

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ГАЛИЦЬКА ВАЛЕРІЯ ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК : 616.248:616.24-007.272+616.379-008.64]-036.1-07-08-035

ДИСЕРТАЦІЯ

ДІАГНОСТИКА ТА ДИФЕРЕНЦІЙОВАНЕ ЛІКУВАННЯ ПОЄДНАНОГО
ПЕРЕБІГУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ, ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО
ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ТИПУ 2

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

 В.О. Галицька

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

Чернівці, 2024

АНОТАЦІЯ

Галицька В.О. Діагностика та диференційоване лікування поєднаного перебігу бронхіальної астми, хронічного обструктивного захворювання легень та цукрового діабету типу 2. – 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, 2024

У результатах дисертаційної роботи наведені дані теоретичного узагальнення та нового вирішення одного із завдань внутрішньої медицини – підвищення ефективності діагностики та лікування хворих на астма-хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) перехрест із супутнім цукровим діабетом типу 2 (ЦД2) шляхом додаткового призначення розувастатину та легеневої реабілітації на підставі вивчення особливостей клініко-інструментальних та біохімічних досліджень.

Було обстежено 128 хворих та поділено на наступні групи: I група включала пацієнтів із ХОЗЛ (n=25), II група – з бронхіальною астмою (n=23), III група – з астма-ХОЗЛ перехрестом (АХП) (n=25), IV група – з астма-ХОЗЛ перехрестом та цукровим діабетом типу 2 (n=33), V група – з цукровим діабетом типу 2 (ЦД2) (n=22). У групу контролю було включено 25 практично здорових осіб (ПЗО). На наступному етапі для оцінки ефективності призначеного лікування пацієнтів із АХП+ЦД2 було поділено на групу порівняння (n=15), яка продовжила базисну терапію, та основну групу (n=18), яким було додатково призначено до базового лікування розувастатин у дозі 10 мг 1 раз на добу тривалістю 1 місяць та комплекс легеневої терапії, що включав навчання, дихальні вправи, тренування 5 разів на тиждень по 30 хв, дієтичні рекомендації та психологічну консультацію.

У рамках дисертаційної роботи використані такі методи дослідження: загальноклінічні, антропометричні, біохімічні, спектрофотометричні, колориметричні, імуноферментні, інструментальні та статистичні.

При поєднаному перебігу ХОЗЛ, БА та ЦД2 спостерігаються істотніша вираженість симптомів, нижча якість життя пацієнтів (підтверджується більшою кількістю балів за опитувальником – COPD Assessment Test (CAT) у порівнянні з хворими на ХОЗЛ (на 37,5%), вищим рівнем Asthma Control Questionnaire (ACQ) (в 1,21- 1,54 раза) у порівнянні з хворими на АХП та БА, виразнішою задишкою за шкалою modified Medical Research Council (mMRC) (в 1,5 раза - порівняно з ХОЗЛ і АХП та в 3 рази - порівняно з БА, $p < 0,05$); нижчими показниками опитувальника Short Form Health Survey (SF-36) за шкалами «фізичне функціонування» та «життєва активність» (на 13,0% ($p = 0,02$) та 27,2% ($p = 0,05$) відповідно) – у порівнянні з хворими на БА та за шкалою «загальний стан здоров'я» (на 40,1%, $p = 0,01$) – у порівнянні з хворими на ЦД2) та більша частота загострень (75,8% пацієнтів мали ≥ 2 загострень за рік). Водночас при аналізі даних респіраторного опитувальника госпіталю святого Георгія (SGRQ) у пацієнтів з астма-ХОЗЛ перехрестом та ЦД2 виявлено вищий бал за шкалою «загальна оцінка» (на 38,9% та 61,5% – у порівнянні з хворими на ХОЗЛ ($p = 0,004$) та БА ($p < 0,001$) відповідно).

У хворих на АХП та ЦД2 встановлено, що об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) був на 30,0% нижчим, ніж при АХП, а також на 47,5% нижчим, ніж при БА ($p < 0,01$) після бронхолітика; повільна життєва ємність легень (ЖЄЛ) – на 19,2% ($p = 0,05$), 28,6% ($p < 0,001$) та 16,6% ($p = 0,03$) нижчою, ніж при ХОЗЛ, БА та АХП відповідно), індексу маси тіла (ІМТ) – на 21,9% ($p = 0,01$) та 25,5% ($p < 0,01$) вищим, ніж у хворих на ХОЗЛ та АХП відповідно, рівень вісцерального жиру – на 33,3% ($p < 0,01$) вищим, ніж при БА; толерантність до субмаксимального навантаження (за тестом із 6-хвилинного ходьбою) на 11,1% ($p < 0,001$) нижча, ніж при ХОЗЛ, на 20,0% нижча, ніж при БА ($p < 0,001$) та на 8,57% ($p = 0,038$) нижча, ніж у групі АХП). Відзначався також

гірший прогноз та тяжчий перебіг захворювання за індексом BODE, порівняно з ХОЗЛ, БА та АХП.

За коморбідного перебігу АХП з ЦД2 відзначались більш виражені порушення вуглеводного обміну (вірогідно вищі рівні глюкози натще – на 41,7%-58,7%, глюкози після перорального глюкозотолерантного тесту (ПГТТ) – в 1,83-2,35 рази, HbA1c% – в 1,43-1,73 рази ($p < 0,05$), інсуліну, НОМА-IR, тригліцеридно-глюкозний індекс (ТГІ) та нижчий QUICKI), істотніша дисліпідемія з вірогідним підвищенням загального холестерину (на 9,09%-30,43%), тригліцеридів (на 45,69%-54,38%), ліпопротеїнів низької щільності (на 50,0%), ліпопротеїнів дуже низької щільності (в 1,5 рази), коефіцієнту атерогенності (у 1,67-2,35 рази) та ТГІ (на 8,68% - 10,06%) за нижчого вмісту ліпопротеїнів високої щільності (29,07%-35,06%), порівняно з групами порівняння та контролю.

За поєднання АХП та ЦД2 виявлено збільшення протеолітичної активності крові (підвищення лізису азоальбуміну, азоказеїну та азоколу), зниження ферментативної фібринолітичної активності плазми крові (ФФА) (сумарної фібринолітичної активності (СФА) – на 10,5%, ФФА – на 34,6%) за підвищення неферментативної фібринолітичної активності (НФА) на 41,6%, порівняно з здоровими. Спостерігаються також більш виражені, ніж при ХОЗЛ, БА, АХП та ЦД2, системне запалення (нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення (НЛС), індекс системного імунного запалення (ІСІЗ), індекс системної запальної відповіді (ІСЗВ), С-реактивний білок (СРБ), фібриноген, розчинна форма кластеру диференціації 14 (sCD14)), оксидативний стрес (вміст 8-ізопростану був вищим в 1,5-5 рази) та ендотеліальна дисфункція (нижчі рівні сумарних стабільних метаболітів NO – на 34,4%-51,3%, вищі рівні ендотеліну-1 та розчинної молекули адгезії судинних клітин-1 sVCAM-1 – на 62,1%- 67,2% та 41,1% відповідно).

Встановлено статистично значущі кореляції між sCD14 та інсуліном ($r=0,41$, $p < 0,001$), sCD14 і ліпопротеїнів високої щільності ($r=-0,35$, $p=0,032$), а також асоціації ТГІ з НОМА-IR ($r=0,52$, $p < 0,0001$), QUICKI ($r=-0,51$, $p < 0,0001$),

ОФВ₁ ($r=-0,25$, $p=0,01$ та $r=-0,28$, $p=0,005$ до та після проведення бронходилатації), форсованою життєвою ємністю легень (ФЖЄЛ) ($r=-0,25$, $p=0,02$), повільною ЖЄЛ ($r=-0,35$, $p<0,001$), максимальною вентиляцією легень ($r=-0,26$, $p=0,009$). Помітним був зв'язок між ІМТ та ОФВ₁/ФЖЄЛ ($r=0,23$, $p=0,02$) та повільною ЖЄЛ ($r=-0,24$, $p=0,01$), між % жиру та ФЖЄЛ ($r=-0,23$, $p=0,01$), а також повільною ЖЄЛ ($r=-0,21$, $p=0,03$), рівнем вісцерального жиру з ОФВ₁ до та після проведення бронходилатації ($r=-0,36$, $p<0,001$ та $r=-0,35$, $p<0,001$ відповідно), ФЖЄЛ ($r=-0,32$, $p<0,001$ та $r=-0,30$, $p<0,001$ відповідно), повільною ЖЄЛ ($r=-0,33$, $p<0,001$).

У хворих на АХП та ЦД2, яким до потрійної базисної терапії додавали розувастатин у дозі 10 мг 1 раз на добу тривалістю один місяць та комплекс легеневої реабілітації встановлено вірогідне зменшення вираженості задишки (за шкалою mMRC – на 33,3% ($p<0,001$)), покращення контролю симптомів та підвищення якості життя (за даними опитувальників ACQ та CAT на 41,32% ($p=0,0001$) та 27,65% ($p=0,0001$), специфічного респіраторного опитувальника Госпіталю Святого Георгія за шкалою «симптоми» – на 28,3% ($p=0,0001$), «активність» – на 25,6% ($p=0,0002$), «вплив» – на 29,8% ($p<0,001$), «загальна оцінка» – на 25,8% ($p=0,0001$)), покращення витривалості до субмаксимального навантаження (проходили довшу відстань за 6 хвилин – на 16,9% ($p<0,001$)), зниження індексу BODE у 2,5 рази ($p<0,001$), вірогідне підвищення ОФВ₁ на 16,37% ($p<0,001$), зниження % жиру тіла на 16,2% ($p=0,006$), та рівня вісцерального жиру – на 17,6% ($p<0,001$), покращення ліпідного профілю крові (зменшення загального холестерину на 8,19% ($p<0,001$), тригліцеридів – на 30,1% ($p<0,001$), ліпопротеїнів низької щільності – на 22,8% ($p=0,005$), ліпопротеїнів дуже низької щільності – на 30,0% ($p<0,001$), коефіцієнту атерогенності – на 33,3% ($p<0,001$), ТГІ – на 5,18% ($p<0,001$) та підвищення ліпопротеїнів високої щільності), вірогідне зниження рівня оксидативного стресу (за показником 8-ізопростану – у 2 рази ($p=0,027$)), та системного запалення (зменшення вмісту СРБ на 55,4% ($p=0,007$) та рівня sCD14 – на 59,5% ($p<0,05$) з покращенням ендотеліальної функції (підвищення рівня

сумарних метаболітів NO на 53,0% ($p < 0,05$) та зниження ET-1 на 34,1% ($p = 0,01$)).

Наукова новизна отриманих результатів.

Доповнено наукові дані, що при поєднаному перебігу ХОЗЛ, БА та ЦД2 спостерігаються істотніша вираженість симптомів, нижча якість життя пацієнтів (більша кількість балів за опитувальниками SAT та ACQ; вищий бал задишки (за шкалою mMRC); нижчі показники за шкалами «Фізичне функціонування», «Життєва активність», «Загальний стан здоров'я» (опитувальник SF-36) та найвищий бал за шкалою «загальна оцінка» (респіраторний опитувальник SGRQ).

Додатково встановлено, що хворим на АХП та ЦД2 притаманними є нижчі показники функції зовнішнього дихання (ОФВ₁, повільна ЖЄЛ), вищий ІМТ та рівень вісцерального жиру, нижча толерантність до субмаксимального навантаження (за тестом із 6-хвилинного ходьбою проходили вірогідно найкоротшу відстань), а також гірший прогноз та тяжкість перебігу захворювання за індексом BODE.

Уточнено наукові дані, що за коморбідного перебігу АХП з ЦД2 відзначались більш виражені порушення вуглеводного обміну (вірогідно вищі рівень глюкози натще, після ПГТТ, HbA1c%, інсуліну, НОМА-IR, QUICKI, ТГІ), дисліпідемія з вірогідним підвищенням загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїнів низької щільності, ліпопротеїнів дуже низької щільності, коефіцієнту атерогенності та ТГІ та нижчим вмістом ліпопротеїнів високої щільності.

Доповнено наукові дані, що за поєднання АХП та ЦД2 спостерігаються збільшення протеолітичної активності крові (підвищення лізису азоальбуміну, азоказеїну та азоколу), зниження ферментативної фібринолітичної активності плазми крові (СФА та ФФА) за підвищення НФА, більш виражені системне запалення (НЛС, ІСІЗ, ІСЗВ, СРБ, фібриноген, sCD14), оксидативний стрес (8-ізопростан) та ендотеліальна дисфункція (нижчі рівні сумарних стабільних метаболітів NO, вищі рівні ET-1 та sVCAM-1).

Вперше встановлені статистично значущі кореляції між sCD14 та інсуліном, sCD14 і ліпопротеїнами високої щільності, а також асоціації ТГІ з НОМА-IR, QUICKI, ОФВ₁, ФЖЄЛ, ОФВ₁/ФЖЄЛ, повільною ЖЄЛ. Помітним був зв'язок між % жиру, рівнем вісцерального жиру з ОФВ₁, ФЖЄЛ, повільною ЖЄЛ.

На підставі оцінки клініко-лабораторних даних вперше доведено, що додавання до потрійної базисної терапії розувастатину у дозі 10 мг 1 раз на добу тривалістю один місяць та комплексу легеневої реабілітації пацієнтам на АХП та ЦД2 призводить до зменшення вираженості задишки (за шкалою mMRC), покращення контролю симптомів та підвищення якості життя (за даними опитувальників ACQ та CAT, специфічного респіраторного опитувальника Госпіталю Святого Георгія), покращення витривалості до субмаксимального навантаження (проходили довшу відстань за 6 хвилин), зниження індексу BODE, зниження проявів обструкції, зниження % жиру тіла та рівня вісцерального жиру, покращення ліпідного профілю крові (зменшення загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїнів низької щільності, ліпопротеїнів дуже низької щільності, коефіцієнту атерогенності та ТГІ та підвищення ліпопротеїнів високої щільності), зниження рівня оксидативного стресу (за показником 8-ізопростану) та системного запалення (СРБ, sCD14) з покращенням ендотеліальної функції (підвищення сумарних метаболітів NO, зниження ET-1).

Практичне значення отриманих результатів. Рекомендовано за коморбідного перебігу АХП з ЦД2 використовувати опитувальники ACQ, CAT-тест, респіраторний опитувальник шпиталю Святого Георгія (SGRQ) та SF-36 для контролю над захворюванням та оцінки якості життя пацієнтів у комплексі з визначенням індексу BODE для оцінки прогнозу та тяжкості перебігу захворювання, толерантності хворих до фізичного навантаження за тестом із 6-хвилинною ходьбою, складу тіла за показниками біоімпедансометрії, системного запалення (НЛС, ІСІЗ, ІСЗВ, СРБ, sCD14), оксидативного стресу (8-ізопростан), функції ендотелію.

Рекомендовано хворим на АХП та ЦД2 до потрійної базисної терапії додавати розувастатин у дозі 10 мг 1 раз на добу тривалістю один місяць та комплекс легеневої реабілітації (навчання, дихальні вправи, тренування 5 разів на тиждень по 30 хв, дієтичні рекомендації та психологічна консультація) для покращення контролю симптомів та підвищення якості життя, витривалості до субмаксимального навантаження, складу тіла, зниження проявів бронхіальної обструкції, покращення ліпідного спектру крові, зниження рівня оксидативного стресу та системного запалення з покращенням ендотеліальної функції.

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, Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, бронхіальна астма, астма-ХОЗЛ перехрест, цукровий діабет 2 типу, якість життя, системне запалення, ендотеліальна дисфункція, оксидативний стрес, дисліпідемія, розувастатин, легенева реабілітація.

ANNOTATION

Halytska V.O. Diagnosis and differentiated treatment of the combined course of bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease and diabetes mellitus type 2. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation for the Doctor of Philosophy degree in specialty 222 – Medicine (22 – Health Care). – Bukovinian State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2024.

The results of the dissertation highlight data from a theoretical generalization and a practical solution to one of the challenges in internal medicine – improving the diagnostic and treatment effectiveness for patients with asthma-COPD overlap and comorbid diabetes mellitus type 2 by additional prescribed rosuvastatin and pulmonary rehabilitation based on the study of clinical-instrumental and biochemical research features.

128 patients were examined and divided into the following groups: Group I included patients with COPD (n=25), Group II – with bronchial asthma (n=23), Group III – with asthma-COPD overlap (n=25), Group IV – with asthma-COPD overlap and diabetes mellitus type 2 (n=33), Group V – with diabetes mellitus type 2 (n=22). The control group included 25 practically healthy individuals. At the next stage, to evaluate the effectiveness of the prescribed treatment, patients with asthma-COPD overlap and diabetes mellitus type 2 were divided into control (n=15) and main groups (n=18), the latter of which were additionally prescribed rosuvastatin at a dose of 10 mg once a day for 1 month and a complex of pulmonary rehabilitation programs that included education, breathing exercises, training 5 times a week for 30 minutes, dietary recommendations, and psychological consultation.

Within the framework of the dissertation, the following research methods were used: general clinical, anthropometric, biochemical, spectrophotometric, colorimetric, enzyme-linked immunosorbent assay, instrumental and statistical.

A more significant symptom severity and lower quality of life are observed in patients with a combined course of COPD, asthma, and type 2 diabetes mellitus (confirmed by higher scores on the COPD Assessment Test (CAT) compared to

patients with COPD alone (by 37,5%) and higher Asthma Control Questionnaire (ACQ) scores (by 1,21- 1,54 times) compared to patients with bronchial asthma and asthma-COPD overlap, more pronounced dyspnea (by modified Medical Research Council (mMRC) scale 1,5 times compared to COPD and asthma-COPD overlap and 3 times compared to bronchial asthma, $p<0,05$); lower Short Form Health Survey questionnaire (SF-36) scores according to the "Physical Functioning" and "Vitality" scales (by 13,0% ($p=0,02$) and 27,2% ($p=0,05$) respectively) – compared to asthma and according to the "General Health" scale by 40,1% ($p=0,01$) compared to diabetes mellitus type 2) and an increased frequency of exacerbations (as 75,8% of patients in this group had ≥ 2 exacerbations per year). At the same time when analyzing St. George Hospital Respiratory Questionnaire (SGRQ) data patients with asthma-COPD overlap and diabetes mellitus type 2 had the highest number of points of the "total score" scale (higher by 38,9% and 61,5% compared to COPD ($p=0,004$) and bronchial asthma ($p<0,001$) respectively).

It was estimated that patients with asthma-COPD overlap and diabetes mellitus type 2 had lower forced expiratory volume in one second (FEV_1) by 30,0% lower than in asthma-COPD overlap and 47,5% than in bronchial asthma ($p<0,01$) after bronchodilator; slow vital capacity (SVC) was 19,2% ($p=0,05$), 28,6% ($p<0,001$), and 16,6% ($p=0,03$) lower than in COPD, bronchial asthma, and asthma-COPD overlap, respectively), higher body mass index (BMI) by 21,9% ($p=0,01$) and 25,5% ($p<0,01$) than in patients with COPD and asthma-COPD overlap respectively, a higher visceral fat level by 33,3% ($p<0,01$) than in bronchial asthma, lower tolerance to submaximal exercise (in the 6-minute walk test they covered significantly the shortest distance by 11,1% ($p<0,001$) compared to COPD, by 20,0% compared to bronchial asthma ($p<0,001$), and by 8,57% ($p=0,038$) compared to the asthma-COPD overlap group). Also it was observed worse prognosis and severity of disease course according to the BODE index.

In patients with asthma-COPD overlap and comorbid diabetes mellitus type 2 more pronounced alterations of carbohydrate metabolism were noted (higher fasting glucose level by 41,7%-58,7%, postprandial glucose by 1,83-2,35 times, HbA1c%

by 1,43 -1,73 times ($p<0,05$), insulin, HOMA-IR, triglyceride-glucose index (TYG) and lower QUICKI), dyslipidemia with an increase in total cholesterol (by 9,09%-30,43%), triglycerides (by 45,69% -54,38%), low-density lipoprotein cholesterol (by 50,0%), very low-density lipoprotein cholesterol (by 1,5 times), atherogenic index (by 1,67-2,35 times) and TYG (by 8,68% - 10,06%) and simultaneously lower levels of high-density lipoprotein cholesterol (29,07%-35,06%).

In case of asthma-COPD overlap and diabetes mellitus type 2 comorbidity it was detected an increased proteolytic activity of the blood (increased lysis of azoalbumin, azocasein and azocol), lower enzymatic fibrinolytic activity (EFA) of blood plasma (total fibrinolytic activity by 10,5% and EFA by 34,6%) with an increase in non-EFA (by 41,6%), significantly pronounced systemic inflammation (Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR), Systemic Immune Inflammation Index (SII), Systemic Inflammatory Response Index (SIRI), C-reactive protein (CRP), fibrinogen, soluble cluster of differentiation 14 (sCD14)), oxidative stress (8-isoprostane is 1,5-5 times higher) and endothelial dysfunction (lower levels of stable nitrogen monoxide (NO) metabolites by 34,4%-51,3%, higher levels of endothelin-1 (ET-1) by 62,1%-67,2% than in COPD, bronchial asthma, diabetes mellitus type 2 and soluble vascular cell adhesion molecule type 1 (sVCAM-1) by 41,1%, compared to asthma-COPD overlap).

Statistically significant correlations were established between sCD14 and insulin ($r=0,41$, $p<0,001$), sCD14 and high-density lipoprotein cholesterol ($r=-0,35$, $p=0,032$), as well as associations of TYG with HOMA-IR ($r=0,52$, $p<0,0001$), QUICKI ($r=-0,51$, $p<0,0001$), FEV₁ ($r=-0,25$, $p=0,01$ and $r=-0,28$, $p=0,005$ before and after bronchodilation), forced vital capacity (FVC) ($r=-0,25$, $p=0,02$), SVC ($r=-0,35$, $p<0,001$), maximal voluntary ventilation (MVV) ($r=-0,26$, $p=0,009$). Notable was the association between BMI and FEV₁/ FVC ($r=0,23$, $p=0,02$) and SVC ($r=-0,24$, $p=0,01$), between % fat and FVC ($r=-0,23$, $p=0,01$), and SVC ($r=-0,21$, $p=0,03$), between visceral fat and the FEV₁ before and after bronchodilation ($r=-0,36$, $p<0,001$ and $r=-0,35$, $p<0,001$, respectively), FVC ($r=-0,32$, $p<0,001$ and $r=-0,30$, $p<0,001$, respectively), SVC ($r=-0,33$, $p<0,001$).

In patients with asthma-COPD overlap and diabetes mellitus type 2 who received rosuvastatin at a dose of 10 mg once a day during one month along with triple therapy and a complex of pulmonary rehabilitation, a significant decrease in the dyspnea severity was established (33,3% mMRC ($p < 0,001$)), as well as improved symptom control and quality of life (ACQ and CAT 41,32% ($p = 0,0001$) and 27,65% ($p = 0,0001$), St George's Hospital Respiratory Questionnaire on the "symptoms" scale by 28,3% ($p = 0,0001$), "activity" by 25,6% ($p = 0,0002$), "impact" by 29,8% ($p < 0,001$), "total score" by 25,8% ($p = 0,0001$)), improved exercise capacity (covered a longer distance in 6 minute walk test by 16,9% ($p < 0,001$)), a decrease in the BODE index by 2,5 times ($p < 0,001$), an increase in FEV₁ by 16,37% ($p < 0,001$), body fat % reduction (by 16,2%, $p = 0,006$), and visceral fat level by 17,6% ($p < 0,001$), improved blood lipid profile (8,19% decrease in total cholesterol ($p < 0,001$), triglycerides 30,1% ($p < 0,001$), low-density lipoprotein cholesterol by 22,8% compared to the initial ($p = 0,005$), very low-density lipoprotein cholesterol by 30,0% ($p < 0,001$), atherogenic index by 33,3% ($p < 0,001$), TYG by 5,18% ($p < 0,001$) and high-density lipoprotein cholesterol increase), as well as reduction of oxidative stress level (8-isoprostane by 2 times ($p = 0,027$), and systemic inflammation (CRP by 55,4%, $p = 0,007$ and sCD14 by 59,5%, $p < 0,05$) with improved endothelial function (increase in total NO metabolites by 53,0% ($p < 0,05$), decrease in ET-1 by 34,1% ($p = 0,01$)).

Scientific novelty of the obtained results. The scientific data about the combined course of COPD, bronchial asthma and diabetes mellitus type 2 have been extended with evidences of more pronounced symptoms and a lower quality of life (higher scores on the CAT and ACQ questionnaires; higher dyspnea score (according to the mMRC scale); lower points on the scales of "Physical Functioning," "Vitality," "General Health" (SF-36 questionnaire), and the highest score on the "total score" scale according to SGRQ).

In addition, it has been found that patients with asthma-COPD overlap and diabetes mellitus type 2 have lower spirometry parameters (FEV₁, SVC), higher BMI, higher visceral fat level, lower tolerance to submaximal exercise (according to the 6-

minute walk test they covered significantly the shortest distance), as well as worse prognosis and severity of the disease course according to the BODE index.

It was clarified that in the case of comorbid course of asthma-COPD overlap and diabetes mellitus type 2, more pronounced changes in carbohydrate metabolism were noted (significantly higher levels of fasting glucose, post-OGTT, HbA1c%, insulin, HOMA-IR, QUICKI, TYG), as well as dyslipidemia with increases in total cholesterol levels, triglycerides, low-density lipoprotein cholesterol, very low-density lipoprotein cholesterol, atherogenic index, TYG and lower levels of high-density lipoprotein cholesterol.

Scientific data have been supplemented that in case of asthma-COPD overlap and concurrent diabetes mellitus type 2 it is observed an increased proteolytic activity of the blood (increased lysis of azoalbumin, azocasein and azocol), lower enzymatic fibrinolytic activity of blood plasma (total fibrinolytic activity and FFA) with an increase in non-enzymatic fibrinolytic activity, significantly pronounced systemic inflammation (NLR, CRP, fibrinogen, sCD14), oxidative stress (8-isoprostane), and endothelial dysfunction (lower levels of stable metabolites of NO, higher levels of ET-1 and sVCAM-1).

Statistically significant correlations between sCD14 and insulin, sCD14 and HDL-C, as well as associations of TYG with HOMA-IR, QUICKI, FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, SVC were first determined. A notable association was observed between % of fat, level of visceral fat, and FEV₁, FVC, SVC.

Based on the assessment of clinical and laboratory data, it has been proven that the addition of rosuvastatin at a dose of 10 mg once a day during one month and a complex of pulmonary rehabilitation to the triple baseline therapy for patients with asthma-COPD overlap and diabetes mellitus type 2 leads to a reduction in dyspnea severity (according to the mMRC scale), improvement in symptom control and quality of life (according to ACQ and CAT questionnaires, St. George's Respiratory Questionnaire), improved exercise tolerance (covering longer distances in 6 minutes), reduction in the BODE index and the degree of bronchial obstruction, as well as body fat % and visceral fat level, improvement in blood lipid profile (decrease in total

cholesterol, triglycerides, low-density lipoprotein cholesterol, very low-density lipoprotein cholesterol, atherogenic index, TYG, and increase in high-density lipoprotein cholesterol), reduction in oxidative stress levels (measured by 8-isoprostane) and systemic inflammation (CRP, sCD14) with improvement in endothelial function (increase in total metabolites of NO, decrease in ET-1).

The practical significance of the results. It has been proposed for patients with comorbid course of asthma-COPD overlap and diabetes mellitus type 2 to use ACQ questionnaires, CAT test, respiratory questionnaire of St. George's Hospital (SGRQ) and SF-36 for disease control and assessment of the patients' quality of life in complex with the BODE index for assessing the prognosis and severity of the disease, as well as determining the patients' tolerance to physical activity using the 6-minute walk test, body composition according to bioimpedancemetry parameters, lipid spectrum and carbohydrate metabolism indicators, systemic inflammation (NLR, SII, SIRI, sCD14), oxidative stress (8-isoprostane), endothelial function.

It is recommended that patients with asthma-COPD overlap and diabetes mellitus type 2 include rosuvastatin in a dose of 10 mg once a day for one month and a complex of pulmonary rehabilitation to triple basic therapy (education, breathing exercises, training 5 times a week for 30 minutes, dietary recommendations and psychological counseling) to improve symptom control and quality of life, exercise capacity, body composition, reduced bronchial obstruction, improved blood lipid spectrum, reduced oxidative stress and systemic inflammation with improved endothelial function.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, asthma-COPD overlap, diabetes mellitus type 2, quality of life, systemic inflammation, endothelial dysfunction, oxidative stress, dyslipidemia, rosuvastatin, pulmonary rehabilitation.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Halytska VO, Stupnytska NYa. Clinical features of asthma-COPD overlap with comorbid type 2 diabetes mellitus. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2023;19(4):264-8. doi: [10.22141/2224-0721.19.4.2023.1283](https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.4.2023.1283) *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку)*

2. Галицька ВО, Ступницька ГЯ. Клінічно-патогенетичні особливості поєднання астма-ХОЗЛ перехресту та цукрового діабету 2-го типу. Український медичний часопис. 2023;6:67-75. doi: [10.32471/umj.1680-3051.158.249519](https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.158.249519) *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку)*

3. Галицька ВО, Ступницька ГЯ. Ефективність використання розувастатину та легеневої реабілітації у пацієнтів з поєднаним перебігом бронхіальної астми, ХОЗЛ та цукрового діабету 2-го типу. Буковинський медичний вісник. 2023;27(4):26-31. doi: [10.24061/2413-0737.27.4.108.2023.6](https://doi.org/10.24061/2413-0737.27.4.108.2023.6) *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку)*

4. Галицька ВО, Ступницька ГЯ. Прогностичне значення тригліцеридно-глюкозного індексу у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень, бронхіальною астмою, та їх поєднанням. Буковинський медичний вісник. 2024;28(1):3-6. doi: [10.24061/2413-0737.28.1.109.2024.1](https://doi.org/10.24061/2413-0737.28.1.109.2024.1) *(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. Галицька В. О., Ступницька Г. Я. Рациональний підхід у лікуванні поєданого перебігу астма-ХОЗЛ перехресту та цукрового діабету 2 типу. Збірник тез та постерних робіт «Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку» з міжнародною участю березень – травень 2021 року. Харків 2021, с.79 *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, аналіз отриманих результатів та оформлення тези до друку)*

2. Галицька В. О., Ступницька Г. Я. Сучасний стан проблеми поєднання хронічного обструктивного захворювання легень та цукрового діабету типу 2. В: Федів О.І., редактор. Мат. наук.-практ. конф. з міжнародн. участю «Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини», присв. 100-річчю від дня народження проф. О.І. Самсон; 2021 квіт. 15-16; Чернівці. Чернівці; 2021, с. 19-20. *(Здобувачка провела аналіз сучасних літературних джерел та оформлення тези до друку).*

3. Halytska V.O. Bronchial asthma in combination with diabetes mellitus type 2 – the current state of the problem. В: Андрієць О.А., Іващук О.І., Безрук В.В., редактори. Матеріали 103-ї підсумкової науково-практичної конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2022, м. Чернівці, 07, 09, 14 лютого 2022 р. - Чернівці:Медуніверситет,2022 с.92-3. *(Здобувачка провела аналіз сучасних літературних джерел та оформлення тези до друку).*

4. V. Halytska, G. Stupnytska, O. Fediv. The evaluation of patients' life quality, spirometry parameters and level of exercise tolerance in case of asthma-COPD overlap and diabetes mellitus type 2 (DM2). 212. 32-nd International Congress 2022 of the ERS (4-6 вересня Барселона, Іспанія). European Respiratory Journal 2022 60: 1897; doi: 10.1183/13993003.congress-2022.1897 *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення тези до друку)*

5. Галицька В.О. Клінічні особливості поєданого перебігу хронічного обструктивного захворювання легень, бронхіальної астми та цукрового діабету 2 типу. В: Андрієць О.А., Грицюк М.І., Безрук В.В, редактори. Матеріали 104-ї підсумкової науково-практичної конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, 06, 08, 13 лютого 2023 року) - Чернівці:Медуніверситет, 2023. – с. 111-2 *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення тези до друку)*

6. Halytska V.O., Stupnytska G.Ya., Fediv O.I. The state of carbohydrate metabolism in patients with asthma-COPD overlap and diabetes mellitus type 2 В: Хухліна О.С., редактор. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю “Коморбідний перебіг захворювань внутрішніх органів: сучасний стан проблеми та невирішені питання корекції” (Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, 16-17 березня 2023 року) – Чернівці:Медуніверситет,2023. – с. 133-4 *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення тези до друку)*

7. Галицька В.О., Ступницька Г.Я. Протеолітична та фібринолітична активність плазми крові у пацієнтів з поєднаним перебігом бронхіальної астми, хронічного обструктивного захворювання легень та цукрового діабету 2 типу (АХП+ЦД2). VIII International scientific and practical conference «Scientific Research as a Mechanism of Effective Human Development» (31 січня – 2 лютого 2024 року) Sofia, Bulgaria, International Scientific Unity. 2024. с. 151-2 *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення тези до друку)*

8. Галицька В.О. Функціональний стан ендотелію у пацієнтів за поєданого перебігу астма-хозл перехресту та цукрового діабету 2 типу. В:

Геруш І.В., Грицюк М.І., Безрук В.В., редактори. Матеріали підсумкової 105-ї науково-практичної конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету, присвяченої 80-річчю БДМУ (м. Чернівці, 05, 07, 12 лютого 2024 р.) – Чернівці: Медуніверситет, 2024. с. 110-1 *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення тези до друку)*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ, ТЕРМІНІВ.....	22
ВСТУП.....	24
РОЗДІЛ 1 ОСОБЛИВОСТІ ПОЄДНАНОГО ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ, БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ТИПУ 2 (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	31
1.1 Сучасний стан проблеми поєднаного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), бронхіальної астми (БА) та цукрового діабету типу 2 (ЦД2).....	31
1.2 Питання гіпердіагностики та гіподіагностики, диференційної діагностики ХОЗЛ, БА, АХП.....	34
1.3 Патогенетичні та молекулярні механізми, біомаркери поєднаного перебігу АХП та ЦД2.....	36
1.4 Основні напрямки лікування пацієнтів із поєднаним перебігом АХП та ЦД2, невирішені питання застосування статинів та легеневої реабілітації.....	48
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	59
2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих і дизайн дослідження.....	59
2.2 Методи дослідження	69
2.2.1 Клінічні методи дослідження.....	70
2.2.2 Інструментальні методи дослідження	75
2.2.3 Лабораторні методи дослідження.....	76
2.2.4 Методи статистичного аналізу результатів дослідження.....	78
РОЗДІЛ 3 ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ПРИ КОМОРБІДНОМУ ПОЄДНАННІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ, ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ТИПУ 2.....	79
1.1 Оцінка клінічних проявів та показників якості життя пацієнтів при поєднаному перебігу АХП та ЦД2.....	79

1.2 Показники спірографії та біоімпедансометрії у хворих за поєднаного перебігу АХП та ЦД2.....	86
1.3 Толерантність до фізичного навантаження та індекс BODE у хворих за поєднаного перебігу АХП та ЦД2.....	94
РОЗДІЛ 4 АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ ВУГЛЕВОДНОГО ТА ЛІПІДНОГО ОБМІНІВ, МАРКЕРІВ АКТИВНОСТІ ЗАПАЛЕННЯ, ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ, ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ, ПРОТЕОЛІТИЧНОЇ ТА ФІБРИНОЛІТИЧНОЇ АКТИВНОСТЕЙ ПЛАЗМИ КРОВІ ЗА КОМОРБІДНОГО ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ, БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ТИПУ 2	97
4.1 Особливості вуглеводного обміну у пацієнтів з АХП, поєднаним із ЦД2.....	97
4.2 Особливості ліпідного профілю крові при поєднаному перебігу АХП та ЦД2.....	99
4.3 Протеолітична та фібринолітична активності плазми крові у пацієнтів з АХП+ЦД2.....	102
4.4 Інтегральні гематологічні маркери активності запалення у пацієнтів при поєднаному перебігу АХП та ЦД2.....	104
4.5 Рівень sCD14 у крові за поєднаного перебігу АХП та ЦД2.....	108
4.6 Функціональний стан ендотелію у хворих на АХП з ЦД2.....	111
4.7 Кореляційні зв'язки між даними спірометрії, біоімпедансометрії та індексами інсулінорезистентності.....	112
РОЗДІЛ 5 ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ РОЗУВАСТАТИНУ ТА ЛЕГЕНЕВОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ПОЄДНАНИМ ПЕРЕБІГОМ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ, ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ТИПУ 2	121
РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ..	140
ВИСНОВКИ.....	164

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	167
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	168
ДОДАТКИ.....	215

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ, ТЕРМІНІВ

- АХП – астма-ХОЗЛ перехрест
- БА – бронхіальна астма
- ЕТ- 1 – ендотелін-1
- ЗХ – загальний холестерин
- ІКС – інгаляційні глюкокортикостероїди
- ІМТ– індекс маси тіла
- ІСЗВ – індекс системної запальної відповіді
- ІСІЗ – індекс системного імунного запалення
- ЛПВЩ –ліпопротеїни високої щільності
- ЛПДНЩ –ліпопротеїни дуже низької щільності
- ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності
- МОШ – максимальна об’ємна швидкість
- НЛС – нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення
- НФА – неферментативна фібринолітична активність
- МЛС – моноцитарно-лімфоцитарне співвідношення
- ОФВ₁ – об’єм форсованого видиху за першу секунду
- ПЗО – практично здорові особи
- ПОШвид – пікова об’ємна швидкість видиху
- СРБ – С-реактивний білок
- СФА – сумарна фібринолітична активність
- ТГ – тригліцериди
- ТГІ – тригліцеридно-глюкозний індекс
- ФЖЄЛ – форсована життєва ємність легень
- ФЗД – функція зовнішнього дихання
- ФФА – ферментативна фібринолітична активність
- ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень

ЦД2 – цукровий діабет 2 типу

ACQ – опитувальник контролю астми

CAT – тест оцінки хронічного обструктивного захворювання легень

GINA – Глобальна ініціатива з боротьби із бронхіальною астмою

GOLD – Глобальна ініціатива з хронічного обструктивного захворювання легень

HOMA-IR – індекс інсулінорезистентності

HbA1c – глікозильований гемоглобін

mMRC – модифікована шкала задишки Медичної Дослідницької Ради

NO – монооксид нітрогену

sCD14 – розчинна форма кластеру диференціації 14

SGRQ – опитувальник госпіталю Святого Георгія

SF-36 – коротка форма опитування про стан здоров'я

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

QUICKI – кількісний контрольний індекс чутливості до інсуліну

ВСТУП

Актуальність проблеми. З огляду на те, що більше 15 млн людей помирають щороку від неінфекційних захворювань (НІЗ), закономірною є мета ВООЗ скоротити смертність від НІЗ на 30% до 2030 року [1]. Серед них одне з важливих місць займають хронічні респіраторні захворювання, зокрема ХОЗЛ та БА. Хоча і досягнуто певних успіхів у діагностиці, лікуванні та профілактиці загострень, все ще недостатньо відомостей щодо оптимального менеджменту у випадку наявності в одного пацієнта бронхообструкції із кількома ознаками, що супроводжують ХОЗЛ, та кількома ознаками, характерними для БА, які нещодавно почали виділяти в окрему гетерогенну групу астма-ХОЗЛ перехресту (АХП) [2,3]. Все більше публікується свідчень про частіші загострення та швидше щорічне падіння ОФВ₁ при АХП, ніж при ізольованих ХОЗЛ чи БА [4].

