких у групі хворих на АХП без ожиріння (на 20,7, 40, 40, та 37,5%

відповідно). При цьому, рівень ЗХ та ХС ЛПНЩ у хворих на АХП із ожирінням виявився вірогідно вищим ніж у хворих на БА з ожирінням (на 28,9 та 40% відповідно) та вірогідно перевищував такий у пацієнтів із ожирінням (група контролю) (у 2,2 та 2,3 рази відповідно), в той час як рівень ХС ЛПВЩ у хворих на АХП із ожирінням був вірогідно нижчим ніж у групі хворих на АХП із нормальною/надмірною масою тіла (на 8,2%), та вірогідно не відрізнявся від такого у хворих на БА за супутнього ожиріння. Вірогідних відмінностей між показниками ліпідного профілю між групами АХП з ожирінням та ХОЗЛ з ожирінням виявлено не було.

При оцінці адипокінового профілю було встановлено, що концентрація лептину та резистину в сироватці крові обстежуваних хворих із бронхообструктивними захворюваннями та супутнім ожирінням були вищими, ніж у пацієнтів відповідних груп із нормальним ІМТ та групі ПЗО. Концентрація адипонектину була найнижчою у хворих на АХП із ожирінням та вірогідно відрізнялася від такої у групі хворих на АХП із нормальною/надмірною масою.

Відомо, що розвиток системного запалення при БА та ХОЗЛ супроводжується оксидативним стресом, порушенням метаболізму оксиду азоту (NO), продукцією цитокінів, цитогенетичними розладами та ендотеліальною дисфункцією [227]. Одними з найбільш вивчених біомаркерів системного запального процесу, які часто досліджуються при захворюваннях бронхолегеневої системи є СРБ та фібриноген [144], а одним із основних цитокінів, що керує запальним процесом при цих захворюваннях є ФНП $\alpha$  [25].

У дослідженні М.К. Breyer et al. підвищений у 3,3 рази рівень СРБ спостерігали у групі хворих на ХОЗЛ з ожирінням в порівнянні із ХОЗЛ з нормальним ІМТ [52], а Rutten et al. описали зв'язок абдомінального типу ожиріння із підвищенням рівня плазмового СРБ у хворих з ХОЗЛ [206]. Водночас, у дослідженні Соскауне et al. показано негативну кореляцію рівня фібриногену з ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ та дифузійної здатності легень у пацієнтів без метаболічного синдрому, проте не у пацієнтів із метаболічним синдромом. При цьому рівень фібриногену підвищувався із зростанням важкості обструкції [69].

У нещодавньому дослідженні, проведеному італійськими вченими, було продемонстровано взаємозв'язок гематологічних маркерів, зокрема фібриногену, із Th2-імуною відповіддю, а також запропоновано розглядати підвищений рівень фібриногену як важливий предиктор більшої частоти загострень у пацієнтів з БА, хоча також було наголошено на необхідності подальших досліджень у цьому напрямку [60].

При оцінці показників системного запалення нами було виявлено істотне зростання вмісту ФНПа, фібриногену та СРБ у сироватці крові обстежених хворих всіх груп у порівнянні із ПЗО незалежно від наявності/відсутності ожиріння. При цьому, вміст ФНПа та концентрація фібриногену в крові були найвищими у хворих на АХП із ожирінням, в той час як рівень СРБ між обстежуваними групами вірогідно не відрізнявся.

Як відомо, у хворих на БА та ХОЗЛ спостерігається порушення рівноваги в системі «оксиданти-антиоксиданти» [224, 43], яке відіграє важливу роль у ранньому формуванні ендотеліальної дисфункції [43, 159]. Проте, особливості порушень оксидантно-протиоксидантного гомеостазу та функціонального стану ендотелію у хворих на АХП на тлі супутнього ожиріння у доступній літературі висвітлена недостатньо.

При вивченні маркерів функціонального стану ендотелію, таких як ET-1, вміст sVCAM-1 та стабільних метаболітів монооксиду нітрогену нами було встановлено, що у хворих на АХП із ожирінням спостерігались найбільш виражені ознаки ендотеліальної дисфункції, про що свідчили зростання рівнів ET-1 та sVCAM-1 в 1,9 раза та 1,7 раза відповідно, а також зниження вмісту стабільних метаболітів монооксиду нітрогену на 27,1%. Водночас у цій групі хворих було виявлено порушення оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, про що свідчило підвищення рівня МА в плазмі крові та еритроцитах - в 1,4 раза та 2,2 раза відповідно, рівня АКДНФГ НХ і ОХ - на 23,6% і 41,2% відповідно, а також активностей ГП та ГТ за зниження вмісту ВГ в крові порівняно з групою хворих без ожиріння.

Наступним завданням нашого дослідження була оцінка особливостей перебігу захворювання та відповіді на базисну терапію у хворих на АХП з та без ожиріння, залежно від *C646G* поліморфізму гена ГР.

У дослідженні, проведеному польськими вченими у 2012 році, було продемонстровано відсутність статистично значущих відмінностей частоти *C646G* поліморфізму гена ГР у хворих із різним ступенем тяжкості БА порівняно із контрольною групою (ПЗО). Також у цьому дослідженні було встановлено відсутність кореляції між частотою *C646G* поліморфізму гена ГР та рівнем контролю БА, оціненим за допомогою тесту контролю астми (Asthma Control Test (ACT™)) [190]. Згідно з результатами, отриманими українськими вченими В.В Кмита та співавт., *GG* генотип за *C646G* поліморфізмом гена ГР частіше траплявся у хворих на неконтрольовану БА з ожирінням, що свідчить про ймовірну роль даного генотипу як у виникненні ожиріння, так і в неконтрольованому перебігу БА [136]. Окрім цього, у дослідженні Т. Pietras et al. було встановлено, що *G* алель є фактором, що асоціюється із розвитком БА, в той час як поширеність алелі *C* між хворими на БА та ПЗО вірогідно не відрізняється [197]. На противагу цьому, у невеликому дослідженні, учасниками якого були 40 пацієнтів із важкою БА, встановлено, що *CC* генотип частіше трапляється серед хворих на БА, ніж серед ПЗО, а *GG* генотип переважає серед осіб контрольної групи. Що стосується *GC* генотипу, то його частота між групами БА та ПЗО вірогідно не відрізнялася [168]. На відміну від Т. Pietras et al., авторами цього дослідження було виявлено, що серед хворих на БА переважають носії *C* алелі, а *G* алель частіше трапляється серед ПЗО. Також у дослідженні було продемонстровано, що *CC* генотип та *C* алель частіше трапляються у хворих на БА, чутливих до глюкокортикоїдів, ніж у резистентних осіб. Цей висновок також суперечить висновку Pietras et al., які продемонстрували, що *G* алель пов'язана з чутливістю до глюкокортикостероїдів, і посилює клітинну відповідь на глюкокортикоїди. Такі відмінності на думку авторів пов'язані із етнічними генетичними відмінностями у фенотипах atopічних захворювань.

Вченими з Нідерландів також не було виявлено асоціації між поліморфізмом гена ГР та розвитком БА [244], а у дослідженні К. Schwabe поліморфізм гена ГР не впливав на розвиток і тяжкість перебігу ХОЗЛ [208].

Як відомо, окрім впливу на чутливість до глюкокортикостероїдів, існують дані про взаємозв'язок *C646G* поліморфізму із розвитком ожиріння [197, 240]. У дослідженні, проведеному А. Tremblay et al., під час 12-річного спостереження було продемонстровано, що гетерозиготні носії *G* алелі більш схильні до накопичення жирової тканини порівняно із гомозиготами за обома алелями [235]. Окрім цього, у дослідженні Geelen et al., у якому оцінювали дані двох голландських когортних досліджень (Hoorn і CODAM), виявили, що для гомозиготних носіїв *G* алелі характерною є більша маса тіла та частіший розвиток ожиріння [101]. Водночас, у дослідженні N. Srivastava et al. *C646G* поліморфізм не був асоційований з ожирінням. Також у цьому дослідженні не було виявлено вірогідних відмінностей показників ліпідного обміну та рівня лептину між носіями *G* та *C* алелі, що спостерігалось і у осіб із ожирінням і при нормальній масі тіла [218].

При оцінці розподілу частоти генотипів за *C646G* поліморфним варіантом гена ГР нами не було виявлено вірогідних відмінностей між групами АХП та ПЗО. Проте, серед пацієнтів з АХП та супутнім ожирінням кількість осіб із *GG* генотипом за геном ГР була достовірно більшою ніж у пацієнтів з АХП та нормальною/надмірною масою тіла. При оцінці ризику виникнення ожиріння у хворих на АХП було встановлено, що за *GG* генотипу він був на 11,7% вищим ніж за *CC* генотипу та на 7,20% - ніж за *CG* генотипу, проте різниця була статистично незначущою ( $BP=4,917$ ; 95%ДІ: 0,963-19,008).

Для хворих на АХП із ожирінням, які були носіями *GG* генотипу, характерними були найвищі показники ІМТ, вмісту жиру в організмі, рівня вісцерального жиру і найнижча м'язова маса та відсоток води в організмі. Для цієї когорти пацієнтів також характерними були більш виражена задишка, зниження толерантності до фізичного навантаження, підвищення рівнів ЗХ, ТГ та ХС ЛПНЩ, підвищення концентрації лептину, резистину, ФНПа та СБД ніж

за *CC* та *CG* генотипів. Окрім цього, у осіб із *GG* генотипом спостерігався негативний кореляційний зв'язок у парах відсоток вмісту жиру в організмі –  $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЄЛ}$ , рівень вісцерального жиру –  $\text{ОФВ}_1$  та рівень вісцерального жиру –  $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЄЛ}$ . Також у носіїв цього генотипу було виявлено позитивну кореляцію у групах ФНПа – показник шкали САТ, ФНПа – шкала задишки та ФНПа – індекс BODE. У хворих на АХП з ожирінням, які були носіями *G* алелі, було виявлено позитивну кореляцію у групах рівень лептину в сироватці крові – кількість балів за САТ-тестом, ФНПа – шкала задишки та ФНПа – індекс BODE.

Ген ГР активно вивчався у низці досліджень фармакогеноміки [132, 150, 184]. Моделі *in vitro* та *in vivo* показали, що *G* алель локусу *rs41423247* у гені ГР асоціюється з гіперчутливістю до глюкокортикоїдів [74, 182, 241]. Окрім цього, Т. Pietras et al. було встановлено, що *C646G* поліморфізм гена ГР суттєво асоціюється не лише з розвитком БА, а й зі схильністю до важкого перебігу захворювання та резистентністю до глюкокортикоїдів у польській популяції [197].

На противагу цьому, у іншому дослідженні було встановлено, що у дітей з помірним або важким загостренням БА, які були гомозиготними носіями *G* алелі було досягнуто кращих показників  $\text{ОФВ}_1$  через 4 години після застосування високих доз ІКС ніж у гетерозигот та гомозигот за *C* алеллю [133].

Нами було встановлено, що *GG* генотип гена ГР асоційований з низькою відповіддю при застосуванні комбінованої терапії ІКС та  $\beta_2$ -агоністами тривалої дії (медіана кількості балів за опитувальником АСQ-5 до та після лікування зросла з 0,95 до 1,40; динаміка  $\text{ОФВ}_1$  - медіана склала 48,00 проти 47,50; задишки - 3,00 проти 4,00; індекс BODE зріс наприкінці лікування на 50%), а тому може слугувати прогностичним маркером для оцінки ризику відсутності ефекту від терапії за даною схемою перед її початком у хворих на АХП, особливо за коморбідності АХП та ожиріння.

Враховуючи те, що для хворих на АХП із супутнім ожирінням характерними були більш виражені скарги на задишку, кашель та продукцію мокротиння, загальну слабкість та підвищення температури тіла, часті

загострення, гірший контроль захворювання, нижчі показники якості життя, нижчий рівень еозинофілів периферичної крові та мокротиння, більш виражена обструкція ДШ, зростання відсотка жирової маси та рівня вісцерального жиру, яке не супроводжувалась одночасним вірогідним зростанням м'язової маси, нижча толерантність до фізичних навантажень, більш виражені зміни ліпідного спектра крові та адипокінового профілю, а також більш виражені прояви оксидативного стресу, системного запалення та ендотеліальної дисфункції порівняно із хворими на АХП без ожиріння, завданням наступного розділу дисертації стала оцінка ефективності застосування у комплексній терапії еритроміцину, ердостеїну, та пульмональної реабілітації з метою поліпшення прогнозу та якості життя хворих на АХП із ожирінням.

Зважаючи на те, що у нашій вибірці серед хворих на АХП із ожирінням переважали пацієнти із *GG* генотипом, які демонстрували низьку відповідь при застосуванні комбінованої терапії ІКС та  $\beta_2$ -агоністами тривалої дії, в якості базової терапії цим хворим було призначено потрібну комбінацію  $\beta_2$ -агоністів тривалої дії із ІКС та пролонгованими М-холінолітиками.

Здатність тривалого лікування низькими дозами еритроміцину попереджувати розвиток загострень ХОЗЛ була продемонстрована у трьох рандомізованих контрольованих дослідженнях, у яких застосовувались різні варіанти дозування препарату. У дослідженні японських вчених Suzuki et al. (2001), у яке було включено 109 пацієнтів із ХОЗЛ, еритроміцин призначали у дозі 200-400 мг/добу впродовж 12 міс, в якості первинної та вторинної кінцевих точок оцінювали частота застуди, та частота загострень ХОЗЛ, що потребує госпіталізації впродовж року [227].

У дослідженні британських вчених Seemungal et al. (2008), в яке було також включено 109 пацієнтів із ХОЗЛ, еритроміцин призначали у дозі 250 мг двічі на добу впродовж 12 міс, а первинною кінцевою точкою була частота загострень ХОЗЛ (середньої тяжкості та тяжких), які потребували призначення системних глюкокортикостероїдів, антибактеріальних препаратів чи госпіталізації [209].

У невеликому дослідженні китайських вчених He et al. (2010), у яке було включено 36 пацієнтів із ХОЗЛ, еритроміцин призначали у дозі 125 мг тричі на добу впродовж 6 міс. Авторами цього дослідження було встановлено зниження рівня нейтрофілів мокротиння та частоти загострень ХОЗЛ у групі еритроміцину, що вірогідно відрізнялося від групи плацебо [124].

Також у низці досліджень було продемонстровано ефективність тривалого застосування низьких доз азитроміцину щодо зниження частоти загострень ХОЗЛ [35, 45, 49, 53, 171, 212, 239].

Варто зауважити, що незважаючи на те, що серед досліджень, які оцінювали протективну дію макролідів при ХОЗЛ, результати ефективності при застосуванні еритроміцину та азитроміцину були співставними, в той час серед відомих нам досліджень, у яких вивчалась ефективність макролідів у хворих на БА, в якості досліджуваного препарату обирався азитроміцин. Зокрема, роль тривалої терапії азитроміцином у лікуванні хворих з астмою, які курять, вивчалась у рандомізованому контрольному подвійно сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні. Впродовж 12 тижнів пацієнти отримували азитроміцин по 250 мг щоденно разом з базовою терапією. Короткострокова терапія азитроміцином у даному дослідженні не покращувала функцію легень у пацієнтів з астмою що курять та знаходяться на терапії ІКС. Враховуючи малу тривалість дослідження, вплив на частоту госпіталізацій не вивчався [59]. Комплексний аналіз, проведений на основі трьох досліджень, не виявив значущого покращення ОФВ<sub>1</sub>, ПОШ, при використанні азитроміцину в порівнянні із плацебо-контролем. [54, 59, 106, 129]. Окрім ОФВ<sub>1</sub>, у дослідженні Johnston et al. також не було виявлено значної різниці у інших показниках спірограми (ФЖЄЛ, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ) [129]. При проведенні мета-аналізу не було виявлено значної різниці у загальній кількості клітин, відсотку еозинофілів та нейтрофілів при терапії азитроміцином у порівнянні із плацебо. При оцінці частоти розвитку загострень в даних дослідженнях також не було виявлено різниці між основною та контрольною групою. Проте, враховуючи гетерогенність фенотипів астми, G.G. Brusselle et al. провели оцінку частоти



загострень окремо у групах хворих із еозинофільною та нееозинофільною астмою (рівень еозинофілів крові  $\leq 200$  кл/мл). У даному дослідженні частота важких загострень у групі еозинофільної астми підвищилась, але у групі нееозинофільної астми спостерігалось зниження частоти розвитку важких загострень на фоні терапії азитроміцином [54].