José Luis López-Campos et al. стверджують, що у наступну декаду пріоритетними дослідницькими напрямками щодо покращення лікування ХОЗЛ є дослідження ендотипів та фенотипів, АХП, перегляд класифікації та стратифікації ризику (що власне відбулось недавно із об'єднанням груп С та D в E), модифікація лікування з огляду на супутні захворювання, розвиток у сфері нефармакологічних методів (легенева реабілітація та вакцинація) з покращенням фізичної активності, а також подальше вивчення ефективності та безпеки вже запроваджених препаратів та розробка біологічних [5].

Водночас, згідно з GINA 2022, першочерговим завданням є вивчення клініко-функціональних ознак фенотипу БА за наявності коморбідних станів, а також виявлення біомаркерів патологічного процесу [6]. Відсутність чітких діагностичних критеріїв АХП породжує труднощі у вивченні як епідеміологічних даних, так і оцінки ефективності лікування, особливо за умови наявності коморбідних патологій, що збільшують тягар захворювань, погіршують перебіг та прогноз, а це змушує переходити від концепції «лікування захворювання» до персоналізованої терапії [3,4,7-11].

Роль кластеру диференціації 14 (cluster of differentiation 14) та його розчинна форма - sCD14 при різних захворюваннях та можливість прогнозування серцево-судинних наслідків активно вивчаються останніми роками [12,13,14,15], проте його багатофакторність та двонаправленість дії ускладнюють це завдання [12]. Існують дані про дану молекулу при ХОЗЛ [16] та БА [17,18], проте відсутні за їх поєднання у одного пацієнта.

Тільки в кількох дослідженнях описують профіль коморбідності хворих на АХП, а також дані щодо підходу до їх лікування, обмежуючись рекомендаціями продовжувати відповідне лікування [2,19,20,21]. Метаболічні порушення, зокрема цукровий діабет, є однією із найчастіших коморбідних патологій при АХП [21]. Спільними патогенетичними ланками у вищезазначених захворювань є хронічне системне запалення, оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція, гіпоксія [3,22,23,24,25], впливаючи на які можна покращити перебіг та прогноз поєднаної патології за умови оптимально підібраної базової терапії, спрямованої на зменшення бронхообструкції. Проте немає достатньо даних про ефективність застосування статинів з цією метою, що стає можливим завдяки їх плейотропним властивостям [26-32]. Пацієнтам з ХОЗЛ, яким призначена відповідна базисна терапія бронходилататорами, рекомендовано легеневу реабілітацію [33,34], однак ефективність короткострокових програм недостатньо вивчена [35].

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 діагностики та лікування хворих на астма-ХОЗЛ перехрест із супутнім цукровим діабетом типу 2 на підставі вивчення клінічних та патогенетичних особливостей розвитку зазначеної коморбідності шляхом додаткового призначення розувастатину та легеневої реабілітації.

Завдання дослідження:

1. Дослідити клінічні дані, якість життя пацієнтів, функцію зовнішнього дихання, склад тіла за показниками біоімпедансометрії, тяжкість та прогноз захворювання за індексом BODE, толерантність до субмаксимального навантаження за тестом із 6-хвилинною ходьбою за поєднаного перебігу астма-ХОЗЛ перехресту та цукрового діабету типу 2.

2. Визначити роль змін протеолітичної та фібринолітичної активностей плазми крові, системного запалення, оксидативного стресу, функціонального стану ендотелію, вуглеводного обміну та ліпідного спектру крові у хворих на астма-ХОЗЛ перехрест та цукровий діабет типу 2.

3. Дослідити кореляційні зв'язки між даними спірометрії, біоімпедансометрії та індексами інсулінорезистентності.

4. Оцінити ефективність додавання до потрійної базисної терапії розувастатину та легеневої реабілітації у комплексному лікуванні хворих на АХП із супутнім цукровим діабетом типу 2.

Об'єкт дослідження: астма-ХОЗЛ перехрест, поєднаний з цукровим діабетом типу 2.

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

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

Наукова новизна отриманих результатів. Доповнено наукові дані, що при поєднаному перебігу ХОЗЛ, БА та ЦД2 спостерігаються істотніша вираженість симптомів, нижча якість життя пацієнтів (більша кількість балів за опитувальниками САТ та АСQ; вищий бал задишки (за шкалою mMRC); нижчі показники за шкалами «Фізичне функціонування», «Життєва активність», «Загальний стан здоров'я» (опитувальник SF-36) та найвищий бал за шкалою «загальна оцінка» (респіраторний опитувальник SGRQ).

Додатково встановлено, що хворим на АХП та ЦД2 притаманними є нижчі показники ФЗД (ОФВ₁, повільна ЖЄЛ), вищий ІМТ та рівень вісцерального жиру, нижча толерантність до субмаксимального навантаження (за тестом із 6-хвилинного ходьбою проходили вірогідно найкоротшу відстань), а також гірший прогноз та тяжкість перебігу захворювання за індексом BODE.

Уточнено наукові дані, що за коморбідного перебігу АХП з ЦД2 відзначались більш виражені порушення вуглеводного обміну (вірогідно вищі рівень глюкози натще, після ПГТТ, HbA1c%, інсуліну, НОМА-IR, QUICKI, ТГІ), дисліпідемія з вірогідним підвищенням ЗХ, ТГ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, КА та ТГІ та нижчим вмістом ЛПВЩ.

Доповнено, що за поєднання АХП та ЦД2 спостерігаються збільшення протеолітичної активності крові (підвищення лізису азоальбуміну, азоказеїну та азоколу), зниження ферментативної фібринолітичної активності плазми крові (СФА та ФФА) за підвищення НФА, більш виражені системне запалення (НЛС, ІСІЗ, ІСЗВ, СРБ, фібриноген, sCD14), оксидативний стрес (8-ізопростан) та ендотеліальна дисфункція (нижчі рівні сумарних стабільних метаболітів NO, вищі рівні ET-1 та sVCAM-1).

Вперше встановлені статистично значущі кореляції між sCD14 та інсуліном, sCD14 і ЛПВЩ, а також асоціації ТГІ з НОМА-IR, QUICKI, ОФВ₁, ФЖЄЛ, ОФВ₁/ФЖЄЛ, повільною ЖЄЛ. Помітним був зв'язок між % жиру, рівнем вісцерального жиру з ОФВ₁, ФЖЄЛ, повільною ЖЄЛ.

На підставі оцінки клініко-лабораторних даних доведено, що додавання до потрійної базисної терапії розувастатину у дозі 10 мг 1 раз на добу

тривалістю один місяць та комплексу легеневої реабілітації пацієнтам на АХП та ЦД2 призводить до зменшення вираженості задишки (за шкалою mMRC), покращення контролю симптомів та підвищення якості життя (за даними опитувальників ACQ та CAT, специфічного респіраторного опитувальника Госпіталю Святого Георгія), покращення витривалості до субмаксимального навантаження (проходили довшу відстань за 6 хвилин), зниження індексу BODE, зниження проявів обструкції, зниження % жиру тіла та рівня вісцерального жиру, покращення ліпідного профілю крові (зменшення ЗХ, ТГ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, КА, ТГІ та підвищення ЛПВЩ), зниження рівня оксидативного стресу (за показником 8-ізопростану) та системного запалення (СРБ, sCD14) з покращенням ендотеліальної функції (підвищення сумарних метаболітів NO, зниження ET-1).

Практичне значення отриманих результатів. За коморбідного перебігу АХП з ЦД2 рекомендовано використовувати опитувальники ACQ, CAT-тест, респіраторний опитувальник шпиталю Святого Георгія (SGRQ) та SF-36 для контролю над захворюванням та оцінки якості життя пацієнтів у комплексі з визначенням індексу BODE для оцінки прогнозу та тяжкості перебігу захворювання, толерантності хворих до фізичного навантаження за тестом із 6-хвилинною ходьбою, складу тіла за показниками біоімпедансометрії, системного запалення (НЛС, ІСІЗ, ІСЗВ, СРБ, sCD14), оксидативного стресу (8-ізопростан), функції ендотелію.

Рекомендовано хворим на АХП та ЦД2 до потрійної базисної терапії додавати розувастатин у дозі 10 мг 1 раз на добу тривалістю один місяць та комплекс легеневої реабілітації (навчання, дихальні вправи, тренування 5 разів на тиждень по 30 хв, дієтичні рекомендації та психологічна консультація) для покращення контролю симптомів та підвищення якості життя, витривалості до субмаксимального навантаження, складу тіла, зниження проявів бронхіальної обструкції, покращення ліпідного спектру крові, зниження рівня оксидативного стресу та системного запалення з покращенням ендотеліальної функції.

Наукові розробки впроваджено в практику, що підтверджено відповідними актами впровадження.

Матеріали дисертаційної роботи використовуються на практичних заняттях та в лекційному курсі кафедрами терапевтичного профілю Буковинського державного медичного університету, Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова.

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 на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми коморбідності у клініці

внутрішньої медицини», присв. 100-річчю від дня народження проф. О.І. Самсон (м. Чернівці, 15-16 квітня 2021 року); на 103-й підсумковій науково-практичній конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, 07, 09, 14 лютого 2022 року); 32-nd International Congress 2022 of the ERS (4-6 вересня Барселона, Іспанія); на 104-й підсумковій науково-практичній конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, 06, 08, 13 лютого 2023 року); науково-практичній конференції з міжнародною участю “Коморбідний перебіг захворювань внутрішніх органів: сучасний стан проблеми та невирішені питання корекції” (м. Чернівці, 16-17 березня 2023 року); на 105-й науково-практичній конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету, присвяченій 80-річчю БДМУ (м. Чернівці, 05, 07, 12 лютого 2024 р.).

Публікації. За результатами дисертаційної роботи опубліковано 12 наукових праць: 4 статті у фахових виданнях України, 1 з яких у виданні включеному в науково-метричну базу Scopus та 8 тез у матеріалах вітчизняних та зарубіжних науково-практичних конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 228 сторінках, обсяг основного тексту якої складає 156 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 21 таблицею і 31 рисунком. Список використаних літературних джерел включає 317 наукових робіт, з яких 21 – кирилицею та 296 – латиницею.

РОЗДІЛ 1

ОСОБЛИВОСТІ ПОЄДНАНОГО ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ, БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ТИПУ 2 (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Сучасний стан проблеми поєднаного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень, бронхіальної астми та цукрового діабету 2 типу

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) частка неінфекційних захворювань (НІЗ) займає провідні позиції в структурі захворюваності та смертності в країнах з рівнем доходів вище середнього. НІЗ, основні з яких це – серцево-судинні, рак, діабет та хронічні респіраторні захворювання, спричиняють майже три чверті смертей у світі. У віці до 70 років 17 млн. людей щороку помирають від НІЗ, а в Україні станом на 2019 ймовірність передчасної смерті від НІЗ сягає 18% для обох статей [1].

Незважаючи на всі успіхи, досягнуті в діагностиці та лікуванні, цукровий діабет (ЦД) продовжує посідати 9 місце у топ-10 причин смерті у світі [36], а у списку DALY – 8 місце [37], причому 95% випадків припадає на інсулінонезалежний тип [38]. Згідно з даними ВООЗ, 70% смертей від хронічних респіраторних захворювань могли бути попереджені або відтерміновані шляхом усунення ризиків [39], що підкреслює вагомість та нагальність пошуку нових та удосконалення наявних методів їх діагностики, лікування та профілактики.

За офіційними даними, на БА у світі хворіє близько 300 млн. людей, а в Україні – близько 515 випадків на 100 тисяч населення (більше 200 тисяч загалом), хоча багато науковців вважають, що ця статистика насправді не відображає реальної картини [40, 41].

За визначенням GOLD 2023, ХОЗЛ характеризується хронічними респіраторними симптомами (задишка, кашель, виділення мокротиння та/або загострення) внаслідок аномалій дихальних шляхів (бронхіт, бронхіоліт) та/або альвеол (емфізема), які спричиняють стійку, часто прогресуючу, обструкцію повітряного потоку [34], а в попередньому визначенні ще підкреслювалась можливість попередити та лікувати ХОЗЛ [42].

Бронхіальна астма – гетерогенне захворювання, що зазвичай характеризується хронічним запаленням дихальних шляхів (ДШ), визначається за наявністю респіраторних симптомів, зокрема свистячого дихання, задишки, відчуття стиснення у грудній клітці та кашлю, які можуть варіювати по часу та інтенсивності разом із варіабельним обмеженням експіраторного потоку повітря [6].

Останніми роками все більше уваги приділяється дослідженню поєднаного перебігу ХОЗЛ та БА, так званого астма-ХОЗЛ перехресту (АХП) – терміну, запропонованого Gibson et al. в 2009 році. Хоча концепція співіснування БА та ХОЗЛ в одного пацієнта з'явилася ще в 1760 році, досі тривають дебати щодо того, чи є АХП окремим клінічним утворенням, чи це частина континууму захворювань дихальних шляхів [43]. Зокрема, кластерний аналіз пацієнтів із хронічними респіраторними захворюваннями у когорті NOVELTY із використанням легкодоступних біомаркерів математично вираховував у двох підходах 6 стабільних кластерів, у яких від 67% до 75% пацієнтів з БА належали до 3 кластерів, а приблизно 90% пацієнтів із ХОЗЛ належали до 3 кластерів, однак були характеристики, що перекривалися [44].

Тривалий час АХП називали синдромом (ACOS), тобто окремим захворюванням, хоча в останньому спільному проекті GINA та GOLD наголошують, що БА та ХОЗЛ є різними захворюваннями, які можуть співіснувати в одного пацієнта [2].

У спільному проекті настанови GOLD і GINA 2017 та в щорічних переглядах і адаптованих настановах GINA 2022 зазначається, що астма-ХОЗЛ перехрест характеризується персистуючим обмеженням повітряного потоку, з

кількома ознаками, зазвичай характерними для астми, і кількома ознаками, характерними для ХОЗЛ [2,6,45].

Через значну неоднорідність критеріїв діагностики АХП важко оцінити та порівняти дані епідеміологічних досліджень. Водночас часто таких пацієнтів зовсім виключали з досліджень, адже дані захворювання є взаємними критеріями виключення, що також ускладнює можливість проаналізувати ефективність різних медикаментів та схеми лікування. Зважаючи на відсутність чітких критеріїв діагнозу астма-ХОЗЛ перехресту та різні когорти пацієнтів, з яких їх виділяють, поширеність АХП визначається в широких межах та варіюється залежно від застосованих критеріїв [7]. Так, серед пацієнтів з ХОЗЛ АХП може бути присутнім у 29,5%, а в пацієнтів з БА – 26,5%, а у загальній популяції Mostafa Hosseini et al. у систематичному огляді та мета-аналізі 2019 року оцінюють близько 2% [9].

Виділення пацієнтів із перехрестом з вже встановленими раніше діагнозами ХОЗЛ чи БА є відображенням теорії про спільний континуум хронічних респіраторних захворювань [43], що з віком можуть переходити один в одного та набувати ознак іншого. Згідно із систематичним оглядом, проведеним GOLD 2021 із залученням більше ніж 36700 тис. пацієнтів в 20 країнах поширеність АХП була відносно низькою і становила 1,8-15,9%, що пов'язують з неможливістю проведення точного порівняння показників між країнами у зв'язку з відсутністю єдиного міжнародно визнаного визначення [9].

В Ізраїльському дослідженні 2020 року Ayal Romem et al., посиляючись на спільні рекомендації GINA та GOLD 2015, суттєві відмінності в поширеності АХП пов'язують з тим, що частіше для досліджень беруть пацієнтів з уже встановленими діагнозами ХОЗЛ чи астма, а не первинних з широкої популяції за даними спірометрії чи наявності респіраторних симптомів [10]. Зокрема, у канадське дослідження 2020 року було включено пацієнтів з CanCOLD study з ХОЗЛ і проаналізовано поширеність АХП, клінічну характеристику та перебіг захворювань, базуючись на різних визначеннях АХП. MIRIAM BARRECHEGUREN et al. встановили поширеність АХП в широких межах від

3,8% до 31% та дійшли висновку, що астма встановлена лікарем та атопія були ознаками, які найкраще ідентифікували АХП, а також зазначили, що дані результати необхідно підтвердити з допомогою визначення показників запалення в дихальних шляхах та специфічних біомаркерів [46].

1.2 Питання гіпердіагностики та гіподіагностики, диференційної діагностики ХОЗЛ, БА, АХП

Оскільки раннє виявлення респіраторних захворювань та адекватно підібране лікування може покращити прогноз пацієнта, питання гіпердіагностики та гіподіагностики набуває особливої актуальності. Глобально варіація поширеності ХОЗЛ становить 10-95% недодіагностованих і 5-60% надмірних [47]. Основною причиною Charpon A et al. вважають недостатнє використання спірометрії [48], а в сільській місцевості країн із низьким і середнім рівнем доходу її недоступність [47].

З іншого боку, навіть у високорозвинених країнах також повідомляється про проблеми діагностики ХОЗЛ. Так, Malin Axelsson et al., охопивши 20% від загальної кількості населення Швеції, стверджує, що в даній країні гіподіагностика ХОЗЛ залишається високою, а кожен четвертий з недодіагностованих пацієнтів користувався медичними послугами та частіше звертався за медичною допомогою через тягар респіраторних симптомів, ніж загальна популяція без ХОЗЛ [49].

Хоча недостатнє використання спірометрії є основною причиною, додаткові фактори, такі як вплив забруднюючих речовин у повітрі, рівень освіти, вік пацієнтів і мовний бар'єр, були широко визначені як інші потенційні фактори ризику. Повідомляється, що супутні захворювання, такі як астма, бронхоектатична хвороба, серцева недостатність і раніше лікований туберкульоз, є іншими детермінантами недостатньої та надмірної діагностики ХОЗЛ [50].

Частково питання гіподіагностики може вирішуватися введеними поняттями GOLD у 2023: рання ХОЗЛ, преХОЗЛ, PRISM (тобто ХОЗЛ із збереженим співвідношенням ОФВ₁/ФЖЄЛ) [34]. Проте всі ці діагнози вимагають проведення спірограми. Цікаве заключення зробили Charpron A et al. у французькому рандомізованому контрольованому дослідженні, яке було розроблене як активне виявлення випадків ХОЗЛ, що впровадження в первинний рівень допомоги координатора ХОЗЛ було б дієвим методом (статистично достовірно було встановлено більше нових випадків ХОЗЛ), адже навіть коли лікар загальної практики призначав спірометрію, жоден із пацієнтів із контрольної групи його не пройшов, а це відображає реальну картину клінічної практики [48,51].

В цілому, більш суворе виконання діагностичних критеріїв ХОЗЛ дозволить покращити його діагностику та лікування у госпіталізованих пацієнтів [52].

На відміну від країн, де застосування спірометрії є обмеженим, у канадському дослідженні 2022 року Amanda Mac et al. намагалися вже створити модель машинного глибокого навчання для покращення діагностичної точності спірографії без плетизмографії, які є золотими стандартами виявлення респіраторних порушень. Автори стверджують, що даний метод може сприяти ранній діагностиці захворювань легень, що, в свою чергу, покращить результати лікування пацієнтів та підвищить ефективність надання медичної допомоги [53].

Подібні питання недостатньої та надмірної діагностики постають і у випадку БА, що широко висвітлено в літературі [54,55]. Ці проблеми мають значні наслідки як для системи охорони здоров'я [56], так і для самого пацієнта, а це – гірша якість життя, можливі виникнення побічних дій від прийому непотрібних медикаментів, втрата часу для діагностування справжньої причини появи респіраторних симптомів. Shawn D Aaron et al. вважають, що впровадження стандартизованих алгоритмів діагностики та виявлення нових біомаркерів може зменшити кількість помилок у виявленні астми, хоча певною

мірою погана розпізнаваність симптомів самими пацієнтами та неповідомлення їх лікарям також сприяють гіподіагностиці [54].

На низьку розпізнаваність АХП у клінічній практиці вказують результати дослідження, де базисне лікування у даній групі пацієнтів не відрізнялось від такого у пацієнтів з ХОЗЛ, що ймовірно і є причиною гіршого перебігу та нижчої якості життя [8].

1.3 Патогенетичні та молекулярні механізми, біомаркери поєданого перебігу АХП та ЦД2

Останні дослідження, спрямовані на вивчення фенотипів БА, підкреслюють її гетерогенність [6,57], що створює багато діагностичних, прогностичних, терапевтичних викликів [58]. Хоча в GINA 2022 зазначається, що фенотипи астми є лише впізнаваними кластерами з певними демографічними, клінічними та патофізіологічними характеристиками, які не корелюють сильно зі специфічними патологічними процесами та результатами лікування, проте експерти наголошують на необхідності проводити подальші дослідження у цьому напрямку [6]. Незважаючи на всі успіхи у лікуванні БА, складність патогенезу зумовлює недостатню вивченість залучених клітинних та молекулярних механізмів [58].

У бельгійському проспективному обсерваційному дослідженні вивчили значення шкал інтенсивності симптомів окремо або в поєднанні зі спірометрією та фракцією оксиду азоту, що видихається (F_{ENO}). Було встановлено, що серед симптомів лише свистяче дихання забезпечувало значущу AUC (0,67 (95% ДІ 0,59–0,76); $p < 0,001$). Хоча свистяче дихання було найбільш виразним симптомом, 22% пацієнтів із діагнозом БА не повідомили про жодне свистяче дихання. Автори виявили, що поєднання шкали інтенсивності хрипів зі спірометрією та F_{ENO} може допомогти підвищити точність діагностики астми в клінічній практиці з мінімальною інвазивністю [59].

Imoto S у своєму дослідженні 2023 року послідовно наполягають на важливості виділення фенотипів БА і серед Th-2, а не тільки відрізнити від не-Th-2, що допоможе втілювати в реальність підходи персоніфікованої медицини і покращити результати лікування. Зокрема, кластер 1 включав наймолодших пацієнтів, з раннім початком та атопією, кластер 2 виявився з найгіршим перебігом – характеризувався такими ознаками, як значна тривалість захворювання, високий рівень еозинофілів та низька функція легень, кластер 3 об'єднував літніх пацієнтів, з превалюванням у жінок та пізнім початком і кластер 4 - людей похилого віку, з пізнім початком і з АХП [57].

Відсутність надійних біомаркерів [58] спонукають науковців шукати більш прості та доступні, менш інвазивні методи діагностики БА, які можна використовувати поряд із традиційними клінічними інструментами. Декілька досліджень показали, що визначення СРБ та НЛС (нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення) може бути перспективним для відрізнення дітей із загостренням астми від здорових [58,60].

На противагу цьому, Martín Bedolla-Barajas роблять висновок, що у порівнянні з контрольною групою, пацієнти з астмою мали вищі показники хронічного запалення, а визначення співвідношень підкреслює важливий його внесок в розвитку астми. Вони виявили вищий рівень еозинофілів ≥ 400 клітин/мкл (OR= 12,61, $p < 0,0001$); вищий рівень базофілів ≥ 110 клітин/мкл (OR = 6,00, $p < 0,0001$); і підвищений рівень моноцитів < 320 клітин/мкл (OR=13,79, $p = 0,017$), проте НЛС не відрізнявся між двома групами як еозинофільно-лімфоцитарне співвідношення (ЕЛС), еозинофільно-нейтрофільне співвідношення (ЕНС), еозинофільно-моноцитарне співвідношення (ЕМС) та тромбоцито-лімфоцитарне співвідношення (ТЛС), які були значно вищими в групі астми. Автори зазначили, що це може бути пов'язано з тим, що пацієнти з астмою в той момент не мали загострення або щонайбільше за місяць до дослідження, а також більшою ймовірністю зміни показника НЛС при нейтрофільному типі астми [61].

Що стосується диференціації ХОЗЛ та АХП, то у дослідженні 2020 року Giordana Gava намагалися ретроспективно порівняти звичайні показники крові та НЛС. Окрім очікуваних більш виражених хрипів та задишки, пацієнти з АХП мали вищі рівні еозинофілів, нижчі лімфоцити та відповідно НЛС, ТЛС [62].

Хронічне низькорівневе системне запалення, будучи основою для багатьох захворювань, зокрема і для хронічних респіраторних, а також відомий внесок моноцитів у патофізіології серцево-судинних захворювань (ССЗ) та атеросклеротичних уражень [63], дають нам підґрунтя вважати моноцитарно-лімфоцитарне співвідношення (МЛС) ймовірним маркером серцево-судинних ускладнень та смертності, що було продемонстровано у дослідженні National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) із залученням 35813 дорослих, де найвищі квартилі МЛС асоціювались із вищою смертністю, порівняно з нижчими, але зв'язок був нелінійним, а J-подібним [64].

Досі невідомо чи підйом СРБ та інших запальних маркерів чітко відносяться до астми чи відображають більше власне коморбідні стани, з чого Martín Bedolla-Barajas ставить питання про доцільність застосування системних протизапальних препаратів у цих пацієнтів [61]. На нашу думку, це ще раз підкреслює важливість персоналізованого підходу до пацієнта з коморбідностями.

Абсолютно актуальною є проблема правильної та вчасної діагностики АХП, а також пошуку біомаркерів, бо в одному випадку пацієнти ризикують не отримати бажаного результату від лікування, мати гіршу якість життя, частіші загострення та швидше щорічне падіння функції легень, як наслідок, або появу небажаних результатів від медикаментів [64].

Наприклад, Ding Q та Shirai T у своїх роботах показують, що ІЛ-8 був високочутливим, а VEGFA — високоспецифічним для діагностики АХП, а комбінована оцінка рівнів еозинофільного нейротоксину та YKL-40 також допомогла ідентифікувати осіб з АХП, хоча автори і визнали низьку чутливість [65,66].

Канадські вчені Clarus Leung та Don D. Sin, вважають, що пріоритетними напрямками є дослідження з метою покращення діагностики та лікування АХП. Зокрема, це – пошук методів обстеження та візуалізації, конкретних біомаркерів та їх найкращої комбінації для більш точної діагностики АХП. Зважаючи на те, що все більше даних свідчать про фенотипову неоднорідність пацієнтів з АХП [67], необхідно виявити когорту, яка буде найкраще відповідати на біологічну терапію. Одним із нагальних питань також є виявлення фармакологічних методів, які б дозволили покращити клінічний перебіг та наслідки поєднаного перебігу ХОЗЛ та БА. Наголошується на невідомості поширеності АХП у країнах, що розвиваються, і як ці пацієнти лікуються, а також на важливості знайти відповідь на питання: чому АХП проявляється частіше у жінок і у певних етнічних групах? [67]. Застосування різних критеріїв діагнозу породжує неоднорідність отриманих даних, які важко порівняти між собою.

David M. Mannino схиляється до думки, що неоднорідність і складність ХОЗЛ та БА при їх поєднанні зумовлює утворення зв'язків, що виходять далеко за межі простого співіснування [68]. У систематичному огляді та мета-аналізі 2023 року зазначається, що спільними негенетичними факторами ризику для розвитку ХОЗЛ та пізньої БА є низька вага при народженні та передчасні пологи, вплив професійних чинників, активне та пасивне куріння, забруднення навколишнього повітря виміряне за вмістом твердих частинок та NO_2 , а також вплив пестицидів. Водночас Holtjer JCS et al. відмітили, що при БА високий ІМТ є фактором ризику, а при ХОЗЛ, навпаки - низький [69].

Важливо зазначити, що у випадку поєднаного перебігу ХОЗЛ та БА науковці стверджують про ймовірно більш ранній початок захворювання, порівняно з тільки ХОЗЛ, адже такі пацієнти вже у віці 20 років мали порушення функції легень, а більш ніж у половини з них астма виникла в дитинстві. Більше того, при АХП повідомлялось про фактор куріння матері у 28,2% випадків та респіраторні інфекції в дитинстві у 19,1% випадків, що

виявилось частіше, ніж у пацієнтів з одним ХОЗЛ (20,9% і 14,0%, відповідно) [4].

Цікаво, що повногеномні дослідження вказують на те, що АХП пов'язаний із специфічним генетичним фоном, незалежним від астми та ХОЗЛ [70], а в дослідженні 2022 року було виявлено 8 сигналів, які асоціювались з АХП і не були зумовлені курінням чи віком при встановленій астмі. Серед широкого спектру генетичних впливів, спрямованих на розвиток астми та фіксованої обструкції, автори сфокусувались на тих, які сприяли появі проміжного фенотипу (АХП). Помітними у скані феному були кількість еозинофілів, атопія та риси астми, що, на думку Catherine John et al., репрезентує локуси які схиляють до виникнення запалення 2 типу [71].

DiLillo KM et al. вважають, що хоча прискорене зниження $ОФВ_1$ (≥ 70 мл/рік) у пацієнтів із ХОЗЛ, яке пов'язане з загостреннями та госпіталізаціями, опосередковується окремими білками крові (СРБ, фібриноген, ІЛ-6, СС16, sRAGE), найкращим способом виділити таких пацієнтів в окрему групу для покращення лікування та прогнозу може бути застосування комбінації білків [72].

У дослідженні тривалістю 4 роки із залученими 3726 учасниками, у багатофакторному аналізі було виявлено 21 фактор ризику, серед яких 5 легеневих, 13 позалегеневиx і ще 3 пов'язані з поведінкою та способом життя, які передбачували зниження $ОФВ_1$ при ХОЗЛ. Зокрема такими ознаками були наявність хронічного бронхіту (β -0,186, 95% ДІ -0,290 до -0,082), задишки (β -0,093, 95% ДІ -0,164 до -0,022), недостатньої ваги (β -0,216, 95% ДІ -0,373 до -0,058), саркопенії (β -0,162, 95% ДІ від -0,262 до -0,061) і куріння на даний момент (β -0,228, 95% ДІ від -0,304 до -0,153) [73].

Насправді немає однозначної думки стосовно траєкторії легеневої функції при поєднанні ХОЗЛ та БА і потребує подальших досліджень, хоча у рекомендаціях зазначається про швидше падіння функції легень [2]. Однак, Marcon A et al. у своєму огляді зазначають, що останнім часом надходять більш

переконливі докази про повільніше падіння $ОФВ_1$ у пацієнтів з АХП, порівняно з лише ХОЗЛ та дещо швидше, ніж при БА [4].

Більшість досліджень стверджують про посилений тягар симптомів при поєднаному перебігу АХП та більш суттєве погіршення якості життя внаслідок цього [2,7,46,74]. Однак, Sánchez Castillo не виявив статистично достовірної різниці у показниках, що характеризували базову повсякденну діяльність у пацієнтів старше 65 років з БА, ХОЗЛ та АХП. Водночас найбільше труднощів викликав прийом душу. Варто відмітити у цьому дослідженні меншу кількість осіб без жодних обмежень і більше тих, хто мав обмеження у виконанні важкої домашньої роботи та приготуванні їжі саме серед пацієнтів із АХП [75]. Хронічне утруднене дихання сприяє виникненню у майже 70-95% пацієнтів ХОЗЛ втоми, що є основним позалегеновим симптомом. Пацієнти з БА, ХОЗЛ та АХП загалом страждали від підвищеного рівня втоми, депресії та тривожності [76]. Більше того, Sarwar MR et al. зазначають, що депресія (β - 7,19, 95% ДІ від -8,81 до -5,57) і погана сімейна та соціальна підтримка (β -5,12, 95% ДІ -6,65 до -3,59) були найсильнішими із семи ознак, які передбачали зниження якості життя при ХОЗЛ [73].