На противагу цьому, у дослідженні AMAZES, проведеному у 2017 році, Gibson et al. виявили значне зниження ризику важких загострень та загострень середньої важкості у групі хворих з еозинофільною астмою (еозинофілія мокроти  $\geq 3\%$  або крові  $\geq 300$  кл/мл) в порівнянні з нееозинофільною (еозинофілія мокроти  $\leq 3\%$  або крові  $\leq 300$  кл/мл). Окрім цього, у групі азитроміцину кількість пацієнтів в яких хоча б раз виникали загострення була також нижчою [106].

Серед побічних ефектів відмічали в основному нудоту, діарею та кардіологічні ускладнення. Проте, у дослідженнях Brusselle, Johnston та у дослідженні AMAZES не було виявлено значної різниці між групами у розвитку побічних ефектів. Також не відмічалось різниці у виході пацієнтів з дослідження у зв'язку з виникненням побічних ефектів між групами азитроміцину та контролю [54, 106, 129].

Нещодавнє дослідження RESTORE (Reducing Exacerbations and Symptoms by Treatment with ORal Erdosteinein COPD) показало ефективність ердостеїну у зниженні частоти та тривалості загострень ХОЗЛ незалежно від важкості загострення та терапії ІКС [73]. На відміну від інших протизапальних препаратів, застосування ердостеїну було однаково ефективним у групах з високим та низьким рівнями еозинофілів крові [58]. Застосування ердостеїну у комплексному лікуванні БА у клінічних дослідженнях не вивчалось. Проте, в експериментальному дослідженні, проведеному на тваринах, 10-денне введення ердостеїну призвело до бронходилатації та стимуляції частоти серцевих скорочень. Ердостеїн не впливав на параметри хімічно індукованого кашльового рефлексу та продемонстрував помірне зниження рівня запальних цитокінів IL-5, IL-13 і підвищення концентрації IL-10, який є потужним регулятором запальних

реакцій і відіграє вирішальну роль у контролі алергічного запалення дихальних шляхів [93].

На даний час існує лише декілька досліджень ефективності легеневої реабілітації у пацієнтів з АХП із ожирінням. Зокрема А. Rodrigues et al. вивчали ефективність високоінтенсивних тренувань у хворих на АХП та ХОЗЛ. При оцінці отриманих результатів було встановлено ефективність легеневої реабілітації у хворих на ХОЗЛ та АХП. При цьому результати покращення показників ФЗД, тесту з 6-хвилинною ходьбою, сили дихальних та скелетних м'язів, оціненої за допомогою мановакуумметра та тесту максимального повторення (англ. 1-repetition maximum test), щоденної активності хворих, оціненої за допомогою шкали London Chest Activity of Daily Living Scale (LCADL), а також якості життя, оціненої за допомогою опитувальника SGRQ у групах АХП та ХОЗЛ були співставними [203].

У ще одному невеликому дослідженні вивчали ефективність 6-тижневої реабілітаційної програми, компонентами якої були фізичне навантження, дихальні вправи, самоконтроль та навчання, у хворих на АХП. Учасниками цього дослідження стали 28 хворих на АХП, які були рандомізовані у групи легеневої реабілітації та контролю у співвідношенні 1:1. Отримані результати продемонстрували покращення толерантності до фізичних навантажень, оціненої за допомогою тесту з 6 хвилинною ходьбою, якості життя, оціненої за допомогою опитувальника SGRQ та зменшення кількості балів за індексом BODE на тлі проведення короткострокової легеневої реабілітації у хворих на АХП. Варто зауважити, що короткострокова легенева реабілітація не впливала на показники ФЗД у хворих на АХП [188].

Для оцінки ефективності призначеного лікування нами було обстежено та включено у дослідження 23 хворих на АХП із ожирінням, які були поділені на 2 групи: група I - основна група (n=12) та група II – контроль (n=11). В якості базисної терапії всі пацієнти отримували лікування потрійною комбінацією  $\beta_2$  – агоністів тривалої дії із ІКС та пролонгованими М-холінолітиками. Пацієнтам основної групи було додатково призначено еритроміцин у дозі 200 мг тричі на

добу, ердостеїн у дозі 300 мг двічі на добу та комплекс реабілітаційних програм, що включав модифікацію раціону та фізичну реабілітацію впродовж 3 міс. Оцінку ефективності призначеної схеми лікування проводили через 3 місяці від її ініціації.

Нами було встановлено, що додаткове призначення ердостеїну, еритроміцину та пульмональної реабілітації у комплексному лікуванні пацієнтів із коморбідним перебігом АХП та ожирінням сприяє істотнішому зменшенню скарг на задишку (на 50%), кашель (на 52,5%) та продукцію мокротиння (на 61,5%), вірогідному зниженню рівня лейкоцитів (на 29,5%), нейтрофілів (медіана склала 69,00 та 56,00 до та після лікування відповідно) та еозинофілів периферійної крові (медіана абсолютної та відносної кількості 0,31 та 3,30 проти 0,26 та 2,80 відповідно до та після лікування) та мокротиння (на 32,6%), зростанню толерантності до фізичних навантажень (на 12%) та м'язової маси (на 6%), зменшенню ступеня бронхіальної обструкції (ОФВ<sub>1</sub> у динаміці лікування зріс на 22,5%), ІМТ (на 10,2%), відсотку вмісту жиру в організмі (на 30%), вираженості системного запалення (зниження рівня СРБ у 2 рази) та оксидативного стресу, а також тяжкості захворювання за одночасного покращення прогнозу захворювання (зменшення кількості балів за індексом BODE з 4,50 до 2,00 до та після лікування відповідно) та якості життя (зменшення кількості балів за САТ-тестом на 33,3%; за шкалою «симптоми» на 21,9%; за шкалою «активність» на 20,9%; менша кількість балів за шкалою «загальна оцінка» на 20,2% у порівнянні із групою контролю).

Отже, *GG* генотип за геном ГР асоційований з низькою відповіддю при застосуванні комбінованої терапії ІКС та  $\beta_2$ -агоністами тривалої дії у лікуванні хворих на АХП із супутнім ожирінням.

Додаткове призначення ердостеїну, еритроміцину та пульмональної реабілітації у комплексному лікуванні пацієнтів із коморбідним перебігом АХП та ожирінням сприяє істотнішому зменшенню скарг на задишку, кашель та продукцію мокротиння, вірогідному зниженню рівня лейкоцитів, нейтрофілів та еозинофілів периферійної крові та мокротиння, зростанню толерантності до

фізичних навантажень та м'язової маси, зменшенню ступеня бронхіальної обструкції, ІМТ, відсотку вмісту жиру в організмі, вираженості системного запалення та оксидативного стресу, а також тяжкості захворювання за одночасного покращення прогнозу захворювання та якості життя.

## ВИСНОВКИ

1. Хворі на астма-ХОЗЛ перехрест з ожирінням частіше скаржаться на задишку (на 24,6-50,0%), кашель (у 1,2-1,5 раза) з продукцією мокротиння (на 16,5-50,5%), загальну слабкість, підвищену температуру тіла, порушення сну або безсоння щодо хворих груп порівняння. За поєданого перебігу АХП з ожирінням характерним є зниження контролю над захворюванням (вища кількість балів за АСQ-5 порівняно з хворими на АХП без ожиріння та з хворими на БА з ожирінням - на 26,7% і 8,6% відповідно) та якості життя пацієнтів за САТ-тестом (вища кількість балів порівняно з хворими на АХП без ожиріння та хворими на ХОЗЛ з ожирінням – на 20% і 10,45% відповідно) і респіраторним опитувальником шпиталю святого Георгія (SGRQ) (більша кількість балів порівняно з хворими з АХП без ожиріння, ХОЗЛ з ожирінням та БА з ожирінням за шкалами «активність» (на 10,3-39,1%), «вплив хвороби» (на 5,7-7,7%) та «загальна оцінка» (на 9,3%, 25,5% та 5,4% відповідно) за зростання частоти загострення захворювання у пацієнтів з АХП незалежно від наявного ожиріння.

2. Для хворих на АХП та ожиріння притаманні нижчі показники спірометрії (ОФВ<sub>1</sub> - на 13,8-27,4%, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ - на 15,1- 24,8%, МОШ<sub>25-75</sub> - на 9,9-17,9% і повільної ЖЄЛ - на 6,2-19,6%), вищий відсоток жирової маси та рівень вісцерального жиру та нижча толерантність до фізичного навантаження (6,7-16,2%) щодо груп порівняння.

3. Для хворих з астма-ХОЗЛ перехрестом та супутнім ожирінням характерними є вищі рівні ЗХ (на 20,7%), ТГ (на 40%), ХС ЛПНЩ (37,5%) та ХС ЛПДНЩ та нижчий рівень ХС ЛПВЩ (на 8,2%), вища концентрація лептину (у 1,6 раза) та резистину (у 1,7 раза) за нижчого вмісту адипонектину (у 1,95 раза) в сироватці крові, а також істотне зростання вмісту ФНПа (на 12,25%) та фібриногену (у 1,3 раза) у сироватці крові за вираженої дисфункції ендотелію (зростання вмісту ET-1 та sVCAM-1 в 1,9 раза та 1,7 раза відповідно, а також зниження вмісту стабільних метаболітів монооксиду нітрогену на 27,1%), порушення оксидантно-протиоксидантного гомеостазу (підвищення рівня МА в

плазмі крові та еритроцитах - в 1,4 раза та 2,2 раза відповідно, рівня АКДНФГ НХ і ОХ - на 23,6% і 41,2% відповідно, а також активностей ГП та ГТ за зниження вмісту ВГ в крові) та вищого рівня СБД (у 1,14 раза) порівняно з групою хворих без ожиріння. У хворих на АХП та БА спостерігається вища абсолютна кількість еозинофілів периферичної крові (у 1,94 та 2,00 рази відповідно) та відсоток еозинофілів мокротиння (у 4,45 та 4,16 рази відповідно) порівняно із хворими на ХОЗЛ.

4. Серед пацієнтів з АХП та супутнім ожирінням кількість осіб із *GG* генотипом за геном ГР є достовірно більшою ніж у пацієнтів з АХП та нормальною/надмірною масою тіла. За наявності *GG* генотипу спостерігалися виражена задишка, зниження толерантності до фізичного навантаження, підвищення рівнів ЗХ, ТГ, ХС ЛПНЩ, концентрації лептину, резистину, ФНПа, СБД, ІМТ, вмісту жиру в організмі, рівня вісцерального жиру, найнижча м'язова маса порівняно із носіями *CC* та *CG* генотипів. Водночас у носіїв *GG* генотипу встановлений негативний кореляційний зв'язок у парах відсоток вмісту жиру в організмі – ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ ( $r=-0,945$ ,  $p=0,045$ ), рівень вісцерального жиру – ОФВ<sub>1</sub> ( $r=-0,665$ ,  $p=0,021$ ) та ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ ( $r=-0,796$   $p=0,003$ ), позитивний кореляційний зв'язок між рівнем лептину в сироватці крові та кількістю балів за САТ-тестом ( $r=0,665$ ;  $p=0,052$ ) та індексом BODE ( $r=-0,677$ ;  $p=0,043$ ), а також негативний кореляційний зв'язок у парі СРБ – тест з 6-ти хвилинною ходьбою ( $r=-0,642$ ;  $p=0,041$ ), ФНПа – показник шкали САТ ( $r=0,780$ ;  $p=0,012$ ), задишки ( $r=0,690$ ;  $p=0,022$ ) та індекс BODE ( $r=0,707$ ;  $p=0,011$ ).

5. Встановлено, що *GG* генотип за геном ГР асоційований з низькою відповіддю при застосуванні комбінованої терапії ІКС та  $\beta_2$ -агоністами тривалої дії у лікуванні хворих на астма-ХОЗЛ перехрест із супутнім ожирінням (медіана кількості балів за опитувальником АСQ-5 до та після лікування зросла з 0,95 до 1,40; динаміка ОФВ<sub>1</sub> – медіана склала 48,00 проти 47,50; задишки – 3,00 проти 4,00; індекс BODE зріс наприкінці лікування на 50%).

6. Додаткове призначення ердостеїну, еритроміцину та пульмональної реабілітації у комплексному лікуванні пацієнтів із коморбідним перебігом АХП

та ожирінням сприяє істотнішому зменшенню скарг на задишку (на 50%), кашель (на 52,5%) та продукцію мокротиння (на 61,5%), вірогідному зниженню рівня лейкоцитів (на 29,5%), нейтрофілів (медіана склала 69,00 та 56,00 до та після лікування відповідно) та еозинофілів периферійної крові (медіана абсолютної та відносної кількості 0,31 та 3,30 проти 0,26 та 2,80 відповідно до та після лікування) та мокротиння (на 32,6%), зростанню толерантності до фізичних навантажень (на 12%) та м'язової маси (на 6%), зменшенню ступеня бронхіальної обструкції (ОФВ<sub>1</sub> у динаміці лікування зріс на 22,5%), ІМТ (на 10,2%), відсотку вмісту жиру в організмі (на 30%), вираженості системного запалення (зниження рівня СРБ у 2 рази) та оксидативного стресу, а також тяжкості захворювання за одночасного покращення прогнозу захворювання (зменшення кількості балів за індексом BODE з 4,50 до 2,00 до та після лікування відповідно) та якості життя (зменшення кількості балів за САТ-тестом на 33,3%; за шкалою «симптоми» – на 21,9%; за шкалою «активність» – на 20,9%; менша кількість балів за шкалою «загальна оцінка» на 20,2% у порівнянні із групою контролю).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Хворим на АХП із супутнім ожирінням рекомендовано використовувати опитувальники ACQ-5, САТ-тест, респіраторний опитувальник шпиталю святого Георгія (SGRQ) для контролю над захворюванням та оцінки якості життя пацієнтів, а також визначати толерантність хворих до фізичного навантаження за тестом із 6-хвилинною ходьбою, показники біоімпедансометрії, ліпідного спектру крові, адипокінового профілю, системного запалення, функції ендотелію, про- та антиоксидантної системи крові.

2. Рекомендовано хворим на АХП з ожирінням перед початком призначення базисної терапії ІКС та  $\beta_2$ -агоністами тривалої дії визначати поліморфізм гену ГР для встановлення ризику низької відповіді на лікування.

3. Хворим на АХП із супутнім ожирінням рекомендовано до базисної терапії додати ердостеїн у дозі 300 мг 2 рази на добу, еритроміцин у дозі 200 мг 3 рази на добу та пульмональну реабілітацію впродовж 3 місяців з метою зменшення вираженості задишки, кашлю та продукції мокротиння, зниження рівня лейкоцитів, нейтрофілів, еозинофілів периферійної крові та мокротиння, зменшення ступеня бронхіальної обструкції, зростання толерантності до фізичних навантажень, покращення якості життя, зменшення ІМТ, % вмісту жиру та рівня вісцерального жиру за одночасного зростання м'язової маси, а також зменшення вираженості системного запалення та оксидативного стресу.



## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження» 165 [Інтернет].[цитовано 04.04.2020 р.]; [Електронний ресурс]. Доступно на: <https://cutt.ly/yeaOReU>.
2. Гуйванюк О, Ступницька Г. Оцінка ефективності лікування хворих на астма/ХОЗЛ перехрест з та без ожиріння з урахуванням поліморфного варіанта С646G гена NR3C1 (rs41423247). Буковинський медичний вісник. 2022 DOI: 10.24061/2413- 0737.XXVI.3.103.2022.6
3. Дисліпідемії: діагностика, профілактика, лікування. Методичні рекомендації Українського товариства з атеросклерозу Асоціації кардіологів України (2017) [Інтернет]. [цитовано 10.11.2020 р.]; [Електронний ресурс]. Доступно на: [https://strazhesko.org.ua/upload/rekomendacii\\_ok.pdf](https://strazhesko.org.ua/upload/rekomendacii_ok.pdf)
4. Дубинина ЕЕ, Пустыгина АВ. Окислительная модификация протеинов, ее роль при патологических состояниях. Український біохімічний журнал. 2008; 80(6): 5-18.
5. Конвенція про захист прав та гідності людини у зв'язку з використанням досягнень біології та медицини [Інтернет]. [цитовано 03.03.2020]; [Електронний ресурс]. Доступно на: <https://cutt.ly/yeaOReU>.
6. Крахмалова ОО, Гетман ОА. Особливості дисліпідемії як фактора кардіоваскулярного ризику у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутньою ішемічною хворобою серця. Здоров'я України. 2017.
7. Лемко ОІ, Вантюх НВ. Ендотеліальна дисфункція у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень: окремі аспекти медикаментозного лікування (огляд літератури). Запорізький медичний журнал. 2021. (23)1:138-145.

8. Майданник ВГ, Далюк НВ, Абабков ВВ. Генетичні аспекти метаболічного синдрому у дітей. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2016. (9)2. УДК 616.4+575.174.015.3-053.2
9. Мельник ОБ. Особливості перебігу та оптимізація лікування бронхіальної астми, поєднаної з ожирінням[дисертація]. Чернівці: БДМУ; 2019.
10. Мещишен ИФ, Петрова ИВ. Окисление и восстановление глутатиона в органах крыс 304 при введении этония. Украинский биохимический журнал. 1983;55(5):571-3.
11. Мещишен ИФ. Влияние этония на гликолиз в печени крыс. Украинский биохимический журнал. 1982;54(4):452-4.
12. Мещишен ИФ. Метод определения активности глутатионтрансферазы в крови. Применение ферментов в медицине. – Симферополь; 1987. 135 с.
13. Мещишен ИФ. Метод визначення окислювальної модифікації білків (сироватки) крові. Буковинський медичний вісник. 1998; 2(1): 156–158
14. Міжнародні етичні рекомендації щодо досліджень, пов'язаних із здоров'ям, за участю людей [Інтернет]. [цитовано 12.04.2020 р.]; [Електронний ресурс]. Доступно на: <https://cioms.ch/wpcontent/uploads/2018/12/Final-CIOMS-EthicalGuidelinesUkrainian.pdf>
15. Наказ МОЗ України № 555 від 27.06.2013 зі змінами № 270 від 16.04.2014 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації. Хронічне обструктивне захворювання легені» [Інтернет]. [цитовано 16.04.2020 р.]; [Електронний ресурс]. Доступно на: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0555282-13#Text>
16. Наказ МОЗ України № 639 від 01.10.2015 р «Про внесення змін до Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань» [Інтернет]. [цитовано 20.04.2020 р.]; [Електронний ресурс]. Доступно на: <https://cutt.ly/zeaPqpa>

17. Наказ МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики [Інтернет]. [цитовано 20.04.2020 р.]; [Електронний ресурс]. Доступно на: <https://cutt.ly/KeaPoJX>
18. Наказ МОЗ України від 05.08.2009 № 574 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги пацієнтам з ендокринними захворюваннями».
19. Настанова «Лікарські засоби. Належна виробнича практика. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020» [Інтернет]. [цитовано 2.03.2020 р.]; [Електронний ресурс]. Доступно на: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0095282-09#n4777>.
20. Нестеровська О.А., Ступницька Г.Я., Федів О.І. Рівень сироваткового протеїну Д у хворих із астма-ХОЗЛ поєднанням. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини», 2021
21. Нестеровська О.А., Ступницька Г.Я., Федів О.І. Клінічна характеристика пацієнтів з поєднаною патологією астма-ХОЗЛ та різним нутритивним статусом. Україна. Здоров'я нації. 2020. DOI 10.24144/2077-6594.2.2020.201482
22. Нестеровська О.А., Ступницька Г.Я., Федів О.І. Особливості поєднання бронхіальної астми та хронічного обструктивного захворювання легень. Буковинський медичний вісник. 2020.3 DOI:10.24061/2413-0737.XXIV.3.95.2020.73
23. Приступа ЛН, Кмита ВВ, Савченко ОВ. Вс11 поліморфізм гена глюкокортикоїдного рецептора: асоціація з антропометричними та метаболічними показниками. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2013 (1)2:121- 130.
24. Радченко ОМ, Слаба ОР Лептин крові та функція зовнішнього дихання у хворих на бронхіальну астму. Львівський клінічний вісник. 2013;1:20–22
25. Рекалова ОМ, Панасюкова ОР, Чернушенко КФ та ін. Зв'язок змін рівня системних факторів запалення та дисфункції судинного ендотелію з

- деякими особливостями перебігу хронічного обструктивного захворювання легень. Астма та алергія. 2010. 3-4:18—21.
26. Савченко ОВ. VCL1 поліморфізм гена глюкокортикостероїдного рецептора у хворих на ревматоїдний артрит. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2015. (3)2:271-276.
27. Ступницька ГЯ. Хронічне обструктивне захворювання легень та ожиріння: молекулярно-генетичні та клінічно-патогенетичні особливості поєданого перебігу, оптимізація діагностики та лікування: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.02. Ужгород, 2016. 46 с.
28. Тиц Н. Энциклопедия клинических лабораторных тестов Под ред. Меншикова ВВ. Москва: Лабинформ, 1997: 960.
29. Толох ОС, Рудницька НД, Чуловська УБ. Гетерогенність бронхіальної астми та вибір терапевтичної тактики. Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія. 2015. 7:3-11.
30. Травина ОВ. Руководство по биохимическим методам исследования М.: Медгиз, 1955: 256.
31. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. «Бронхіальна астма». Наказ МОЗ України від 8.10.2013 р. № 868. – 75 с.
32. Agustí A, Edwards LD, Rennard SI, MacNee W, Tal-Singer R, Miller BE, Vestbo J, Lomas DA, Calverley PM, Wouters E, Crim C, Yates JC, Silverman EK, Coxson HO, Bakke P, Mayer RJ, Celli B; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. PLoS One. 2012;7(5):e37483. doi: 10.1371/journal.pone.0037483.
33. Aiello M, Teorpomi E, Tzani P, Ramponi S, Gioia MR, Marangio E, Chetta A. Maximal exercise in obese patients with COPD: the role of fat free mass. BMC Pulm Med. 2014 May 30;14:96. doi: 10.1186/1471-2466-14-96.

34. Alam R, Good J, Rollins D, Verma M, Chu H, Pham TH, Martin RJ. Airway and serum biochemical correlates of refractory neutrophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Oct;140(4):1004-1014.e13. doi: 10.1016/j.jaci.2016.12.963.
35. Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *The New England Journal of Medicine.* 2011 Aug;365(8):689-698. doi: 10.1056/nejmoa1104623.
36. Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet.* 2008 Sep 20;372(9643):1107-19. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61452-X.
37. Baarnes CB, Andersen ZJ, Tjønneland A, Ulrik CS. Determinants of incident asthma-COPD overlap: a prospective study of 55,110 middle-aged adults. *Clin Epidemiol.* 2018 Sep 24;10:1275-1287. doi: 10.2147/CLEP.S167269.
38. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Pancholi M, Venge P, Lomas DA, Barer MR, Johnston SL, Pavord ID, Brightling CE. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 Jul 1;186(1):48-55. doi: 10.1164/rccm.201108-1553OC.
39. Bafadhel M, Saha S, Siva R, McCormick M, Monteiro W, Rugman P, Dodson P, Pavord ID, Newbold P, Brightling CE. Sputum IL-5 concentration is associated with a sputum eosinophilia and attenuated by corticosteroid therapy in COPD. *Respiration.* 2009;78(3):256-62. doi: 10.1159/000221902.
40. Balsamo R, Lanata L, Egan CG. Mucoactive drugs. *Eur Respir Rev.* 2010 Jun;19(116):127-33. doi: 10.1183/09059180.00003510. Barnes PJ. Against the Dutch hypothesis: asthma and chronic obstructive pulmonary disease are distinct diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Aug 1;174(3):240-3; discussion 243-4. doi: 10.1164/rccm.2604008.
41. Barnes PJ. Asthma-COPD Overlap. *Chest.* 2016 Jan;149(1):7-8. doi: 10.1016/j.chest.2015.08.017.

42. Barnes PJ. Inflammatory endotypes in COPD. *Allergy*. 2019 Jul;74(7):1249-1256. doi: 10.1111/all.13760.
43. Barnes PJ. Oxidative Stress in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Antioxidants*. 2022; 11(5):965. <https://doi.org/10.3390/antiox11050965>
44. Barnes PJ. Oxidative stress-based therapeutics in COPD. *Redox Biol*. 2020 Jun;33:101544. doi: 10.1016/j.redox.2020.101544.
45. Berkhof FF, Doornewaard-ten Hertog NE, Uil SM, Kerstjens HA, van den Berg JW. Azithromycin and cough-specific health status in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic cough: a randomised controlled trial. *Respir Res*. 2013 Nov 14;14(1):125. doi: 10.1186/1465-9921-14-125.
46. Bermúdez Barón N, Kankaanranta H, Hedman L, Andersson M, Stridsman C, Lindberg A, Rönmark E, Backman H. Body mass index increase: a risk factor for forced expiratory volume in 1 s decline for overweight and obese adults with asthma. *ERJ Open Res*. 2022 Oct 24;8(4):00110-2022. doi: 10.1183/23120541.00110-2022.
47. Bernhardt V, Babb TG. Exertional dyspnoea in obesity. *Eur Respir Rev*. 2016 Dec;25(142):487-495. doi: 10.1183/16000617.0081-2016.
48. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Apr 1;175(7):661-6. doi: 10.1164/rccm.200611-1717OC.
49. Blasi F, Bonardi D, Aliberti S, Tarsia P, Confalonieri M, Amir O, Carone M, Di Marco F, Centanni S, Guffanti E. Long-term azithromycin use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and tracheostomy. *Pulm Pharmacol Ther*. 2010 Jun;23(3):200-7. doi: 10.1016/j.pupt.2009.12.002.
50. Boulet LP, Boulay MÈ, Dérival JL, Milot J, Lepage J, Bilodeau L, Maltais F. Asthma-COPD Overlap Phenotypes and Smoking: Comparative features of asthma in smoking or non-smoking patients with an incomplete reversibility of airway obstruction. *COPD*. 2018 Apr;15(2):130-138. doi: 10.1080/15412555.2017.1395834.

51. Bray PJ, Cotton RG. Variations of the human glucocorticoid receptor gene (NR3C1): pathological and in vitro mutations and polymorphisms. *Hum Mutat.* 2003 Jun;21(6):557-68. doi: 10.1002/humu.10213.
52. Breyer MK, Spruit MA, Celis AP, Rutten EP, Janssen PP, Wouters EF; CIRO Network. Highly elevated C-reactive protein levels in obese patients with COPD: a fat chance? *Clin Nutr.* 2009 Dec;28(6):642-7. doi: 10.1016/j.clnu.2009.05.005.
53. Brill SE, Law M, El-Emir E, Allinson JP, James P, Maddox V, Donaldson GC, McHugh TD, Cookson WO, Moffatt MF, Nazareth I, Hurst JR, Calverley PM, Sweeting MJ, Wedzicha JA. Effects of different antibiotic classes on airway bacteria in stable COPD using culture and molecular techniques: a randomised controlled trial. *Thorax.* 2015 Oct;70(10):930-8. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207194.
54. Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, Deman R, Slabbynck H, Ringoet V, Verleden G, Demedts IK, Verhamme K, Delporte A, Demeyere B, Claeys G, Boelens J, Padalko E, Verschakelen J, Van Maele G, Deschepper E, Joos GF. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax.* 2013 Apr;68(4):322-9. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-202698.
55. Bruton A, Lee A, Yardley L, Raftery J, Arden-Close E, Kirby S, Zhu S, Thiruvothiyur M, Webley F, Taylor L, Gibson D, Yao G, Stafford-Watson M, Versnel J, Moore M, George S, Little P, Djukanovic R, Price D, Pavord ID, Holgate ST, Thomas M. Physiotherapy breathing retraining for asthma: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2018 Jan;6(1):19-28. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30474-5.
56. Bujarski S, Parulekar AD, Sharafkhaneh A, Hanania NA. The asthma COPD overlap syndrome (ACOS). *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015 Mar;15(3):509. doi: 10.1007/s11882-014-0509-6.
57. Caillaud D, Chanez P, Escamilla R, Burgel PR, Court-Fortune I, Nesme-Meyer P, Deslee G, Perez T, Paillasseur JL, Pinet C, Jebrak G, Roche N; Initiatives

- BPCO scientific committee and investigators. Asthma-COPD overlap syndrome (ACOS) vs 'pure' COPD: a distinct phenotype? *Allergy*. 2017 Jan;72(1):137-145. doi: 10.1111/all.13004.
58. Calverley PM, Page C, Dal Negro RW, Fontana G, Cazzola M, Cicero AF, Pozzi E, Wedzicha JA. Effect of Erdosteine on COPD Exacerbations in COPD Patients with Moderate Airflow Limitation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019 Dec 2;14:2733-2744. doi: 10.2147/COPD.S221852.
59. Cameron EJ, Chaudhuri R, Mair F, McSharry C, Greenlaw N, Weir CJ, Jolly L, Donnelly I, Gallacher K, Morrison D, Spears M, Evans TJ, Anderson K, Thomson NC. Randomised controlled trial of azithromycin in smokers with asthma. *Eur Respir J*. 2013 Nov;42(5):1412-5. doi: 10.1183/09031936.00093913.
60. Carriero V, Bertolini F, Sprio AE, Bullone M, Ciprandi G, Ricciardolo FLM. High levels of plasma fibrinogen could predict frequent asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Jul-Aug;8(7):2392-2395.e7. doi: 10.1016/j.jaip.2020.02.034.
61. Cazzola M, Calzetta L, Page C, Rogliani P, Matera MG. Impact of erdosteine on chronic bronchitis and COPD: A meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2018 Feb;48:185-194. doi: 10.1016/j.pupt.2017.11.009.
62. Cazzola M, Rogliani P, Calzetta L, Matera MG. Triple therapy *versus* single and dual long-acting bronchodilator therapy in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2018 Dec 13;52(6):1801586. doi: 10.1183/13993003.01586-2018.
63. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, Pinto Plata V, Cabral HJ. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004 Mar 4;350(10):1005-12. doi: 10.1056/NEJMoa021322.
64. Celli BR, Locantore N, Yates J, Tal-Singer R, Miller BE, Bakke P, Calverley P, Coxson H, Crim C, Edwards LD, Lomas DA, Duvoix A, MacNee W, Rennard S, Silverman E, Vestbo J, Wouters E, Agustí A; ECLIPSE Investigators.



- Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 May 15;185(10):1065-72. doi: 10.1164/rccm.201110-1792OC.
- 65.Chan KH, Yeung SC, Yao TJ, Ip MS, Cheung AH, Chan-Yeung MM, Mak JC; COPD Study Group of the Hong Kong Thoracic Society. Elevated plasma adiponectin levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010 Sep;14(9):1193-200.
- 66.Chen YC, Tung KY, Tsai CH, Su MW, Wang PC, Chen CH, Lee YL. Lipid profiles in children with and without asthma: interaction of asthma and obesity on hyperlipidemia. *Diabetes Metab Syndr.* 2013 Jan-Mar;7(1):20-5. doi: 10.1016/j.dsx.2013.02.026.
- 67.Chung JW, Kong KA, Lee JH, Lee SJ, Ryu YJ, Chang JH. Characteristics and self-rated health of overlap syndrome. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014 Jul 21;9:795-804. doi: 10.2147/COPD.S61093.
- 68.Chung WS, Lin CL, Kao CH. Comparison of acute respiratory events between asthma-COPD overlap syndrome and COPD patients: a population-based cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2015 May;94(17):e755. doi: 10.1097/MD.0000000000000755.
- 69.Cockayne DA, Cheng DT, Waschki B, Sridhar S, Ravindran P, et al. (2012) Systemic Biomarkers of Neutrophilic Inflammation, Tissue Injury and Repair in COPD Patients with Differing Levels of Disease Severity. *PLOS ONE* 7(6): e38629. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038629>
- 70.Cosío BG, Dacal D, Pérez de Llano L. Asthma-COPD overlap: identification and optimal treatment. *Ther Adv Respir Dis.* 2018 Jan-Dec;12:1753466618805662. doi: 10.1177/1753466618805662.
- 71.Cosio BG, Soriano JB, López-Campos JL, Calle-Rubio M, Soler-Cataluna JJ, de-Torres JP, Marín JM, Martínez-Gonzalez C, de Lucas P, Mir I, Peces-Barba G, Feu-Collado N, Solanes I, Alfageme I, Casanova C; CHAIN Study. Defining the Asthma-COPD Overlap Syndrome in a COPD Cohort. *Chest.* 2016 Jan;149(1):45-52. doi: 10.1378/chest.15-1055.

72. Cuzzoni E, De Iudicibus S, Bartoli F, Ventura A, Decorti G. Association between BclII polymorphism in the NR3C1 gene and in vitro individual variations in lymphocyte responses to methylprednisolone. *Br J Clin Pharmacol*. 2012 Apr;73(4):651-5. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.04130.x.
73. Dal Negro RW, Wedzicha JA, Iversen M, Fontana G, Page C, Cicero AF, Pozzi E, Calverley PMA; RESTORE group; RESTORE study. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *Eur Respir J*. 2017 Oct 12;50(4):1700711. doi: 10.1183/13993003.00711-2017.
74. De Iudicibus S, Franca R, Martelossi S, Ventura A, Decorti G. Molecular mechanism of glucocorticoid resistance in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2011 Mar 7;17(9):1095-108. doi: 10.3748/wjg.v17.i9.1095.
75. De Luis DA, Aller R, Izaola O, Primo D, Romero E. Association of the rs9939609 gene variant in FTO with insulin resistance, cardiovascular risk factor and serum adipokine levels in obese patients. *Nutr Hosp*. 2016; 33(5): 573. doi: 10.20960/nh.573 .
76. de Marco R, Marcon A, Rossi A, Antó JM, Cerveri I, Gislason T, Heinrich J, Janson C, Jarvis D, Kuenzli N, Leynaert B, Probst-Hensch N, Svanes C, Wjst M, Burney P. Asthma, COPD and overlap syndrome: a longitudinal study in young European adults. *Eur Respir J*. 2015 Sep;46(3):671-9. doi: 10.1183/09031936.00008615.
77. de Marco R, Pesce G, Marcon A, Accordini S, Antonicelli L, Bugiani M, Casali L, Ferrari M, Nicolini G, Panico MG, Pirina P, Zanolin ME, Cerveri I, Verlato G. The coexistence of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): prevalence and risk factors in young, middle-aged and elderly people from the general population. *PLoS One*. 2013 May 10;8(5):e62985. doi: 10.1371/journal.pone.0062985.
78. Dixon AE, Holguin F, Sood A, Salome CM, Pratley RE, Beuther DA, Celedón JC, Shore SA; American Thoracic Society Ad Hoc Subcommittee on Obesity and Lung Disease. An official American Thoracic Society Workshop report:

- obesity and asthma. *Proc Am Thorac Soc.* 2010 Sep;7(5):325-35. doi: 10.1513/pats.200903-013ST.
79. Dixon AE, Peters U. The effect of obesity on lung function. *Expert Rev Respir Med.* 2018 Sep;12(9):755-767. doi: 10.1080/17476348.2018.1506331.
80. Donaldson GC, Law M, Kowlessar B, Singh R, Brill SE, Allinson JP, Wedzicha JA. Impact of Prolonged Exacerbation Recovery in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 Oct 15;192(8):943-50. doi: 10.1164/rccm.201412-2269OC.
81. Droszcz W. *Astma.* Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2007.
82. Duvoix A, Dickens J, Haq I, Mannino D, Miller B, Tal-Singer R, Lomas DA. Blood fibrinogen as a biomarker of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2013 Jul;68(7):670-6. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-201871.
83. Eagan TM, Ueland T, Wagner PD, Hardie JA, Mollnes TE, Damås JK, Aukrust P, Bakke PS. Systemic inflammatory markers in COPD: results from the Bergen COPD Cohort Study. *Eur Respir J.* 2010 Mar;35(3):540-8. doi: 10.1183/09031936.00088209.
84. Eichenberger PA, Diener SN, Kofmehl R, Spengler CM. Effects of exercise training on airway hyperreactivity in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med.* 2013 Nov;43(11):1157-70. doi: 10.1007/s40279-013-0077-2.
85. Ekerljung L, Mincheva R, Hagstad S, Bjerg A, Telg G, Stratelis G, Lötvall J. Prevalence, clinical characteristics and morbidity of the Asthma-COPD overlap in a general population sample. *J Asthma.* 2018 May;55(5):461-469. doi: 10.1080/02770903.2017.1339799.
86. Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Arch Med Sci.* 2017 Jun;13(4):851-863. doi: 10.5114/aoms.2016.58928.
87. Eltboli O, Brightling CE. Eosinophils as diagnostic tools in chronic lung disease. *Expert Rev Respir Med.* 2013 Feb;7(1):33-42. doi: 10.1586/ers.12.81.

88. Fattahi F, ten Hacken NH, Löfdahl CG, Hylkema MN, Timens W, Postma DS, Vonk JM. Atopy is a risk factor for respiratory symptoms in COPD patients: results from the EUROSCOP study. *Respir Res.* 2013 Jan 28;14(1):10. doi: 10.1186/1465-9921-14-10.
89. Fenger RV, Gonzalez-Quintela A, Linneberg A, Husemoen LL, Thuesen BH, Aadahl M, Vidal C, Skaaby T, Sainz JC, Calvo E. The relationship of serum triglycerides, serum HDL, and obesity to the risk of wheezing in 85,555 adults. *Respir Med.* 2013 Jun;107(6):816-24. doi: 10.1016/j.rmed.2013.02.001.
90. Fessler MB, Massing MW, Spruell B, Jaramillo R, Draper DW, Madenspacher JH, Arbes SJ, Calatroni A, Zeldin DC. Novel relationship of serum cholesterol with asthma and wheeze in the United States. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Nov;124(5):967-74.e1-15. doi: 10.1016/j.jaci.2009.08.005.
91. Fleury I, Beaulieu P, Primeau M, Labuda D, Sinnett D, Krajinovic M. Characterization of the BclI polymorphism in the glucocorticoid receptor gene. *Clin Chem.* 2003 Sep;49(9):1528-31. doi: 10.1373/49.9.1528.
92. Forno E, Lescher R, Strunk R, Weiss S, Fuhlbrigge A, Celedón JC; Childhood Asthma Management Program Research Group. Decreased response to inhaled steroids in overweight and obese asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Mar;127(3):741-9. doi: 10.1016/j.jaci.2010.12.010.
93. Fraňová S, Kazimierová I, Pappová L, Molitorisová M, Jošková M, Šutovská M. The effect of erdosteine on airway defence mechanisms and inflammatory cytokines in the settings of allergic inflammation. *Pulm Pharmacol Ther.* 2019 Feb;54:60-67. doi: 10.1016/j.pupt.2018.11.006.
94. Freiler JF. The Asthma-COPD Overlap Syndrome. *Fed Pract.* 2015 Sep;32(Suppl 10):19S-23S.
95. Freitas PD, Ferreira PG, Silva AG, Stelmach R, Carvalho-Pinto RM, Fernandes FL, Mancini MC, Sato MN, Martins MA, Carvalho CR. The Role of Exercise in a Weight-Loss Program on Clinical Control in Obese Adults with Asthma. A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Jan 1;195(1):32-42. doi: 10.1164/rccm.201603-0446OC.

96. Frey U, Latzin P, Usemann J, Maccora J, Zumsteg U, Kriemler S. Asthma and obesity in children: current evidence and potential systems biology approaches. *Allergy*. 2015 Jan;70(1):26-40. doi: 10.1111/all.12525.
97. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972 Jun;18(6):499-502.
98. Funakoshi Y, Omori H, Mihara S, Marubayashi T, Katoh T. Association between airflow obstruction and the metabolic syndrome or its components in Japanese men. *Intern Med*. 2010;49(19):2093-9. doi: 10.2169/internalmedicine.49.3882. Epub 2010 Oct 1.
99. Galesanu RG, Bernard S, Marquis K, Lacasse Y, Poirier P, Bourbeau J, Maltais F. Obesity in chronic obstructive pulmonary disease: is fatter really better? *Can Respir J*. 2014 Sep-Oct;21(5):297-301. doi: 10.1155/2014/181074.
100. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med*. 2017 Sep;5(9):691-706. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X. Epub 2017 Aug 16. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2017 Oct;5(10):e30.
101. Geelen CC, van Greevenbroek MM, van Rossum EF, Schaper NC, Nijpels G, 't Hart LM, Schalkwijk CG, Ferreira I, van der Kallen CJ, Sauerwein HP, Dekker JM, Stehouwer CD, Havekes B. BclII glucocorticoid receptor polymorphism is associated with greater body fatness: the Hoorn and CODAM studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Mar;98(3):E595-9. doi: 10.1210/jc.2012-3442.
102. Gelb AF, Yamamoto A, Verbeken EK, Nadel JA. Unraveling the Pathophysiology of the Asthma-COPD Overlap Syndrome: Unsuspected Mild Centrilobular Emphysema Is Responsible for Loss of Lung Elastic Recoil in Never Smokers With Asthma With Persistent Expiratory Airflow Limitation. *Chest*. 2015 Aug;148(2):313-320. doi: 10.1378/chest.14-2483.

103. Gelb AF, Yamamoto A, Verbeken EK, Schein MJ, Moridzadeh R, Tran D, Fraser C, Barbers R, Elatre W, Koss MN, Glassy EF, Nadel JA. Further Studies of Unsuspected Emphysema in Nonsmoking Patients With Asthma With Persistent Expiratory Airflow Obstruction. *Chest*. 2018 Mar;153(3):618-629. doi: 10.1016/j.chest.2017.11.016.
104. George L, Brightling CE. Eosinophilic airway inflammation: role in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Chronic Dis*. 2016 Jan;7(1):34-51. doi: 10.1177/2040622315609251.
105. Gershon AS, Campitelli MA, Croxford R, Stanbrook MB, To T, Upshur R, Stephenson AL, Stukel TA. Combination long-acting  $\beta$ -agonists and inhaled corticosteroids compared with long-acting  $\beta$ -agonists alone in older adults with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*. 2014 Sep 17;312(11):1114-21. doi: 10.1001/jama.2014.11432.
106. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL, Jenkins C, Peters MJ, Marks GB, Baraket M, Powell H, Taylor SL, Leong LEX, Rogers GB, Simpson JL. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017 Aug 12;390(10095):659-668. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31281-3.
107. : Global Strategy For Asthma Management And Prevention. Updated 2019. Электронный режим доступа <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>. GINA online appendix, updated 2018. [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/03/WMS-FINALGINA-2018-Appendix\\_v1.3.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/03/WMS-FINALGINA-2018-Appendix_v1.3.pdf).
108. Global Initiative for Asthma and Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Diagnosis and initial treatment of asthma, COPD, and asthma-COPD overlap. Available at; <https://ginasthma.org/gina-reports>.
109. Global Initiative for Asthma. Global strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. Available from: <https://ginasthma.org/>.

110. Global Initiative for Asthma/Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Diagnosis of Diseases of Chronic Airflow Limitation: Asthma COPD and Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS) Global Initiative for Asthma Website. [Accessed August 10, 2015]. <http://www.ginasthma.org/documents/14>.
111. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2021 [Internet] [cited 2021 Sep 3]. Available from: [https://goldcopd.org/wpcontent/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20\\_WMV.pdf](https://goldcopd.org/wpcontent/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf).
112. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2023 report. Available from <https://goldcopd.org/>.
113. Green BJ, Wiriyaichaiorn S, Grainge C, Rogers GB, Kehagia V, Lau L, et al. Potentially Pathogenic Airway Bacteria and Neutrophilic Inflammation in Treatment Resistant Severe Asthma. 2014. PLoS ONE 9(6): e100645. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100645>
114. Green CE, Turner AM. The role of the endothelium in asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Res*. 2017 Jan 18;18(1):20. doi: 10.1186/s12931-017-0505-1.
115. Green LC, Wagner DA, Glogowski J, Skipper PL, Wishnok JS, Tannenbaum SR. Analysis of nitrate, nitrite, and [<sup>15</sup>N]nitrate in biological fluids. *Anal Biochem*. 1982 Oct;126(1):131-8. doi: 10.1016/0003-2697(82)90118-x.
116. Grotta MB, Squebola-Cola DM, Toro AA, Ribeiro MA, Mazon SB, Ribeiro JD, Antunes E. Obesity increases eosinophil activity in asthmatic children and adolescents. *BMC Pulm Med*. 2013 Jun 18;13:39. doi: 10.1186/1471-2466-13-39.
117. Grzanka A, Rogala B. Molecular mechanism of glucocorticoids and difficult asthma. *Allerg Asthma Immunol*. 2000;5:247–252.

118. Guideline for Good Clinical Practice. ICH Harmonised Guideline Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice E6(R2). International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use [Internet]. 2016 Nov 9 [updated 2016 Nov 9; cited 2019 Mar 2]; [Electronic resource]. Available from: [https://database.ich.org/sites/default/files/E6\\_R2\\_Addendum.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf)
119. Guo CL, Sun XM, Wang XW, Guo Q. Serum Eosinophil Cationic Protein Is a Useful Marker for Assessing the Efficacy of Inhaled Corticosteroid Therapy in Children with Bronchial Asthma. *Tohoku J Exp Med*. 2017 Aug;242(4):263-271. doi: 10.1620/tjem.242.263.
120. Gutiérrez E, Flammer AJ, Lerman LO, Elízaga J, Lerman A, Fernández-Avilés F. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2013 Nov;34(41):3175-81. doi: 10.1093/eurheartj/eh351.
121. Han M.K., Agusti A., Calverley P.M, Celli B.R, Criner G, Curtis J.L, Fabbri L.M, Goldin J.G, Jones P.W, Macnee W, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(5):598–604. doi:10.1164/rccm.200912-1843CC.
122. Hardin M, Silverman EK, Barr RG, Hansel NN, Schroeder JD, Make BJ, Crapo JD, Hersh CP; COPDGene Investigators. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respir Res*. 2011 Sep 27;12(1):127. doi: 10.1186/1465-9921-12-127.
123. Hawkins GA, Amelung PJ, Smith RS, Jongepier H, Howard TD, Koppelman GH, Meyers DA, Bleeker ER, Postma DS. Identification of polymorphisms in the human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) in a multi-racial asthma case and control screening panel. *DNA Seq*. 2004 Jun;15(3):167-73. doi: 10.1080/10425170410001704517.
124. He ZY, Ou LM, Zhang JQ, Bai J, Liu GN, Li MH, Deng JM, MacNee W, Zhong XN. Effect of 6 months of erythromycin treatment on inflammatory cells in induced sputum and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2010;80(6):445-52. doi: 10.1159/000321374.