Втім, є і свідчення Anandan J, отримані у результаті проведеного перехресного проспективного дослідження, які свідчать, що серед пацієнтів із ХОЗЛ фенотипи з частими загостреннями та емфіземою чи хронічним бронхітом мали гіршу якість життя по опитувальнику Госпіталю Святого Георгія та більше симптомів, порівняно з фенотипами без загострень та АХП [77].

Зважаючи на те, що окремого опитувальника для АХП не існує, а використовуються CAT, ACQ-5, AQLQ, SGRQ з доведеною ефективністю при ХОЗЛ та БА, логічним видається питання про їх користь при АХП. Намагаючись відповісти на це питання, Liu M et al. обстежили 147 пацієнтів із поєднанням ХОЗЛ та БА і виявив, що AQLQ і CAT сильно корелювали з показником SGRQ ($r=-0,657$ і $r = 0,623$ відповідно). Більше того, обидва опитувальники суттєво корелювали з показником ACQ-5, але не корелювали з

прогнозованим ОФВ₁% або ФЖЕЛ% [78]. Отож, частину з цих опитувальників було використано у власному дослідженні.

У ще в одному дослідженні поширеність слабкості в учасників з АХП становила 60,2%, тобто значно вище, ніж у пацієнтів з астмою (32,3%) і ХОЗЛ (40,6%). Після коригування всіх спотворень, учасники з АХП мали більш ніж у чотири рази вищі шанси слабкості (OR 4,48, 95% ДІ 3,53 до 5,71), все ще вище, ніж у тих, хто страждав на астму та ХОЗЛ, а гіпертонія, рак, серцево-судинні захворювання, хронічна хвороба нирок і когнітивні розлади були визначені як фактори ризику слабкості при АХП [79].

Цікаво, що серед ознак, що піддаються лікуванню, у пацієнтів з важкою БА у 2-річному дослідженні було виділено вищу поширеність алергічної сенсibiliзації, захворювання верхніх дихальних шляхів, обмеження повітряного потоку, еозинофільного запалення, частих загострень, а також системне запалення та ожиріння [80].

Підтвердженням того, що наявність більш частих загострень та госпіталізацій у пацієнтів із ХОЗЛ є маркером важчого перебігу та гіршого прогнозу, є те, що не виправдало себе припущення Camas ER стосовно покращення якості життя у тих хто був госпіталізований із загостренням, а отже отримували більш агресивне та комплексне лікування при госпіталізації, порівняно з тими, у кого не було загострень. Результати показали відсутність статистично значимої різниці у показниках за опитувальником SF-36 до та після терміну спостереження між групами, проте у домені «симптоми» за респіраторним опитувальником Госпіталя Святого Георгія виявлено покращення тільки у тих, в кого не було загострень [81]. Ймовірно, таку ж роль мають загострення і при АХП.

У нещодавніх дослідженнях все більше звучить теорія про прискорене старіння при ХОЗЛ, а Ting Wang et al. показують, що за допомогою клінічних біомаркерів можна вирахувати фенотипічний вік, зростання якого асоціювалось із ХОЗЛ та функцією легень [82]. Сам цей процес старіння супроводжується гіпоксією, оксидативним стресом та хронічним системним запаленням [83].

Тканинна гіпоксія спричиняє і місцеве запалення, а надмірна експресія HIF-1 α та PAFR сприяють бактеріальним інфекціям при ХОЗЛ [84]. Гіпоксія сприяє утворенню деструктивного «гіперсекреторного» фенотипу нейтрофілів, що забезпечує підвищену здатність до пошкодження ендотелію, а отже гіпоксичне посилення дегрануляції нейтрофілів може сприяти підвищенню серцево-судинного ризику при ХОЗЛ [25]. Водночас переконливі дані свідчать про те, що нейтрофіли використовують глюконеогенез та гліколіз для підтримання ефективної імунної відповіді і можуть адаптуватися до умов гіпоксії та гіпоглікемії, хоча додавання глюкози не покращувало їх функції [85], а при цукровому діабеті порушуються їх бактерицидні властивості та хемотаксис [86,87], що в цілому є проявом дисфункціонального нейтрофільного запалення та підтвердженням складних зв'язків між порушеннями вуглеводного обміну та хронічними респіраторними захворюваннями.

Виявлену позитивну кореляцію рівня глікемії натще та ОФВ₁, Pournaras N, (2022) пов'язує з прискореною швидкістю гліколізу в організмі у відповідь на збільшення витрат енергії у пацієнтів з ХОЗЛ та можливого пригнічення нейтрофілами утворення глюкози у печінці. Проте після ПГТТ найвищі рівні глюкози були у групі курців з ХОЗЛ (порушена толерантність до глюкози у пацієнтів ХОЗЛ без ЦД чи метаболічного синдрому). Автор пояснює, що «у курців із ХОЗЛ зміна гомеостазу глюкози пов'язана з місцевими та системними ознаками підвищеної мобілізації нейтрофілів, але не з локальними протеїназами. Це свідчить про те, що інші специфічні аспекти мобілізації нейтрофілів є патогенними факторами, які впливають на гомеостаз глюкози при ХОЗЛ» [52]. Цікаво, що у пацієнтів із АХП експресія глюкози мала прямопропорційну кореляцію із ОФВ₁ у метаболомічних дослідженнях Ghosh N [88].

Попри вищевказані нюанси метаболізму, ЦД входить до числа коморбідностей, що часто виявляються у пацієнтів як з ХОЗЛ так і з БА, і при наявності таких підвищується ризик загострень [89,90,91] та смертності [92], а

автори у 12-річному проспективному дослідженні виявили лінійний оберненопропорційний зв'язок між рівнем $ОФВ_1$ та ризиком діабету [93].

В свою чергу Dash RR фіксують зворотній зв'язок: у пацієнтів із ЦД2 відмічалось порушення легеневої функції, зокрема таких параметрів, як $ОФВ_1$ та ФЖЄЛ, порівняно з особами без діабету. Також було встановлено відсутність різниці співвідношення $ОФВ_1/ФЖЄЛ$ при ЦД2 з та без ожиріння, але повільна ЖЄЛ та $ОФВ_1/повільна ЖЄЛ$ достовірно відрізнялися [94], що потребує подальших досліджень.

Не одне десятиліття зберігається інтрига стосовно феномену «парадоксу ожиріння» при ХОЗЛ [95]. Дослідники не спростовують його, проте підкреслюють наявність інших факторів, що можуть частково його виправдовувати (вплив ожиріння як такого на дихальну механіку та об'єм легень, ступінь емфіземи та роль м'язової маси, а не ІМТ). Ймовірно, ожиріння може мати різні наслідки залежно від ступеня бронхіальної обструкції: ожиріння має захисний ефект у пацієнтів із тяжкою ХОЗЛ [96], проте при ІМТ $>32 \text{ кг/м}^2$ не було значної різниці в ризику смертності порівняно з пацієнтами з ІМТ $21,75 \text{ кг/м}^2$ [97].

Однак ІМТ не враховує склад тіла і є грубим показником [98]. Ненавмисне зниження безжирової маси погіршувало прогнози у пацієнтів з ХОЗЛ [96], в той час як Wan ES отримав наступні результати дослідження: зворотню кореляцію між жировою масою та фізичною здатністю, проте не з м'язовою масою [98,99]. Більше того, результати легеневої реабілітації покращували фізичну здатність та витривалість пацієнтів з ХОЗЛ не в залежності від м'язового виснаження та ожиріння [100].

Цікаво, що у популяційному Роттердамському дослідженні, в якому взяли участь 5054 учасників (віком $69,0 \pm 8,8$ років; 56% жінок) в поперечному аналізі та до якого було залучено ще 1324 до поздовжнього аналізу, автори констатують, що пацієнти із ХОЗЛ більш схильні до побічних ефектів у вигляді саркопенії внаслідок довготривалого застосування ОКС при частіших загостреннях, порівняно із пацієнтами з БА, де статистично достовірної різниці

у м'язовій силі між групами з тривалістю застосування ОКС менше 120 днів та більше не було виявлено, тобто не було кумулятивного ефекту. Частково цю побічну дію можна пояснити посиленням катаболізму м'язового білка [101]. Виключивши пацієнтів із АХП, автори залишили питання застосування ОКС та м'язової дисфункції відкритим, хоча є очевидною потреба у подальших дослідженнях, які б допомогли зменшити частоту загострень у даної когорти пацієнтів, а тому і застосування ОКС [102].

Зрештою, наявність ожиріння у пацієнтів з астмою також призводило до посиленого системного запалення, оксидативного стресу [103] та сприяло появі більш виражених симптомів, а Peerboom S et al. наголошували, що зниження маси тіла має бути першочерговим, адже не завжди підвищення дози ІГК призводило до покращення результатів [104], а це є додатковим аргументом для застосування методів легеневої реабілітації у пацієнтів з БА, яким з меншою частотою вона призначається, ніж при ХОЗЛ [105].

Відомо про порушення ліпідного обміну при хронічних респіраторних захворюваннях, однак не до кінця вивчені молекулярні механізми, які до цього залучені та багатогранну роль їх в розвитку та прогресуванні захворювання, адже різні їх види перебувають у динамічному балансі [106]. Наприклад, Ven Anes et al. виявили, що фосфатидилхолін (ФХ) (34:3) і тригліцериди (ТГ) (52:3) можуть бути потенційними ліпідними ознаками ХОЗЛ, які пов'язані з підвищеним окислювальним стресом і статусом паління, і корелюють зі зміненою функцією легень і тяжкістю захворювання [107], що підкріплюється даними використання ліпідних медіаторів ейкозаноїдного типу у запальних та імунних реакціях, утворених з поліненасичених жирних кислот та арахідонової кислоти [106]. Більше того, Cai C виявив, що ейкозаноїди допомогли метаболомічно чітко віддиференціювати пацієнтів із ХОЗЛ та АХП, з вірогідним підвищенням у останніх із значущою кореляцією із ФЗД за показником $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ}$ [108]. Деякі науковці посилаючись на попередні дослідження пов'язують підвищення рівня кількох видів ТГ у курців ХОЗЛ з тим, що нікотин може впливати на активність ліпопротеїнази, що

призводить до зниження кліренсу ліпідів, дисрегуляція ТГ (50:1, 52:2, 52:3, 52:4) порівняно з некурцями, може вказувати на те, що компоненти тютюну можуть негативно впливати на експресію окремих видів ФХ і ТГ у цих пацієнтів. З іншої сторони автори згадують і про можливу цитопротекторну дію ліпідних крапель, що посилюють антиоксидантні механізми захисту від перекисного окислення ліпідів [107].

Wu TD et al. у популяційному дослідженні і виявили, що ТГІ асоціювався з респіраторними симптомами, хронічним бронхітом і рестриктивними змінами спірометрії. Збільшення ТГІ на одну одиницю асоціювалося з вищими шансами кашлю (скоригований OR [aOR], 1,28; 95% ДІ, 1,06-1,54), утворення мокротиння (aOR, 1,20; 95% CI, 1,01-1,43), хрипів (aOR, 1,18; 95% ДІ, 1,03-1,35), задишка при фізичному навантаженні (aOR, 1,21; 95% ДІ, 1,07-1,38) і діагноз хронічного бронхіту (aOR, 1,21; 95% ДІ, 1,02-1,43). Проте, асоціації не були повністю пояснені резистентністю до інсуліну або метаболічним синдромом. ТГІ помірно корелював з НОМА-IR (Spearman $r=0,51$). Автори також стверджують, що ТГІ є задовільним показником метаболічної дисфункції, який має відношення до легеневих результатів [109].

sCD14, будучи розчинною формою CD14, є за структурою глікопротеїном та відіграє одну з ключових ролей в імунній відповіді. Поки його роль у хронічних респіраторних захворюваннях продовжує досліджуватися, достеменно відомо про його кілька функцій, які полягають у посередництві імунної відповіді (як медіатор, сприяючи розпізнаванню патогенів, та модулятор з обмеженням гіперактивації імунної системи) та запальної реакції [12]. Це все робить можливим його використання у клінічній практиці та різних дослідженнях, як запального біомаркера з метою діагностики та контролю результатів лікування при різних захворюваннях, а також як прогностичного біомаркера для ризику серцево-судинних ускладнень і смерті у певних груп людей.

Що більш важливо, sCD14 може бути потенціальною мішенню для розробки нових терапевтичних підходів [12-16,18,110-126]. Проте

двонаправленість його дії та багатофакторність [12] ускладнюють проведення досліджень з неупередженими висновками. Зокрема, при астмі було помітно прямопропорційну кореляцію рівня sCD14 та ступенем важкості і ФЗД [17], хоча при ХОЗЛ даний показник вірогідно зростає при загостреннях і мав негативну кореляцію із ФЗД [18]. Потенційну захисну роль sCD14 при астмі Nieto-Fontarigo JJ пояснюють тим, що з'єднання ліпополісахариду із рецептором CD14 та TLR4 на моноцитах та макрофагах стимулює виділення ІЛ-12 та ІЛ-18 та внаслідок цього диференціації в бік Th-1, таким чином протидіючи Th-2 БА [18]. Однак є також дані про підвищення рівня sCD14 при загостренні астми, порівняно зі стабільним станом у дітей, а також вказуються суперечливі дані в цьому ж огляді, де суттєвої різниці у показниках не було [127]. Важливим нюансом, на нашу думку, є нещодавні дослідження, які свідчать, що глюкокортикоїди (дексаметазон та преднізолон) можуть погіршувати відповідь вродженої імунної системи, зменшувати активацію моноцитів до запального фенотипу індуковану 7α -гідроксихолестерином, що може сприяти протизапальній дії при гіперхолестеринемії [128].

Мета-аналіз Joaquim Gea фіксує численні докази порушення метаболізму білків при ХОЗЛ [129], а отже для поглибленого вивчення патогенетичних зв'язків між БА, ХОЗЛ, ЦД2 варто приділяти увагу і системам протеолізу, які забезпечують гомеостаз на рівні клітини, беручи участь в роботі системи згортання крові та фібринолізу. Їх порушення призводить до розбалансування регуляторних механізмів, підвищує ризик ускладнень та погіршує прогноз [130,131]. Наприклад, при загостренні ХОЗЛ van der Vorm LN et al. у проспективному когортному дослідженні фіксують протромботичний стан асоційований із запаленням, ендотеліальну активацію та подовження часу лізису згустка [132].

1.4 Основні напрямки лікування пацієнтів із поєднаним перебігом АХП та ЦД2, невирішенні питання застосування статинів та легеневої реабілітації

Zysman M et al. констатують, що більшість досліджень не оцінювали виживання, як основний критерій, при вивченні ефективності фармакологічних та нефармакологічних методів лікування ХОЗЛ, а все ж таки орієнтовані на зменшення вираженості симптомів, центральну роль в чому відіграє інгаляційна терапія, де ІКС мають найбільший вплив на смертність. Водночас, якщо раніше були суперечності стосовно застосування бета-блокаторів при ХОЗЛ, то тепер вважається, що їх застосування при ХОЗЛ не було пов'язане зі збільшенням смертності, пов'язаної з ХОЗЛ, а, навпаки, було продемонстровано позитивний вплив на загальну смертність у пацієнтів із ХОЗЛ та коморбідними серцево-судинними захворюваннями. На сьогодні вважається, що немедикаментозні втручання, які включають припинення куріння, дотримання режиму лікування та харчові добавки для пацієнтів із недостатньою вагою, підвищують виживаність при ХОЗЛ, як і довгострокова киснева терапія при тяжкій гіпоксемії. У цьому ж контексті також є докази ефективності вакцинації проти грипу та пневмококової інфекції [26].

На даний момент поєднаний перебіг ХОЗЛ та БА не вважається окремим захворюванням, а лікування таких пацієнтів регламентується спільним проектом GINA та GOLD 2017, згідно з яким початкове лікування повинно бути як при БА та включати ІКС [2,133]. АХП містить численні фенотипи з різними прогнозами, які в комбінації з наявними коморбідними станами визначають оптимальний вибір терапії [134].

Основу прецизійної медицини при хронічних респіраторних захворюваннях складає концепція «виліковних ознак», яка є переосмисленням підходів у визначенні клінічних фенотипів з розумінням ендотипів, а отже таке лікування буде орієнтоване на потреби конкретного пацієнта та може відрізнитися навіть при подібному клінічному перебігу. Ймовірно саме ця

стратегія допоможе покращити результати лікування при ХОЗЛ, БА та їх поєднанні [134]. Зокрема у когорті NOVELTY у пацієнтів із хронічними респіраторними симптомами було виділено і порівняно 30 виліковних ознак, з яких по 6 легеневих були специфічними для БА та ХОЗЛ, а поширеність решти 18, що складало 60% від усіх, була подібною для усіх трьох діагнозів, включаючи і такі клінічно значущі, як оборотність обструкції, частота загострень та продуктивний кашель. На наступному етапі, при порівнянні виліковних ознак в залежності від важкості перебігу виявлено зменшення їх кількості при ХОЗЛ та збільшенням при БА, а при АХП суттєвої різниці не виявлено, за виключенням появи зв'язку із системним запаленням [135].

З огляду на те, що часте використання бронхолітика короткої дії є одним із предикторів майбутнього загострення при БА [80], важливо приділяти увагу правильності проведення техніки інгаляції, а також підвищення комплаєнсу пацієнтів у комплексі з призначенням оптимального базисного лікування. Більше того, De Keyser H виявили найнижчу прихильність серед молодого дорослого населення (від 18 до 29 років). Призначення базисної терапії один раз на добу сприяло зростанню прихильності до лікування, порівняно із призначенням інгалятора двічі на добу, адже відсоток пацієнтів, які досягли $\geq 80\%$ прихильності з астмою і ХОЗЛ був вищим саме в першому випадку і становив 34,3% проти 23,6% ($p < 0,001$) та 54,8% проти 38,6% ($p < 0,001$) відповідно [136].

Ефективність такого підходу до лікування була продемонстрована у дослідженні Hiles SA із вірогідним зниженням показників за SGRQ, порівняно із звичайним лікуванням, що означає покращення якості життя. Більше того, прийом статинів для лікування системного запалення та ОКС для лікування еозинофільного запалення дихальних шляхів асоціювався з найбільшим покращенням якості життя пацієнтів, проте намагання модифікувати такі ознаки, як витривалість до фізичних навантажень, тривогу та ожиріння асоціювалося з меншими покращеннями якості життя пацієнтів [137].

Окрім інгаляційної терапії першої лінії існує обмаль даних стосовно менеджменту пацієнтів з АХП, а тим більше із коморбідним ЦД2, тому часто застосовується метод проб і помилок та екстраполяція даних із досліджень на когортах ХОЗЛ чи БА [67].

Як відомо, у клінічних настановах GOLD та GINA при загостреннях рекомендовано застосовувати ОКС тривалістю не більше 5-7 днів [6,34], однією із причин чого є здатність глюкокортикоїдів викликати інсулінорезистентність шляхом прямого інгібування білка - переносника глюкози 4 (GLUT4) [138]. Більше того, є дослідження, яке пов'язує застосування не тільки системних КС, а й місцевих (інгаляційних зокрема) із вищим ІМТ та ризиком метаболічного синдрому у жінок [139].

З огляду на вищезазначені ризики, а також посилаючись на дослідження, в якому підвищення дози ІКС не призводило до покращення симптомів БА при ожирінні [104], все ще очікуються результати дослідження Witte JA, які б підтвердили або спростували можливість безпечної відміни ІКС у пацієнтів з астмою з низьким рівнем Т2 та ожирінням [140].

У систематичному огляді та мета-аналізі Amegadzie JE et al., намагаючись порівняти безпеку та ефективність β_2 -агоністів пролонгованої дії (БАТД) та/або ІКС у пацієнтів із АХП, виявили, що 3 когортних дослідження вказували на зниження ризику інфаркту міокарда при застосуванні БАТД, а комбінації ІКС та БАТД із зниженням ризику смерті або госпіталізації, порівняно з тими, хто не застосовував їх [141]. Цей ж науковець спостерігав гендерні відмінності в профілі інгаляційної фармакотерапії серед нових користувачів при АХП, де багатofакторний аналіз показав, що чоловікам з АХП частіше призначали БАТД, ХЛТД, ХЛКД, ніж жінкам, та навпаки рідше БАКД, а також закликав бути уважними щодо несвідомої упередженості лікарів [142].

У ще одному відкритому, багатоцентровому, обсерваційному, постмаркетинговому дослідженні за участю пацієнтів із ХОЗЛ, БА та АХП, які нещодавно отримували комбінацію флутиказону фууроат/вілантерол у дозі 100 або 200 мкг/25 мкг один раз на день, спостерігалось покращення у 89,2%

(n=1377), відсутність змін у 9,4% (n = 145) та погіршення у 1,4% (n = 21) пацієнтів із вірогідним покращенням функції легень, де середній ОФВ₁ значно збільшився у пацієнтів з астмою ($0,09 \pm 0,29$ л; $p < 0,0001$), ХОЗЛ ($0,11 \pm 0,24$ л; $p = 0,0011$) та АХП ($0,05 \pm 0,18$ л; $p = 0,0399$) [143].

Що стосується застосування М-холінолітиків тривалої дії (ХЛТД) при АХП, то в систематичному огляді 2022 року із залученням 6 рандомізованих контрольованих досліджень та 1151 пацієнта, то додаткове призначення даного препарату продемонструвало покращення ФЗД за показниками ОФВ₁, ФЖЄЛ, пікової швидкості видиху, а також зниження частоти використання рятувальних засобів (середня зважена різниця становила відповідно 98,31 мл, 128,00 мл, 20,60 л/хв, -0,67 вдихів/день)[144].

Зокрема, Park SY et al. у дослідженні ASCO Treatment with Optimal Medications (ATOMIS) фіксують значне покращення ОФВ₁ і форсованої життєвої ємності ($p < 0,001$) при додаванні ХЛТД до ІКС/БАТД, як і в іншому 12-тижневому дослідженні ефективності потрійної терапії з використанням умеклідініуму, флутиказону фууроату та вілантеролу[145], хоча контроль астми не покращився в жодній з груп [146].

На думку низки науковців все ще залишається суперечливою ефективність статинів при ХОЗЛ, не зважаючи на їх протизапальні властивості та достеменно відомі позитивні результати їх застосування при наявному ХОЗЛ та коморбідних серцево-судинних захворювань [26].

Зокрема, Ajmera M et al. у своїх дослідженнях показують, що ті, хто застосовували статини, мали значно нижчий рівень госпіталізацій з приводу ХОЗЛ (4,7 проти 5,2%; $p < 0,05$), відвідувань невідкладної допомоги (13,4 проти 15,4%; $p < 0,001$) та амбулаторних відвідувань (41,4 проти 44,7%; $p < 0,001$) [147], проте Lin SM et al. повідомляють про ймовірний захисний ефект статинів проти наступних загострень та госпіталізацій у пацієнтів тільки у пацієнтів чоловічої статі віком від 75 з супутнім цукровим діабетом, гіпертензією або серцево-судинними захворюваннями, без подібного результату для пацієнтів з раком легень або депресією [148]. Водночас Raymakers A у популяційному

дослідженні повідомляє про можливе зменшення ризику виникнення раку легень у пацієнтів із ХОЗЛ, що застосовували статини [149]. Подовження часу до першого загострення фіксував і Schenk P у одноцентровому рандомізованому дослідженні 2021 року, хоча і не виявили жодного впливу на якість життя, функцію легень, тест 6-хвилинної ходьби та високочутливий С-реактивний білок [150].

У систематичному огляді та мета-аналізі 2023 року Chen X et al. вказується, що питання ефективності та безпеки статинів при ХОЗЛ залишається відкритим і варто провести більші та якісніші рандомізовані дослідження, попри вже наявні дані про покращення ФЗД, симптомів та зниження загострень у пацієнтів із ХОЗЛ, що використовують статини, що було засновано на зниженні системного запалення. Згадується також про потенційну цінність даного препарату у лікуванні легеневої гіпертензії [151].

В іншому мета-аналізі 2022 року, автори на основі 12 включених досліджень сформулювали висновок, що застосування статинів не покращувало показників легеневої функції при БА, проте знизилась вираженість симптомів за опитувальниками АСQ та АСТ, рівні холестерину та виспецифічного СРБ у плазмі крові та еозинофіли і ІЛ-6 у мокроті [152].

Плейотропні ефекти статинів можливо не обмежуються зменшенням системного запалення. Пам'ятаючи про ймовірно підвищені рівні депресії та тривоги у пацієнтів із АХП, багатообіцяючим є результати дослідження Yeh JJ et al. з використанням Тайванської національної бази даних, де використання статинів асоціювалось із нижчим ризиком тривоги та депресії незалежно від віку, статі, коморбідних станів або застосування ІКС та ОКС [153].

Вартими уваги нам видалися зауваження Young RP, що на даний момент застосування статинів у пацієнтів із ХОЗЛ залишається на розсуд клініцистів, і ті, хто гарно їх переносять можуть отримати потенційну вигоду з цього [154], адже частота побічних ефектів надзвичайно низька [155]. Зокрема, зважаючи на кореляцію між вмістом м'язів та виживаністю пацієнтів із ХОЗЛ, науковці продемонстрували ймовірний вплив статинів на плазмовий С-кінцевий

фрагмент агріну-22, як маркер деградації нерво-м'язового з'єднання, який зростав у пацієнтів із ХОЗЛ через рік, порівняно із контрольною групою без статинів, проте фізична активність виміряна за тестом короткої фізичної працездатності, що включав домен ходьби, стояння та рівноваги, достовірно знизився менше, ніж у групі, що не приймала статини, що свідчить про ймовірну захисну роль даних препаратів. Додатково також вірогідно знижувалися показники системного запалення та фіксувалася відсутність збільшення маркерів окисного стресу після застосування статинів у пацієнтів з ХОЗЛ [156].

Водночас Zhang S, досліджуючи гострий респіраторний дистрес синдром, відмічає, що розувастатин як імуномодулюючий засіб може бути корисним тільки для певних груп пацієнтів, перш за все за виключенням таких із імуносупресією [157].

У систематичному огляді та мета-аналізі 2020 року було зібрано матеріали за останні 20 років та показано здатність статинів модифікувати системне запалення, та зокрема знижувати sCD14, проте повністю не з'ясовано, як різні типи статинів за розчинністю, тобто гідрофільні та ліпофільні, а також їх різні дози впливають на результати лікування [158]. Кілька досліджень показували вірогідне зниження sCD14 при застосуванні статинів, зокрема розувастатину, проте вони стосувалися пацієнтів із вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) [159,160].

З іншої сторони, є дані Jaipersad AS et al., що відміна статинів не змінювала баланс між підгрупами моноцитів, але призводила до дерегуляції TLR4 без суттєвої зміни в експресії CD14 та молекул судинної адгезії (VCAM) [161].

Зважаючи на усі труднощі, які виникають у діагностиці та лікуванні пацієнтів з АХП, найбільш правильною тактикою буде залучення мультидисциплінарної команди лікарів, що знайшло підтвердження у дослідженні McDonald VM, де вірогідно покращилась якість життя та контроль астми внаслідок застосування індивідуалізованої терапії [162].

У контексті легеневої реабілітації підхід, заснований на лікуванні ознак, що піддаються лікуванню, має потенціал до покращення її результатів [163], адже як зазначають Spruit MA близько половини пацієнтів із ХОЗЛ не досягають покращень [33]. Hafner T et al. предикторами хорошої відповіді на легеневу реабілітацію при ХОЗЛ назвали нижчий вміст води в організмі, вищу масу тіла, вмісту жиру в організмі, нежирової маси, а також вищий рівень гемоглобіну еритроцитів, гематокрит та рівень заліза [164].

Одним із важливих аргументів на користь легеневої реабілітації при ХОЗЛ є докази вірогідного зменшення звернень по невідкладну допомогу та госпіталізацій [165]. Більше того, призначення ранньої легеневої реабілітації в перші 48 годин госпіталізації із ХОЗЛ також сприяло вірогідному покращенню витривалості та фізичного функціонування [166]. Цікаво, що аеробні вправи протягом 4 тижнів у мишей з ліпополісахарид-індукованим ХОЗЛ послаблювали оксидативний стрес, індекс апоптозу, а також зменшували міграцію нейтрофілів до рідини бронхоальвеолярного лаважу [167].

Водночас Deniz S et al. у своїй роботі доводять, що, хоча при ХОЗЛ легеневу реабілітацію призначають значно частіше, при БА вона ефективна в тій же мірі із збільшенням фізичної здатності та покращенням якості життя [105]. З іншої сторони, Sanchez-Ramirez DC повідомила, що пацієнти усіх досліджуваних груп, зокрема з ХОЗЛ та БА, крім легеневої гіпертензії, проходили вірогідно довшу відстань за 6 хвилин; задишка також вірогідно знизилась і при ХОЗЛ і при БА, проте втома тільки у групі ХОЗЛ, як і оцінка по шкалі SGRQ. Однак на результати могло вплинути те, що 37% пацієнтів не завершили повну програму легеневої реабілітації (≥ 28 год) [168].

Цікаву думку висловили Ambrosino P et al., що розробка нових рекомендацій лікування та реабілітації захворювань повинна знаходитись в парадигмі мультиморбідності, адже рідко трапляються власне ізольовані патології. Численні переваги серцевих та пульмональних реабілітаційних програм не обмежуються покращенням якості життя та витривалості пацієнтів,

а можуть модифікувати запалення, ендотеліальну дисфункцію, проте ці моменти все ще недостатньо вивчені та існують суперечливі дані [169].

Зокрема, у двох дослідженнях Gelinas JC et al. та Pereira de Araujo CL et al. стверджують про відсутність покращення ендотеліальної функції, яку в першому випадку вимірювали за допомогою дилатації, опосередкованої потоком плечової артерії, тоді як швидкість центральної та периферичної пульсової хвилі, товщину інтими-медіа сонної артерії, податливість сонної артерії, розтяжність та індекс β -жорсткості вимірювали за допомогою апланаційної тонометрії та ультразвуку, а в другому – за рівнем NO. Окрім цього, автори відмічали зниження задишки та індексу BODE [170,171].

Водночас Kohlbrenner D et al. доводять кореляцію між ендотеліальною функцією та фізичною активністю у пацієнтів із важким і дуже важким ХОЗЛ [172]. У ще одному проспективному, рандомізованому, подвійному сліпому, перехресному дослідженні 2021 року у пацієнтів із ХОЗЛ та ендотеліальною дисфункцією після 12-тижневого курсу тренувань виявлено зниження кількості еозинофілів та пізніх ендотеліальних клітин-попередників, покращення індексу реактивної гіперемії, що підтверджує позитивний вплив фізичних вправ на системне запалення та ендотеліальну функцію [173]. А Szucs B et al. продемонстрували ефективність навіть 4-тижневої програми легеневої реабілітації з вірогідним покращенням якості життя та тенденцією до зниження показників серцево-судинного ризику [174].

Зважаючи на те, що при ожирінні дисфункція мікросудинного ендотелію пов'язана із надмірним утворенням АФК у скелетних м'язах, джерелом якого є НАДФН-оксидаза, а 8-тижневі аеробні вправи виявилися ефективною стратегією у досягненні показників ендотеліальної функції майже до рівня худих осіб, включених в дослідження [175], логічним видається висновок Seals DR et al., що аеробні тренування зберігають функцію ендотелію судин у здорових чоловіків у міру старіння за рахунок підвищення біодоступності NO та зменшення окисного стресу [176]. А Lopes Krüger R et al. стверджують, що саме тренування середньої інтенсивності може бути корисним для послаблення

сприйнятливості до оксидативного пошкодження, спричиненого прийомом їжі з високим вмістом жиру, і для підвищення функції ендотелію за вмістом NO натще, порівняно з відпочинком [177].

Єдиним репрезентативним дослідженням застосування короткострокової легеневої реабілітації було проведене в 2020 році із залученням 28 пацієнтів [35], де було продемонстровано підвищення здатності до субмаксимального навантаження за тестом із 6-хвилинною ходьбою та якості життя за усіма шкалами опитувальника Госпітала Святого Георгія, а також зниження індексу BODE. Водночас Rodrigues A фіксують, що у пацієнтів з АХП застосування 36 сеансів високоінтенсивних тренувань тричі на тиждень показувало таке ж вірогідне покращення ФЗД, 6-хвилинного тесту та рівня задишки за mMRC, як і у групі ХОЗЛ, тобто наявність АХП не погіршувало результати [178].

Проаналізувавши найновіші джерела літератури [179-189], які стосувались зв'язку цукрового діабету, фізичних вправ, оксидативного стресу та мітохондріальної дисфункції, ми звернули увагу на широке дослідження парадоксу: пам'ятаючи про те, що інтенсивні фізичні навантаження можуть мати негативні фізіологічні ефекти у вигляді посилення оксидативного стресу [184], McKeegan K роблять висновки, що активні форми кисню, утворені внаслідок виконання фізичних вправ, відіграють ключову роль у регуляції інсуліну та глюкози. Тобто тимчасове збільшення утворення АФК, завдяки регулярним тренуванням з плином часу покращує адаптаційну здатність та сприяє адекватному регулюванню антиоксидантного захисту, а також зниженню маркерів системного окисного стресу, що у результаті призведе до покращення метаболізму глюкози та інсуліну [183, 180, 185].

При цукровому діабеті поряд із розвитком маловивченого та часто знехтуваного діабетичного ураження легені (зменшення легневих об'ємів і податливості, сили інспіраторних м'язів і еластичності легень) [187], розвивається також діабетична міопатія, тобто дистрофія внаслідок порушення окисно-відновного балансу та порушення функції мітохондрій із супутньою

зміною гліколітичних волокон м'язів, що клінічно буде проявлятися м'язовою слабкістю та подальшою непереносимістю фізичних вправ [180].

В свою чергу, м'язові порушення є лише одними із чотирьох патофізіологічних детермінант, виділених Nesti L, які можуть пояснити знижену толерантність до фізичного навантаження у пацієнтів із ЦД, навіть без видимих ознак інших серцево-судинних та легневих захворювань [182]. Скелетні м'язи, будучи основним місцем інсуліностимульованого поглинання глюкози, та їх власне атрофія (зменшення м'язової маси) будуть сприяти розвитку інсулінорезистентності, що на цьому етапі вважається оборотною [181] і тому при вперше діагностованому ЦД2 та легкому перебігу, в першу чергу, рекомендовано зміна способу життя із корекцією дієти та збільшенню фізичних навантажень, що виявляє значну ефективність [190, 179, 186]. Важливим є те, що існують окремі шляхи стимулювання поглинання глюкози периферичними тканинами за рахунок фізичних вправ [181].

У своєму дослідженні Jiang M послідовно обґрунтовують потенційні молекулярні механізми залучені при корекції пошкодження скелетних м'язів посиленням оксидативним стресом та активними формами кисню у пацієнтів із ХОЗЛ за допомогою фізичних вправ [191]. Варто наголосити також на ймовірних віддалених ефектах проведеного 12-тижневого курсу легеневої реабілітації у пацієнтів з ХОЗЛ, де навіть через 10 місяців без тренувань у рандомізованому контрольованому дослідженні показники витривалості до фізичного навантаження та якість життя залишались вищими, проте покращення легеневої функції, антиоксидантний ефект та вплив на системне запалення нівелювались [188].