125. Hiles SA, Gibson PG, McDonald VM. Disease burden of eosinophilic airway disease: Comparing severe asthma, COPD and asthma-COPD overlap. *Respirology*. 2021 Jan;26(1):52-61. doi: 10.1111/resp.13841.
126. Huivaniuk O, Stupnytska H, Fediv O, Bocharov A. The effectiveness of short-term pulmonary rehabilitation program in patients with comorbid asthma, chronic obstructive pulmonary disease and obesity. *J Med Life*. 2022 Feb;15(2):196-201. doi: 10.25122/jml-2021-0050.
127. Ishiura Y, Fujimura M, Ohkura N, Hara J, Kasahara K, Ishii N, Tamaki T, Shimizu T, Nomura S. Effect of triple therapy in patients with asthma-COPD overlap . *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2019 Aug;57(8):384-392. doi: 10.5414/CP203382.
128. Jeffery PK. Remodeling and inflammation of bronchi in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2004;1(3):176-83. doi: 10.1513/pats.200402-009MS.
129. Johnston SL, Szigeti M, Cross M, Brightling C, Chaudhuri R, Harrison T, Mansur A, Robison L, Sattar Z, Jackson D, Mallia P, Wong E, Corrigan C, Higgins B, Ind P, Singh D, Thomson NC, Ashby D, Chauhan A; AZALEA Trial Team. Azithromycin for Acute Exacerbations of Asthma : The AZALEA Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2016 Nov 1;176(11):1630-1637. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.5664. Erratum in: *JAMA Intern Med*. 2018 Jul 1;178(7):1003.
130. Joo MJ, Au DH, Fitzgibbon ML, Lee TA. Inhaled corticosteroids and risk of pneumonia in newly diagnosed COPD. *Respir Med*. 2010 Feb;104(2):246-52. doi: 10.1016/j.rmed.2009.10.002.
131. Kauppi P, Kupiainen H, Lindqvist A, Tammilehto L, Kilpeläinen M, Kinnula VL, Haahtela T, Laitinen T. Overlap syndrome of asthma and COPD predicts low quality of life. *J Asthma*. 2011 Apr;48(3):279-85. doi: 10.3109/02770903.2011.555576.

132. Keskin O, Farzan N, Birben E, Akel H, Karaaslan C, Maitland-van der Zee AH, Wechsler ME, Vijverberg SJ, Kalayci O. Genetic associations of the response to inhaled corticosteroids in asthma: a systematic review. *Clin Transl Allergy*. 2019 Jan 9;9:2. doi: 10.1186/s13601-018-0239-2.
133. Keskin O, Uluca Ü, Birben E, Coşkun Y, Ozkars MY, Keskin M, Kucukosmanoglu E, Kalayci O. Genetic associations of the response to inhaled corticosteroids in children during an asthma exacerbation. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016 Aug;27(5):507-13. doi: 10.1111/pai.12566.
134. Kim CK, Kita H, Callaway Z, Kim HB, Choi J, Fujisawa T, Shin BM, Koh YY. The roles of a Th2 cytokine and CC chemokine in children with stable asthma: potential implication in eosinophil degranulation. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010 Jun;21(4 Pt 2):e697-704. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01047.x.
135. Kim HY, DeKruyff RH, Umetsu DT. The many paths to asthma: phenotype shaped by innate and adaptive immunity. *Nat Immunol*. 2010 Jul;11(7):577-84. doi: 10.1038/ni.1892. Epub 2010 Jun 18.
136. Kmyta VV, Orlovskiy VF, Prystupa LN. The Control Level of Bronchial Asthma in Dependence of Genotype by BCL1 Polymorphism of Glucocorticoids Receptor Gene and Body Mass Index. *European Journal of Medicine*. 2014.5 (3).144-148.
137. Kobafashi Y, Wada H, Rossios C, Takagi D, Higaki M, Mikura S, Goto H, Barnes PJ, Ito K. A novel macrolide solithromycin exerts superior anti-inflammatory effect via NF- $\kappa$ B inhibition. *J Pharmacol Exp Ther*. 2013 Apr;345(1):76-84. doi: 10.1124/jpet.112.200733.
138. Koeijvoets KC, van der Net JB, van Rossum EF, Steyerberg EW, Defesche JC, Kastelein JJ, Lamberts SW, Sijbrands EJ. Two common haplotypes of the glucocorticoid receptor gene are associated with increased susceptibility to cardiovascular disease in men with familial hypercholesterolemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Dec;93(12):4902-8. doi: 10.1210/jc.2008-0813.

139. Krishnan JA, Nibber A, Chisholm A, Price D, Bateman ED, Bjermer L, van Boven JFM, Brusselle G, Costello RW, Dandurand RJ, Diamant Z, Van Ganse E, Gouder C, van Kampen SC, Kaplan A, Kocks J, Miravittles M, Niimi A, Pizzichini E, Rhee CK, Soriano JB, Vogelmeier C, Román-Rodríguez M, Carter V, D'Urzo AD, Roche N. Prevalence and Characteristics of Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap in Routine Primary Care Practices. *Ann Am Thorac Soc.* 2019 Sep;16(9):1143-1150. doi: 10.1513/AnnalsATS.201809-607OC.
140. Kumbhare S, Pleasants R, Ohar JA, Strange C. Characteristics and Prevalence of Asthma/Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap in the United States. *Ann Am Thorac Soc.* 2016 Jun;13(6):803-10. doi: 10.1513/AnnalsATS.201508-554OC.
141. Kurashima K, Takaku Y, Ohta C, Takayanagi N, Yanagisawa T, Sugita Y. COPD assessment test and severity of airflow limitation in patients with asthma, COPD, and asthma-COPD overlap syndrome. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016 Mar 4;11:479-87. doi: 10.2147/COPD.S97343.
142. Lainscak M, von Haehling S, Doehner W, Sarc I, Jeric T, Zihlerl K, Kosnik M, Anker SD, Suskovic S. Body mass index and prognosis in patients hospitalized with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2011 Jun;2(2):81-86. doi: 10.1007/s13539-011-0023-9.
143. Lange P, Çolak Y, Ingebrigtsen TS, Vestbo J, Marott JL. Long-term prognosis of asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap in the Copenhagen City Heart study: a prospective population-based analysis. *Lancet Respir Med.* 2016 Jun;4(6):454-62. doi: 10.1016/S2213-2600(16)00098-9.
144. Leavy O. Asthma and allergy: a fibrinogen root to airway inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2013 Oct;13(10):704. doi: 10.1038/nri3538.

145. Leung JM, Sin DD. Asthma-COPD overlap syndrome: pathogenesis, clinical features, and therapeutic targets. *BMJ*. 2017 Sep 25;358:j3772. doi: 10.1136/bmj.j3772.
146. Lingner H, Ernst S, Großhennig A, Djahangiri N, Scheub D, Wittmann M, Schultz K. Asthma control and health-related quality of life one year after inpatient pulmonary rehabilitation: the ProKAR Study. *J Asthma*. 2015;52(6):614-21. doi: 10.3109/02770903.2014.996650.
147. Liu Y, Pu Y, Li D, Zhou L, Wan L. Azithromycin ameliorates airway remodeling via inhibiting airway epithelium apoptosis. *Life Sci*. 2017 Feb 1;170:1-8. doi: 10.1016/j.lfs.2016.11.024.
148. Llanos JP, Ortega H, Germain G, Duh MS, Lafeuille MH, Tiggelaar S, Bell CF, Hahn B. Health characteristics of patients with asthma, COPD and asthma-COPD overlap in the NHANES database. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018 Sep 12;13:2859-2868. doi: 10.2147/COPD.S167379.
149. Louie S, Zeki AA, Schivo M, Chan AL, Yoneda KY, Avdalovic M, Morrissey BM, Albertson TE. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2013 Mar;6(2):197-219. doi: 10.1586/ecp.13.2.
150. Lu NZ, Cidlowski JA. The origin and functions of multiple human glucocorticoid receptor isoforms. *Ann N Y Acad Sci*. 2004 Jun;1024:102-23. doi: 10.1196/annals.1321.008.
151. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglul, Wiklund O; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.

152. Magdy MO, Hesham AI, Ahmad AM, Moustafa AA. Serum adiponectin level in obese and non-obese COPD patients during acute exacerbation and stable conditions. *Egyptian J. Chest Dis. Tuberculosis*. 2014; 63(2): 313-319.
153. Maltese P, Canestrari E, Palma L, Ruzzo A, Corini F, Menotta M, Andreoni F, Latiano A, Annese V, Magnani M. High resolution melting (HRM) analysis for the detection of ER22/23EK, BclI, and N363S polymorphisms of the glucocorticoid receptor gene. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2009 Feb;113(3-5):269-74. doi: 10.1016/j.jsbmb.2009.01.012.
154. Mannino DM, Tal-Singer R, Lomas DA, Vestbo J, Graham Barr R, Tetzlaff K, Lowings M, Rennard SI, Snyder J, Goldman M, Martin UJ, Merrill D, Martin AL, Simeone JC, Fahrbach K, Murphy B, Leidy N, Miller B. Plasma Fibrinogen as a Biomarker for Mortality and Hospitalized Exacerbations in People with COPD. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2015;2(1):23-34. doi: 10.15326/jcopdf.2.1.2014.0138.
155. Marín JM, Ciudad M, Moya V, Carrizo S, Bello S, Piras B, Celli BR, Miravittles M. Airflow reversibility and long-term outcomes in patients with COPD without comorbidities. *Respir Med*. 2014 Aug;108(8):1180-8. doi: 10.1016/j.rmed.2014.05.006.
156. Marjanović N, Bosnar M, Michielin F, Willé DR, Anić-Milić T, Culić O, Popović-Grle S, Bogdan M, Parnham MJ, Eraković Haber V. Macrolide antibiotics broadly and distinctively inhibit cytokine and chemokine production by COPD sputum cells in vitro. *Pharmacol Res*. 2011 May;63(5):389-97. doi: 10.1016/j.phrs.2011.02.001.
157. Marsh SE, Travers J, Weatherall M, Williams MV, Aldington S, Shirtcliffe PM, Hansell AL, Nowitz MR, McNaughton AA, Soriano JB, Beasley RW. Proportional classifications of COPD phenotypes. *Thorax*. 2008 Sep;63(9):761-7. doi: 10.1136/thx.2007.089193. Erratum in: *Thorax*. 2014 Jul;69(7):672. Erratum in: *Thorax*. 2015 Sep;70(9):905.
158. Maselli DJ, Hardin M, Christenson SA, Hanania NA, Hersh CP, Adams SG, Anzueto A, Peters JI, Han MK, Martinez FJ. Clinical Approach to the

- Therapy of Asthma-COPD Overlap. *Chest*. 2019 Jan;155(1):168-177. doi: 10.1016/j.chest.2018.07.028. Epub 2018 Aug 2.
159. Maury J, Gouzi F, De Rigal P, Heraud N, Pincemail J, Molinari N, Pomiès P, Laoudj-Chenivesse D, Mercier J, Préfaut C, Hayot M. Heterogeneity of Systemic Oxidative Stress Profiles in COPD: A Potential Role of Gender. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:201843. doi: 10.1155/2015/201843.
160. McBrien CN, Menzies-Gow A. The Biology of Eosinophils and Their Role in Asthma. *Front Med (Lausanne)*. 2017 Jun 30;4:93. doi: 10.3389/fmed.2017.00093.
161. McDonald VM, Gibson PG, Scott HA, Baines PJ, Hensley MJ, Pretto JJ, Wood LG. Should we treat obesity in COPD? The effects of diet and resistance exercise training. *Respirology*. 2016 Jul;21(5):875-82. doi: 10.1111/resp.12746.
162. Menezes AM, Montes de Oca M, Pérez-Padilla R, Nadeau G, Wehrmeister FC, Lopez-Varela MV, Muiño A, Jardim JRB, Valdivia G, Tálamo C; PLATINO Team. Increased risk of exacerbation and hospitalization in subjects with an overlap phenotype: COPD-asthma. *Chest*. 2014 Feb;145(2):297-304. doi: 10.1378/chest.13-0622.
163. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muiño A, Lopez MV, Valdivia G, Montes de Oca M, Talamo C, Hallal PC, Victora CG; PLATINO Team. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet*. 2005 Nov 26;366(9500):1875-81. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67632-5.
164. Meyer A, Günther S, Volmer T, Taube K, Baumann HJ. A 12-month, moderate-intensity exercise training program improves fitness and quality of life in adults with asthma: a controlled trial. *BMC Pulm Med*. 2015 May 7;15:56. doi: 10.1186/s12890-015-0053-8.
165. Miller M, Ramsdell J, Friedman PJ, Cho JY, Renvall M, Broide DH. Computed tomographic scan-diagnosed chronic obstructive pulmonary disease-emphysema: eotaxin-1 is associated with bronchodilator response and extent of

- emphysema. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Nov;120(5):1118-25. doi: 10.1016/j.jaci.2007.08.045.
166. Milne S, Mannino D, Sin DD. Asthma-COPD Overlap and Chronic Airflow Obstruction: Definitions, Management, and Unanswered Questions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Feb;8(2):483-495. doi: 10.1016/j.jaip.2019.10.044.
167. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, Trigueros JA, Cosío BG, Casanova C, Antonio Riesco J, Simonet P, Rigau D, Soriano JB, Ancochea J. Spanish Guidelines for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GesEPOC) 2017. Pharmacological Treatment of Stable Phase. *Arch Bronconeumol*. 2017 Jun;53(6):324-335. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2017.03.018. Miravittles M, Soriano JB, Ancochea J, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sánchez G, Sobradillo V, García-Río F. Characterisation of the overlap COPD-asthma phenotype. Focus on physical activity and health status. *Respir Med*. 2013 Jul;107(7):1053-60. doi: 10.1016/j.rmed.2013.03.007.
168. Mohamed NA, Abdel-Rehim AS, Farres MN, Muhammed HS. Influence of glucocorticoid receptor gene NR3C1 646 C>G polymorphism on glucocorticoid resistance in asthmatics: a preliminary study. *Cent Eur J Immunol*. 2015;40(3):325-30. doi: 10.5114/ceji.2015.54594.
169. Moraitis AG, Block T, Nguyen D, Belanoff JK. The role of glucocorticoid receptors in metabolic syndrome and psychiatric illness. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017 Jan;165(Pt A):114-120. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.03.023.
170. Mukherjee N, Lockett GA, Merid SK, Melén E, Pershagen G, Holloway JW, Arshad SH, Ewart S, Zhang H, Karmaus W. DNA methylation and genetic polymorphisms of the Leptin gene interact to influence lung function outcomes and asthma at 18 years of age. *Int J Mol Epidemiol Genet*. 2016 Mar 23;7(1):1-17.
171. Naderi N, Assayag D, Mostafavi-Pour-Manshadi SM, Kaddaha Z, Joubert A, Ouellet I, Drouin I, Li PZ, Bourbeau J. Long-term azithromycin therapy to

- reduce acute exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2018 May;138:129-136. doi: 10.1016/j.rmed.2018.03.035.
172. Nesterovska O, Stupnytska G, Fediv O, Pritulyak O., Nemish I. An Evaluation of Slow Vital Capacity and Forced Vital Capacity Difference in ACO Patients with Obesity. *European Respiratory Journal* 2020 56: 3077; DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.3077.
173. Nesterovska O, Stupnytska G, Fediv O, Stupnytska A. Effectiveness of long-term treatment with erythromycin in patients with Asthma COPD overlap syndrome. *European Respiratory Journal*.2019. DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.PA4234
174. Nesterovska O, Stupnytska G, Fediv O, Stupnytska A. Risk factors for new-onset atrial fibrillation in patients with asthma-COPD overlap syndrome (ACOS). *European Respiratory Journal*. 2019. DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.PA3910.
175. Nesterovska O, Stupnytska H. BODE index and CAT-test in the evaluation of pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease patients with obesity. *COPD Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2018.15: 93-95
176. Nesterovska O., Comparative clinical and functional profile of patients with comorbid asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Матеріали 102 – ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету, 2021.
177. Nesterovska O., Stupnytska G., Fediv O. Effects of erdosteine administration on oxidative stress level and duration of exacerbation in asthma-COPD overlap 8th International Workshop on Lung Health, Virtual Edition, 13-16 January 2021, Vol.7 Iss.1, Supp. 1
178. Nesterovska O., Stupnytska G., Fediv O. Adipokines in Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Depending on Nutritional Status. 7th International Workshop on Lung Health, Prague, 16-18 January 2020, P13



179. Nesterovska O., Stupnytska G., Fediv O., Pritulyak O. Effectiveness of Short-Term Pulmonary Rehabilitation Program for Overweight and Obese Patients with Asthma-COPD Overlap. 7th International Workshop on Lung Health, Prague, 16-18 January 2020, P13
180. Nesterovska O., Stupnytska G., Fediv O., Pritulyak O., Nemish I. Evaluation of Systematic Inflammation, Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction in COPD, asthmatic and ACO Patients with Obesity. *European Respiratory Journal* 2020 56: 2661; DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.2661.
181. Ni W, Shao X, Cai X, Wei C, Cui J, Wang R, Liu Y. Prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015 Mar 26;10(3):e0121257. doi: 10.1371/journal.pone.0121257.
182. Nicolaides NC, Galata Z, Kino T, Chrousos GP, Charmandari E. The human glucocorticoid receptor: molecular basis of biologic function. *Steroids*. 2010 Jan;75(1):1-12. doi: 10.1016/j.steroids.2009.09.002.
183. Nielsen LP, Peterson CG, Dahl R. Serum eosinophil granule proteins predict asthma risk in allergic rhinitis. *Allergy*. 2009 May;64(5):733-7. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01869.x.
184. Oakley RH, Cidlowski JA. The biology of the glucocorticoid receptor: new signaling mechanisms in health and disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Nov;132(5):1033-44. doi: 10.1016/j.jaci.2013.09.007.
185. O'Donnell DE, Ciavaglia CE, Neder JA. When obesity and chronic obstructive pulmonary disease collide. Physiological and clinical consequences. *Ann Am Thorac Soc*. 2014 May;11(4):635-44. doi: 10.1513/AnnalsATS.201312-438FR.
186. Orié NGM, Sluiter HJ, De Vries K, Tammeling GJ, Witkop J. The host factor in bronchitis. In: Orié NGM, Sluiter HJ, editors, *Bronchitis*. Assen, the Netherlands: Royal Van Gorcum; 1961.43–59.