Дихальні вправи, які також можуть бути одним із елементів легеневої реабілітації, у систематичному огляді та мета-аналізі 2023 року показали здатність модифікувати оксидативний стрес за рахунок підвищення активності супероксиддисмутази та глутатіону, проте знизили рівень малонового диальдегіду [189].

Резюме

Зважаючи на значну поширеність БА, ХОЗЛ та ЦД2, а також високу ймовірність співіснування даних патологій у одного пацієнта, що у результаті спричиняє погіршення прогнозу, зростання тягаря симптомів та ризику смерті, вивчення особливостей перебігу є актуальним.

Детально проаналізувавши джерела літератури, виявлено спільні патогенетичні ланки для вищезазначених захворювань. Зокрема, хронічне низькорівневе системне запалення, оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція, а також негативний вплив власне ЦД на легеневу функцію, є взаємообтяжуючими механізмами. Недостатньо обгрунтованим залишається використання інтегральних гематологічних маркерів для діагностики та контролю хронічних респіраторних захворювань у клінічній практиці.

Наявність АХП та коморбідного ЦД2 недостатньо висвітлена в літературі та потребує подальшого вивчення з метою удосконалення диференційованого лікування даної когорти пацієнтів. Невідомою залишається ефективність застосування статинів та комплексу легеневої реабілітації при поєднанні даних нозологій.

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», терапевтичного відділення №1 Центральної міської клінічної лікарні м.Чернівці та Чернівецького обласного ендокринологічного центру упродовж 2020-2023 р. Для порівняння результатів була сформована контрольна група (25 практично здорових осіб), репрезентативна за статтю, віком і місцем проживання.

Виконуючи дослідження, дотримувалися загальноприйнятих світових та вітчизняних нормативно-правових директивних документів: основних стандартів GCP (Good Clinical Practice, Належна клінічна практика, 1996) [192]; настанов «Лікарські засоби. Належна виробнича практика. СТН МОЗУ 42 4.0:2020» [193]; Конвенцією Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997) [194]; Гельсінською декларацією Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2013 рр.) [195]; 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. [196]; наказами МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. [197] та № 639 від 01.10.2015 р [198]. Карта досліджень та формуляр інформованої згоди пацієнта були схвалені

комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету МОЗ України (м. Чернівці).

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) [199] та GOLD 2022 р. [42]. Верифікація діагнозу проводилася на основі клінічних даних та наявності стійкого обмеження прохідності дихальних шляхів, яке визначалося при співвідношенні $ОФВ_1/ФЖЄЛ < 70\%$. Ступені обмеження прохідності дихальних шляхів встановлювався згідно з рекомендаціями GOLD: перший (легкий) – при $ОФВ_1 \geq 80\%$, другий (помірний) – при $ОФВ_1 50-79\%$, третій (тяжкий) – $ОФВ_1 30-49\%$, четвертий (дуже тяжкий) – $ОФВ_1 < 30\%$.

Діагноз БА встановлювали згідно з класифікацією ВООЗ та рекомендаціями Міжнародної глобальної ініціативи з діагностики та лікування БА GINA 2022 [6].

Діагностику АХП проводили згідно з рекомендаціями GINA 2019 [200] шляхом виключення типової астми та типового ХОЗЛ. Оцінювали вік, початок симптомів та їх прогресування, варіабельність, сезонність або періодичність та стійкість, анамнез, соціальні та професійні фактори ризику, анамнез паління, попередній діагноз та лікування, відповідь на попереднє лікування, та показники функції зовнішнього дихання. Якщо у хворого приблизно однакова кількість ознак БА та ХОЗЛ розглядали АХП (табл. 2.1).

Діагноз ЦД2 встановлювали згідно до наказу МОЗ України від 21.12.2012 р. № 1118. Верифікацію діагнозу «цукровий діабет 2-го типу» проводили на основі «Уніфікованого клінічного протоколу спеціалізованої медичної допомоги: ЦД 2-го типу» (2012) [190]. Дослідження показників глікемії здійснювали натще і через 2 години після їжі. Для пацієнтів із ЦД типу 2 було характерним підвищення глюкози у крові натще більше 6,1 ммоль/л, та постпрандіальна глікемія більше 8,1 ммоль/л. Стійкість компенсації ЦД оцінювали за вмістом глікозильованого гемоглобіну.

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
Патерн респіраторних симптомів	Мінливість симптомів з часом. Погіршення симптомів вночі або під ранок. Симптоми спричинені вправами, зокрема емоціями, сміхом, пилом або впливом алергенів.	Стійкі симптоми, незважаючи на лікування Щоденні симптоми та задишка при фізичному навантаженні. 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 ₁ /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 Сімейний анамнез астми і інші алергічні стани (алергічний риніт або екзема)	Раніше діагностований ХОЗЛ, хронічний бронхіт або емфізема Вплив факторів ризику: тютюну та шкідливих речовин
Рентгенологічне дослідження	Норма	Тяжка гіперінфляція

Продовження таблиці 2.1

Перебіг захворювання з часом	Немає погіршення симптомів з часом. Сезонна варіабельність симптомів, або з року в рік. Стан може покращуватись спонтанно або у відповідь на бронхолітики або ІКС впродовж декількох тижнів.	Симптоми повільно прогресують з часом. 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.		

Критерії включення в дослідження:

- чоловіки та жінки віком від 40 років;
- підписана пацієнтом форма письмової інформованої згоди перед початком участі у дослідженні;
- верифікований діагноз ХОЗЛ згідно з наказами МОЗ України та рекомендаціями Європейського респіраторного товариства, тяжкість симптомів на етапі скринінгу, що відповідають показнику $ОФВ_1$ після застосування бронходилататора менше 80% від очікуваного нормального значення, показник співвідношення $ОФВ_1/ФЖЄЛ$ після застосування сальбутамолу менше 0,70;
- наявність клінічних симптомів БА, інструментально підтверджений бронхообструктивний синдром з добовою варіабельністю й тестом із бронхолітиком;
- наявність однакової кількості клінічних ознак БА та ХОЗЛ; $ОФВ_1/ФЖЄЛ < 0,7$ після бронхолітика; збільшення $ОФВ_1$ на $\geq 12\%$ і 200 мл від початкових після бронхолітика (зворотня бронхообструкція)/ збільшення $ОФВ_1$ на 12% і 400 мл від початкових після бронхолітика (помітна зворотність).
- наявність цукрового діабету типу 2 середньої тяжкості.

Критерії виключення з дослідження: відмова пацієнта брати участь у дослідженні, не підписана інформована згода, вагітність або лактація, дефіцит α 1антитрипсину, активний туберкульоз, значні бронхоектази, саркоїдоз, фіброз легень, інтерстиційні захворювання легень; клінічно значущі серцево-судинні, неврологічні, психічні, ниркові, печінкові, імунологічні, шлунково-кишкові, сечостатеві розлади ураження м'язово-скелетної системи, шкіри, органів чуття, ендокринної системи (декомпенсовані 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: скринінг; визначення клінічних, лабораторних та інструментальних показників; розподіл хворих на групи; етап рандомізації (призначення лікування), оцінка терапії статинами із застосуванням легеневої реабілітації через 1 місяць лікування (з повторним аналізом клінічних, лабораторних та інструментальних даних).

У дослідження було включено 128 пацієнтів, яких було розподілено на такі групи: 25 з ХОЗЛ (I група), 23 з БА (II група), 25 з АХП (III група), 33 з АХП+ЦД2 (IV група), 22 з ЦД2 (V група). У групу контролю було включено 25 практично здорових осіб (ПЗО).

Розподіл чоловіків та жінок у групах був майже однаковий (табл. 2.2), окрім групи ХОЗЛ, де значно переважали чоловіки (84,0%). Середній вік хворих з БА та АХП був дещо нижчим ніж у когорті ХОЗЛ та АХП+ЦД2 (57[52;67] та 60[54;65] відповідно) та становив 51[44;52] та 52[50;65].

У групі АХП 12 пацієнтів (48%) становили особи із раніше встановленим діагнозом ХОЗЛ, до якого приєдналися ознаки БА, а інші 52% (n=13) навпаки – із ХОЗЛ, що розвинувся на фоні існуючої БА. У групі АХП+ЦД2 цей розподіл був наступним: 20 (60,6%) із первинним діагнозом ХОЗЛ та 13 (39,4%) тривалим анамнезом БА.

Таблиця 2.2 - Клінічні показники пацієнтів, залучених у дослідження

Показник		ХОЗЛ (група I) n=25	БА (група II) n=23	АХП (група III) n=25	АХП+ЦД2 (IV група) n=33	ЦД2 (V група) n=22	ГЗО n=25
Вік		57 [52;67]	51[44;52]	52[50;65]	60[54;65]	59[49,25; 65]	53 [48; 55,5]
Стать	Чол	21 (84%)	9(39,2%)	16(64,0%)	22 (66,7%)	9 (40,9%)	9(36,0%)
	Жін	3 (16%)	14(60,8%)	9(36,0%)	11 (33,3%)	13(59,1%)	16 (64,0%)
Індекс пачко-років		20,0 [0,62;25,0]	0,0 [0,0;2,5]	10,0 [0,0;28,12]	12,5 [0,0;27,5]	0,0 [0,0;0,0]	0,0 [0,0;0,5]
Курці на момент спостереження, n(%)		8 (32,0%)	1 (4,3%)	9(36,0%)	8 (24,2%)	3 (13,6%)	4 (16,0%)
Курці в минулому, n(%)		12 (48,0%)	5(21,7%)	5(20,0%)	12 (36,3%)	0 (0%)	4 (16,0%)
Ніколи не палили		5 (20,0%)	17(73,9%)	11(44,0%)	13 (39,4%)	19 (86,3%)	17 (68,0%)
Наявність захворювань органів дихання в сім'ї		8 (32,0%)	7(30,4%)	7(28,0%)	15 (45,4%)	-	-
Дія шкідливих професійних та побутових чинників, n(%)		9 (36,0%)	4(17,3%)	11(44,0%)	10 (30,3%)	-	-

Продовження таблиці 2.2

Час- тота загост рень зарік, n(%)	0-1	14 (56,0%)	14(60,9%)	9(36,0%)	8 (24,2%)	-	-
	≥ 2	11 (44,0%)	9(39,1%)	16(64,0%)	25 (75,8%)		

Примітки: дані представлені у вигляді Me [Q1;Q3], медіана [квартиль1; квартал 3] або n (%) – абсолютна (відносна) кількість пацієнтів.

У цій групі на момент первинного огляду 24,2% пацієнтів курили, та ще 36,3% палили у минулому. У когорті АХП відповідні показники були такими: 36,0% та 20,0%. Серед пацієнтів 3 та 4 груп ніколи не палили менше половини пацієнтів (44,0% та 39,4% відповідно).

Водночас 32,0% пацієнтів з ХОЗЛ були активними курцями та ще 48,0% були курцями в минулому, проте лише 20,0% ніколи не палили. На противагу цим даним, у групі БА переважна більшість пацієнтів не курили (ніколи - 73,9% та 21,7% - кинули палити раніше), а лише 4,3% продовжували шкідливу звичку, що дало вірогідну різницю в порівнянні між групами ($p < 0,05$).

Індекс пачко-років найвищим був у групі ХОЗЛ (20,0[0,62;25,0]), що в 2 та 1,6 рази вище ніж у групі АХП (10,0[0,0;28,12]) та АХП+ЦД2 (12,5[0,0;27,5]), які в свою чергу були вищими ніж відповідні медіани у групі БА (0,0[0,0;2,5]), ЦД2 (0,0[0,0;0,0]) та ПЗО.

Оскільки частота загострень за попередній рік є важливим аспектом прогнозу ХОЗЛ, варто відзначити, що саме когорта із поєднаним перебігом АХП та ЦД2 характеризувалася більшою кількістю пацієнтів з ≥ 2 загострень за рік (75,8%), а лише 8 пацієнтів (24,2%) мали 0-1 загострення на відміну від пацієнтів з тільки БА та тільки ХОЗЛ. Більше того, відносна більшість пацієнтів з АХП мали також більше двох загострень за рік (64,0%), порівняно з такими показниками у I та II групі (45,8% ; 39,1% відповідно).

Наявність захворювань органів дихання в сім'ї серед пацієнтів IV групи була найвищою (45,5%), проте у пацієнтів з ХОЗЛ, БА та АХП у нашій вибірці суттєво не відрізнялась і становила від 32% до 28,0%. Більше третини пацієнтів з АХП та АХП+ЦД2 піддавалися тривалого впливу шкідливих професійних та побутових чинників (44,0% та 30,3%).

В рекомендаціях GOLD 2023 наголошується на проведенні комплексної оцінки стану пацієнта із ХОЗЛ із виділенням груп А, В, Е на основі вираженості симптомів та кількості загострень в анамнезі (два і більше загострення ХОЗЛ за останні 12 міс, або одне і більше загострення, які призводили до госпіталізації).

Група А – ризик несприятливих подій низький, невелика кількість симптомів. Хворі з оцінкою симптомів за шкалою mMRC – 0–1 бал або <10 балів згідно з опитувальником САТ, без загострень або з одним помірним загостренням, яке не призводило до госпіталізації.

Група В – ризик несприятливих подій низький, велика кількість симптомів. Хворі які не мали загострень або мали одне помірне загострення на рік, що не призводило до госпіталізації, з оцінкою симптомів ≥ 2 балів за шкалою mMRC або ≥ 10 балів згідно з опитувальником САТ.

Група Е – ризик несприятливих подій високий, велика кількість симптомів. Пацієнти з двома або більше загостреннями, або з одним або більше загостренням, яке призвело до госпіталізації, незалежно від показників шкали mMRC та опитувальника САТ.

Отже, при розподілі груп пацієнтів за важкістю ХОЗЛ та ризиком виявлено подібний розподіл по клінічних групах, що дозволяє адекватно оцінювати клініко-функціональні особливості перебігу коморбідних патологій. У 1 групі частка пацієнтів у групі В складала 56% (n=14), у групі Е – 44% (n=11), у 3 групі – 52% (n=13) та 48% (n=12), у 4 групі – 54,5% (n=18) та 45,6% (n=15) відповідно.

За ступенем обструкції по GOLD розпридїлення було наступним: у 1 та 3 групі критеріям GOLD 1 відповідали 3 пацієнти (12%) та 5 (20%) відповідно, GOLD 2 – по 15 (60%) в кожній, GOLD 3 – 6 (24%) та 4 (16%) відповідно,

GOLD 4 – по 1 (4%) в кожній. У 4 групі до GOLD 1 належали та 4 (12,2%) пацієнти, до GOLD 2 - 11 (33,3%), до GOLD 3 – 18 (54,5%).

За ступенем важкості бронхіальної астми у 2 та 3 групах розподіл був наступним: легкий – 3 (13%) та 0 (0%), середній – 13 (56,5%) та 18 (72%), важкий – по 7 (30,5% та 28%). У 4 групі 17 пацієнтів (51,5%) мали середній ступінь важкості, 16 пацієнтів (48,5%) – важкий. За ступенем контролю у 2 та 3 групах до контрольованої належало 13% (n=3) та 4% (n=1), критеріям частково контрольованої відповідали 30,5% (n=7) та 16% (n=4) відповідно, а неконтрольованої – 56,5% (n=13) та 80% (n=20). У 4 групі 12,2% (n=4) мали частково контрольовану астму та 87,8% (n=29).

При аналізі базисної терапії, яку отримували пацієнти з АХП та АХП+ЦД2 на момент включення в дослідження, виявлено, що 88,0% та 66,66% відповідно використовували комбінацію β_2 -адренергічних агоністів тривалої дії та ІК (табл. 2.3), а інгаляційні антагоністи мускаринового рецептора тривалої дії один чи в комбінації з β_2 -адренергічним агоністом тривалої дії відносно незначна частина пацієнтів (12,0% і 8,0% та 6,06% і 9,09%). Проте дані групи пацієнтів частіше використовували інгаляційні β_2 агоністи короткої дії та системні кортикостероїди ($p < 0.05$), ніж пацієнти з ХОЗЛ та БА.

У якості базисної терапії 40,0% пацієнтів з ХОЗЛ отримували інгаляційні антагоністи мускаринового рецептора тривалої дії та ще 56,0% комбінацію β_2 -адренергічних агоністів тривалої дії та ІКС, проте 50,0% застосовували комбінацію інгаляційного антагоніста мускаринового рецептора короткої дії та β_2 адренергічного агоніста короткої дії для швидкого полегшення симптомів. Більшість пацієнтів II групи (86,95%) застосовували комбінацію β_2 -адренергічних агоністів тривалої дії та ІКС і ще майже половина (43,47%) застосовували бронхолітики короткої дії.

Таблиця 2.3 - Оцінка терапії, яку отримували на етапі включення в дослідження

Терапія	ХОЗЛ (група I) n=25	БА (група II) n=23	АХП (група III) n=25	АХП+ЦД2 (IV група) n=33
Інгаляційні β_2 -агоністи короткої дії	3 (12,5%)	10 (43,47%)	12 (48,0%)	19 (57,57%)
ІКС	5 (20,83%)	2 (8,69%)	6 (24,0%)	9 (27,27%)
Інгаляційні антагоністи мускаринового рецептора тривалої дії	10 (40,0%)	2 (8,69%)	3 (12,0%)	2 (6,06%)
Комбінація інгаляційного антагоніста мускаринового рецептора тривалої дії та β_2 -адренергічного агоніста тривалої дії	2 (8,33%)	0	2 (8,0%)	3 (9,09%)
Комбінація інгаляційного антагоніста мускаринового рецептора короткої дії та β_2 -адренергічного агоніста короткої дії	12 (50,0%)	1 (4,34%)	6 (24,0%)	11 (33,33%)

Продовження таблиці 2.3

Комбінація β 2-адренергічних агоністів тривалої дії та ІКС	14 (56,0%)	20 (86,95%)	22 (88,0%)	22 (66,66%)
Системні кортикостероїди	6 (25,0%)	2 (8,69%)	11 (44,0%)	13 (39,39%)

Примітки: дані представлені у вигляді n (%) – абсолютна (відносна) кількість пацієнтів.

При первинному обстеженні всі пацієнти з АХП+ЦД2 були переведені на потрійну комбінацію, яка включала ІКС, інгаляційні β 2-адренергічний агоніст пролонгованої дії та М-холінолітик тривалої дії. Після рандомного поділу основній групі пацієнтів (n=18) було додатково призначено розувастатин 10 мг на добу вранці та комплекс легеневої реабілітації на 1 місяць. Ефективність вищезазначеної терапії щодо покращення якості життя та прогнозу вивчали використовуючи шкалу вираженості задишки mMRC, тест оцінки ХОЗЛ (CAT), респіраторний опитувальник шпиталю святого Георгія (SGRQ), індекс BODE, а також визначивши толерантність до фізичних навантажень з використанням тесту з 6 хвилинною ходьбою, показники біоімпедансометрії та ступеня обструкції за ОФВ₁, маркери системного запалення (СРБ та sCD14) та оксидативного стресу (8-ізопростан).

2.2 Методи дослідження

У роботі використані такі методи дослідження: загальноклінічні, антропометричні (ріст, маса тіла), інструментальні (спірографія, біоімпедансометрія), лабораторні (загальний аналіз крові та сечі, глюкоза крові, біохімічні аналізи), спектрофотометричні (ліпідний спектр крові),

колориметричні (NO/нітрити/нітрати), імуноферментні (sCD14, ET-1, інсулін, sVCAM-1, 8-ізопростан, СРБ), статистичні методи.

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

2.2.1 Клінічні методи дослідження

У пацієнтів з ХОЗЛ, БА, АХП для оцінки вираженості задишки використовували модифіковану шкалу Медичної Дослідницької Ради (шкала задишки mMRC) (таблиця 2.4).

Таблиця 2.4 - Модифікована шкала Медичної Дослідницької Ради

Оцінка задишки в балах	Опис
0	Задишка виникає лише при дуже інтенсивному навантаженні
1	Задишка при швидкому підйомі на поверх або при ходьбі вгору
2	Задишка примушує мене ходити повільніше, ніж люди мого віку, або з'являється необхідність зупинки при ходьбі в своєму темпі по рівній місцевості
3	Задишка примушує робити зупинки при ходьбі на відстань близько 100 м або через декілька хвилин ходьби по рівній місцевості
4	Задишка робить неможливим вихід за межі свого будинку або з'являється при одяганні і роздяганні

Вираженість симптомів та впливу ХОЗЛ на життя пацієнтів визначали за допомогою САТ- тесту, який складається з 8 пунктів. Тракували результати в

залежності від кількості набраних балів по шкалі від 0 до 40. Зокрема, 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 дуже сильний вплив ХОЗЛ на життя пацієнта.

Для оцінки якості життя хворих з ХОЗЛ, БА, АХП використовувався респіраторний опитувальник SGRQ, який містить 76 запитань. Чотири основні категорії («симптоми», «активність», «вплив» та «загальна оцінка») відображають суб'єктивну оцінку хворим виразності клінічних проявів ХОЗЛ, вплив захворювання на фізичну активність, психологічні та соціальні проблеми та на стан здоров'я в цілому. Опитувальник складається з двох частин. Перша частина («симптоми», питання 18) 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.

Опитувальник контролю над астмою (табл. 2.5) використовувався з метою оцінки рівня контролю БА у пацієнтів з АХП, який складається з 7 питань і вимагає підрахунку середнього балу, а також включає дані $ОФВ_1$ від належних величин. Про повний контроль свідчить показник менше 0,75, від 0,75 до 1,5 – частковий контроль, а показник $\geq 1,5$ — відсутній контроль.

Таблиця 2.5 - Опитувальник контролю над астмою (Asthma Control Questionnaire — ACQ)

<p>У середньому як часто впродовж останнього тижня Ви прокидалися внаслідок симптомів астми?</p>	<p>0=не прокидався, 1=дуже рідко, 2=рідко, 3=декілька разів, 4=багато разів, 5=дуже багато разів, 6=не міг спати через астму</p>
<p>У середньому наскільки тяжкими були симптоми астми, коли Ви прокидалися вранці впродовж останнього тижня?</p>	<p>0=симптомів не було, 1=дуже слабкі, симптоми, 2=слабкі симптоми, 3=помірні симптоми, 4=доволі сильні симптоми, 5=сильні симптоми, 6=дуже сильні симптоми</p>
<p>У цілому наскільки Ви були обмежені у своїх професійних та повсякденних заняттях?</p>	<p>0=зовсім не обмежений, 1=трохи обмежений, 2=незначно обмежений, 3=помірно обмежений, 4=значно обмежений, 5=дуже обмежений, 6=повністю обмежений</p>
<p>У цілому чи була у Вас задишка через астму впродовж останнього тижня?</p>	<p>0=задишки не було, 1=дуже невелика задишка, 2=невелика задишка, 3=помірна задишка, 4=доволі сильна задишка, 5=сильна задишка, 6=дуже сильна задишка</p>
<p>У цілому який проміжок часу впродовж останнього тижня у Вас були хрипи у грудях?</p>	<p>0=хрипів не було, 1=дуже рідко, 2=рідко, 3=іноді, 4=значний проміжок часу, 5=переважний проміжок часу, 6=увесь час</p>
<p>У середньому впродовж останнього тижня скільки доз бронхолітика короткої дії Ви робили щодня (1 доза=1 інгаляція)?</p>	<p>0=жодної, 1=зазвичай 1–2 дози, 2=зазвичай 3–4 дози, 3=зазвичай 5–8 доз, 4=зазвичай 9–12 доз, 5=зазвичай 13–15 доз, 6=зазвичай ≥ 16 доз</p>

Продовження таблиці 2.5

Об'єм форсованого видиху за 1-шу секунду (ОФВ1) від належних величин (заповнює лікар)	0>95%, 1=95–90%, 2=89–80%, 3=79–70%, 4=69–60%, 5=59–50%, 6<50%
Середній бал (суму поділити на 7)	

Трактовка результатів: середній бал $\leq 0,75^*$ — добрий контроль; $\geq 1,5$ — частковий контроль; *середній бал ACQ 0,76–1,4 — на сьогодні не визначено щодо доброго контролю БА.*

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 (хронічного обструктивного захворювання легень) 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.

Якщо Ви бажаєте заповнити анкету від руки, будь ласка, натисніть тут, щоб роздрукувати анкету.

Для кожного з поданих нижче пунктів поставте хрестик (X) у клітинці, яка найточніше передає Ваш теперішній стан. Для кожного питання обирайте тільки одну відповідь.

Приклад: Я дуже щасливий(-а) 0 1 2 3 4 5 Мені дуже сумно

	БАЛИ
Я взагалі не кашлюю 0 1 2 3 4 5 Я кашляю постійно	<input type="radio"/>
У мене в грудях зовсім немає мокротиння (слизу) 0 1 2 3 4 5 Мої груди повністю заповнені мокротинням (слизом)	<input type="radio"/>
Мені зовсім не тисне в грудях 0 1 2 3 4 5 Мені дуже сильно тисне в грудях	<input type="radio"/>
Коли я йду під гору або підіймаюся сходами на одні мери, я не відчуваю задиха 0 1 2 3 4 5 Коли я йду під гору або підіймаюся сходами на одні мери, я не відчуваю задиха	<input type="radio"/>
Я займаюся будь-якими домашніми справами без обмежень 0 1 2 3 4 5 Я займаюся будь-якими домашніми справами без обмежень	<input type="radio"/>
Виходячи з дому, я почувалося вільно, незважаючи на захворювання легень 0 1 2 3 4 5 Виходячи з дому, я почувалося невільно через захворювання легень	<input type="radio"/>
Я мігмо спати 0 1 2 3 4 5 Я вогано спав через захворювання легень	<input type="radio"/>
У мене багато енергії 0 1 2 3 4 5 У мене зовсім немає енергії	<input type="radio"/>
ПІДСУМОК БАЛІВ <input type="text"/>	

Рисунок 1 - Опитувальник САТ

Додатково у пацієнтів з респіраторними захворюваннями, а також з ЦД2 якість життя вивчали за результатами тесту Short form-36 (SF-36), який складається з 11 питань із 5 варіантами відповіді. Вплив захворювання на якість життя пацієнта оцінювали за 8 шкалами (фізичне функціонування, рольове функціонування обумовлене фізичним станом, інтенсивність болю, загальний стан здоров'я, життєва активність, соціальне функціонування, рольове функціонування обумовлене емоційним станом, психічне здоров'я), де можна було набрати від 0 до 100, де 100 – це максимальне значення і свідчить про відсутність впливу, а 50- середній рівень впливу, 0 – відсутність впливу. Також обчислювались загальне фізичне благополуччя та загальне душевне благополуччя, де менше 37 свідчить про погану якість життя, 60 – середній рівень, 100 – хорошу якість життя.

Для оцінки куріння як фактора ризику захворювань визначався індекс пачко-років, який обчислювався за формулою: (к-сть сигарет, яку пацієнт викурював за день * стаж куріння (роки)) / 20.

Для оцінки субмаксимальної переносимості фізичного навантаження, що відповідає можливості виконання щоденних функцій, використовували тест із 6-хвилинною ходьбою. Пацієнту у своєму власному темпі пропонували ходити по виміряному у метрах коридору, намагаючись пройти максимальну відстань упродовж 6 хв. При потребі пацієнту дозволялося зупинитись для відпочинку та, за змоги, відновлювати ходьбу. Перед початком і після завершення тесту оцінювали задишку за шкалою Борга, частоту серцевих скорочень, частоту дихання, сатурацію кисню (SaO₂). При виникненні істотної задишки, запаморочення, болю у грудній клітці та (або) ногах, а також при зниженні SaO₂ до 80-86% дослідження припиняли.

Висновки стосовно прогнозу захворювання, важкості перебігу АХП та оцінки ефективності базисної терапії застосовували інтегральний індекс BODE (табл. 2.6).

Таблиця 2.6 - Оцінка ступеня тяжкості АХП за результатами інтегрального індексу BODE

Показники		Кількість балів			
		0	1	2	3
Body mass index	ІМТ	>21	<21		
obstruction	ОФВ ₁ , % 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

Для оцінки ФЗД використовували комп'ютерний спірограф "BTL 08 Spiro Pro" (Великобританія) після проведення бронходилатаційного тесту з β_2 агоністом короткої дії (сальбутамолом у дозі 400 мкг). Основні форсовані (форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ), об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁), співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ, пікова об'ємна швидкість видиху (ПОШвид), максимальна об'ємна швидкість на рівні 25%, 50%, 75% ФЖЄЛ (МОШ25, МОШ50, МОШ75), середня об'ємна швидкість видиху (СОШ25-75),) 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.

Для визначення біоімпедансного аналізу складу тіла використовували портативний апарат BC601 (TANITA, Японія). Оцінювали ІМТ, м'язову масу, відсоток жирової маси, рівень вісцерального жиру та відсоток води в організмі.

Пульсоксиметрію проводили за допомогою Pulse Oximeter CMS50D, China для аналізу ступеня насиченості крові киснем.

2.2.3 Лабораторні методи дослідження

Ліпідний спектр крові (ЗХ, тригліцеридів (ТГ), ХЛ ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ) визначали за допомогою аналізатора біохімічного Accent 200 від фірми «Cormay», Польща. Метод визначення холестерину колориметричний, ензиматичний з естеразою та оксидазою холестерину. Під дією холінестерази ефіри холестерину розщеплюються до холестерину та жирних кислот, а далі холестериноксидазою відбувається реакція з утворенням 4 холестеренону та H_2O_2 , який під дією пероксидази в присутності фенолу перетворюється на хіноімін рожевого кольору, інтенсивність забарвлення якого прямо пропорційна концентрації холестерину. Для визначення рівня тригліцеридів користувались колориметричним, ензиматичним методом з гліцерофосфатоксидазою. Принцип методу базується на тому, що ТГ здатні розщеплюватися ліпопротеїнліпазою до гліцеролу і вільних жирних кислот. Далі, гліцеролкіназа розщеплює гліцерол, внаслідок чого утворюється гліцерол-3-фосфат, який окиснюється під впливом гліцерол-3-фосфатоксидази та перетворюється за допомогою пероксидази в присутності 4 хлорфенолу до хіноніміну. Залежність інтенсивності забарвлення хіноніміну від концентрації ТГ у зразку крові є прямо пропорційною. ХС ЛПВЩ та ХС ЛПНЩ проводили за допомогою гомогенного методу прямого вимірювання їх концентрації в сироватці крові без необхідності центрифугування, з селективним детергентом. Метод заснований на тому, що детергент (реагент-1) розчиняє тільки частинки, що не містять ЛПНЩ, а вивільнений холестерин використовується естеразою та оксидазою холестерину у реакції без утворення кольору. В подальшому детергент (реагент-2) розчиняє залишкові частинки ЛПНЩ, а хромоген сприяє утворенню пофарбованого продукту, забарвлення якого прямо пропорційне кількості ЛПНЩ. Для визначення ЛПВЩ використовувалась акселераторна методологія

селективного детергента. У поєднанні з дією холестерин-оксидази та холестерину естерази пероксидаза та 4-аміноантипірін розвивають кольорову реакцію, пропорційну ХС ЛПВЩ. Для обчислення рівня ХС ЛПДНЩ у крові використовували формулу $\text{ХС ЛПДНЩ} = \text{ТГ} / 2,2$ [201]. Для обчислення коефіцієнту атерогенності використовували формулу $(3\text{Х} - \text{ЛПВЩ}) / \text{ЛПВЩ}$ [202].

НОМА-IR розраховували за формулою глюкоза натще (ммоль / л) x інсулін натще (мкОД/мл)/22,5 [203], QUICKI=1/log інсуліну (мкОД/мл)+log глюкози (мг/дл) [204], ТГІ = ln [ТГ натще (мг/дл) x глюкоза натще (мг/дл)/2]. Імунологічні показники вираховували із загального аналізу крові, використовуючи формули нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення (НЛС) = нейтрофіли абс. ($10^9/\text{л}$)/ лімфоцити абс. ($10^9/\text{л}$), моноцитарно-лімфоцитарне співвідношення (МЛС) = моноцити абс. ($10^9/\text{л}$)/лімфоцити абс. ($10^9/\text{л}$), індекс системного імунного запалення (ІСІЗ)= нейтрофіли абс. ($10^9/\text{л}$)*тромбоцити ($10^9/\text{л}$)/лімфоцити абс. ($10^9/\text{л}$), індекс системної запальної відповіді = нейтрофіли абс. ($10^9/\text{л}$)*моноцити абс. ($10^9/\text{л}$)/лімфоцити абс. ($10^9/\text{л}$).

Глюкозу натще вимірювали глюкооксидазним методом, пероральним глюкозотолерантним тестом визначали постпрандіальний рівень глюкози - через дві години після прийому 75 г глюкози. Глікозильований гемоглобін вимірювали фотоколориметричним методом.

Визначення рівнів інсуліну в сироватці людини відбувалось за допомогою мікропланшетного імуноферментного аналізу, колориметричного на аналізаторі AutoPlex ELISA & CLIA.

Функціональний стан ендотелію оцінювали за визначенням вмісту у крові стабільних метаболітів монооксиду нітрогену NO (нітритів/нітратів), ET1, та sVCAM1. Рівні стабільних метаболітів NO (нітритів/нітратів) досліджували використовуючи метод L.C. Green et al. (1982). Вміст у крові 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.

СРБ визначали імуноферментним аналізом. Фібриноген визначали за стандартною методикою.

Human sCD14(Soluble Cluster of Differentiation14) ELISA Kit (FineTest Biotech Inc., США) та Human 8-iso-PGF2 α (8-isoprostane) ELISA Kit (FineTest Biotech Inc., США) визначалися імуноферментним аналізом у сироватці крові.

Оцінку протеолітичної активності плазми крові проводили за лізісом азоальбуміну (деградацією низькомолекулярних білків), азоказеїну (лізісом високомолекулярних білків) і азоколу (деградацією колагену). Фібринолітичну активність плазми крові (сумарна фібринолітична активність (СФА), ферментативна фібринолітична активність (ФФА) та неферментативна фібринолітична активність (НФА)).

2.2.4 Методи статистичного аналізу результатів дослідження

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програми STATISTICA 10.0. та бази даних у системі Microsoft Excel 2019. Комп'ютерну базу даних було створено в системі Microsoft Excel. Аналіз нормальності розподілу величин у рандомізованих вибірках проводили за допомогою критерію Шапіро-Уїлкі, згідно з яким встановлено ненормальний розподіл даних, тому в подальшому використовувався непараметричний U критерій Манна-Уїтні. Для порівняння декількох груп використовували дисперсійний аналіз з застосуванням критерію Краскела-Уолліса. Кількісні зміни у динаміці лікування оцінювались 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 (Q1–Q3).

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ПРИ КОМОРБІДНОМУ
ПОЄДНАННІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ, ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО
ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ТИПУ 2

3.1 Оцінка клінічних проявів та показників якості життя пацієнтів при поєднаному перебігу АХП та ЦД2

З метою детального опису клінічної характеристики пацієнтів використано суб'єктивні та об'єктивні методи обстеження.