187. Orië NGM, van der Lende R, editors. *Bronchitis III: Third international symposium on bronchitis*. Assen, the Netherlands: Royal van Gorcum; 1970. 115.
188. Orooj M, Moiz JA, Mujaddadi A, Ali MS, Talwar D. Effect of Pulmonary Rehabilitation in Patients with Asthma COPD Overlap Syndrome: A Randomized Control Trial. *Oman Med J*. 2020 Jun 30;35(3):e136. doi: 10.5001/omj.2020.54.
189. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, Gunsoy NB, Keene ON, Bleecker ER, Brightling CE, Pavord ID. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med*. 2016 Jul;4(7):549-556. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30031-5.
190. Panek M, Pietras T, Fabijan A, Miłanowski M, Wieteska L, Górski P, Kuna P, Szemraj J. Effect of glucocorticoid receptor gene polymorphisms on asthma phenotypes. *Exp Ther Med*. 2013 Feb;5(2):572-580. doi: 10.3892/etm.2012.809. Epub 2012 Nov 13.
191. Papaiwannou A, Zarogoulidis P, Porpodis K, Spyrtos D, Kioumis I, Pitsiou G, Pataka A, Tsakiridis K, Arikas S, Mpakas A, Tsiouda T, Katsikogiannis N, Kougioumtzi I, Machairiotis N, Siminelakis S, Kolettas A, Kessis G, Belevesslis T, Zarogoulidis K. Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): current literature review. *J Thorac Dis*. 2014 Mar;6 Suppl 1(Suppl 1):S146-51. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.03.04.
192. Papi A, Romagnoli M, Baraldo S, Braccioni F, Guzzinati I, Saetta M, Ciaccia A, Fabbri LM. Partial reversibility of airflow limitation and increased exhaled NO and sputum eosinophilia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Nov;162(5):1773-7. doi: 10.1164/ajrccm.162.5.9910112.
193. Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, Kerstjens HAM, Korn S, Lugogo N, Martinot JB, Sagara H, Albers FC, Bradford ES, Harris SS, Mayer B, Rubin DB, Yancey SW, Sciurba FC. Mepolizumab for Eosinophilic Chronic Obstructive

- Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 2017 Oct 26;377(17):1613-1629. doi: 10.1056/NEJMoa1708208.
194. Perret J, McDonald C, Apostolopoulos V. Elevated serum interleukin-5 levels in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2017 Jun 1;49(6):560-563. doi: 10.1093/abbs/gmx030.
195. Peters U, Dixon AE, Forno E. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 Apr;141(4):1169-1179. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.004.
196. Peters U, Suratt BT, Bates JHT, Dixon AE. Beyond BMI: Obesity and Lung Disease. *Chest.* 2018 Mar;153(3):702-709. doi: 10.1016/j.chest.2017.07.010.
197. Pietras T, Panek M, Tworek D, Oszejca K, Wujcik R, Górski P, Kuna P, Szemraj J. The Bcl I single nucleotide polymorphism of the human glucocorticoid receptor gene h-GR/NR3C1 promoter in patients with bronchial asthma: pilot study. *Mol Biol Rep.* 2011 Aug;38(6):3953-8. doi: 10.1007/s11033-010-0512-5.
198. Plaza V, Alvarez F, Calle M, Casanova C, Cosio B.G, Lopez-Vina A, Perezde L.lano L, QuirceS, Roman-RodriguezM, Soler-Cataluna J.J, et al. Consensus on the Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS) between the Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) and the Spanish Guidelines on the Management of Asthma (GEMA). *Arch Bronconeumol.* 2017;53(8):443–449. doi:10.1016/j.arbres.2017.04.002.
199. Polosa R, Thomson NC. Smoking and asthma: dangerous liaisons. *Eur Respir J.* 2013 Mar;41(3):716-26. doi: 10.1183/09031936.00073312.
200. Raghavan N, Lam YM, Webb KA, Guenette JA, Amornputtisathaporn N, Raghavan R, Tan WC, Bourbeau J, O'Donnell DE. Components of the COPD Assessment Test (CAT) associated with a diagnosis of COPD in a random population sample. *COPD.* 2012 Apr;9(2):175-83. doi: 10.3109/15412555.2011.650802.
201. Ravensberg AJ, Slats AM, van Wetering S, Janssen K, van Wijngaarden S, de Jeu R, Rabe KF, Sterk PJ, Hiemstra PS. CD8(+) T cells characterize early

- smoking-related airway pathology in patients with asthma. *Respir Med.* 2013 Jul;107(7):959-66. doi: 10.1016/j.rmed.2013.03.018.
202. Rochester CL, Vogiatzis I, Holland AE, Lareau SC, Marciniuk DD, Puhan MA, Spruit MA, Masefield S, Casaburi R, Clini EM, Crouch R, Garcia-Aymerich J, Garvey C, Goldstein RS, Hill K, Morgan M, Nici L, Pitta F, Ries AL, Singh SJ, Troosters T, Wijkstra PJ, Yawn BP, ZuWallack RL; ATS/ERS Task Force on Policy in Pulmonary Rehabilitation. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Policy Statement: Enhancing Implementation, Use, and Delivery of Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 Dec 1;192(11):1373-86. doi: 10.1164/rccm.201510-1966ST.
203. Rodrigues A, de Oliveira JM, Furlanetto KC, Machado FVC, Belo LF, Schneider LP, Morita AA, Andrelo AC, Fonseca J, Brito IL, Paes T, Felcar JM, Probst VS, Hernandez NA, Pitta F. Are the Effects of High-Intensity Exercise Training Different in Patients with COPD Versus COPD+Asthma Overlap? *Lung.* 2020 Feb;198(1):135-141. doi: 10.1007/s00408-019-00311-7.
204. Rondón C, Fernandez J, Canto G, Blanca M. Local allergic rhinitis: concept, clinical manifestations, and diagnostic approach. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010;20(5):364-71; quiz 2 p following 371.
205. Roy AD, Yadav DK, Sarkar A, Paul S, Ghosh S, Sharma VC, Gadre S, & Paul P. Gold Guidelines for COPD-An Update on COPD Management. *Journal of Current Medical Research and Opinion.* 2022. 5(02). <https://doi.org/10.52845/CMRO/2022/5-2-1>.
206. Rutten EP, Breyer MK, Spruit MA, Hofstra T, van Melick PP, Schols AM, Wouters EF. Abdominal fat mass contributes to the systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Nutr.* 2010 Dec;29(6):756-60. doi: 10.1016/j.clnu.2010.04.007.
207. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet.* 2009 Aug 29;374(9691):733-43. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61303-9.

208. Schwabe K, Vacca G, Dück R, Gillissen A. Glucocorticoid receptor gene polymorphisms and potential association to chronic obstructive pulmonary disease susceptibility and severity. *Eur J Med Res.* 2009 Dec 7;14 Suppl 4(Suppl 4):210-5. doi: 10.1186/2047-783x-14-s4-210.
209. Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Dec 1;178(11):1139-47. doi: 10.1164/rccm.200801-145OC. Epub 2008 Aug 21. PMID: 18723437.
210. Siew LQC, Wu SY, Ying S, Corrigan CJ. Cigarette smoking increases bronchial mucosal IL-17A expression in asthmatics, which acts in concert with environmental aeroallergens to engender neutrophilic inflammation. *Clin Exp Allergy.* 2017 Jun;47(6):740-750. doi: 10.1111/cea.12907.
211. Simpson JL, McElduff P, Gibson PG. Assessment and reproducibility of non-eosinophilic asthma using induced sputum. *Respiration.* 2010;79(2):147-51. doi: 10.1159/000245899.
212. Simpson JL, Powell H, Baines KJ, Milne D, Coxson HO, Hansbro PM, Gibson PG. The effect of azithromycin in adults with stable neutrophilic COPD: a double blind randomised, placebo controlled trial. *PLoS One.* 2014 Aug 22;9(8):e105609. doi: 10.1371/journal.pone.0105609.
213. Sin DD, Miravittles M, Mannino DM, Soriano JB, Price D, Celli BR, Leung JM, Nakano Y, Park HY, Wark PA, Wechsler ME. What is asthma-COPD overlap syndrome? Towards a consensus definition from a round table discussion. *Eur Respir J.* 2016 Sep;48(3):664-73. doi: 10.1183/13993003.00436-2016.
214. Singh D, Edwards L, Tal-Singer R, Rennard S. Sputum neutrophils as a biomarker in COPD: findings from the ECLIPSE study. *Respir Res.* 2010 Jun 15;11(1):77. doi: 10.1186/1465-9921-11-77.
215. Singh D, Kolsum U, Brightling CE, Locantore N, Agusti A, Tal-Singer R; ECLIPSE investigators. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and

- clinical characteristics. *Eur Respir J*. 2014 Dec;44(6):1697-700. doi: 10.1183/09031936.00162414.
216. Smyth LJ, Starkey C, Gordon FS, Vestbo J, Singh D. CD8 chemokine receptors in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Exp Immunol*. 2008 Oct;154(1):56-63. doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03729.x.
217. Soler-Cataluña JJ, Cosío B, Izquierdo JL, López-Campos JL, Marín JM, Agüero R, Balóira A, Carrizo S, Esteban C, Galdiz JB, González MC, Miravittles M, Monsó E, Montemayor T, Morera J, Ortega F, Peces-Barba G, Puente L, Rodríguez JM, Sala E, Sauleda J, Soriano JB, Viejo JL. Consensus document on the overlap phenotype COPD-asthma in COPD. *Arch Bronconeumol*. 2012 Sep;48(9):331-7. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2011.12.009.
218. Srivastava N, Prakash J, Lakhan R, Agarwal CG, Pant DC, Mittal B. Influence of Bcl-1 Gene Polymorphism of Glucocorticoid Receptor Gene (NR3C1, rs41423247) on Blood Pressure, Glucose in Northern Indians. *Indian J Clin Biochem*. 2011 Apr;26(2):125-30. doi: 10.1007/s12291-010-0099-6. Epub 2011 Jan 13.
219. Stamatelopoulos K, Saltiki K, Mantzou E, Voidonikola P, Papamichael C & Alevizaki M. Subjects homozygous for the BCL1 polymorphism of glucocorticoid receptor gene may have an increased risk for impaired endothelial function *Endocrine Abstracts*. 2010. 22. 127
220. St-Laurent J, Bergeron C, Pagé N, Couture C, Laviolette M, Boulet LP. Influence of smoking on airway inflammation and remodelling in asthma. *Clin Exp Allergy*. 2008 Oct;38(10):1582-9. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.03032.x. Epub 2008 Aug 3. PMID: 18681853.
221. Stupnytska G, Fediv O, Chernetska N, Nesterovska O. The clinical differences between patients with eosinophilic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD), COPD patients and asthma - COPD overlap syndrome. *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Пульмонологія та коморбідність» 2019.*

222. Stupnytska G, Gorovenko N, Podolska S, Kit Z, Sheremet M, Kovtun A, & Nesterovska O. Association of the ADRB2 gene polymorphic variant C79G (rs1072714) with the course of chronic obstructive pulmonary disease in obese and non-obese patients. In CBU International Conference Proceedings. 2018 (6):960-965.
223. Sun Y, Milne S, Jaw JE, Yang CX, Xu F, Li X, Obeidat M, Sin DD. BMI is associated with FEV1 decline in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of clinical trials. *Respir Res.* 2019 Oct 29;20(1):236. doi: 10.1186/s12931-019-1209-5.
224. Sunnetcioglu A, Alp HH, Sertogullarından B, Balaharoglu R, Gunbatar H. Evaluation of Oxidative Damage and Antioxidant Mechanisms in COPD, Lung Cancer, and Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Respir Care.* 2016 Feb;61(2):205-11. doi: 10.4187/respcare.04209.
225. Sutherland ER, King TS, Icitovic N, Ameredes BT, Bleecker E, Boushey HA, Calhoun WJ, Castro M, Cherniack RM, Chinchilli VM, Craig TJ, Denlinger L, DiMango EA, Fahy JV, Israel E, Jarjour N, Kraft M, Lazarus SC, Lemanske RF Jr, Peters SP, Ramsdell J, Sorkness CA, Szeffler SJ, Walter MJ, Wasserman SI, Wechsler ME, Chu HW, Martin RJ; National Heart, Lung and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network. A trial of clarithromycin for the treatment of suboptimally controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Oct;126(4):747-53. doi: 10.1016/j.jaci.2010.07.024.
226. Sutherland TJ, Cowan JO, Young S, Goulding A, Grant AM, Williamson A, Brassett K, Herbison GP, Taylor DR. The association between obesity and asthma: interactions between systemic and airway inflammation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Sep 1;178(5):469-75. doi: 10.1164/rccm.200802-301OC.
227. Suzuki T, Tada Y, Kawata N, Matsuura Y, Ikari J, Kasahara Y, Tatsumi K. Clinical, physiological, and radiological features of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015 May 15;10:947-54. doi: 10.2147/COPD.S80022.

228. Swallow EB, Reyes D, Hopkinson NS, Man WD, Porcher R, Cetti EJ, Moore AJ, Moxham J, Polkey MI. Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2007 Feb;62(2):115-20. doi: 10.1136/thx.2006.062026.
229. Szucs B, Szucs C, Petrekanits M, Varga JT. Molecular Characteristics and Treatment of Endothelial Dysfunction in Patients with COPD: A Review Article. *Int J Mol Sci*. 2019 Sep 4;20(18):4329. doi: 10.3390/ijms20184329.
230. ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Sep 1;164(5):744-8. doi: 10.1164/ajrccm.164.5.2011026.
231. ten Hacken NH. Physical inactivity and obesity: relation to asthma and chronic obstructive pulmonary disease? *Proc Am Thorac Soc*. 2009 Dec;6(8):663-7. doi: 10.1513/pats.200907-070DP.
232. Tho NV, Park HY, Nakano Y. Asthma-COPD overlap syndrome (ACOS): A diagnostic challenge. *Respirology*. 2016 Apr;21(3):410-8. doi: 10.1111/resp.12653
233. To T, Zhu J, Gray N, Feldman LY, Villeneuve PJ, Licskai C, Gershon A, Miller AB. Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap in Women. Incidence and Risk Factors. *Ann Am Thorac Soc*. 2018 Nov;15(11):1304-1310. doi: 10.1513/AnnalsATS.201802-078OC.
234. Tommola M, Ilmarinen P, Tuomisto LE, Lehtimäki L, Haanpää J, Niemelä O, Kankaanranta H. Differences between asthma-COPD overlap syndrome and adult-onset asthma. *Eur Respir J*. 2017 May 1;49(5):1602383. doi: 10.1183/13993003.02383-2016.
235. Tremblay A, Bouchard L, Bouchard C, Després JP, Drapeau V, Pérusse L. Long-term adiposity changes are related to a glucocorticoid receptor polymorphism in young females. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Jul;88(7):3141-5. doi: 10.1210/jc.2002-021521.
236. Türk Y, van Huisstede A, Franssen FME, Hiemstra PS, Rudolphus A, Taube C, Braunstahl GJ. Effect of an Outpatient Pulmonary Rehabilitation



- Program on Exercise Tolerance and Asthma Control in Obese Asthma Patients. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2017 May;37(3):214-222. doi: 10.1097/HCR.0000000000000249.
237. Tworek D, Antczak A. Eosinophilic COPD - a distinct phenotype of the disease. *Adv Respir Med.* 2017;85(5):271-276. doi: 10.5603/ARM.a2017.0045.
238. Ulrik CS, Backer V. Nonreversible airflow obstruction in life-long nonsmokers with moderate to severe asthma. *Eur Respir J.* 1999 Oct;14(4):892-6. doi: 10.1034/j.1399-3003.1999.14d27.x.
239. Uzun S, Djamin RS, Kluytmans JA, Mulder PG, van't Veer NE, Ermens AA, Pelle AJ, Hoogsteden HC, Aerts JG, van der Eerden MM. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2014 May;2(5):361-8. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70019-0.
240. van Rossum EF, Koper JW, van den Beld AW, Uitterlinden AG, Arp P, Ester W, Janssen JA, Brinkmann AO, de Jong FH, Grobbee DE, Pols HA, Lamberts SW. Identification of the BclII polymorphism in the glucocorticoid receptor gene: association with sensitivity to glucocorticoids in vivo and body mass index. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003 Nov;59(5):585-92. doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01888.x.
241. van Rossum EF, Lamberts SW. Polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene and their associations with metabolic parameters and body composition. *Recent Prog Horm Res.* 2004;59:333-57. doi: 10.1210/rp.59.1.333.
242. Vasudevan AR, Wu H, Xydakis AM, Jones PH, Smith EO, Sweeney JF, Corry DB, Ballantyne CM. Eotaxin and obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jan;91(1):256-61. doi: 10.1210/jc.2005-1280.
243. Vestbo J, Papi A, Corradi M, Blazhko V, Montagna I, Francisco C, Cohuet G, Vezzoli S, Scuri M, Singh D. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial.

- Lancet. 2017 May 13;389(10082):1919-1929. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30188-5.
244. Vink N, Postma D, Rosmalen J, Boezen M. Association between SNPs in NR3C1 and NR3C2 gene and asthma. *Eur Resp J*. 2011 Sep; 38 (Suppl 55) 1734.
245. Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CI, Schouten JP, Bleecker ER, Postma DS. Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax*. 2003 Apr;58(4):322-7. doi: 10.1136/thorax.58.4.322.
246. Vrančić M, Banjanac M, Nujić K, Bosnar M, Murati T, Munić V, Stupin Polančec D, Belamarić D, Parnham MJ, Eraković Haber V. Azithromycin distinctively modulates classical activation of human monocytes in vitro. *Br J Pharmacol*. 2012 Mar;165(5):1348-60. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01576.x. PMID: 21726210; PMCID: PMC3372721.
247. Wagener AH, de Nijs SB, Lutter R, Sousa AR, Weersink EJ, Bel EH, Sterk PJ. External validation of blood eosinophils, FE(NO) and serum periostin as surrogates for sputum eosinophils in asthma. *Thorax*. 2015 Feb;70(2):115-20. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-205634.
248. Wood LG, Baines KJ, Fu J, Scott HA, Gibson PG. The neutrophilic inflammatory phenotype is associated with systemic inflammation in asthma. *Chest*. 2012 Jul;142(1):86-93. doi: 10.1378/chest.11-1838.
249. Woodruff PG, van den Berge M, Boucher RC, Brightling C, Burchard EG, Christenson SA, Han MK, Holtzman MJ, Kraft M, Lynch DA, Martinez FD, Reddel HK, Sin DD, Washko GR, Wenzel SE, Punturieri A, Freemer MM, Wise RA. American Thoracic Society/National Heart, Lung, and Blood Institute Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Workshop Report. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Aug 1;196(3):375-381. doi: 10.1164/rccm.201705-0973WS.
250. Yamauchi Y, Hasegawa W, Yasunaga H, Sunohara M, Jo T, Takami K, Matsui H, Fushimi K, Nagase T. Paradoxical association between body mass index and in-hospital mortality in elderly patients with chronic obstructive

- pulmonary disease in Japan. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014 Dec 9;9:1337-46. doi: 10.2147/COPD.S75175.
251. Yoshimoto D, Nakano Y, Onishi K, Hagan G, Jones P. The relationship between the COPD Assessment Test score and airflow limitation in Japan in patients aged over 40 years with a smoking history. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014 Dec 9;9:1357-63. doi: 10.2147/COPD.S61265.
252. Zampogna E, Centis R, Negri S, Fiore E, Cherubino F, Pignatti P, Heffler E, Canonica GW, Sotgiu G, Sadari L, Migliori GB, Spanevello A, Visca D. Effectiveness of pulmonary rehabilitation in severe asthma: a retrospective data analysis. *J Asthma*. 2020 Dec;57(12):1365-1371. doi: 10.1080/02770903.2019.1646271.
253. Zapatero A, Barba R, Ruiz J, Losa JE, Plaza S, Canora J, Marco J. Malnutrition and obesity: influence in mortality and readmissions in chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Hum Nutr Diet*. 2013 Jul;26 Suppl 1:16-22. doi: 10.1111/jhn.12088.
254. Zarogoulidis, P., Papanas, N., Kioumis, I. et al. Macrolides: from in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases. *Eur J Clin Pharmacol* 68, 479–503 (2012). <https://doi.org/10.1007/s00228-011-1161-x>
255. Zayed Y, Barbarawi M, Kheiri B, Haykal T, Chahine A, Rashdan L, Hamid K, Sundus S, Banifadel M, Aburahma A, Bachuwa G, Chandran A. Triple versus dual inhaler therapy in moderate-to-severe COPD: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Respir J*. 2019 Jul;13(7):413-428. doi: 10.1111/crj.13026.
256. Zhang L, He L, Gong J, Liu C. Risk Factors Associated with Irreversible Airway Obstruction in Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2016;2016:9868704. doi: 10.1155/2016/9868704.
257. Zheng JP, Wen FQ, Bai CX, Wan HY, Kang J, Chen P, Yao WZ, Ma LJ, Li X, Raiteri L, Sardina M, Gao Y, Wang BS, Zhong NS; PANTHEON study group. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic

- obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2014 Mar;2(3):187-94. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70286-8.
258. Zheng Y, Zhu J, Liu Y, Lai W, Lin C, Qiu K, Wu J, Yao W. Triple therapy in the management of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018 Nov 6;363:k4388. doi: 10.1136/bmj.k4388.
259. Zhu C, Lei W, Huang J. Azithromycin inhibits double-stranded RNA-induced thymic stromal lymphopoietin release from human airway epithelial cells. *Pharmazie*. 2013 Nov;68(11):899-903.
260. Zysman M, Deslee G, Caillaud D, Chanez P, Escamilla R, Court-Fortune I, Nesme-Meyer P, Perez T, Paillasseur JL, Pinet C, Jebrak G, Roche N, Burgel PR. Relationship between blood eosinophils, clinical characteristics, and mortality in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017 Jun 20;12:1819-1824. doi: 10.2147/COPD.S129787.

## ДОДАТОК А

### Список публікацій здобувача

*Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації*

1. Нестеровська ОА, Ступницька ГЯ, Федів ОІ. Особливості поєднання бронхіальної астми та хронічного обструктивного захворювання легень. Буковинський медичний вісник. 2020;24(3):60-7. doi: [10.24061/2413-0737.XXIV.3.95.2020.73](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIV.3.95.2020.73) (Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку).

2. Huivaniuk O, Stupnytska H, Fediv O, Bocharov A. The effectiveness of short-term pulmonary rehabilitation program in patients with comorbid asthma, chronic obstructive pulmonary disease and obesity. J Med Life. 2022;15(2):196-201. doi: [10.25122/jml-2021-0050](https://doi.org/10.25122/jml-2021-0050) (Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку).

3. Гуйванюк ОА, Ступницька ГЯ. Оцінка ефективності лікування хворих на астма/ХОЗЛ перехрест з та без ожиріння з урахуванням поліморфного варіанта С646G гена NR3C1 (rs41423247). Буковинський медичний вісник. 2022;26(3):30-5. doi: [10.24061/2413-0737.XXVI.3.103.2022.6](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXVI.3.103.2022.6) (Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку).

*Наукові праці, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*

1. Нестеровська ОА, Ступницька ГЯ, Федів ОІ. Клінічна характеристика пацієнтів з поєднаною патологією астма-ХОЗЛ та різним нутритивним статусом. Матеріали наук.-практ. конф. Міждисциплінарні аспекти скринінгу, профілактики та лікування в роботі лікаря первинної ланки; 2020 Кві 08-09; Ужгород. Україна. Здоров'я нації. 2020;2:166-7. doi: [10.24144/2077-](https://doi.org/10.24144/2077-)

6594.2.2020.201482 (Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення тез до друку).

2. Nesterovska O, Stupnytska G. BODE index and CAT-test in the evaluation of pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease patients with obesity. COPD Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2018;15:2-3. doi: 10.1080/15412555.2018.1473078 (Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення тез до друку).

3. Nesterovska O, Stupnytska G, Fediv O, Stupnytska A. Effectiveness of long-term treatment with erythromycin in patients with Asthma COPD overlap syndrome. European Respiratory Journal. 2019;54(Suppl 63):PA4234. doi: 10.1183/13993003.congress-2019.PA4234 (Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення тез до друку).

4. Nesterovska O, Stupnytska G, Fediv O, Stupnytska A. Risk factors for new-onset atrial fibrillation in patients with asthma-COPD overlap syndrome (ACOS). European Respiratory Journal. 2019;54(Suppl 63):PA3910. doi: 10.1183/13993003.congress-2019.PA3910 (Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення тез до друку).

5. Nesterovska O, Stupnytska G, Fediv O, Pritulyak O, Nemish I. An Evaluation of Slow Vital Capacity and Forced Vital Capacity Difference in ACO Patients with Obesity. European Respiratory Journal 2020;56(Suppl 64):3077. doi: 10.1183/13993003.congress-2020.3077 (Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення тез до друку).

6. Nesterovska O, Stupnytska G, Fediv O, Pritulyak O, Nemish I. Evaluation of Systematic Inflammation, Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction in COPD, asthmatic and ACO Patients with Obesity. European Respiratory Journal

2020;56(Suppl 64):2661. doi: [10.1183/13993003.congress-2020.2661](https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2020.2661) (Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення тез до друку).

7. Nesterovska O, Stupnytska G, Fediv O. Adipokines in Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Depending on Nutritional Status. In: Proceedings of the 7th International Workshop on Lung Health; 2020 Jan 16-18; Prague, Czech Republic. Prague; 2020, p. 13. (Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення тез до друку).

8. Nesterovska O, Stupnytska G, Fediv O, Pritulyak O. Effectiveness of Short-Term Pulmonary Rehabilitation Program for Overweight and Obese Patients with Asthma-COPD Overlap. In: Proceedings of the 7th International Workshop on Lung Health; 2020 Jan 16-18; Prague, Czech Republic. Prague; 2020, p. 13. (Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення тез до друку).

9. Nesterovska O. Effects of long-term macrolide therapy at low doses in asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Мат. 101-ї підсумк.наук.-практ. конф. проф.-викл. персоналу ВДНЗ України «БДМУ»; 2020 лют. 10, 12, 17; Чернівці. Чернівці; 2020. (Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення тез до друку).

10. Нестеровська ОА, Ступницька ГЯ, Федів ОІ. Рівень сироваткового протеїну Д у хворих із астма-ХОЗЛ поєднанням. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини; 2021 Кві 15-16; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021. (Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження,

*обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення тез до друку).*

11. Nesterovska OA. Comparative clinical and functional profile of patients with comorbid asthma and chronic obstructive pulmonary disease. В: Матеріали 102-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2021 Лют 08, 10, 15; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення тез до друку).*

12. Nesterovska O, Stupnytska G, Fediv O. Effects of erdosteine administration on oxidative stress level and duration of exacerbation in asthma-COPD overlap. In: Proceedings of the 8th International Workshop on Lung Health; 2021 Jan 13-16; Hague, Netherlands. Virtual edition. 2021;7(1 Suppl 1):6. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення тез до друку).*



## ДОДАТОК Б

### Відомості про апробацію результатів дисертації

1. 28th International Congress of the European Respiratory Society (м. Париж, Франція, 15-19 вересня 2018 року) *(доповідь, публікація)*.
2. 29th International Congress of the European Respiratory Society (м. Мадрид, Іспанія, 28 вересня – 2 жовтня 2019 року) *(доповідь, публікація)*.
3. 6th International Workshop on Lung Health, 17 - 19 Jan 2019, Nice , France *(доповідь, публікація)*
4. 101-а підсумкова наукова конференція професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «БДМУ» (м. Чернівці, 10, 12, 17 лютого 2020 року) *(доповідь, публікація)*.
5. Міжнародна науково-практична конференція «Міждисциплінарні аспекти скринінгу, профілактики та лікування в роботі лікаря первинної ланки (м. Ужгород, 8-9 квітня 2020 року) *(публікація)*.
6. 7th International Workshop on Lung Health, Prague, 16-18 January 2020, *(доповідь, публікація)*.
7. 30th International Congress of the European Respiratory Society (м. Відень, Австрія, 5-9 вересня 2020 року) *(доповідь, публікація)*.
8. 102-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет" 8,10 лютого 2021 року Чернівці 2021 *(доповідь, публікація)*.
9. Науково-практичної конференції з міжнародною участю 100-річчя Самсон 15 квітня 2021р. «Актуальні проблеми коморбідності в клініці внутрішньої медицини» (15-16 квітня 2021 року) *(доповідь, публікація)*.
10. 8th International Workshop on Lung Health, Virtual Edition, 13-16 January 2021 *(доповідь, публікація)*.

## ДОДАТОК В1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор



КНП "Центральна міська клінічна лікарня" ЧМР

(назва лікувального закладу)

ЦЕНТРАЛЬНА МІСЬКА КЛІНІЧНА ЛІКАРНЯ

лікувального закладу, в якому проведено впровадження)

02005763

» квітень 2023 р.

## Акт впровадження

**1. Назва пропозиції для впровадження:** «Ефективність короткострокової легеневої реабілітації у хворих із поєднанням бронхіальної астми, хронічного обструктивного захворювання легень та ожиріння»

**2. Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002

**3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів:** Гуйванюк Ольга Андріївна, Ступницька Ганна Ярославівна, Федів Олександр Іванович, Бочаров Андрій Володимирович

**4. Джерело інформації:** Huivaniuk O, Stupnytska H, Fediv O, Bocharov A. The effectiveness of short-term pulmonary rehabilitation program in patients with comorbid asthma, chronic obstructive pulmonary disease and obesity. J Med Life. 2022 Feb;15(2):196-201. doi: 10.25122/jml-2021-0050. PMID: 35419107; PMCID: PMC8999100

**5. Назва лікувального закладу:** КНП "Центральна міська клінічна лікарня" ЧМР

**6. Термін впровадження:** 04.2023 – 10.2023.

**7. Загальна кількість спостережень:** 40.

**8. Ефективність впровадження:**

| Показники  | За даними |                            |
|--|-----------|----------------------------|
|  | авторів   | організації, що впроваджує |
| Зменшення вираженості задишки за модифікованою шкалою Медичної дослідницької ради (мМДР) | на 39,5 % | на 30,3 %                  |
| Зменшення кількості балів за даними тесту з оцінки ХОЗЛ (ТОХ)                            | на 25,4 % | на 25,1 %                  |
| Зменшення кількості балів за даними опитувальника контролю бронхіальної астми ACQ-5      | на 41,4 % | на 35,9 %                  |
| Збільшення пройденної відстані за даними тесту з 6-хвилинною ходьбою                     | на 17,1 % | на 15 %                    |
| Зростання форсованої життєвої ємності легень   | на 6,1 %  | на 5,4 %                   |
| Зменшення індексу маси тіла  | на 9,4 %  | на 8,7 %                   |
| Зменшення рівня вісцерального жиру   | на 19,7 % | на 18,2 %                  |
| Зменшення відсотка жирової маси  | на 13,6 % | на 12,5 %                  |

**9. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:** немає

**10. Відповідальний за впровадження**

зав. відділенням терапевтич. М-1  
Григорук ЗАХАРЧУК

(посада)

(підпис)

(П.І.Б.)