Таблиця 3.1 - Клінічна характеристика обстежених груп пацієнтів

Клінічні ознаки	ХОЗЛ (група I) n=25	БА (група II) n=23	АХП (група III) n=25	АХП+ЦД2 (IV група) n=33	ЦД2 (V група) n=22
Задишка: у спокої	4 (16,0%)	3 (13,04%)	3 (12,0%)	6 (18,1%)	0 (0%)
при незначному фізичному навантаженні	14 (56,0%)	10 (43,4%)	15 (60,0%)	24 (72,7%)	2 (9,1%)
при звичайному фізичному навантаженні	7 (28,0%)	10 (43,4%)	7 (28,0%)	3 (9,09%)	20(90,9%)
Кашель: - сухий	7 (28,0%)	8 (34,7%)	6 (24,0%)	4 (12,1%)	0 (0%)
- з виділенням мокротиння	18 (72,0%)	15 (65,2%)	19 (76,0%)	29 (87,8%)	
Загальна слабкість, втомлюваність	18 (72,0%)	16 (69,0%)	20 (80,0%)	29 (87,8%)	22 (100%)
Підвищення температури тіла	16 (64,0%)	5 (21,7%)	15 (60,0%)	22 (66,6%)	0 (0%)

Продовження таблиці 3.1

Порушення сну, безсоння	6 (24,0%)	4 (17,3%)	5 (20,0%)	14 (42,4%)	9 (40,9%)
Хрипи: сухі	21 (84,0%)	18 (78,2%)	20 (80,0%)	28 (84,8%)	0 (0%)
вологі	4 (16,0%)	5 (21,7%)	5 (20,0%)	5 (15,1%)	
Емфізема- тозна грудна клітка	12 (48,0%)	10 (43,4%)	10 (40,0%)	14 (42,4%)	0 (0%)
Акроціаноз	11 (44,0%)	5 (21,7%)	9 (39,1%)	20 (60,6%)	0 (0%)
Набухання яремних вен	4 (16,0%)	3 (13,04%)	2 (8,0%)	6(18,1%)	0 (0%)
Акцент II-го тону над легеневою артерією	10 (40,0%)	9 (39,1%)	11 (44,0%)	15 (45,4%)	0 (0%)

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

При аналізі скарг пацієнтів встановлено, що при АХП та ЦД2 найчастіше (72,7%) траплялася задишка при незначному фізичному навантаженні, у 18,1% - у стані спокою та у 3 пацієнтів (9,09%) – при звичайному фізичному навантаженні. Подібні результати отримані і в інших групах пацієнтів, зокрема при незначному фізичному навантаженні відчуття задишки мали 56,0% пацієнтів з ХОЗЛ, 43,4% з БА та 60,0% із АХП. Щодо кашлю, то варто зазначити про переважання кашлю з виділенням мокроти у більшості обстежених, який у 3 та 4 групах складав 76,0% та 87,8% відповідно.

Загальну слабкість та втомлюваність частіше відмічали пацієнти з АХП незалежно від наявності супутнього ЦД2 (80,0% та 87,8%), порівняно з групами I і II. Підвищення температури тіла зустрічалось у більше половини пацієнтів з ХОЗЛ, АХП та АХП+ЦД2, а саме у 64,0%, 60,0%, 66,6% відповідно.

Скарги на безсоння та порушення сну найбільше були присутніми у пацієнтів 4 групи (42,4%), а при ХОЗЛ, БА та АХП дана скарга зустрічалась у 24,0%, 17,3% та 20,0% відповідно.

При аускультатції легень у більшості пацієнтів незалежно від коморбідної патології вислуховувались сухі хрипи обабіч. Майже однаковий відсоток пацієнтів у всіх групах мав емфізематозну грудну клітку та вислуховувався акцент II-го тону над легеневою артерією. Акроціаноз найменше був характерним для II групи (21,7%), проте зустрічався у переважній більшості пацієнтів IV групи (60,0%). Набагато рідше з'являлась така ознака, як набухання яремних вен, хоча 18,1% пацієнтів з АХП та ЦД2 її мали.

За шкалою mMRC вираженість задишки з медіаною 3 [2;3] була достовірно вищою в групі АХП та ЦД2 у 1,5 рази, порівняно з 1 та 3 групою ($p < 0,001$ та $p = 0,007$ відповідно) та у 3 рази, порівняно з 2 групою ($p < 0,0001$). Статистично достовірної різниці між 1, 2 та 3 групами не виявлено, проте спостерігалась тенденція до вищих рівнів задишки у пацієнтів при АХП, ніж при БА ($p > 0,05$).

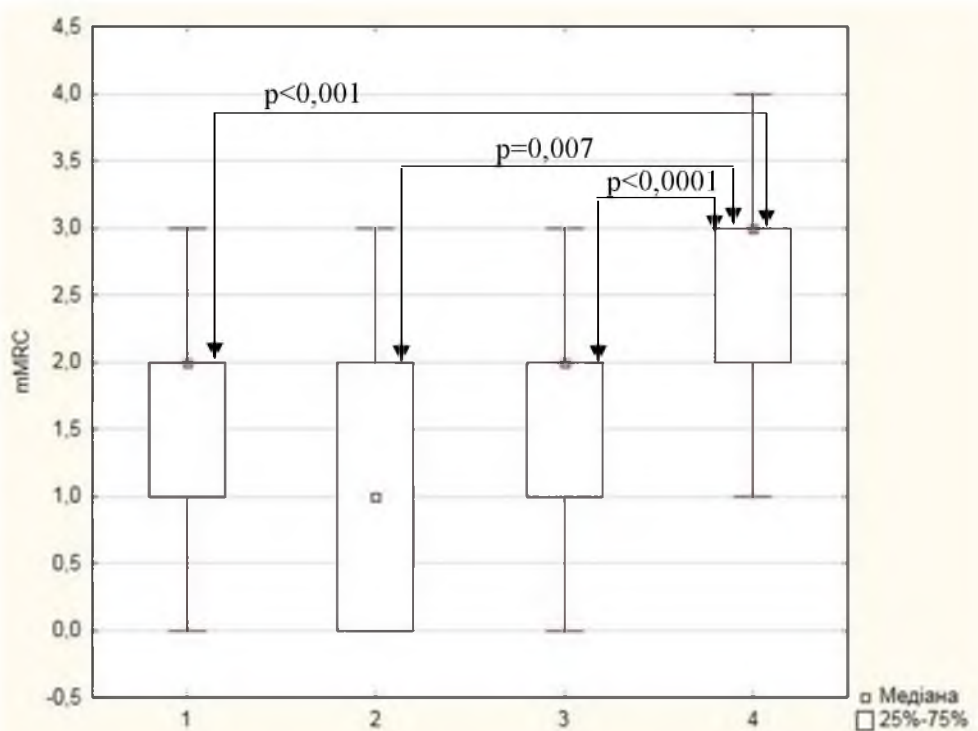


Рисунок 3.1 - Вираженість задишки у пацієнтів з бронхообструкцією за шкалою mMRC, бали

Примітки:

1. Всі дані наведені у вигляді \square - Медіана, \square - 25%-75%

2. 1 – ХОЗЛ
- 2 – БА
- 3 – АХП
- 4 – АХП+ЦД2

Для вивчення якості життя пацієнтів нами було використано декілька опитувальників, зокрема SF-36, CAT, ACQ, SGRQ.

При аналізі показників опитувальника SF-36 встановлено, що пацієнти 4 групи мали вірогідно нижчі бали по шкалі «Фізичне функціонування» на 13,3% ($p=0,02$), ніж при БА, проте не спостерігалось статистично достовірної різниці між іншими групами (табл. 3.2). Тенденція до гірших показників була помітна і у пацієнтів з АХП порівняно з БА по шкалах «Фізичне функціонування», «Рольове функціонування, обумовлене фізичним станом», «Загальний стан здоров'я», проте не досягло статистичної достовірності. Оцінка по шкалі «Інтенсивність болі» була вірогідно найнижчою у пацієнтів групи ЦД2 сягнувши позначки 46,5 (вдвічі нижче порівняно з 2 та 3 групами, $p=0,04$ та $p<0,001$ відповідно), що ймовірно частково впливало і на відносно низький бал по шкалі «Рольове функціонування, обумовлене емоційним станом» і «Психічне здоров'я» в даній групі, які залишились на рівні вище середнього в першій, другій, третій та четвертій групах без достовірної різниці між групами.

«Загальний стан здоров'я» пацієнти з респіраторними захворюваннями оцінювали нижче ніж у групі ЦД2, зокрема на 40,1% у 4 групі ($p=0,01$). По шкалі «Життєва активність» пацієнти з 4 групи мали найнижчі показники, зі статистично достовірною різницею з 2 групою (на 27,2%, $p=0,05$), що беззаперечно тісно пов'язано із низькою оцінкою по шкалі «Соціальне функціонування» в даній групі пацієнтів, проте тенденція не досягла вірогідної різниці. В цілому, «Фізичний компонент здоров'я» був нижче 50 у всіх групах, а у 4 групі був вірогідно нижчим на 17,2% ($p=0,02$) порівняно з 2 групою. Психічний компонент здоров'я також зазнав сильного впливу і залишався нижче 50 без статистичної міжгрупової різниці.

Таблиця 3.2 – Оцінка якості життя пацієнтів за опитувальником SF-36 обстежених груп пацієнтів

Показник	ХОЗЛ (група I) n=25	БА (група II) n=23	АХП (група III) n=25	АХП+ЦД2 (IV група) n=33	ЦД2 (V група) n=22
Фізичне функціонування (PF)	72 [55;80]	75 [70;85]	70 [55;80]	65 [50;70] **	75 [53,75;85]
Рольове функціонування, обумовлене фізичним станом (RP)	25 [25;75]	75 [50;75]	50 [25;50]	25 [25;50]	25 [0;75]
Інтенсивність болю (BP)	97 [82;100]	100 [82;100]	100 [100;100]	94 [62;100]	46,5 [24,25;94] ####
Загальний стан здоров'я (GH)	45 [35;57]	45 [32;62,75]	45 [25;52]	32 [20;47] ****	53,5 [46,25;65]
Життєва активність (VT)	40 [35;55]	55 [45;55]	45 [40;45]	40 [35;45] **	35 [15;50]
Соціальне функціонування (SF)	100 [100;100]	100 [81,25;100]	100 [75;100]	87,5 [75;100]	93,75 [65,62;100]
Рольове функціонування, обумовлене емоційним станом (RE)	66,67 [66,67;100]	66,67 [66,67;100]	100 [33,33;100]	66,67 [66,67;100]	33,33 [8,33;100]
Психічне здоров'я (MN)	62 [52;68]	60 [52;72]	60 [52;68]	56 [52;64]	52 [30;63]
Фізичний компонент здоров'я (PH)	41,99 [36,29;48,85]	49,64 [41,20;52,52]	43,35 [38,84;48,72]	41,06 [36,02;43,45] **	42,10 [35,11;50,38]
Психічний компонент здоров'я (MN)	48,61 [45,21;51,10]	47,64 [45,96;50,98]	47,31 [41,74;51,10]	46,30 [40,13;49,61]	40,07 [35,36;50,74]

Примітки:

1. Всі дані наведені у вигляді Me [Q1;Q3], де Me – медіана, а [Q1;Q3] – інтерквартильний розмах;

2. ** вірогідність відмінностей між групами 2 та 4

**** вірогідність відмінностей між групами 4 та 5

вірогідність відмінностей між групами 2 та 5

вірогідність відмінностей між групами 3 та 5

При заповненні опитувальників стосовно вираженості симптомів та якості життя пацієнтів з респіраторними захворюваннями, виявлено, що суб'єктивна оцінка у когорті АХП+ЦД2 була найвищою. Зокрема, САТ був вищим на 37,5% ніж у пацієнтів з ХОЗЛ і складав 22 [19,25;25,75]. Більше того, медіана АСQ знаходилася на рівні 2,42, що у 1,54 рази вище, ніж тільки при БА, та у 1,21 рази, ніж при АХП.

Згідно з результатами опитувальника Госпітала Святого Георгія медіана по шкалі «симптоми» досягала найвищого рівня 68,35 [55,97;78,27] у пацієнтів 4 групи та статистично достовірно відрізнялася у порівнянні з 1, 2 та 3 групами (відповідно $p < 0,001$, $p = 0,001$, $p = 0,003$) на 43,6%, 46,2%, 18,1%, проте показники не досягли статистичної різниці між когортами АХП, ХОЗЛ та БА ($p > 0,05$).

По шкалі «активність» найкращі показники були у групі БА, а саме 35,47 [20,36;41,75], що на 51,1% менше, ніж при АХП ($p = 0,007$) та на 67,6% ніж при АХП+ЦД2 ($p < 0,001$). Згідно з даною шкалою пацієнти 4 групи з поєднаною патологією мали гіршу активність (59,46[47,38;66,77]), ніж у групах порівняння, хоча різниця медіан не досягла статистичної значущості у порівнянні з АХП та ХОЗЛ окремо ($p > 0,05$).

При АХП+ЦД2 більша вираженість симптомів, нижча активність, ймовірно, обумовили суб'єктивне сприйняття перебігу захворювання пацієнта, як більш важке (46,28 [36,8;56,34]), що відобразилося у вищих результатах і по шкалі «вплив» зі статистично достовірною різницею між ХОЗЛ у 1,53 ($p = 0,017$), БА у 1,86 ($p < 0,001$), АХП у 1,39 ($p = 0,05$) разів.

У підсумку, «загальна оцінка» згідно з даним опитувальником була статистично достовірно вищою у 4 групі і складала 53,78[42,11;62,59], що на 38,9% ($p=0,004$) у порівнянні з ХОЗЛ, з БА на 61,5% ($p<0,001$), а також спостерігалась тенденція до вищих показників порівняно з АХП, як і у випадку між БА та АХП ($p=0,065$).

Таблиця 3.3 – Оцінка якості життя за опитувальниками CAT, ACQ, SGRQ

Показники	ХОЗЛ (група I) n=25	БА (група II) n=23	АХП (група III) n=25	АХП+ЦД2 (IV група) n=33
CAT, бали	16 [10,0;19,5]	-	19 [12,5;25]	22[19,25;25,75] *
ACQ, бали	-	1,57[1,13;1,75]	2,0 [1,71;2,42]	2,42[1,85;2,99] **/**
SGRQ, симптоми, бали	47,59 [39,54;59,54]	46,75 [36,95;66,66]	57,83 [39,98;68,56]	68,35 [55,97;78,27] */**/**
SGRQ, активність, бали	42,51[35,24; 59,46]	35,47 [20,36;41,75]	53,62 [35,79;66,16] #	59,46 [47,38;66,77] **
SGRQ, вплив, бали	30,24 [21,29;42,15]	24,88 [18,24;33,58]	33,27 [28,68;42,28]	46,28 [36,8;56,34] */**/**
SGRQ, загальний, бали	38,71 [31,23;48,91]	33,3 [19,77;40,63]	43,31 [36,91;50,54]	53,78 [42,11;62,59] */**

Примітки:

1. Всі дані наведені у вигляді Me [Q1;Q3], де Me – медіана, а [Q1;Q3] – інтерквартильний розмах;

2. * вірогідність відмінностей між групами 1 та 4

** вірогідність відмінностей між групами 2 та 4

*** вірогідність відмінностей між групами 3 та 4

вірогідність відмінностей між групами 2 та 3

3.2 Показники спірографії та біоімпедансометрії у хворих за поєднаного перебігу АХП та ЦД2

При аналізі показників ФЗД (табл. 3.4) виявлено, що у пацієнтів з АХП відсоток ОФВ₁ від належного значення був достовірно нижчим, ніж у пацієнтів з БА окремо до проведення бронходилатаційного тесту на 30,15% ($p=0,03$) та залишався статистично значущим і після застосування β_2 -адренергічного агоніста короткої дії (нижчий на 24,3%, $p=0,05$). Проте, в порівнянні із 1 групою, нижчі показники ОФВ₁ не досягли статистично значущої різниці до проведення бронходилатації, як і дещо вища медіана на рівні 66,0[50,63;75,61] порівняно з 58,50[41,96;68,00] ($p>0,05$) після проби.

У пацієнтів при АХП за умов коморбідного ЦД2 виявлено ще нижчі показники ОФВ₁ до та після проведення бронходилатації, зокрема на 46,7% і 47,5% нижче, ніж при БА ($p<0,01$). При порівнянні даного показника між групами АХП та АХП+ЦД2, достовірно значущу різницю знайдено тільки після застосування бронходилататора ($p<0,05$), проте спостерігалась тенденція до нижчих показників і до проведення проби ($p>0,05$).

У групі 4 показники ОФВ₁ були нижчими ніж у 1 групі до та після застосування бронходилататора, проте різниця не була статистично значущою ($p>0,05$).

Що стосується ФЖЄЛ, то статистично значущої різниці між 1, 2 та 3 групами до та після бронходилатації не встановлено ($p>0,05$). Проте у групі АХП+ЦД2 відмічається нижчий даний показник на 23,7% ($p=0,004$) ніж у 2 групі до застосування бронхолітика. Більше того, ФЖЄЛ залишався статистично достовірно нижчим на 28,7% ніж при БА ($p<0,05$), а також на 20,6%, порівняно з групою АХП після проби ($p<0,05$). У порівнянні з групою ХОЗЛ, у 4 групі даний показник також був нижчим, проте різниця не досягала статистично значимості.

Таблиця 3.4 – Показники ФЗД у пацієнтів з ХОЗЛ, БА, АХП та АХП+ЦД2

Показники ФЗД	ХОЗЛ (група I) n=25	БА (група II) n=23	АХП (група III) n=25	АХП+ЦД2 (IV група) n=33
ОФВ ₁ до проведення бронходилатаційного тесту, % від належного значення	55,50 [41,29;63,65]	72,17 [56,86;80,95]	50,41 [42,63;70,18] #	38,41 [30,15;58,47] **
ОФВ ₁ після проведення бронходилатаційного тесту, % від належного значення	58,50 [41,96;68,00]	87,85 [69,84;94,62]	66,09 [50,63;75,61] #	46,26 [39,02;70,82] **/**
ФЖЄЛ до проведення бронходилатаційного тесту, % від належного значення	65,06 [52,87;72,87]	74,68 [62,85;86,47]	67,88 [54,93;74,43]	55,00 [34,48;75,32] **
ФЖЄЛ після проведення бронходилатаційного тесту, % від належного значення	65,28 [59,38;79,20]	83,33 [70,10;96,95]	74,83 [68,55;96,46]	59,92 [48,10;86,16] **/**
ОФВ ₁ /ФЖЄЛ, до проведення бронходилатаційного тесту, % від належного значення	70,54 [54,70;79,00]	80,27 [71,60;87,95]	66,34 [51,79;78,28] #	69,85 [64,65;81,01]
ОФВ ₁ /ФЖЄЛ, після проведення бронходилатаційного тесту, % від належного значення	69,93 [59,27;80,28] ##	83,6 [76,35;92,65]	66,09 [53,09;74,53] #	70,00 [55,78;78,70] **

Продовження таблиці 3.4

МОШ75 до проведення бронходилатаційного тесту, % від належного значення	34,77 [20,39;55,27]	62,62 [46,70;83,00]	32,38 [20,28;54,19] #	26,88 [18,55;44,66] **
МОШ75 після проведення бронходилатаційного тесту, % від належного значення	40,56 [29,21;66,53]	79,68 [56,88;91,29]	46,12 [25,29;61,37] #	36,47 [23,54;53,13] **
МОШ50 до проведення бронходилатаційного тесту, % від належного значення	31,65 [22,03;46,86]	57,00 [34,12;62,96]	25,11 [18,49;49,37] #	22,64 [20,30;39,11] **
МОШ50 після проведення бронходилатаційного тесту, % від належного значення	41,10 [27,10;61,81]	71,94 [48,88;92,92]	33,53 [23,29;51,44] #	34,31 [21,47;49,38] **
МОШ25 до проведення бронходилатаційного тесту, % від належного значення	41,14 [28,77;54,28]	49,00 [38,27;76,61]	37,89 [23,95;54,53]	36,85 [22,26;49,61] **
МОШ25 після проведення бронходилатаційного тесту, % від належного значення	44,94 [29,01;63,22]	82,84 [62,43;106,75]	40,58 [26,35;68,67] #	40,10 [24,30;59,68] **
СОШ25-75 до проведення бронходилатаційного тесту, % від належного значення	34,90 [26,78;50,80]	55,77 [38,18;68,62]	28,90 [20,27;57,21] #	27,72 [20,07;43,56] **

Продовження таблиці 3.4

СОШ25-75 після проведення бронходилятац ійного тесту, % від належного значення	38,71 [32,75;65,01] ##	75,69 [54,09;100,51]	35,14 [24,73;52,72] #	38,65 [22,46;55,42] **
ПОШ видиху до проведення бронходилятац ійного тесту, % від належного значення	47,55 [33,51;71,49]	67,22 [47,68;78,70]	40,72 [33,56;61,04] #	33,79 [26,80;43,00] **
ПОШ видиху після проведення бронходилятац ійного тесту, % від належного значення	48,80 [37,45;78,2]	76,57 [59,52;92,36]	51,25 [36,74;69,81] #	41,17 [34,04;56,18] **
ЖЄЛ до проведення бронходилятац ійного тесту, % від належного значення	57,82 [47,24;73,71]	72,79 [57,31;89,00]	64,33 [48,82;76,96]	52,30 [39,42;65,17] **
ЖЄЛ після проведення бронходилятац ійного тесту, % від належного значення	65,56 [48,50;82,03]	76,41 [70,92;91,50]	69,65 [54,04;85,13]	62,59 [42,31;80,84]
Повільна ЖЄЛ, % від належного значення	65,05 [52,99;74,24]	73,69 [50,61;88,52]	63,05 [48,60;76,36]	52,57 [30,61;64,33] **/**/**
МВЛ, % від належного значення	38,10 [23,62;55,72]	48,11 [36,46;73,94]	39,34 [22,74;54,72]	28,28 [20,48;41,11] **

Примітки:

1. Всі дані наведені у вигляді Me [Q1;Q3], де Me – медіана, а [Q1;Q3] – інтерквартильний розмах;

2. * вірогідність відмінностей між групами 1 та 4

** вірогідність відмінностей між групами 2 та 4

*** вірогідність відмінностей між групами 3 та 4

вірогідність відмінностей між групами 2 та 3

вірогідність відмінностей між групами 1 та 2

При порівнянні ОФВ₁/ФЖЄЛ до проведення бронходилатаційного тесту статистично значуща різниця була встановлена тільки між групами БА та АХП на 17,3% (p=0,02). У 4 групі співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ було нижчим, ніж у 1 та 2 групі, проте не статистично достовірно. Після застосування β₂-адренергічного агоніста короткої дії встановлено вірогідно вищі показники ОФВ₁/ФЖЄЛ у пацієнтів групи БА, порівняно з іншими трьома групами на 16,3%, 20,9%, 16,2% відповідно (p<0,01).

Показники МОШ75 до та після проведення бронходилатації із застосуванням 400 мкг вентоліну у пацієнтів 4 групи були достовірно нижчими на 57,0% (p<0,001) та на 54,2% (p<0,001), ніж у другій групі. У пацієнтів з АХП відповідний показник був нижчим на 48,3% та 42,1% (p=0,001), ніж тільки при БА, проте не було статистично значущої різниці з групою АХП+ЦД2. Порівняно з когортою ХОЗЛ, у 4 групі медіана даного показника статистично не відрізнялась ні до ні після бронходилатації (p>0,05).

Показники МОШ50 до та після проведення бронходилатації у пацієнтів 4 групи були достовірно нижчими на 60,3% (p=0,004) та на 52,3% (p<0,001), ніж у групі БА. У пацієнтів з АХП відповідний показник був нижчим на 55,9% та 53,4% (p=0,001), ніж у 2 групі. Статистично достовірної різниці при порівнянні з АХП+ЦД2 до та після бронходилатаційного тесту не спостерігалось. Порівняно з групою ХОЗЛ, медіани відповідних показників у АХП та АХП+ЦД2 не відрізнялись до та після бронходилатації (p>0,05).

Показники МОШ25 до та після проведення бронходилатації у групі АХП+ЦД2 були достовірно нижчими на 24,8% ($p=0,05$) та на 51,5% ($p<0,001$), ніж у другій групі. При порівнянні даного показника з групою ХОЗЛ та АХП, статистично достовірної різниці не виявлено до та після проведення бронходилатаційного тесту. Медіана МОШ25 була достовірно вищою у пацієнтів з БА на 51,0% ($p=0,002$), ніж при АХП тільки після бронходилатації.

Медіани СОШ25-75 у пацієнтів 4 групи до та після проведення бронходилатації були достовірно нижчими, ніж у другій групі на 50,3% ($p=0,004$) та на 48,9%, які у свою чергу були вищими на 48,2% ($p=0,04$) та 53,6% ($p<0,001$), ніж при АХП до та після проби та на 48,8% ($p=0,001$), ніж при ХОЗЛ тільки після бронходилатаційного тесту. Статистично значущої різниці між відповідними показниками у групах ХОЗЛ, АХП та АХП+ЦД2 до та після бронходилатації не було.

ПОШ видиху була найнижчою у пацієнтів з поєднаною патологією АХП+ЦД2, проте різниця досягла статистичної значущості тільки при порівнянні з 2 групою і була на 49,7% і 46,2% нижчою до та після бронходилатації відповідно ($p<0,001$). Варто відзначити суттєво нижчі показники у пацієнтів з АХП, ніж при БА до та після застосування бронхолітика (на 39,4%, $p=0,03$; на 33,0%, $p=0,01$), проте відсутність статистично достовірної різниці у порівнянні з 4 групою ($p>0,05$). Статистично значущої різниці між даними показниками у групах ХОЗЛ, АХП та АХП+ЦД2 до та після бронходилатації не виявлено.

При міжгруповому порівнянні встановлено статистично достовірно нижчі показники ЖЄЛ у групі АХП+ЦД2 на 28,1% ($p=0,001$), ніж у групі БА до проведення бронходилатаційного тесту, проте така різниця зникла після застосування бронхолітика та не спостерігалась і між іншими групами пацієнтів ($p>0,05$).

Проте, більш цінною знахідкою є суттєво нижчі показники повільної ЖЄЛ у 4 групі на 19,2% ($p=0,05$), на 28,6% ($p<0,001$) та на 16,6% ($p=0,03$), ніж

відповідні показники у групах ХОЗЛ, БА та АХП, різниця між якими у свою чергу була статистично незначимою ($p>0,05$).

Різниця в показниках МВЛ досягла статистичної достовірності тільки при порівнянні 2 та 4 груп, які виявилися при АХП+ЦД2 на 41,2% нижчими, ніж при БА ($p=0,002$).

Наступним завданням нашого дослідження було проаналізувати показники біоімпедансометрії (табл. 3.5). При порівнянні даних, ІМТ 33,9 [28,8;38,4] виявився найвищим у групі АХП+ЦД2 та досяг статистично достовірної різниці з групою 1 та 3 (на 21,9%, $p=0,01$ та на 25,5%, $p<0,01$ відповідно). При БА та АХП ІМТ статистично не відрізнявся у міжгруповому порівнянні ($p>0,05$).

При глибокому аналізі складу тіла виявлено дещо вищий відсоток жиру в 4 групі, ніж при ХОЗЛ, БА та АХП, проте статистичної достовірності не досягнув ($p>0,05$). При АХП відносний вміст жиру суттєво не відрізнявся від пацієнтів у групі БА та ХОЗЛ окремо.

Варто відзначити суттєво вищий рівень вісцерального жиру у пацієнтів з АХП+ЦД2 (16 [12;20]), порівняно з 1, 2 та 3 групами зі статистично достовірною різницею між БА на 33,3% ($p<0,01$). Хоча тенденція до вищих рівнів даного показника спостерігалась і у порівнянні з групою тільки ХОЗЛ і АХП, статистично вірогідної різниці не досягнуто.

Варто наголосити на тому, що досить значне зростання вмісту жиру у групі 4 не супроводжувалось зростанням кількості м'язової маси, медіана якої становила 55,2 [47,05;69,65] і статистично не відрізнялось від таких показників у першій, другій та третій групах ($p>0,05$), медіана яких припадала на 57,8 [43,6;62,45], 54,2 [44,2;62,2] та 53 [45,1;60,85] відповідно.

Вміст кісткової тканини суттєво не відрізнявся між групами ($p>0,05$). Медіани % води в організмі в чотирьох групах варіювалися в межах 47,9 та 50,4 без статистично достовірної різниці ($p>0,05$). При порівнянні добового споживання калорій в досліджуваних групах, показники, в цілому, статистично не відрізнялися. Було встановлено тенденцію до вищого метаболічного віку в 4

групі, порівняно з іншими когортами досліджуваних пацієнтів, зокрема виявлено вищий метаболічний вік на 8 років ($p=0,03$), порівняно з групою БА.

Таблиця 3.5 – Показники біоімпедансометрії у хворих на АХП з ЦД2

Показник	ХОЗЛ (група I) n=25	БА (група II) n=23	АХП (група III) n=25	АХП+ЦД2 (IV група) n=33
ІМТ	27,8[23,35;31,85]	29,7[25,7;31,8]	27[23;30,05]	33,9[28,8;38,4] */***
Жир, %	29,4[23,85;36,3]	31,4[22,5;40,8]	29,8[25,75;39,5]	33,1[27,7;41,4]
М'язова маса, кг	57,8[43,6;62,45]	54,2[44,2;62,2]	53[45,1;60,85]	55,2[47,05;69,65]
Рівень вісцерального жиру	14[10;17]	12[8;12]	12[8;16]	16[12;20] **
Кісткова тканина, кг	2,7[2,1;3,25]	2,9[2,4;3,3]	2,8[2,4;3,2]	3,0[2,65;3,5]
Вода, %	50,4[46,4;55,5]	47,9[43,0;54,5]	49,9[42,9;53,8]	49,5[41,75;54,9]
Енергія (добове споживання калорій), ккал	2756[2216;3034]	2719[2378;2998]	2461[2246;2752,5]	2729[2379;3107]
Метаболічний вік, роки	62[47,5;72]	58[45;65]	62[50,5;68]	66[49,5;72,5] **

1. Всі дані наведені у вигляді Me [Q1;Q3], де Me – медіана, а [Q1;Q3] – інтерквартильний розмах;

2. * вірогідність відмінностей між групами 1 та 4

** вірогідність відмінностей між групами 2 та 4

*** вірогідність відмінностей між групами 3 та 4

вірогідність відмінностей між групами 2 та 3

вірогідність відмінностей між групами 1 та 2

3.3 Толерантність до фізичного навантаження та індекс BODE у хворих за поєднаного перебігу АХП та ЦД2

Вимірявши дистанцію пройдену пацієнтами досліджуваних груп встановлено, що найдовшу відстань за 6 хвилин проходили пацієнти 2 групи (400 [355;450]). Статистично достовірно найкоротшу відстань за 6 хвилин проходили пацієнти 4 групи (320 [250;350]), що було на 11,1% ($p<0,001$) менше, ніж при ХОЗЛ та на 8,57% ($p=0,038$) менше ніж у групі АХП (рис. 3.2).

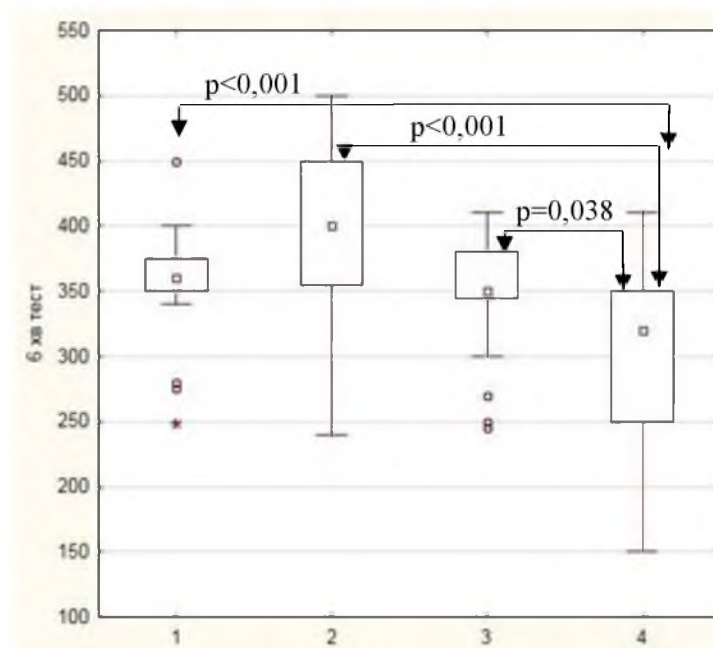


Рисунок 3.2 - Тест із 6-хвилинною ходьбою, м

Примітки:

1. Всі дані наведені у вигляді \square - Медіана, \square - 25%-75%
- 1 – ХОЗЛ
- 2 – БА
- 3 – АХП
- 4 – АХП+ЦД2

Підрахувавши індекси BODE в кожній з досліджуваних груп (рис. 3.3), ми отримали наступні результати: у 4 групі даний показник сягнувши позначки 4 [3;5] статистично достовірно відрізнявся від відповідних медіан у першій (2

[1;3], $p=0,02$), другій (1 [0;2], $p<0,001$) та третій групі (2 [1;3], $p=0,01$). В той же час помітна тенденція до вищого індексу BODE при АХП порівняно з групою БА, та відсутність вірогідної різниці порівняно з групою ХОЗЛ ($p>0,05$).

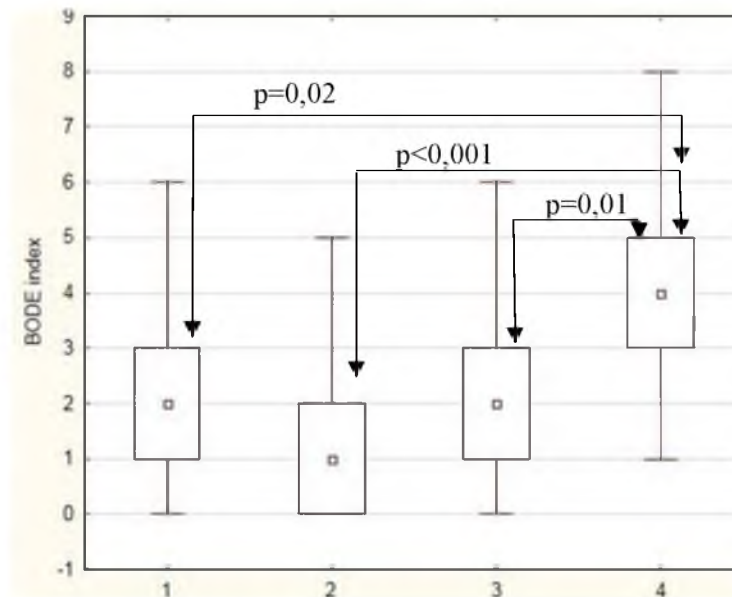


Рисунок 3.3 - BODE-індекс, бали

Примітки:

1. Всі дані наведені у вигляді \square - Медіана, \square - 25%-75%
2. 1 – ХОЗЛ
- 2 – БА
- 3 – АХП
- 4 – АХП+ЦД2

Резюме

Проаналізувавши зазначені вище результати нашого дослідження, ми дійшли висновку, що при поєднаному перебігу ХОЗЛ, БА та ЦД2 пацієнти частіше відмічають скарги на задишку, кашель з виділенням мокроти, загальну слабкість, підвищення температури тіла, порушення сну та безсоння, ніж пацієнти у групах порівняння.

Вища кількість балів за опитувальниками САТ та АСQ при АХП+ЦД2 порівняно з ХОЗЛ, БА та АХП свідчить про гірший контроль симптомів у даної когорти пацієнтів, що беззаперечно погіршує якість життя. Внаслідок цього

суб'єктивна оцінка стану пацієнтів 4 групи за опитувальником SF-36 встановлено вірогідно нижчі показники, зокрема по шкалі «Фізичне функціонування», «Життєва активність», «Загальний стан здоров'я». Більше того, результати по шкалам респіраторного опитувальника SGRQ підтверджують вірогідно більш виражені симптоми та більший вплив захворювання на життя пацієнтів порівняно з усіма групами, нижчу активність, ніж при БА, проте вірогідно не відрізнялась від такої при ХОЗЛ та АХП. І насамкінець, для групи АХП+ЦД2 був характерним найвищий бал за шкалою «загальна оцінка».

За шкалою mMRC при поєднанні АХП та ЦД2 відмічались достовірно вищі рівні задишки, ніж у 1, 2 та 3 групі.

При аналізі показників ФЗД у пацієнтів з АХП та ЦД2, було виявлено вірогідно нижчі показники, ніж при БА по більшості параметрів, а також порівняно з АХП ОФВ₁ і ФЖЄЛ до та після проведення бронходилатативного тесту. Повільна ЖЄЛ у 4 групі була вірогідно нижчою, ніж у групах порівняння.

Отримані дані біоімпедансометрії свідчать про те, що для пацієнтів з АХП+ЦД2 є характерним вірогідно вищий ІМТ, порівняно з ХОЗЛ та АХП. Тенденція до вищого рівня вісцерального жиру зберігалась у міжгруповому порівнянні та досягла статистичної значущості з групою БА. Виявлений дещо вищий відсоток жиру в 4 групі, ніж при ХОЗЛ, БА та АХП, проте статистичної достовірності не досягнув і не супроводжувався одночасним зростанням м'язової маси.

Згідно з даними 6-хвилинного тесту, пацієнти АХП+ЦД2 групи проходили вірогідно найкоротшу відстань, що вказує на гіршу толерантність до субмаксимального навантаження, порівняно з 1, 2 та 3 групами.

Насамкінець, індекс BODE виявився вірогідно вищим при АХП+ЦД2, ніж при ХОЗЛ, БА та АХП.

Матеріали розділу висвітлені у наукових працях: [205-211].

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ ВУГЛЕВОДНОГО ТА ЛІПІДНОГО ОБМІНІВ,
МАРКЕРІВ АКТИВНОСТІ ЗАПАЛЕННЯ, ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ
ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ, ПРОТЕОЛІТИЧНОЇ ТА
ФІБРИНОЛІТИЧНОЇ АКТИВНОСТЕЙ ПЛАЗМИ КРОВІ ЗА КОМОРБІДНОГО
ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ,
БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ТИПУ 2

4.1 Особливості вуглеводного обміну у пацієнтів з АХП, поєднаним із ЦД2

Статистично достовірно вищі рівні глюкози натще при вивченні вуглеводного обміну (табл. 4.1) у хворих на АХП, поєднаному із ЦД2, були, порівняно з 1 та 3 групою на 46,0% ($p < 0,001$), на 41,7% у порівнянні з 2 групою ($p < 0,001$) та на 58,7% вище, ніж у ПЗО ($p < 0,001$). В той же час, різниця між 4 та 5 групою не була статистично значущою ($p > 0,05$), де показники були майже вдвічі вищими ніж у ПЗО ($p < 0,001$), а також вищими у 1,75 рази ніж у 1 та 3 групах ($p < 0,001$) та у 1,69 рази вище, ніж у 2 ($p < 0,001$). Даний показник між групами 1, 2, 3 та ПЗО статистично достовірно не відрізнявся ($p > 0,05$).

Після проведення перорального глюкозо-толерантного тесту через 2 години вірогідно найвищі рівні глюкози були у 4 та 5 групі (вірогідно не відрізнялися між собою) зі статистично достовірною різницею порівняно з 1 групою у 1,83 рази та у 1,59 рази, з 2 та 3 групами у 1,86 рази та у 1,61 рази, із ПЗО у 2,35 рази та 2,04 рази ($p < 0,0001$). Даний показник у 1, 2, 3 групах вірогідно не відрізнявся, проте була помітна тенденція до вищих рівнів, порівняно з ПЗО.

У групах пацієнтів із наявним ЦД2 було виявлено суттєво вищі рівні HbA1c%, порівняно з 1, 2, 3 та ПЗО (у 4 групі в 1,52, 1,43, 1,54, 1,73 рази та у 5

групі у 1,76, 1,65, 1,78, 2,0 рази відповідно, $p < 0,05$). Вірогідної різниці між 1, 2, 3 та ПЗО виявлено не було, як і між 4 та 5 групою ($p > 0,05$).

Таблиця 4.1 – Показники вуглеводного обміну у обстежених груп пацієнтів

Показник	ХОЗЛ (група I) n=25	БА (група II) n=23	АХП (група III) n=25	АХП+ЦД2 (IV група) n=33	ЦД2 (V група) n=22	ПЗО n=25
Глюкоза натще, ммоль/л	5,0 [4,4;5,7]	5,15 [4,67;6,0]	5,0 [4,4;5,4]	7,3 [6,44;8,95] ***/***/ ##	8,74 [7,9;10,0] ***/***/ ##	4,6 [4,1;5,0]
Глюкоза через 2 години, ммоль/л	6,1 [5,2;6,5]	6,0 [5,5;6,5]	6,0 [5,5;6,5]	11,2 [9,7;13,0] ***/***/ ##	9,7 [9,0; 11,6] ***/***/ ##	4,75 [4,6;5,0]
HbA1c%	5,11 [4,7;5,6]	5,45 [4,25;5,7]	5,04 [4,53;5,62]	7,8 [6,5;8,7] ***/***/ ##	9,0 [8,63;10,5] ***/***/ ##	4,5 [4,3;4,9]
Інсулін, мкМО/мл	22,54 [18,4; 40,25] ##	22,50 [19,2; 38,5] ##	28,43 [20,21; 35,31] ##	27,13 [18,4; 44,19] ##	19,69 [15,49; 25,81] ##	9,68 [7,2; 11,87]
Індекс НОМА- IR	5,32 [3,80; 8,22] ##	5,47 [5,0; 7,47] ##	5,87 [4,10; 7,91] ##	9,71 [6,09; 14,93] ##	8,81 [6,28; 9,88] ##	1,89 [1,36; 2,58]
Індекс QUICKI	0,299 [0,283; 0,315] ##	0,298 [0,287; 0,302] ##	0,296 [0,285; 0,309] ##	0,278 [0,265; 0,293] ##	0,281 [0,278; 0,292] ##	0,346 [0,332; 0,363]

Примітки:

1. Всі дані наведені у вигляді Me [Q1;Q3], де Me – медіана, а [Q1;Q3] – інтерквартильний розмах;

2. * вірогідність відмінностей з групою 1

** вірогідність відмінностей з групою 2

*** вірогідність відмінностей з групою 3

вірогідність відмінностей з групою 5

вірогідність відмінностей з групою ПЗО

Рівні інсуліну натще у пацієнтів 3 та 4 групи сягали найвищих рівнів, порівняно з 1 та 2 групами ($p > 0,05$). Виявлено вірогідно вищі рівні інсуліну у 1 групі на 132,8% ($p = 0,003$), у 2 групі на 132,4% ($p = 0,004$), порівняно з ПЗО, а у 3 та 4 групі дані показники майже втричі були вищими, ніж у ПЗО ($p < 0,001$). У 5 групі також були вищими показники, ніж у ПЗО ($p < 0,05$), проте тенденція не досягла статистичної достовірності в порівнянні з 3 та 4 групами ($p > 0,05$). Показники у 1 та 2 групі вірогідно не відрізнялися ($p > 0,05$).

Індекс НОМА-IR статистично достовірно був вищим у першій групі у 2,81 рази ($p = 0,008$), у другій групі у 2,89 рази ($p = 0,009$), у 3 групі у 3,1 рази ($p = 0,004$), у 4 групі у 5,1 рази ($p < 0,001$), у 5 групі у 4,6 рази ($p < 0,001$) ніж у ПЗО. Помітною була тенденція до вищих рівнів даного індексу у групі 4, порівняно з 1 та 3 групами ($p > 0,05$), проте вірогідно не відрізнялась від такого показника у групі ЦД2 ($p > 0,05$).

Індекс QUICKI статистично достовірно був вище у групі ПЗО у порівнянні з 1 групою на 15,7% ($p = 0,01$), з 2 групою на 16,1% ($p = 0,01$), з 3 групою на 16,8% ($p = 0,004$), з 4 групою на 24,4% ($p < 0,0001$), з 5 групою на 23,1% ($p < 0,001$). У пацієнтів 4 групи спостерігалась тенденція до нижчих рівнів, ніж у 1 та 3 групі, проте не досягли статистичної значущості, а порівняно з 2 та 5 групами вірогідно не відрізнялися ($p > 0,05$).

4.2 Особливості ліпідного профілю крові при поєднаному перебігу АХП та ЦД2

При вивченні ліпідного спектру крові (табл. 4.2) було виявлено виражену дисліпідемію у пацієнтів з АХП+ЦД2. Зокрема, рівень ЗХ у 4 групі був вищим ніж у 2 групі на 9,09% ($p = 0,01$), на 16,5% ($p = 0,009$) ніж у 5 групі та на 30,43% ніж у ПЗО ($p < 0,001$). Також була помітна тенденція до вищих рівнів ЗХ у даній групі порівняно з 1 та 3 групами, проте різниця не досягла статистичної

достовірності. У свою чергу, в 1 та 3 групі даний показник був вищим ніж у ПЗО на 23,9% ($p < 0,001$) та на 19,5% ($p = 0,001$) відповідно, проте у 2 та 5 групі виявили лише тенденцію. У пацієнтів 3 групи ЗХ вірогідно не відрізнявся від такого у 1 та 3 групі.

Таблиця 4.2 – Показники ліпідного спектру крові при поєднаному перебігу АХП та ЦД2

Показник	ХОЗЛ (група I) n=25	БА (група II) n=23	АХП (група III) n=25	АХП+ЦД2 (IV група) n=33	ЦД2 (V група) n=22	ПЗО n=25
ЗХ, ммоль/л	5,7 [5,0;6,2] ##	5,5 [5,0;5,61]	5,5 [5,0;6,0] ##	6,0 [5,7;6,7] **/####	5,15 [4,8;5,9]	4,6 [4,4;4,9]
ТГ, ммоль/л	1,63 [1,5;2,24] ##	1,51 [1,4;1,6]	1,425 [1,01;2,0]	2,2 [1,65; 2,8] **/***/####	1,35 [1,07; 1,47]	1,18 [0,99; 1,44]
ЛПВЩ, ммоль/л	1,27 [1,07;1,56]	1,41 [1,24;1,52]	1,46 [1,31; 1,73]	1,0 [0,9;1,2] **/***/####	1,54 [1,4;1,84]	1,41 [1,28;1,55]
ЛПНЩ, ммоль/л	3,17 [2,63;3,82] ##	2,7 [2,47;3,48]	2,67 [2,31;3,65] ##	3,4 [3,03;3,55] ##	2,91 [2,57;3,74] ##	2,31 [1,79;2,37]
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,73 [0,67;1,0 0] ##	0,68 [0,63;0,7 2]	0,64 [0,45; 0,90]	0,99 [0,74;1,2] **/***/####	0,60 [0,48;0,6 0]	0,53 [0,44;0,6 4]
Коефіцієнт атерогенності	3,1 [2,4;4,8]	2,8 [2,57;3,51]	2,8 [2,08;3,42]	5,19 [3,91;6,14] **/***/####	2,3 [2,04;3,28]	2,2 [1,93;1,54]
ТГІ (тригліце- ридноглюкозн ий індекс)	8,74 [8,45;9,25]	8,75 [8,55;8,80]	8,64 [8,28;8,98]	9,51 [9,28;9,79] **/***/####	9,08 [8,82;9,38] ##	8,38 [8,10;8,51]

Примітки:

1. Всі дані наведені у вигляді Me [Q1;Q3], де Me – медіана, а [Q1;Q3] – інтерквартильний розмах;

2. * вірогідність відмінностей з групою 1

** вірогідність відмінностей з групою 2

*** вірогідність відмінностей з групою 3

вірогідність відмінностей з групою 5

вірогідність відмінностей з групою ПЗО

У пацієнтів 4 групи рівень ТГ у сироватці крові сягав у середньому показника 2,2 [1,65;2,8], що вірогідно вище на 45,69% ($p=0,03$) та на 54,38% ($p=0,006$), ніж відповідна медіана серед пацієнтів у групі 2 та 3, проте порівняно з 1 групою не відрізнявся ($p>0,05$). При порівнянні з ПЗО та ЦД2 у 4 групі ТГ достовірно перевищували відповідний показник майже вдвічі ($p<0,001$) та більше ніж в півтори рази ($p<0,001$). У 3 групі рівень ТГ був дещо нижчим, ніж у 1 та 2 групі, проте без статистичної значущості. Зберігалася тенденція до вищих рівнів ТГ у 1 групі, порівняно з 3, 5 групою ($p>0,05$) та достовірно вищі показники на 38,13% ніж у ПЗО ($p=0,001$).

Рівень ЛПВЩ у пацієнтів 4 групи статистично достовірно був нижчим на 29,07% ($p=0,007$) ніж у 2 групі, на 31,50% ($p<0,001$) ніж у 3 групі, а також на 35,06% ($p<0,001$) і на 29,07% ($p=0,0001$), ніж відповідні показники у 5 групі та ПЗО. У 3 групі даний показник вірогідно не відрізнявся від таких у 1, 2, 5 групі та ПЗО ($p>0,05$). У першій групі зберігалася тенденція до вищих рівнів ЛПВЩ, ніж у 4 групі, проте не досягла статистичної значущості ($p>0,05$).

Рівень ЛПНЩ у пацієнтів 4 групи був майже на 50% вище ніж у ПЗО ($p<0,001$), який у свою чергу був статистично достовірно на 37,22% нижче, ніж у 1 групі ($p<0,001$). У досліджуваній групі 2 медіани даного показника також були вище ніж у ПЗО ($p>0,05$), а у 3 та 5 групах на 15,58% та 25,97% ($p=0,01$ та $p=0,003$ відповідно). Рівні ЛПНЩ були найвищими у АХП+ЦД2, проте вірогідної міжгрупової різниці у досліджуваних пацієнтів не виявлено ($p>0,05$).

Рівень ЛПДНЩ статистично достовірно був найвищим у пацієнтів включених в 4 групу і зокрема перевищував такий у групі 2 та 3 більше ніж у півтори рази ($p=0,03$ та $p=0,005$ відповідно). Порівняно з групами ЦД2 та ПЗО ЛПДНЩ при АХП+ЦД2 були вірогідно вдвічі вищими ($p<0,001$). У першій групі даний показник статистично достовірно не відрізнявся від такого у 2, 3 та 4, 5 групі ($p>0,05$), проте був вірогідно вище у 1,3 рази, ніж у ПЗО ($p=0,001$).

При підрахунку КА встановлено статистично достовірно вищі рівні у пацієнтів 4 групи, порівняно з 1 групою у 1,67 ($p=0,01$), з 2 та 3 групою у 1,85 рази ($p=0,007$ та $p<0,001$ відповідно), у 2,25 та 2,35 рази вище, ніж у 5 групі та ПЗО ($p<0,001$). У пацієнтів 5 групи даний показник вірогідно не відрізнявся від такого у ПЗО ($p>0,05$), як і у 2 та 3 групі ($p>0,05$), а помітна тенденція у 1 групі не досягла статистичної значущості ($p>0,05$).

ТГІ сягнув найвищого рівня у 4 групі зі статистично значущою різницею порівняно з 1 та 2 групою на 8,81% та 8,68% ($p<0,001$ відповідно), на 10,06% порівняно з 3 групою ($p<0,001$) та незначно вище порівняно з 5 групою ($p>0,05$). Проте при порівнянні даного показника між групами ХОЗЛ, БА, АХП та ЦД2 статистично достовірної різниці не виявлено ($p>0,05$). У групах 1, 2, 3, 4, 5 було виявлено вищі рівні у порівнянні з ПЗО ($p>0,05$) зі статистично достовірною різницею з групами хворих на АХП+ЦД2 та ЦД2 ($p<0,05$).

4.3 Протеолітична та фібринолітична активності плазми крові у пацієнтів з АХП+ЦД2

При визначенні протеолітичної активності плазми крові серед пацієнтів у досліджуваних групах встановлено, що лізис азоальбуміну в 4 групі був вище у 2 рази ($p<0,001$), ніж у групі ПЗО, як і у пацієнтів 2 групи (у 2 рази $p=0,01$), порівняно з ПЗО, проте дані показники не досягли статистично достовірної різниці між пацієнтами з ХОЗЛ, БА, АХП та АХП+ЦД2 (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 – Система протеолізу та фібринолізу у обстежених груп пацієнтів

Показник	ХОЗЛ (група I) n=25	БА (група II) n=23	АХП (група III) n=25	АХП+ЦД2 (IV група) n=33	ПЗО n=25
Лізис азоальбуміну, Е440/мл/год	4,12 [3,28;5,2]	5,76 [5,2;6,0] #	5,0 [4,0;5,64]	5,64 [4,28;6,2] #	2,8 [1,8;4,4]
Лізис азоказеїну, Е440/мл/год	5,0 [4,24;6,68] #	4,96 [2,8;5,52]	4,4 [1,56;5,7]	6,28 [5,4;7,16] #	2,4 [0,96;3,6]
Лізис азоколу, Е440/мл/год	2,04 [1,32;6,0]	3,4 [1,68;5,8]	2,6 [0,8;5,6]	2,64 [1,76;3,0] #	0,76 [0,48;2,24]
СФА, Е440/мл/год	1,44 [1,24;1,56]	1,44 [1,28;1,54]	1,48 [1,42;1,56]	1,36 [1,16;1,48] #	1,52 [1,4;1,56]
НФА, Е440/мл/год	0,6 [0,52;0,6]	0,56 [0,56;0,72] #	0,56 [0,52;0,68]	0,68 [0,56;0,72] #	0,48 [0,42;0,52]
ФФА, Е440/мл/год	0,84 [0,72; 0,96]	0,88 [0,64; 0,92]	0,92 [0,76;1,0]	0,68 [0,48;0,8] #	1,04 [0,88; 1,08]

Примітки:

1. Всі дані наведені у вигляді Ме [Q1;Q3], де Ме – медіана, а [Q1;Q3] – інтерквартильний розмах;

2. * вірогідність відмінностей з групою 1

** вірогідність відмінностей з групою 2

*** вірогідність відмінностей з групою 3

вірогідність відмінностей з групою ПЗО

Спостерігалися найвищі показники лізису азоказеїну у пацієнтів 4 групи, медіана яких становила 6,28 [5,4;7,16]. Статистично достовірно у групі АХП+ЦД2 даний показник був вищим у 2,6 рази ніж у ПЗО ($p < 0,001$) та зберігалась тенденція до вищих показників порівняно з групою АХП, проте не досягла статистичної значущості ($p > 0,05$). У групі ХОЗЛ відповідні показники були вищими у 2 рази ($p = 0,04$), ніж у групі ПЗО.

Лізис азоколу у 4 групі статистично достовірно був вищим майже у 3,5 рази ($p = 0,04$), ніж у групі ПЗО, проте не було такої різниці у порівнянні з групами ХОЗЛ, БА та АХП. У 1, 2, 3 групах була виявлена тенденція до вищих показників, ніж у ПЗО, проте різниця не досягла статистичної значущості.

СФА виявилась на 10,5% ($p = 0,03$) нижчою при поєднанні АХП+ЦД2, ніж у групі ПЗО, була помітна тенденція у нижчих рівнях, порівняно з ХОЗЛ, БА та АХП, проте різниця не досягла статистичної значущості ($p > 0,05$).

НФА виявилась помітно вищою у досліджуваних хворих у порівнянні з ПЗО, зокрема на 41,6% ($p < 0,001$) у 4 групі, на 16,6% ($p = 0,01$) у 2 та спостерігалась тенденція до вищих рівнів у групі ХОЗЛ та АХП ($p > 0,05$).

ФФА виявилась статистично достовірно нижчою на 34,6% ($p < 0,001$) у пацієнтів 4 групи порівняно з ПЗО, та з помітною тенденцією до нижчих показників ніж у пацієнтів 3 групи ($p > 0,05$), проте різниця не досягла статистичної вірогідності, як і між групами ХОЗЛ, БА та АХП.

4.4 Інтегральні гематологічні маркери активності запалення у пацієнтів при поєднаному перебігу АХП та ЦД2

У пацієнтів 1, 3 та 4 груп статистично достовірно було вище співвідношення НЛС, ніж у ПЗО у 1,63 рази ($p < 0,001$), у 1,7 рази ($p < 0,001$), 1,9 рази ($p < 0,001$) та зберігалась тенденція до вищих рівнів у 2 групи ($p > 0,05$). У 5 групі також дане співвідношення виявилось нижчим, ніж у 1, 3 та 4 групах у 1,52 рази ($p = 0,006$), у 1,59 рази ($p = 0,004$) та у 1,80 рази ($p < 0,001$) відповідно, проте вірогідно не відрізнялось від такого у ПЗО ($p > 0,05$) (табл. 4.4).

Таблиця 4.4 - Інтегральні гематологічні маркери активності запалення, сироваткові маркери запалення та показник оксидативного стресу у пацієнтів при поєднаному перебігу АХП та ЦД2.

Показник	ХОЗЛ (група I) n=25	БА (група II) n=23	АХП (група III) n=25	АХП+ЦД2 (IV група) n=33	ЦД2 (V група) n=22	ПЗО n=25
НЛС	2,61 [1,7;4,5] ###	2,16 [1,62;3,33]	2,72 [2,1;3,9] ###	3,05 [2,34;3,88] ###	1,71 [1,35;2,07]	1,60 [1,3;1,87]
МЛС	0,17 [0,11;0,26]	0,15 [0,12; 0,20]	0,18 [0,09; 0,27]	0,18 [0,10;0,27]	0,14 [0,12;0,16]	0,15 [0,12;0,18]
ІСЗВ	0,66 [0,50;1,37]	0,62 [0,43;0,94]	1,04 [0,63;1,36] ##	1,04 [0,52;1,74] ##	0,54 [0,39;0,72]	0,53 [0,40;0,62]
ІСІЗ	533 [357;751] ##	533 [343;676] ##	577 [413;811] ##	706 [494;993] ##	491 [352;687]	305 [277;417]
Лейкоцити, абсолютне значення	6,88 [5,7;9,2]	7,2 [5,94;8,4]	8,3 [6,5;9,4] ##	8,45 [6,6;10,85] ##	6,75 [6,2;7,7]	6,0 [5,05;6,6]
Еозинофіли, абсолютне значення	0,11 [0,085;0,128]	0,15 [0,098;0,174]	0,184 [0,13; 0,415]	0,144 [0,107;0,182]		0,123 [0,08;0,186]
Нейтрофіли, абсолютне значення	4,6 [3,4;7,38] ##	4,33 [3,62;5,47]	5,25 [4,06;6,08] ##	5,98 [4,82;7,37] ##	4,14 [3,15;4,76] ##	3,52 [2,73;3,89]
Моноцити, абсолютне значення	0,30 [0,214; 0,423]	0,34 [0,24;0,42]	0,385 [0,188;0,485]	0,384 [0,21;0,54]	0,33 [0,26; 0,41]	0,30 [0,26;0,40]

Продовження таблиці 4.4

Лімфоцити, абсолютне значення	1,9 [1,44;2,2]	2,088 [1,6;2,3]	1,848 [1,17;2,158] #	2,08 [1,47;2,77]	2,34 [1,91;2,83]	2,06 [1,82;2,24]
СРБ, мг/л	3,69 [2,88;4,0] ##	3,50 [2,24;6,0] ##	3,20 [2,50;3,62] ##	6,1 [4,04;7,57] ***/####	2,32 [1,66;3,09] ##	0,95 [0,62;2,43]
Фібриноген г/л	3,3 [3,1;4,8] ##	3,1 [2,66;3,33] ##	3,1 [2,60;3,99] ##	4,11 [3,77;4,55] **/***/##	-	1,85 [1,5;2,8]
8-ізопротан нг/мл	192,8 [144;250] ##	196 [164;224] ##	221 [154;300] ##	338 [253;414] /##/##	142 [115;224]	57,9 [48;68]

Примітки:

1. Всі дані наведені у вигляді Me [Q1;Q3], де Me – медіана, а [Q1;Q3] – інтерквартильний розмах;

2. * вірогідність відмінностей з групою 1

** вірогідність відмінностей з групою 2

*** вірогідність відмінностей з групою 3

вірогідність відмінностей з групою 5

вірогідність відмінностей з групою ПЗО

Співвідношення ІСІЗ у 3 та 4 групах статистично достовірно було вище, ніж у ПЗО у 1,89 рази ($p=0,004$) та у 2,31 рази ($p<0,0001$). У 5 групі даний показник також був вище, ніж у ПЗО ($p>0,05$). У 1 та 2 групі були вищі рівні ІСІЗ ніж у ПЗО, проте зовсім не було різниці між 2 та 3 групами ($p>0,05$). В той же час була помітна тенденція до вищих рівнів даного показника у 4 групі порівняно з 5 групою ($p>0,05$), а також порівняно з 1 та 2 групою ($p>0,05$ та $p>0,05$ відповідно), проте статистично вірогідно не відрізнявся від такого у 3 групі ($p>0,05$).

ІСЗВ сягав найвищих рівнів у 3 та 4 групі, які вірогідно не відрізнялись між собою (медіана 1,04; $p > 0,05$), але вдвічі були вищими, ніж у ПЗО ($p = 0,01$ та $p = 0,007$ відповідно). Тенденція до вищих рівнів була у 1 та 2 групі, порівняно з ПЗО ($p > 0,05$), однак не досягли статистично значущої різниці, як і у випадку 3 та 4 групи з 5 ($p > 0,05$ відповідно). Водночас даний показник вірогідно не відрізнявся між пацієнтами 1, 2, 3 та 4 груп ($p > 0,05$).

При порівнянні МЛС статистично достовірної міжгрупової різниці не виявлено ($p > 0,05$), хоча спостерігалась тенденція до вищих рівнів у 3 та 4 групі, порівняно з ПЗО та 5 групою.

У 1, 2, 3, 4 та 5 групах було виявлено вищі рівні лейкоцитів, порівняно із ПЗО, зокрема в 3 групі даний показник був вище на 38,3% ($p = 0,002$), у 4 групі на 40,8% ($p < 0,001$), між якими вірогідної різниці не було ($p > 0,05$). Тенденція до вищих рівнів зберігалась і в 1, 2 та 5 групі, порівняно з ПЗО ($p > 0,05$). У 4 групі фіксувались також вищі рівні лейкоцитів у порівнянні з 1, 2 та 5 групами ($p > 0,05$), між якими статистично достовірної різниці не спостерігалось.

Найвищі рівні еозинофілів фіксувались у групі АХП з тенденцією до вищих рівнів ніж у 1, 2 та 4 групі пацієнтів та ПЗО ($p > 0,05$). У 4 групі були вищі рівні еозинофілів, ніж у 1, проте статистичної достовірності не було, як і в порівнянні з 2 групою; між 3 та 4 групами різниця не досягла статистичної значущості.

Щодо абсолютного значення нейтрофілів, то у всіх групах пацієнтів відмічались вищі рівні, порівняно з ПЗО: в 1,3 рази у 1 групі ($p = 0,005$); у 1,49 рази у 3 групі ($p = 0,001$); у 1,69 рази у 4 групі ($p < 0,001$), проте достовірно не відрізнявся від такого у 2 та 5 групі ($p > 0,05$). Показники між групами 1, 2, 3, 4, 5 достовірно не відрізнялись, однак була тенденція до вищих рівнів у АХП+ЦД2, порівняно з ХОЗЛ та БА окремо, та у АХП, ніж у 5 групі.

При порівнянні абсолютних значень моноцитів статистично достовірної міжгрупової різниці не встановлено ($p > 0,05$), навіть з групою ПЗО.

В цілому, рівень лімфоцитів вірогідно не відрізнявся між групами пацієнтів з респіраторними захворюваннями, проте у 5 групі був вище на

26,6%, ніж у 3 групі ($p=0,01$) з тенденцією до вищого рівня порівняно з 1 групою ($p>0,05$).

Рівень фібриногену статистично достовірно був вище у 1 групі в 1,78 рази ($p<0,001$), у 2 та 3 групах у 1,67 рази ($p=0,03$ та $p=0,02$ відповідно), у 2,22 рази у 4 групі ($p<0,0001$) порівняно з ПЗО. Показники між 1, 2 та 3 групами вірогідно не відрізнялись, проте спостерігались вищі показники при АХП+ЦД2, порівняно з БА та АХП у 1,3 ($p=0,007$ та $p=0,009$ відповідно).

Подібним чином, рівні СРБ у пацієнтів були вірогідно вищими, ніж у ПЗО: майже втричі у 1 та 2 групах ($p<0,001$ та $p<0,001$ відповідно), у 3,3 рази у 3 групі ($p=0,001$), в майже шість разів вище у 4 групі ($p<0,0001$), в яких у свою чергу була тенденція до вищих показників, порівняно з усіма групами із достовірною різницею з 3 та 5 групами ($p<0,05$). Рівні СРБ вірогідно не відрізнялись між 1, 2 та 3 групами ($p>0,05$).

Вищі рівні оксидативного стресу за рівнем такого маркера, як 8-ізопростан, були найвищими у групі АХП+ЦД2 і відрізнялися від такого у 1 групі та 2 групі більше, ніж у півтори рази ($p>0,05$ та $p>0,05$ відповідно), а також були вірогідно вище, ніж у 5 групі в 2,3 рази ($p=0,003$) та в п'ять разів вище ніж у ПЗО ($p<0,0001$).

4.5 Рівень sCD14 у крові за поєднаного перебігу АХП та ЦД2

У сироватці крові досліджуваних пацієнтів хворих на АХП+ЦД2 було виявлено статистично достовірно вищі рівні sCD14, ніж у групі ЦД2 та ПЗО майже у 2,5 та 3 рази відповідно ($p=0,003$, $p<0,001$). Аналогічно до вище зазначених даних, цей показник у пацієнтів 1, 2 і 3 груп перевищував такі у 5 та групі та ПЗО у 2,23 ($p=0,002$) та 2,85 ($p<0,001$) рази, у 2,74 ($p<0,001$) та 3,51 ($p<0,001$) рази, у 2,36 ($p=0,002$) та 3,03 ($p<0,001$) рази відповідно. У пацієнтів з АХП та АХП+ЦД2 рівні sCD14 були дещо вищими, ніж при ХОЗЛ, проте нижчими, ніж при БА ($p>0,05$). У пацієнтів 5 групи sCD14 статистично вірогідно не відрізнявся від такого у ПЗО ($p>0,05$).

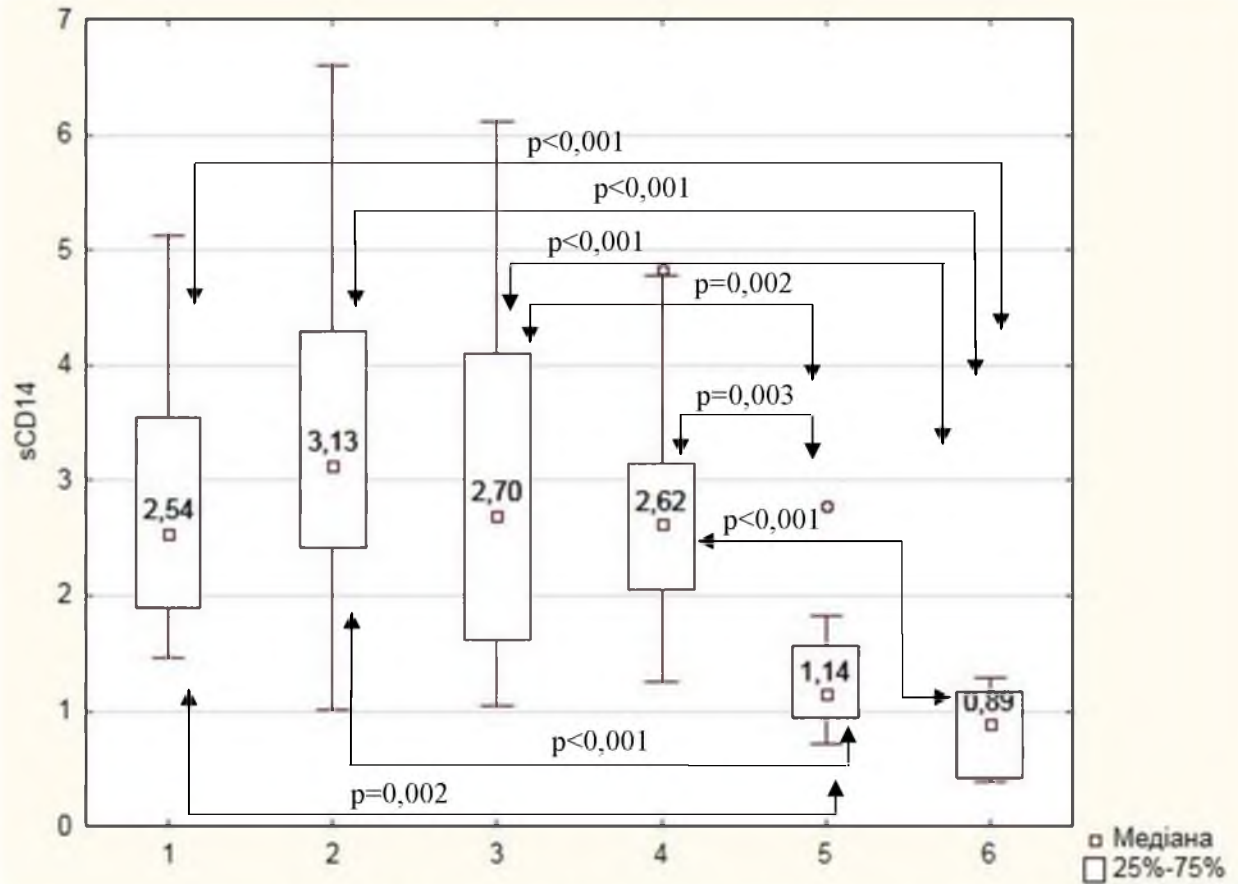


Рисунок 4.1 – Рівень sCD14 (нг/мл) у хворих на АХП+ЦД2

Примітки:

1. Всі дані наведені у вигляді \square - Медіана, \square - 25%-75%
2. 1 – ХОЗЛ
2 – БА
3 – АХП
4 – АХП+ЦД2
5 – ЦД2
6 - ПЗО

При застосуванні кореляційного аналізу Спірмена встановлено помірний зворотній кореляційний зв'язок між рівнем sCD14 та ЛПВЩ ($r=-0,35$, $p=0,032$), а також прямий кореляційний зв'язок помірної сили ($r=0,41$, $p<0,001$) між рівнем sCD14 та інсуліну натще.