«13» квітень 2023р.

## ДОДАТОК В2

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**  
 Генеральний директор  
 ОКНП Чернівецький обласний  
 госпіталь ветеранів війни  
 (назва лікувального закладу)  
 Катерина Коваленко  
 (керівник закладу, в якому проведено впровадження)  
 «18» 07 2023р.

## Акт впровадження

**1. Назва пропозиції для впровадження:** «Ефективність короткострокової легеневої реабілітації у хворих із поєднанням бронхіальної астми, хронічного обструктивного захворювання легень та ожиріння»

**2. Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002

**3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів:** Гуйванюк Ольга Андріївна, Ступницька Ганна Ярославівна, Федів Олександр Іванович, Бочаров Андрій Володимирович

**4. Джерело інформації:** Huivaniuk O, Stupnytska H, Fediv O, Bocharov A. The effectiveness of short-term pulmonary rehabilitation program in patients with comorbid asthma, chronic obstructive pulmonary disease and obesity. J Med Life. 2022 Feb;15(2):196-201. doi: 10.25122/jml-2021-0050. PMID: 35419107; PMCID: PMC8999100

**5. Назва лікувального закладу:** ОКНП «Чернівецький обласний госпіталь ветеранів війни»

**6. Термін впровадження:** 04.2023 – 10.2023.

**7. Загальна кількість спостережень:** 40.

**8. Ефективність впровадження:**

| Показники  | За даними |                            |
|--|-----------|----------------------------|
|  | авторів   | організації, що впроваджує |
| Зменшення вираженості задишки за модифікованою шкалою Медичної дослідницької ради (ММДР) | на 39,5 % | на 29,8 %                  |
| Зменшення кількості балів за даними тесту з оцінки ХОЗЛ (ТОХ)                            | на 25,4 % | на 24,7 %                  |
| Зменшення кількості балів за даними опитувальника контролю бронхіальної астми ACQ-5      | на 41,4 % | на 36,5 %                  |
| Збільшення пройденої відстані за даними тесту з 6-хвилинною ходьбою                      | на 17,1 % | на 14 %                    |
| Зростання форсованої життєвої ємності легень   | на 6,1 %  | на 5 %                     |
| Зменшення індексу маси тіла  | на 9,4 %  | на 8,5 %                   |
| Зменшення рівня вісцерального жиру   | на 19,7 % | на 18,2 %                  |
| Зменшення відсотка жирової маси  | на 13,6 % | на 12,5 %                  |

**9. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:** немає

**10. Відповідальний за впровадження**

Золотий Ірина Геннадівна  
 (посада)  
 «18» жовтня 2023р.

(підпис)

(П.І.Б.)

## ДОДАТОК ВЗ

**ЗАТВЕРДЖУЮ»**  
 Генеральний директор  
 (лікувального закладу)  
 ОКНП "Чернівецька обласна клінічна лікарня"  
 (лікувального закладу, в якому здійснюється впровадження)  
 «12» квітня 2023р.

## Акт впровадження

**1. Назва пропозиції для впровадження:** «Ефективність короткострокової легеневої реабілітації у хворих із поєднанням бронхіальної астми, хронічного обструктивного захворювання легень та ожиріння»

**2. Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002

**3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів:** Гуйванюк Ольга Андріївна, Ступницька Ганна Ярославівна, Федів Олександр Іванович, Бочаров Андрій Володимирович

**4. Джерело інформації:** Huivaniuk O, Stupnytska H, Fediv O, Bocharov A. The effectiveness of short-term pulmonary rehabilitation program in patients with comorbid asthma, chronic obstructive pulmonary disease and obesity. J Med Life. 2022 Feb;15(2):196-201. doi: 10.25122/jml-2021-0050. PMID: 35419107; PMCID: PMC8999100

**5. Назва лікувального закладу:** ОКНП "Чернівецька обласна клінічна лікарня"

**6. Термін впровадження:** 04.2023 – 10.2023.

**7. Загальна кількість спостережень:** 40.

**8. Ефективність впровадження:**

| Показники  | За даними |                            |
|--|-----------|----------------------------|
|  | авторів   | організації, що впроваджує |
| Зменшення вираженості задишки за модифікованою шкалою Медичної дослідницької ради (мМДР) | на 39,5 % | на 29,8 %                  |
| Зменшення кількості балів за даними тесту з оцінки ХОЗЛ (ТОХ)                            | на 25,4 % | на 24,7 %                  |
| Зменшення кількості балів за даними опитувальника контролю бронхіальної астми ACQ-5      | на 41,4 % | на 36,5 %                  |
| Збільшення пройденої відстані за даними тесту з 6-хвилинною ходьбою                      | на 17,1 % | на 14 %                    |
| Зростання форсованої життєвої ємності легень   | на 6,1 %  | на 5 %                     |
| Зменшення індексу маси тіла  | на 9,4 %  | на 8,5 %                   |
| Зменшення рівня вісцерального жиру   | на 19,7 % | на 18,2 %                  |
| Зменшення відсотка жирової маси  | на 13,6 % | на 12,5 %                  |

**9. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:** немає

**10. Відповідальний за впровадження**

д-р. публіцистически вогднелювал  
 СВІТЛАНА КОВАЛЕНКО  
 (посада)

(підпис)



(П.І.Б.)

«12» квітня 2023р.

## ДОДАТОК В4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



« \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 202 р.

## Акт впровадження

**1. Назва пропозиції для впровадження:** «Ефективність короткострокової легеневої реабілітації у хворих із поєднанням бронхіальної астми, хронічного обструктивного захворювання легень та ожиріння»

**2. Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002

**3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів:** Гуйванюк Ольга Андріївна, Ступницька Ганна Ярославівна, Федів Олександр Іванович, Бочаров Андрій Володимирович

**4. Джерело інформації:** Huivaniuk O, Stupnytska H, Fediv O, Bocharov A. The effectiveness of short-term pulmonary rehabilitation program in patients with comorbid asthma, chronic obstructive pulmonary disease and obesity. J Med Life. 2022 Feb;15(2):196-201. doi: 10.25122/jml-2021-0050. PMID: 35419107; PMCID: PMC8999100

**5. Назва лікувального закладу:** КНП «Новоселицька лікарня Новоселицької міської ради Чернівецького району Чернівецької області»

**6. Термін впровадження:** 04.2023 – 10.2023.

**7. Загальна кількість спостережень:** 40.

**8. Ефективність впровадження:**

| Показники  | За даними |                            |
|--|-----------|----------------------------|
|  | авторів   | організації, що впроваджує |
| Зменшення вираженості задишки за модифікованою шкалою Медичної дослідницької ради (мМДР) | на 39,5 % | на 28,8 %                  |
| Зменшення кількості балів за даними тесту з оцінки ХОЗЛ (ТОХ)                            | на 25,4 % | на 25,7 %                  |
| Зменшення кількості балів за даними опитувальника контролю бронхіальної астми ACQ-5      | на 41,4 % | на 35,5 %                  |
| Збільшення пройденної відстані за даними тесту з 6-хвилинною ходьбою                     | на 17,1 % | на 14,2 %                  |
| Зростання форсованої життєвої ємності легень   | на 6,1 %  | на 5,3 %                   |
| Зменшення індексу маси тіла  | на 9,4 %  | на 8,5 %                   |
| Зменшення рівня вісцерального жиру   | на 19,7 % | на 18,2 %                  |
| Зменшення відсотка жирової маси  | на 13,6 % | на 12,5 %                  |

**9. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:** немає

**10. Відповідальний за впровадження**

зест. сан. лікаря → мікр. роботи  
 \_\_\_\_\_  
 (посада) \_\_\_\_\_  
 « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 202 р.

(підпис)

Сукероб В.Р.  
 \_\_\_\_\_  
 (П.І.Б.)

## ДОДАТОК В5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар  
КНП "Центр "Промінь здоров'я"  
Новоселицької міської ради  
В.В. Бежан

*В.В. Бежан*  
(підпис)  
(керівник закладу, в якому проведено впровадження)  
« \_\_\_\_\_ » 202 р.

## Акт впровадження

**1. Назва пропозиції для впровадження:** «Ефективність короткострокової легеневої реабілітації у хворих із поєднанням бронхіальної астми, хронічного обструктивного захворювання легень та ожиріння»

**2. Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002

**3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів:** Гуйванюк Ольга Андріївна, Ступницька Ганна Ярославівна, Федів Олександр Іванович, Бочаров Андрій Володимирович

**4. Джерело інформації:** Huivaniuk O, Stupnytska H, Fediv O, Bocharov A. The effectiveness of short-term pulmonary rehabilitation program in patients with comorbid asthma, chronic obstructive pulmonary disease and obesity. J Med Life. 2022 Feb;15(2):196-201. doi: 10.25122/jml-2021-0050. PMID: 35419107; PMCID: PMC8999100

**5. Назва лікувального закладу:** КНП "Центр первинної медико-санітарної допомоги "Промінь здоров'я" Новоселицької міської ради Чернівецького району Чернівецької області.

**6. Термін впровадження:** 04.2023 – 10.2023.

**7. Загальна кількість спостережень:** 40.

**8. Ефективність впровадження:**

| Показники  | За даними |                            |
|--|-----------|----------------------------|
|  | авторів   | організації, що впроваджує |
| Зменшення вираженості задишки за модифікованою шкалою Медичної дослідницької ради (ММДР) | на 39,5 % | на 29,1 %                  |
| Зменшення кількості балів за даними тесту з оцінки ХОЗЛ (ТОХ)                            | на 25,4 % | на 24,7 %                  |
| Зменшення кількості балів за даними опитувальника контролю бронхіальної астми ACQ-5      | на 41,4 % | на 35,6 %                  |
| Збільшення пройденої відстані за даними тесту з 6-хвилинною ходьбою                      | на 17,1 % | на 14,2 %                  |
| Зростання форсованої життєвої ємності легень   | на 6,1 %  | на 5,3 %                   |
| Зменшення індексу маси тіла  | на 9,4 %  | на 8,7 %                   |
| Зменшення рівня вісцерального жиру   | на 19,7 % | на 18,2 %                  |
| Зменшення відсотка жирової маси  | на 13,6 % | на 12,3 %                  |

**9. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:** немає

**10. Відповідальний за впровадження**

Головний лікар КНП  
Центр "Промінь здоров'я"  
(посада)  
*В.В. Бежан*  
(підпис)

*В.В. Бежан*  
(П.І.Б.)

« \_\_\_\_\_ » 202 р.

## ДОДАТОК В6

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**  
 Генеральний директор  
 КНП Обласна клінічна лікарня  
 Івано-Франківської обласної ради  
 Гришук О.І.  
 « 01 » 2023 р.

## Акт впровадження

**1. Назва пропозиції для впровадження:** «Ефективність короткострокової легеневої реабілітації у хворих із поєднанням бронхіальної астми, хронічного обструктивного захворювання легень та ожиріння».

**2. Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002.

**3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів:** Гуйванюк Ольга Андріївна, Ступницька Ганна Ярославівна, Федів Олександр Іванович, Бочаров Андрій Володимирович.

**4. Джерело інформації:** Huivaniuk O, Stupnytska H, Fediv O, Bocharov A. The effectiveness of short-term pulmonary rehabilitation program in patients with comorbid asthma, chronic obstructive pulmonary disease and obesity. J Med Life. 2022 Feb;15(2):196-201. doi: 10.25122/jml-2021-0050. PMID: 35419107; PMCID: PMC8999100.

**5. Назва лікувального закладу:** КНП Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради, центр діагностики та лікування бронхолегеневих захворювань, клінічної імунології та алергології.

**6. Термін впровадження:** 01.09.2022 – 28.02.2023.

**7. Загальна кількість спостережень:** 40.

**8. Ефективність впровадження:**

| Показники  | За даними |                            |
|--|-----------|----------------------------|
|  | авторів   | організації, що впроваджує |
| Зменшення вираженості задишки за модифікованою шкалою Медичної дослідницької ради (ММДР) | на 39,5 % | на 29,8 %                  |
| Зменшення кількості балів за даними тесту з оцінки ХОЗЛ (ТОХ)                            | на 25,4 % | на 24,7 %                  |
| Зменшення кількості балів за даними опитувальника контролю бронхіальної астми ACQ-5      | на 41,4 % | на 36,5 %                  |
| Збільшення пройденої відстані за даними тесту з 6-хвилинною ходьбою                      | на 17,1 % | на 14 %                    |
| Зростання форсованої життєвої ємності легень   | на 6,1 %  | на 5 %                     |
| Зменшення індексу маси тіла  | на 9,4 %  | на 8,5 %                   |
| Зменшення рівня вісцерального жиру   | на 19,7 % | на 18,2 %                  |
| Зменшення відсотка жирової маси  | на 13,6 % | на 12,5 %                  |

**9. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:** немає

**10. Відповідальний за впровадження:** директор центру діагностики та лікування бронхолегеневих захворювань, клінічної імунології та алергології.

« 01 » 2023 р. Держак М.І.

## ДОДАТОК В7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Проректор з наукової роботи  
 Івано-Франківського національного  
 медичного університету  
 д.мед.н., професор Ігор ВАКАЛЮК  
 2023 р.



**Акт впровадження**  
 матеріалів дисертаційної роботи Ольги ГУЙВАНЮК  
 в науково-педагогічний процес

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** «Ефективність короткострокової легеневої реабілітації у хворих із поєднанням бронхіальної астми, хронічного обструктивного захворювання легень та ожиріння».
- 2. Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна.
- 3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів:** Гуйванюк Ольга Андріївна, Ступницька Ганна Ярославівна, Федів Олександр Іванович, Бочаров Андрій Володимирович.
- 4. Джерело інформації:** Huivaniuk O, Stupnytska H, Fediv O, Bocharov A. The effectiveness of short-term pulmonary rehabilitation program in patients with comorbid asthma, chronic obstructive pulmonary disease and obesity. J Med Life. 2022 Feb;15(2):196-201. doi: 10.25122/jml-2021-0050. PMID: 35419107; PMCID: PMC8999100.
- 5. Базова установа, яка проводить впровадження:** Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології ім. Є.М. Нейка.
- 6. Термін впровадження:** з 01.09.2022 р по 28.02.2023 р.
- 7. Форма впровадження:** у матеріали лекцій та практичних занять «бронхіальна астма, ХОЗЛ, ІХС» щодо підвищення ефективності лікування стабільної ішемічної хвороби серця при поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень та ожирінням, а також у наукову роботу кафедри.
- 8. Ефективність впровадження:** застосування наукових досліджень Гуйванюк О.А. в науково-педагогічному процесі дозволяє покращити інформованість студентів-медиків, лікарів-курсантів та лікарів-інтернів щодо підвищення ефективності лікування хворих із поєднанням бронхіальної астми, хронічного обструктивного захворювання легень та ожиріння.
- 9. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:** немає.
- 10. Відповідальна за впровадження:** завідувачка кафедри внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології ім. Є.М. Нейка ІФНМУ.

« 01 » 03 2023 р.

професор Наталя ЧЕРНІУК