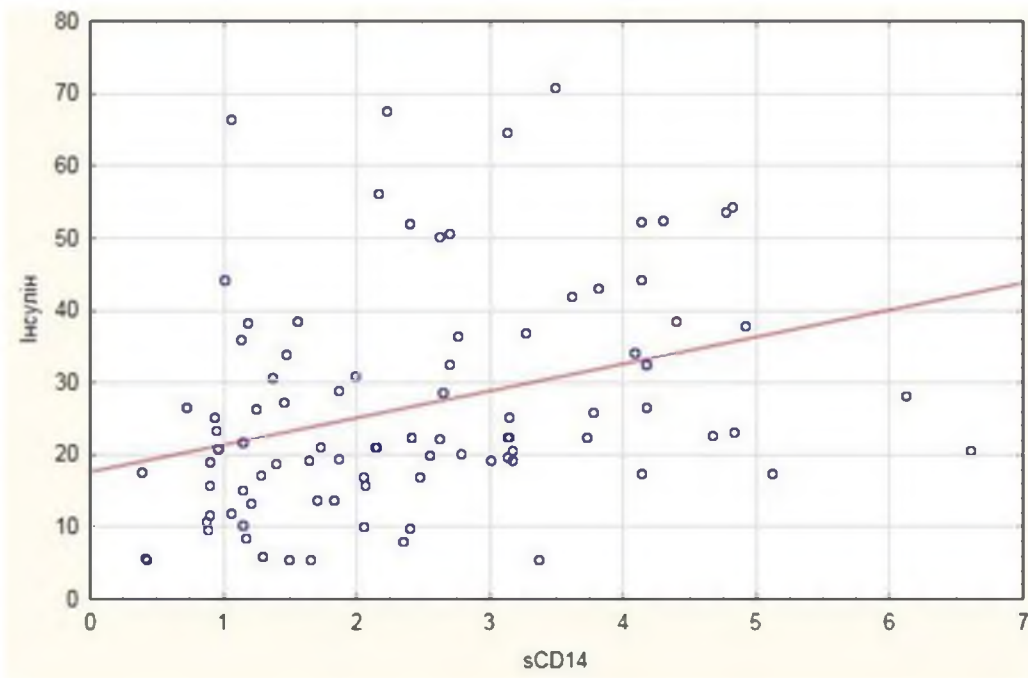


Рисунок 4.2 - Кореляція sCD14 (нг/мл) та інсуліну (мкМО/мл)

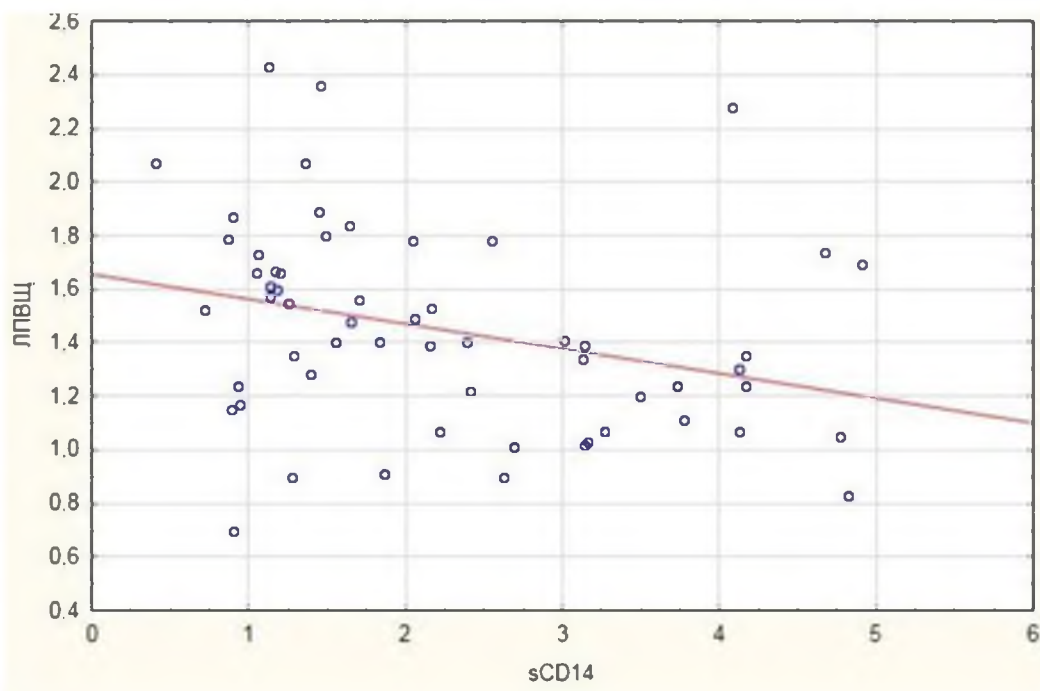


Рисунок 4.3 - Кореляція sCD14 (нг/мл) та ЛПВЩ (ммоль/л)

Варто відзначити також про відсутність статистично значущої кореляції між sCD14 та ІМТ, 8-ізопростану, решти показників ліпідного спектру крові та ОФВ₁ у пацієнтів, що брали участь у даному дослідженні ($p > 0,05$).

4.6 Функціональний стан ендотелію у хворих на АХП з ЦД2

Виявлено статистично достовірно нижчий рівень сумарних стабільних метаболітів NO у пацієнтів з поєднаною патологією АХП+ЦД2 на 51,3%, $p < 0,0001$ порівняно з ПЗО, на 37,4%, у порівнянні з 3 групою, $p = 0,01$, на 34,4% $p = 0,02$ (табл. 4.5). Проте не досягла статистичної достовірності при порівнянні з 1 та 2 групою ($p = 0,06$). В свою чергу, між 1, 2, 3 та 5 групами вірогідної різниці не встановлено ($p > 0,05$), однак у групі ПЗО даний показник перевищував їх на 27,2%, 25,0%, 25,8% у 1, 2, 5 групі ($p = 0,01$, $p = 0,05$, $p = 0,01$ відповідно) та тенденцією, що не досягла вірогідності з 3 групою ($p = 0,08$).

Таблиця 4.5 - Показники функціонального стану ендотелію у групі АХП+ЦД2 в порівнянні з ХОЗЛ, БА, АХП та ПЗО

Показник	ХОЗЛ (група I) n=25	БА (група II) n=23	АХП (група III) n=25	АХП+ЦД2 (IV група) n=33	ЦД2 (V група) n=22	ПЗО n=25
Сумарні стабільні метаболіти NO, мкмоль/л (NO ₂ + NO ₃)	18,27 [12,27; 21,39] ##	18,80 [14,91; 20,82] ##	19,50 [15,55; 20,74]	12,20 [9,1; 15,88] ***/####	18,60 [12,81; 25,07] ##	25,10 [24,75; 27,40]
ET-1, пмоль/л	0,164 [0,139; 0,186] ##	0,160 [0,120; 0,190] ##	0,169 [0,122; 0,229] ##	0,266 [0,192; 0,320] */**/####	0,159 [0,118; 0,184] ##	0,035 [0,013; 0,068]
sVCAM- 1, нг/мл	2012,5 [1895,0;2 175,0] ##	1950,0 [1245,0; 2545,0] ##	1931,25 [115,0; 2252,0] ##	2725,0 [2100,0; 2900,0] ***/##	2000,0 [1890,0; 2190,0] ##	422,5 [366,0; 490,0]

Примітки:

1. Всі дані наведені у вигляді Me [Q1;Q3], де Me – медіана, а [Q1;Q3] – інтерквартильний розмах;

2. * вірогідність відмінностей з групою 1

** вірогідність відмінностей з групою 2

*** вірогідність відмінностей з групою 3

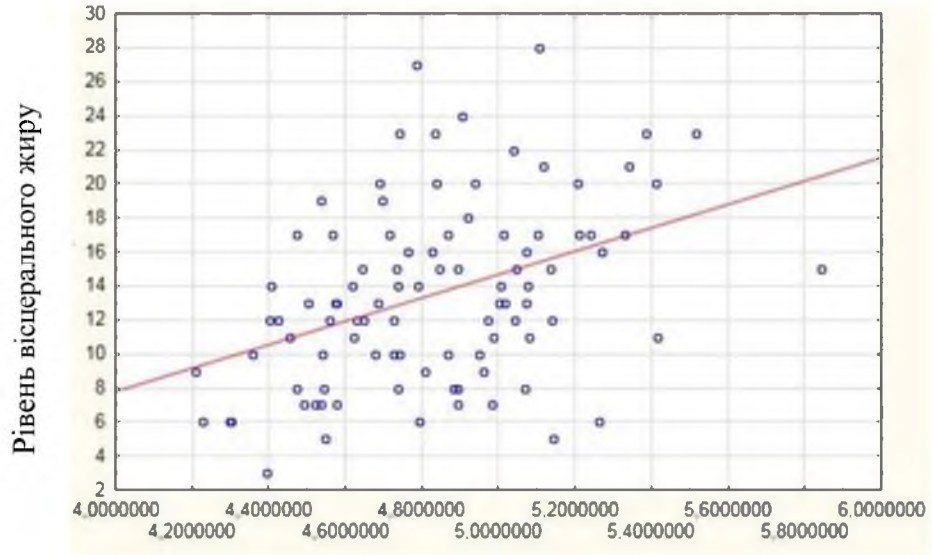
вірогідність відмінностей з групою 5

вірогідність відмінностей з групою ПЗО

На противагу вищезазначеним даним, рівень ET-1 та sVCAM-1 були вірогідно вищими у всіх групах хворих порівняно з ПЗО. Зокрема у 4 групі медіани цих показників були вищими у 7,6 та 6,4 рази ($p < 0,0001$), що вірогідно перевищувало відповідні показники ET-1 у 1, 2 та 5 групі на 62,1%, на 66,2%, на 67,2% ($p = 0,04$, $p = 0,03$, $p = 0,04$ відповідно) та sVCAM-1 у 3 групі на 41,1% ($p = 0,03$). Більше того, ET-1 також був нижчим при АХП, ніж при АХП+ЦД2, проте різниця не досягла статистичної достовірності ($p > 0,05$). ET-1 між 1,2,3 та 5 групами вірогідно не відрізнялися ($p > 0,05$). Подібним чином sVCAM-1 мав тенденцію до вищих рівнів у 4 групі, порівняно з 1, 2 та 5 групами, однак статистично достовірної міжгрупової різниці не було виявлено ($p > 0,05$ відповідно). Між даними групами 1, 2, 5 показник також вірогідно не відрізнявся ($p > 0,05$).

4.7 Кореляційні зв'язки між даними спірометрії, біоімпедансометрії та індексами інсулінорезистентності

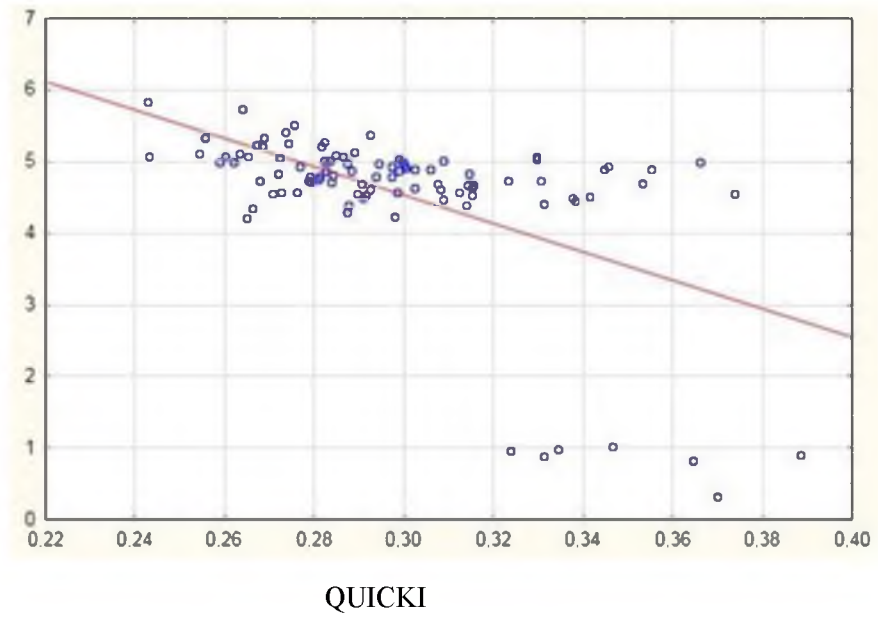
Встановлені кореляційні зв'язки між показниками спірометрії, біоімедансометрії та тригліцеридно-глюкозним індексом (ТГІ) у досліджуваних групах пацієнтів з хронічними респіраторними захворюваннями.



ТПІ

Рисунок 4.4 - Кореляція рівня вісцерального жиру та ТПІ

ТПІ



QUICKI

Рисунок 4.5 - Кореляція між ТПІ та QUICKI

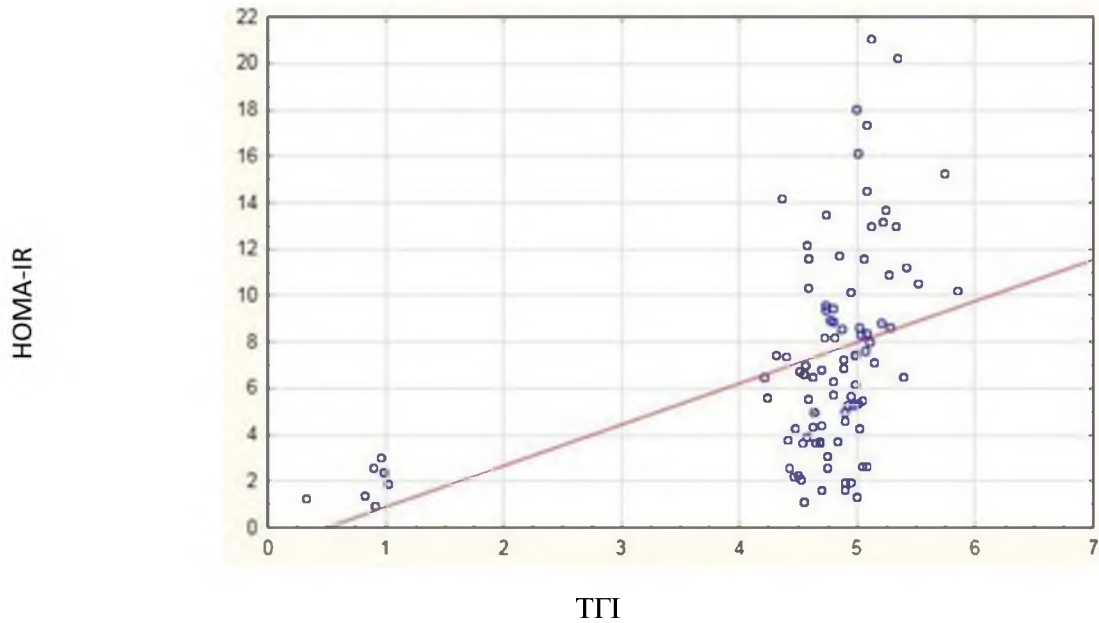


Рисунок 4.6 - Кореляція між ТПІ та НОМА-ІР

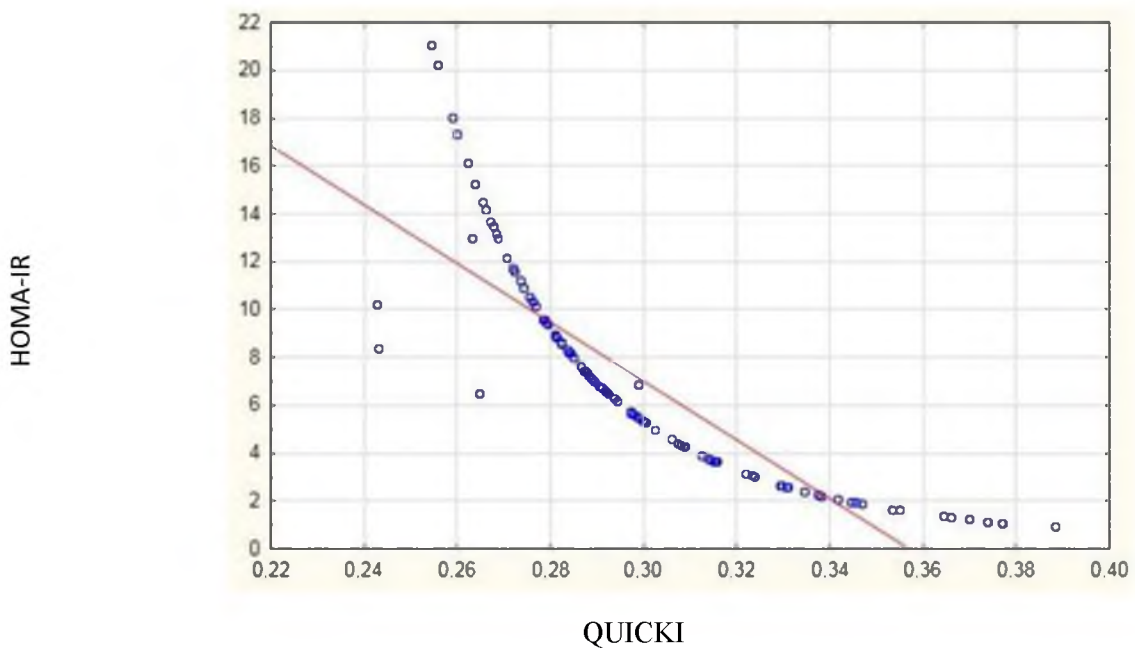
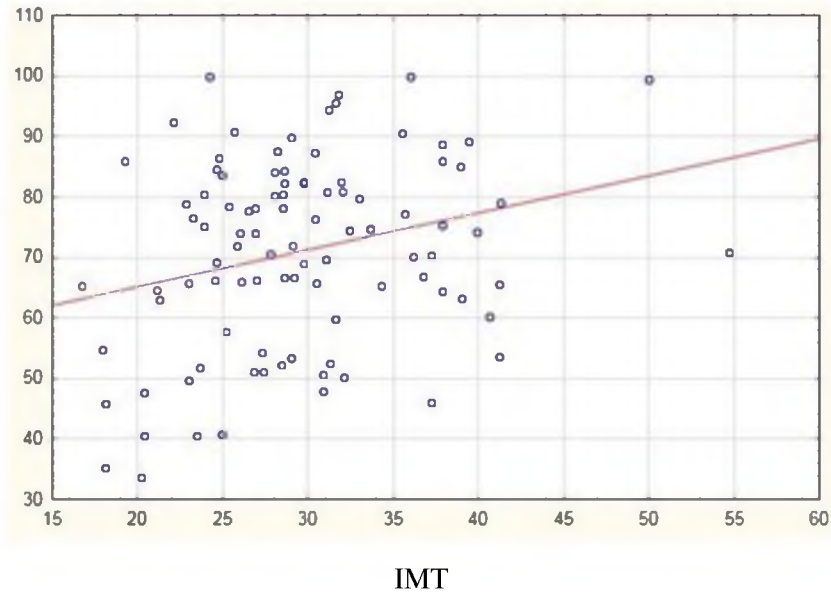


Рисунок 4.7 - Кореляція між НОМА-ІР та QUICKI

При використанні кореляції Спірмена виявлено статистично значущу слабку кореляцію у пацієнтів 1, 2, 3, 4 груп між ІМТ та ОФВ₁/ФЖЄЛ до проведення бронходилатації ($r=0,23$, $p=0,02$), проте не було такої після бронхолітичної проби, а також між ОФВ₁ та ФЖЄЛ окремо ($p>0,05$). Однак також було встановлено значущу обернено пропорційну залежність між ІМТ та повільною ЖЄЛ ($r=-0,24$, $p=0,01$).

ОФВ₁/ФЖЄЛРисунок 4.8 - Кореляція між ІМТ та ОФВ₁/ФЖЄЛ

Повільна ЖЄЛ, %

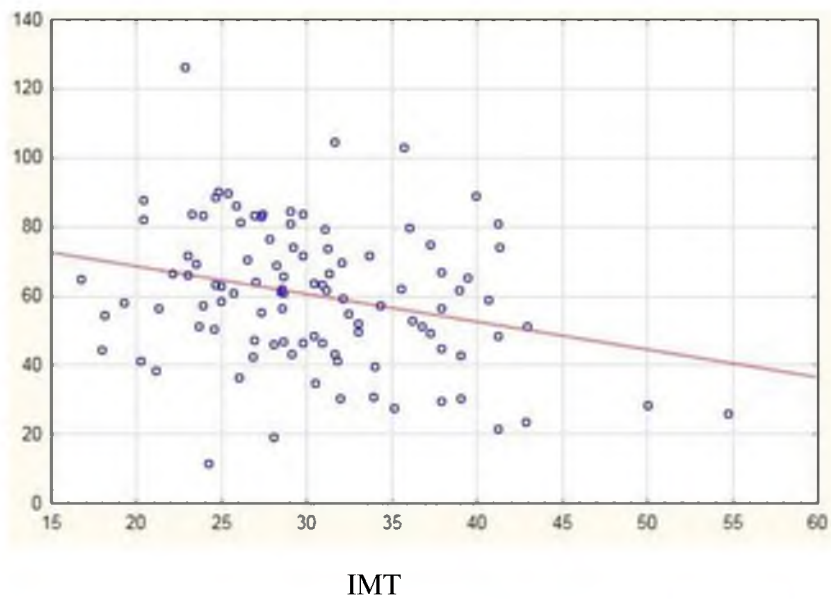


Рисунок 4.9 - Кореляція між ІМТ та повільною ЖЄЛ, %

У пацієнтів 1, 2, 3 та 4 групи було виявлено слабку негативну кореляцію між % жиру та ФЖЄЛ тільки до проведення бронходилатаційної проби ($r=-0,23$, $p=0,01$) та повільною ЖЄЛ ($r=-0,21$, $p=0,03$), однак не було такої з ОФВ₁ ні до ні після застосування бронхолітика ($p>0,05$).

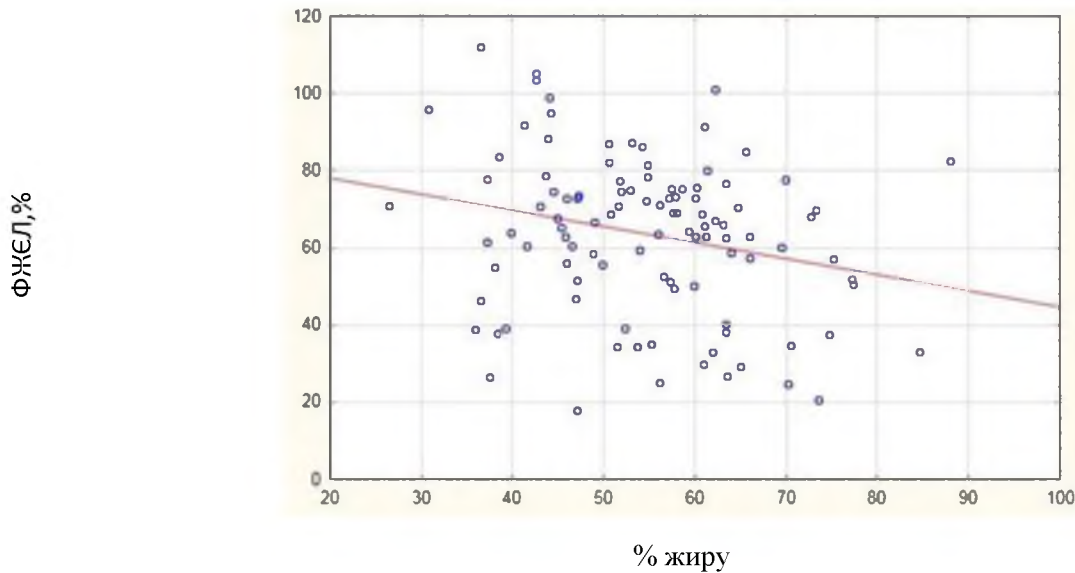


Рисунок 4.10 - Кореляція % жиру та ФЖЄЛ

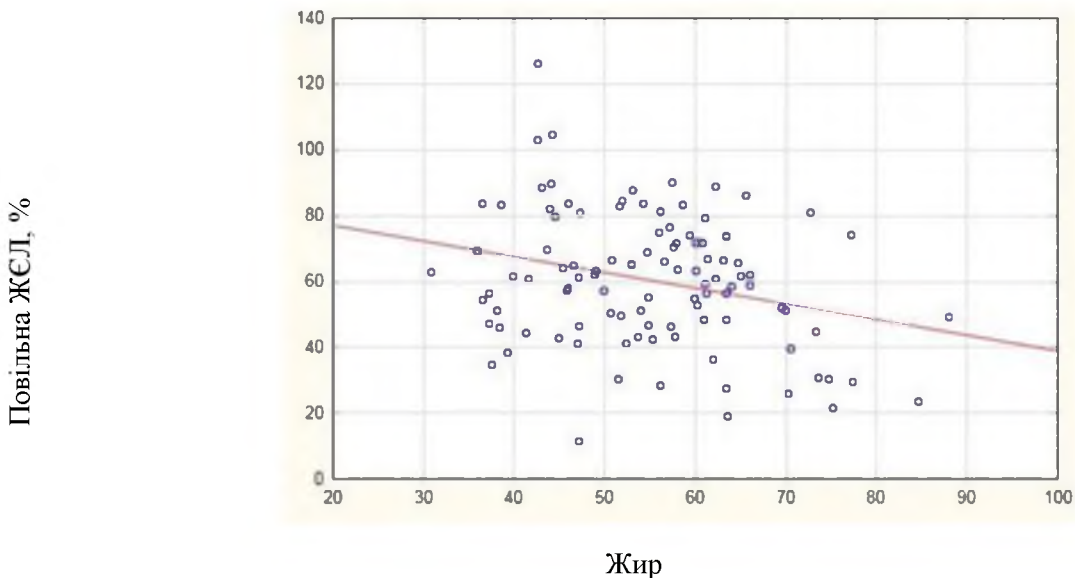
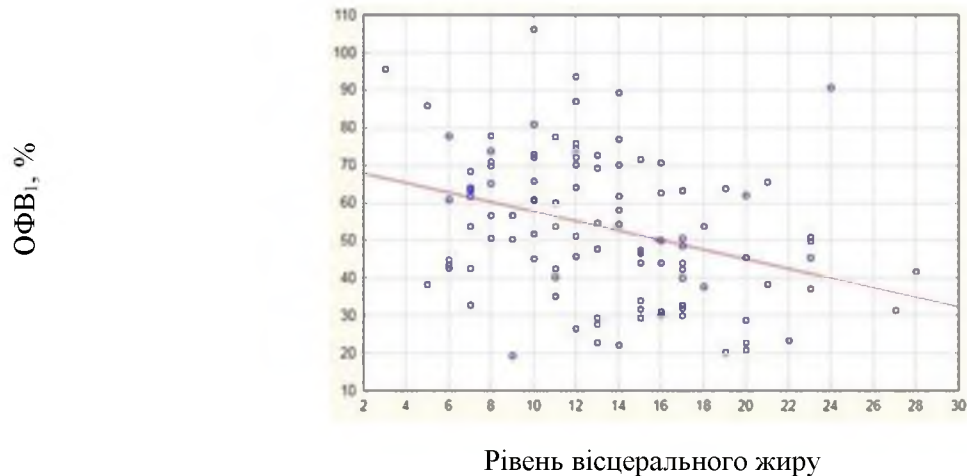


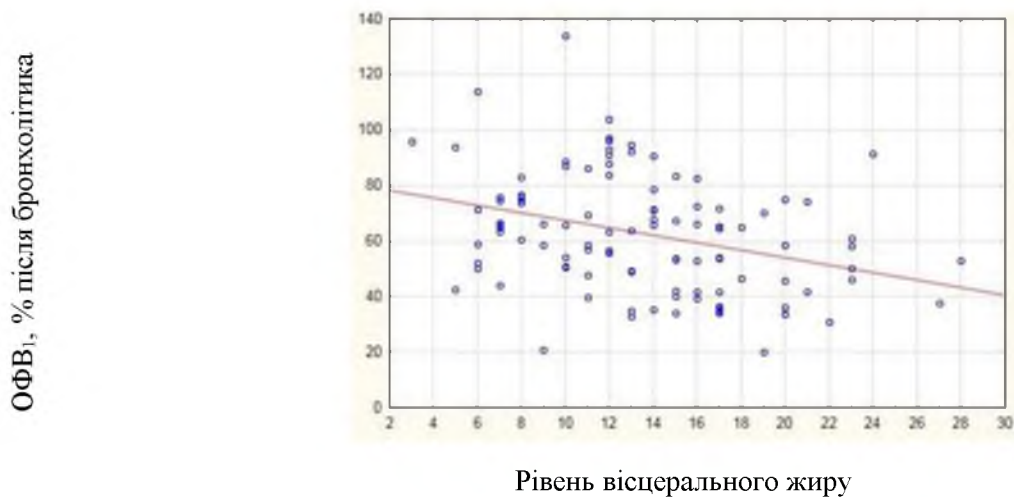
Рисунок 4.11 - Кореляція % жиру та повільною ЖЄЛ

Цікавим було те, що вже при статистичній обробці показників рівня вісцерального жиру у досліджуваних групах пацієнтів з респіраторними захворюваннями встановлено статистично значущу помірну негативну кореляцію із $ОФВ_1$ ($r=-0,36$, $p<0,001$ та $r=-0,35$, $p<0,001$ відповідно) та з ФЖЄЛ ($r=-0,32$, $p<0,001$ та $r=-0,30$, $p<0,001$ відповідно) до та після проведення бронходилатаційної проби. Кореляційний зв'язок між рівнем вісцерального жиру та повільною ЖЄЛ був обернено пропорційним та помірної сили ($r=-0,33$, $p<0,001$).



Рівень вісцерального жиру

Рисунок 4.12 - Кореляція між рівнем вісцерального жиру та ОФВ₁ до бронхолітика



Рівень вісцерального жиру

Рисунок 4.13 - Кореляція між рівнем вісцерального жиру та ОФВ₁ після бронхолітика

При застосуванні коефіцієнта рангової кореляції Спірмена виявлено статистично достовірну асоціацію між ТГІ та деякими показниками спірограми. Зокрема це ОФВ₁ до та після проведення бронходилатаційної проби ($r=-0,25$, $p=0,01$ та $r=-0,28$, $p=0,005$), а також ФЖЄЛ тільки після застосування бронхолітика ($r=-0,25$, $p=0,02$). Однак вже між співвідношенням ОФВ₁/ФЖЄЛ та ТГІ такого не було встановлено.

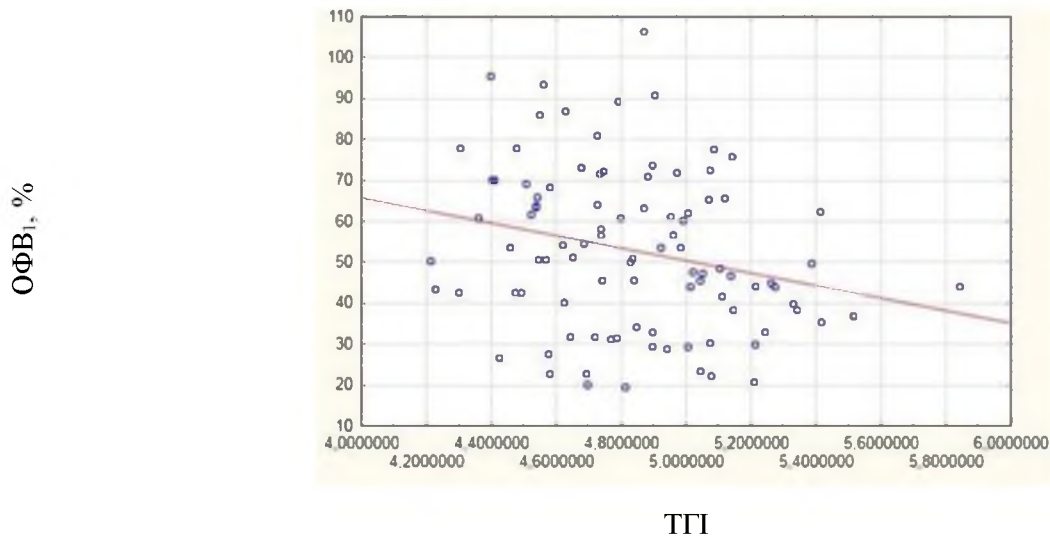


Рисунок 4.14- Кореляція між рівнем ТГ та ОФВ₁ до бронхолітика

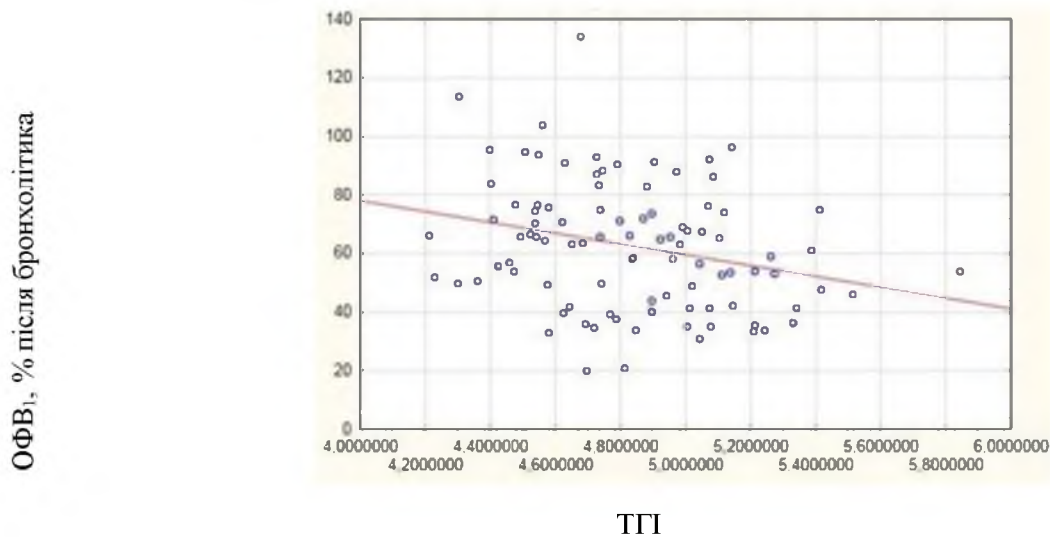


Рисунок 4.15 - Кореляція між рівнем ТГ та ОФВ₁ після бронхолітика

Варто зазначити також наявну помірну негативну кореляцію між ТГ та повільною ЖЄЛ ($r=-0,35$, $p<0,001$), між ТГ та МВЛ слабкої сили ($r=-0,26$, $p=0,009$). Проте тільки до проведення проби ЖЄЛ мав значущу оберненопропорційну слабку кореляцію з ТГ ($r=-0,24$, $p=0,01$).

Виявлена статистично значуща кореляція помірної сили між рівнем вісцерального жиру та ТГ становила $r=0,41$, $p<0,001$. Проте, ні індекс НОМА-IR, ні QUICKI не досягли статистично достовірної кореляції з рівнем вісцерального жиру ($p>0,05$).

В свою чергу індекс QUICKI мав значущу негативну кореляцію середньої сили з ТГІ ($r=-0,51$, $p<0,0001$) та тісною кореляцією з індексом НОМА-IR ($r=-0,97$, $p<0,0001$). Між ТГІ та індексом НОМА-IR встановлено значущу прямопропорційну асоціацію середньої сили ($r=0,52$, $p<0,0001$).

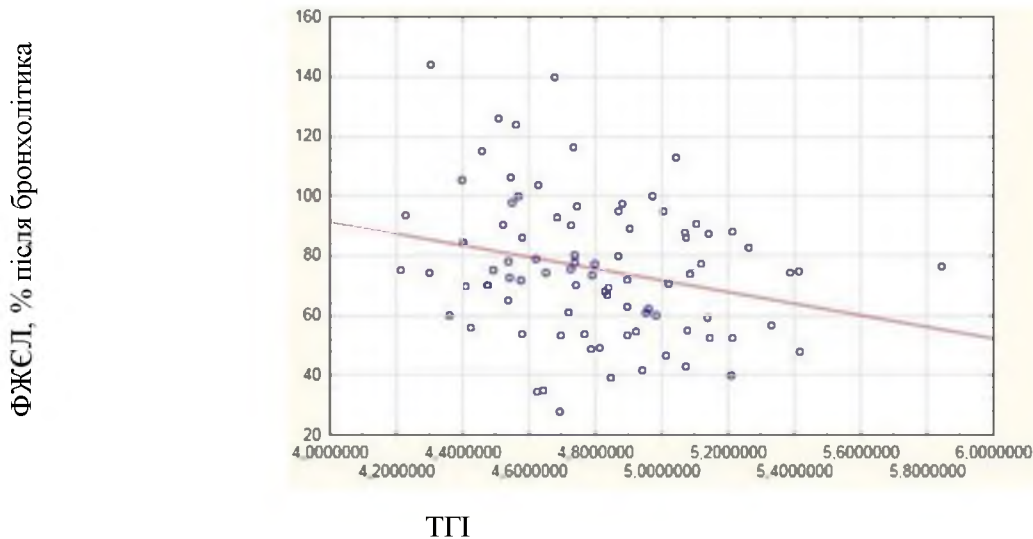


Рисунок 4.16 Кореляція між рівнем ТГІ та ФЖЄЛ після бронхолітика

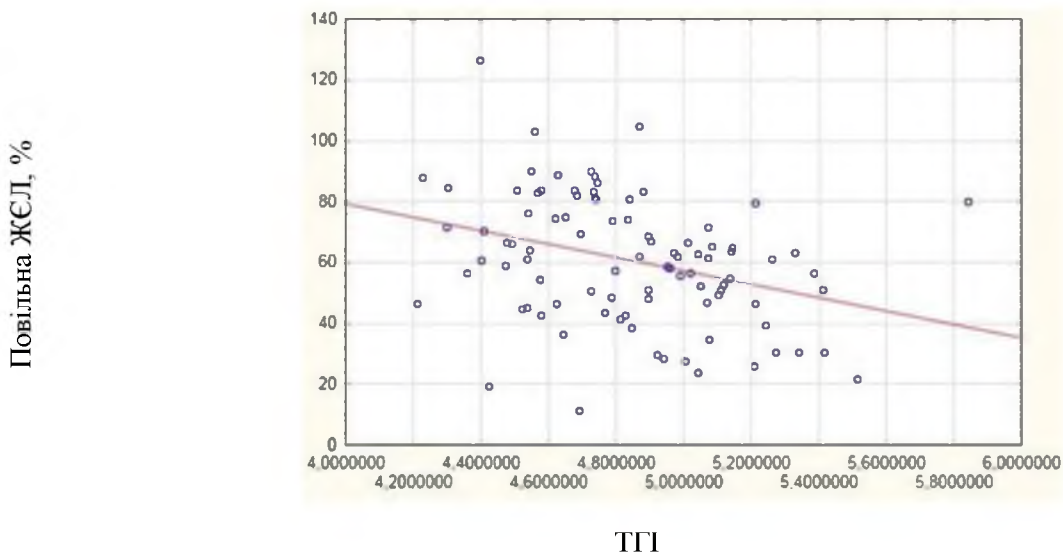


Рисунок 4.17 - Кореляція між рівнем ТГІ та повільною ЖЄЛ

Резюме

Отримані нами результати дають зробити висновок про більш виражені порушення вуглеводного обміну у пацієнтів з поєднаною патологією

АХП+ЦД2, порівняно з БА, ХОЗЛ та АХП за вірогідно вищими рівнями глюкози натще, після ПГТТ, HbA1c%. Варто відмітити також достовірно вищі рівні інсуліну у пацієнтів 3 та 4 груп у порівнянні з хворими на БА та ХОЗЛ та більш виражену інсулінорезистентність (вищі НОМА-IR, QUICKI, TGI).

Характерною для пацієнтів 4 групи була виражена дисліпідемія з вірогідним підвищенням ЗХ, ТГ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ та нижчими рівнями ЛПВЩ, ніж відповідні показники у групах порівняння, а також достовірно вищі КА та ТГІ.

У пацієнтів, хворих на АХП та ЦД2, спостерігається порушення протеїназо-інгібіторної системи крові (підвищення лізису азоальбуміну, азоказеїну та азоколу) та нижча фібринолітична активність плазми крові (СФА та ФФА за підвищення НФА).

Достовірно підвищені інтегральні гематологічні маркери (НЛС, ІСІЗ, ІСЗВ), СРБ, фібриноген, sCD14 та 8-ізопростан у пацієнтів при поєднаному перебігу АХП та ЦД2 вказують на більш виражене системне запалення та оксидативний стрес.

Для пацієнтів з АХП+ЦД2 була характерною більш виражена ендотеліальна дисфункція (нижчі рівні сумарних стабільних метаболітів NO, вищі рівні ET-1 та sVCAM-1).

Встановлено статистично значущі кореляції між sCD14 та інсуліном, sCD14 і ЛПВЩ, а також асоціації ТГІ з НОМА-IR, QUICKI, ОФВ₁, ФЖЄЛ, ОФВ₁/ФЖЄЛ, повільною ЖЄЛ. Помітним був зв'язок між % жиру, рівнем вісцерального жиру з ОФВ₁, ФЖЄЛ, повільною ЖЄЛ.

Матеріали розділу висвітлені у наукових працях: [205, 206, 207, 212, 213, 214, 215].

РОЗДІЛ 5

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ РОЗУВАСТАТИНУ ТА ЛЕГЕНЕВОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ПОЄДНАНИМ ПЕРЕБІГОМ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ, ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ТИПУ 2

Метою даного розділу дисертації було проаналізувати ефективність використання розувастатину у комбінації з легеневою реабілітацією у пацієнтів з АХП та ЦД2 на фоні призначеної потрійної базисної терапії, що включала ІКС, β_2 -агоністи тривалої дії та пролонговані М-холінолітики. Для цього було обстежено 33 пацієнти на АХП+ЦД2 з подальшим розподілом на дві групи: 1 група (основна, n=18) та 2 група (група порівняння, n=15), які продовжували отримувати базисну терапію, а основна – додатково отримувала 10 мг розувастатину 1 раз на добу впродовж місяця та програму легеневої реабілітації, яка полягала у навчанні, дихальних вправах, тренуванні 5 разів на тиждень по 30 хв, дієтичних рекомендаціях та психологічній консультації.

Першочергово проаналізувавши суб'єктивну оцінку вираженості симптомів ХОЗЛ у двох групах до та після проведеного лікування, встановлено достовірне зниження на 27,65% ($p=0,0001$) та на 18,18% ($p=0,007$) балів за опитувальником САТ у першій та другій групах відповідно, без вірогідної різниці між групами після лікування ($p>0,05$), медіани яких сягали 17,0 та 18,0 балів відповідно.

CAT, бали

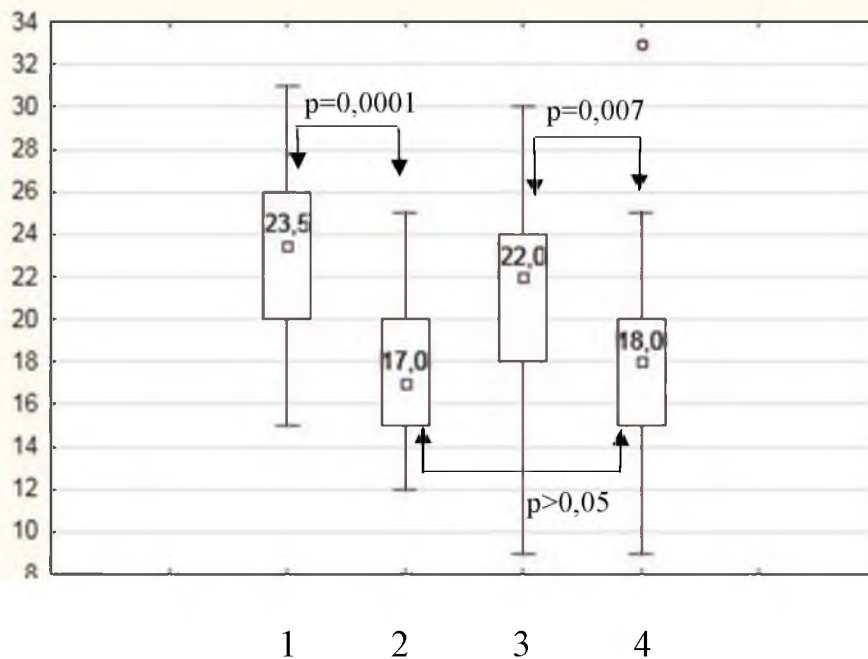


Рисунок 5.1 - Динаміка балів за опитувальником CAT до та після лікування в I та II групі відповідно.

Примітки:

1. Всі дані наведені у вигляді \square - Медіана, \square - 25%-75%
2. 1 – I група до лікування
2 – I група після лікування
3 – II група до лікування
4 - II група після лікування

Згідно з результатами опитувальника ACQ виявлено більш суттєве вірогідне покращення контролю симптомів астми у пацієнтів першої групи на 41,32% ($p=0,0001$), порівняно з відповідним показником у 2 групі, який змінився на 35,12% ($p<0,001$), проте без статистично значущої різниці між групами після лікування ($p>0,05$).

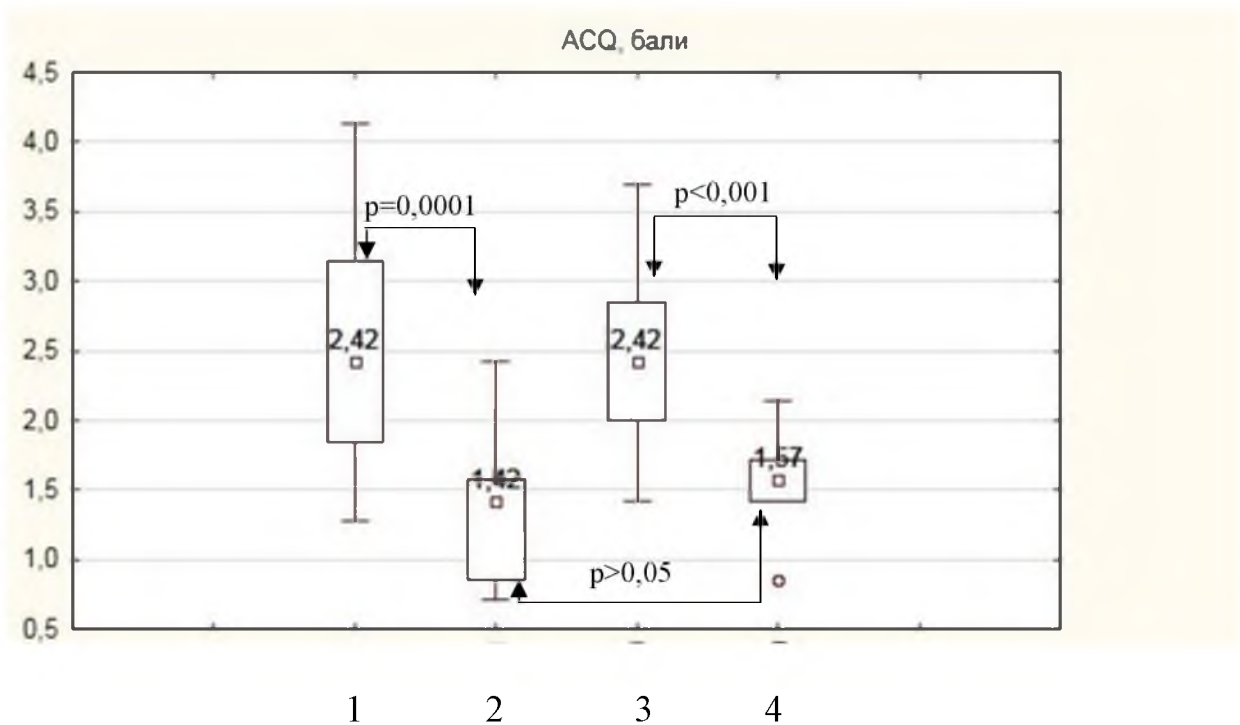


Рисунок 5.2 - Динаміка балів АСQ до та після лікування в I та II групі

Примітки:

1. Всі дані наведені у вигляді \square - Медіана, \square - 25%-75%
2. 1 – I група до лікування
2 – I група після лікування
3 – II група до лікування
4 - II група після лікування

В наступну чергу, проаналізувавши результати специфічного респіраторного опитувальника SGRQ у пацієнтів з АХП та ЦД2 на фоні призначеного лікування, виявлено вірогідне зниження показників за шкалами «симптоми», «активність», «вплив» та «загальна оцінка».

Зокрема, у основній групі оцінка за шкалою «симптоми» вірогідно знизилась з медіани 73,55 [63,32; 79,25] до 52,69 [38,40; 59,85] на 28,3% ($p=0,0001$), що на 11,2% достовірно нижче ($p=0,05$) відповідного показника у

групі порівняння, який змінився на 10,2% ($p=0,002$) з 66,08 [54,93; 75,92] до 59,33 [51,29; 71,17].

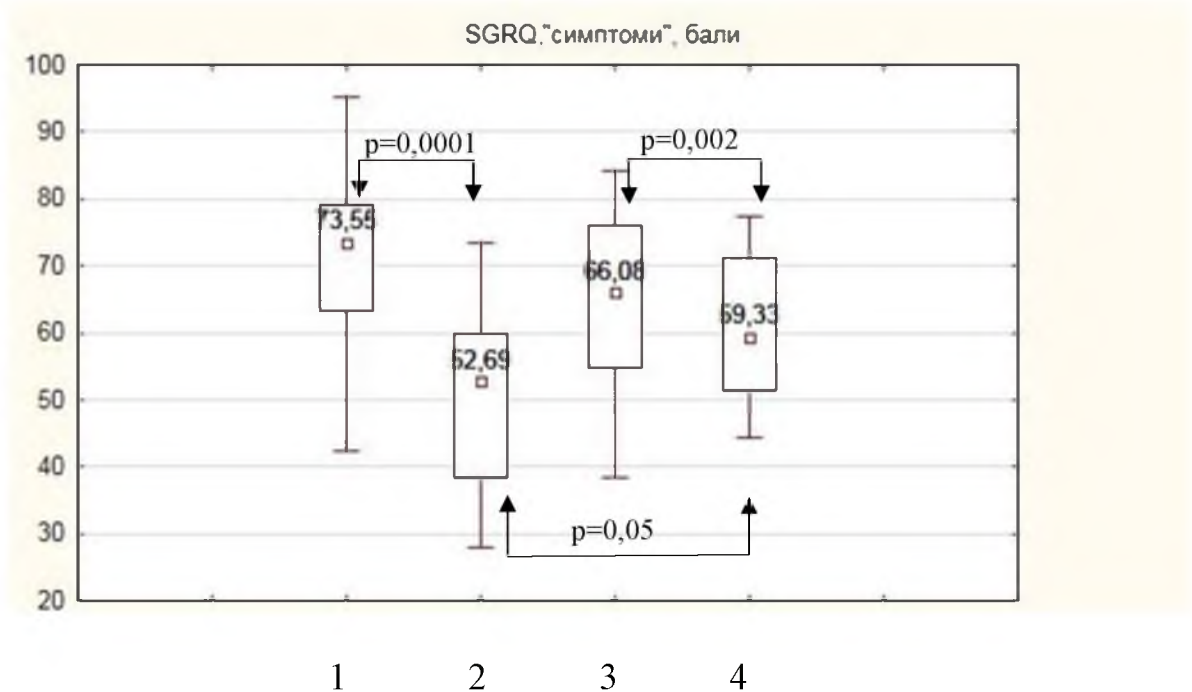


Рисунок 5.3 - Динаміка оцінки по шкалі «симптоми» опитувальника SGRQ у хворих основної групи (I група) та групи порівняння (II група)

Примітки:

1. Всі дані наведені у вигляді \square - Медіана, \square - 25%-75%
2. 1 – I група до лікування
2 – I група після лікування
3 – II група до лікування
4 - II група після лікування

У пацієнтів з АХП та ЦД2 оцінка за шкалою «активність» вірогідно знизилась після лікування в обидвох групах на 25,6% та 19,9% ($p=0,0002$ та $p=0,002$ відповідно), проте тенденція в міжгруповій різниці не досягла статистичної достовірності ($p>0,05$). Зокрема, в першій групі медіана вірогідно

знизилась з 59,84 [47,53; 75,39] до 44,50 [35,18; 53,53], а в другій групі – з 59,46 [41,53; 66,19] до 47,61 [41,25; 53,62].

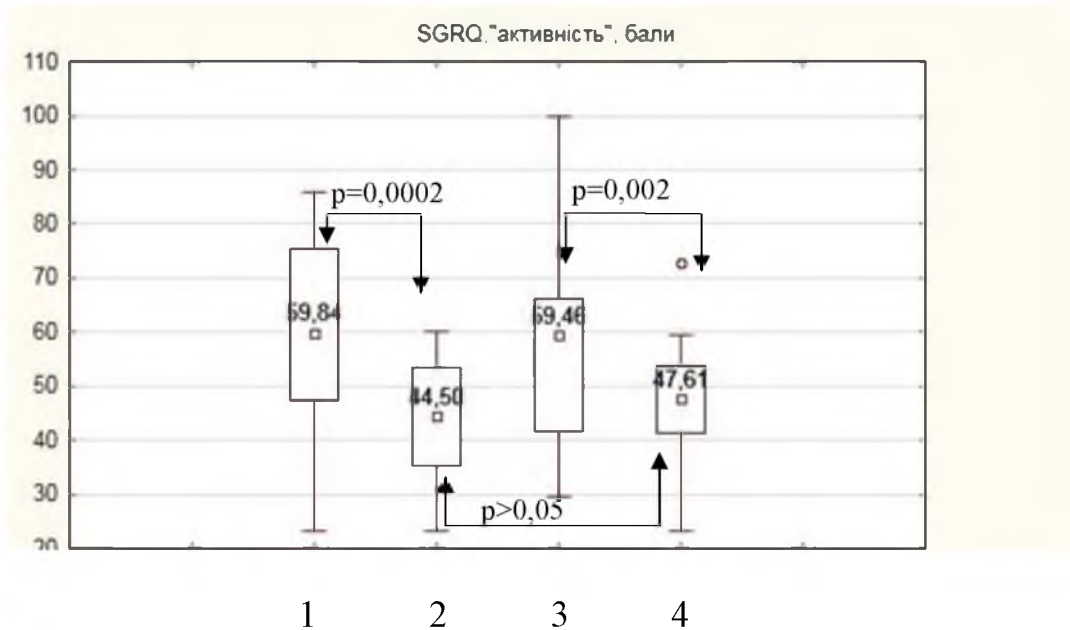


Рисунок 5.4 - Динаміка оцінки по шкалі «активність» опитувальника SGRQ у хворих основної (I група) та групи порівняння (II група)

Примітки:

1. Всі дані наведені у вигляді \square - Медіана, \square - 25%-75%
2. 1 – I група до лікування
2 – I група після лікування
3 – II група до лікування
4 - II група після лікування

Медіана оцінки за шкалою «вплив» достовірно знизилася в першій групі з позначки 50,31 [38,17; 55,20] до 35,30 [28,30; 40,49] на 29,8% ($p < 0,001$) після лікування, що стало на 9,9% ($p = 0,04$) нижче відповідного показника у 2 групі, який вірогідно не відрізнявся до та після лікування.

На фоні лікування «загальна оцінка» вірогідно знизилась у основній групі на 25,8% ($p = 0,0001$) і зберігала тенденцію до нижчого рівня, порівняно з

відповідним показником у групі порівняння, який знизився тільки на 9,5% ($p=0,007$) після лікування. Медіани даних показників у першій та другій групі до та після лікування змінилися наступним чином: з 56,84 [48,56; 63,77] до 42,14 [32,72; 46,19] та з 50,28 [39,23; 60,05] до 45,47 [40,62; 46,38] відповідно.

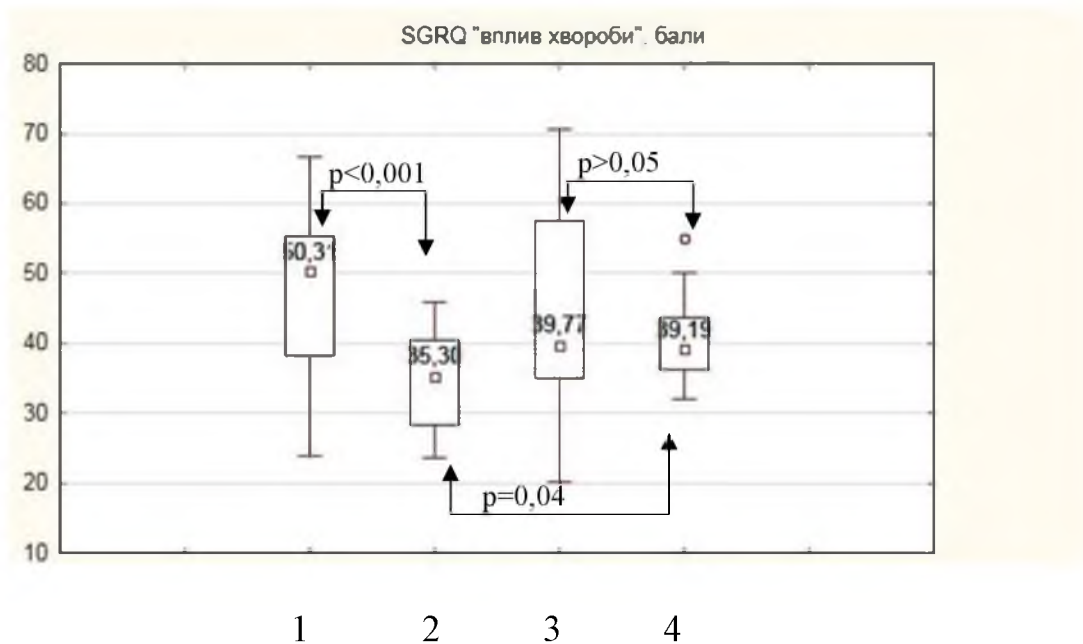


Рисунок 5.5 - Динаміка оцінки по шкалі «вплив хвороби» опитувальника SGRQ у хворих основної (I група) та групи порівняння (II група)

Примітки:

1. Всі дані наведені у вигляді \square - Медіана, \square - 25%-75%
2. 1 – I група до лікування
2 – I група після лікування
3 – II група до лікування
4 - II група після лікування

Вираженість задишки по шкалі mMRC через місяць після лікування вірогідно знизилась в обох групах на 33,3% ($p<0,001$) з 3[2;3] до 2[1;2] в першій

та з 3[2;4] до 2[2;3] в другій, з тенденцією до міжгрупової різниці після лікування.

Варто відмітити, що на фоні лікування більш суттєве зниження вираженості обструкції за показником $ОФВ_1$ на 16,37% спостерігалось в основній групі, порівняно з групою порівняння, в якій даний показник зріс тільки на 11,02% ($p < 0,001$ обидва), проте тенденція до вищих рівнів в 1 групі не досягла статистичної достовірності.

Додатково до вищезазначеного, при проведенні тесту із 6-хвилинною ходьбою встановлено, що пацієнти основної групи після лікування проходили вірогідно довшу відстань на 16,9% ($p < 0,001$), ніж до лікування. Пацієнти в другій групі також проходили після лікування довшу відстань, проте різниця не була достовірною і настільки вираженою. Медіани цих показників у двох групах становили 362,5 м та 350 м відповідно та достовірно відрізнялись ($p = 0,04$) між собою.

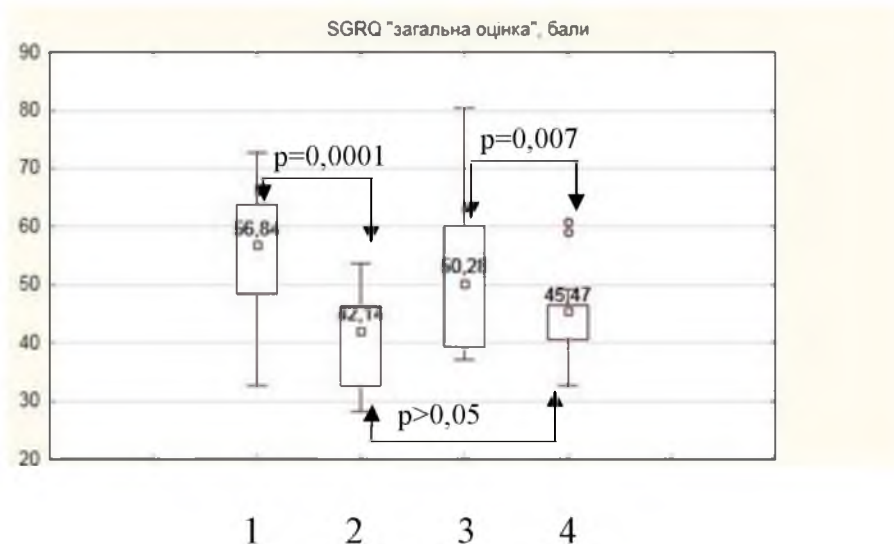


Рисунок 5.6 - Динаміка кількості балів по шкалі «загальна оцінка» опитувальника SGRQ у хворих основної (I група) та групи порівняння (II група)

Примітки:

1. Всі дані наведені у вигляді \square - Медіана, \square - 25%-75%
2. 1 – I група до лікування

2 – I група після лікування

3 – II група до лікування

4 - II група після лікування

Індекс BODE достовірно знизився на фоні лікування в основній групі у 2,5 рази ($p < 0,001$) з 5[3;5] до 2[1;3], а в групі порівняння у 1,3 рази ($p = 0,006$) з 4[2;6] до 3[2;4]. Тенденція до нижчого рівня даного показника після лікування в I групі, порівняно з 2 групою не досягла статистичної достовірності.

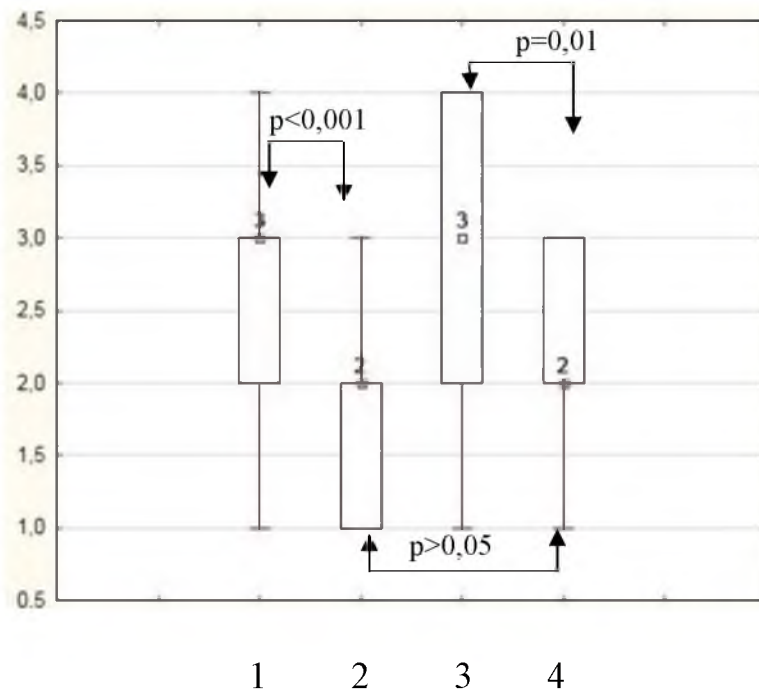


Рисунок 5.7 - Рівні задишки за шкалою mMRC до та після лікування

Примітки:

1. Всі дані наведені у вигляді \square - Медіана, \square - 25%-75%
2. 1 – I група до лікування
2 – I група після лікування
3 – II група до лікування
4 - II група після лікування

Цікавими виявилися результати біоімпедансометрії в динаміці лікування, зважаючи на те, що медіани деяких показників були вищими у основній групі

до лікування без статистично вірогідної різниці з відповідними показниками у другій групі.

На фоні лікування в першій групі рівень ІМТ вірогідно знизився на 4,2% ($p < 0,001$), проте статистично достовірно не відрізнявся від відповідного показника у групі порівняння. У другій групі даний показник до та після лікування вірогідно не відрізнявся ($p > 0,05$).

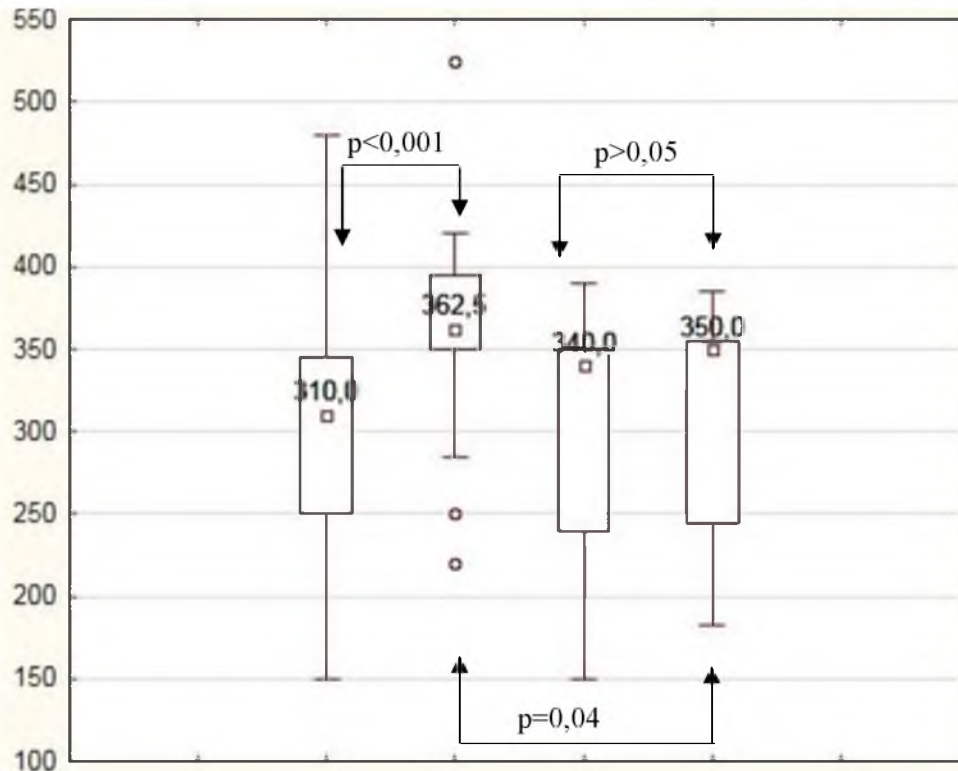


Рисунок 5.8 - Динаміка відстані пройденої за 6 хвилин, м до та після лікування

Примітки:

1. Всі дані наведені у вигляді \square - Медіана, \square - 25%-75%
2. 1 – I група до лікування
- 2 – I група після лікування
- 3 – II група до лікування
- 4 - II група після лікування

Більше того, відносна кількість жиру в тілі (%) у пацієнтів основної групи з АХП та ЦД2 до лікування становив 38,2 [27,9;44,8], а після застосування потрібної базисної терапії і додатково призначеним статином з легеневою реабілітацією зменшився до 32,0 [28,4;37,6] (на 16,2%, $p=0,006$), проте статистично достовірно не відрізнявся від відповідного показника в групі порівняння. На противагу вище зазначеному, у другій групі % жиру вірогідно не змінився після лікування ($p>0,05$).

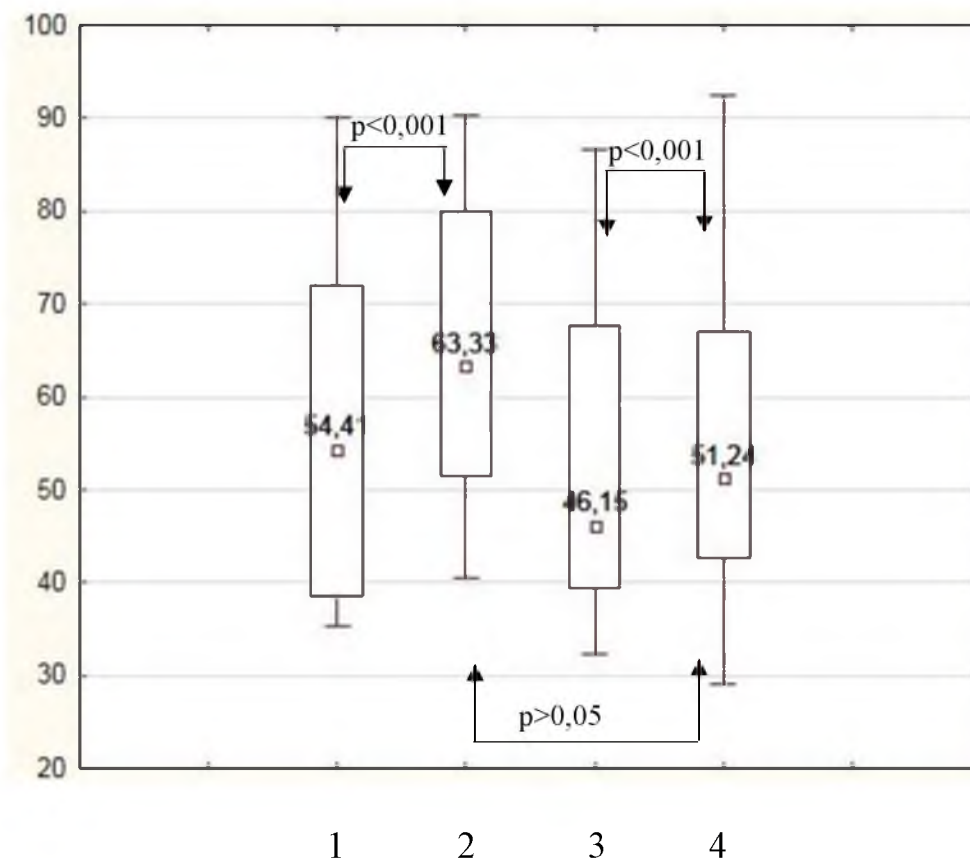


Рисунок 5.9 Показники ОФВ₁ % до та після лікування

Примітки:

1. Всі дані наведені у вигляді \square - Медіана, \square - 25%-75%
2. 1 – I група до лікування
2 – I група після лікування
3 – II група до лікування
4 - II група після лікування

Особливу увагу приділяли вмісту м'язової маси, зважаючи на деякі дослідження, які свідчили про негативний вплив статинів на стан м'язів та саркопенії як несприятливого фактору погіршення перебігу ХОЗЛ. При порівнянні кількості м'язової маси до та після лікування, даний показник вірогідно не змінився в обидвох групах, проте в основній була помітна тенденція до зростання, яка не досягла статистичної достовірності ($p>0,05$).

На відміну від попереднього показника, рівень вісцерального жиру вірогідно знизився на 17,6% ($p<0,001$) в основній групі після лікування, а у другій групі залишився без змін і статистично достовірно не відрізнявся від такого в першій групі ($p>0,05$).

Відносний вміст води до лікування в основній та групі порівняння вірогідно не відрізнялися та після лікування не спостерігалось статистично значущої різниці ($p>0,05$).

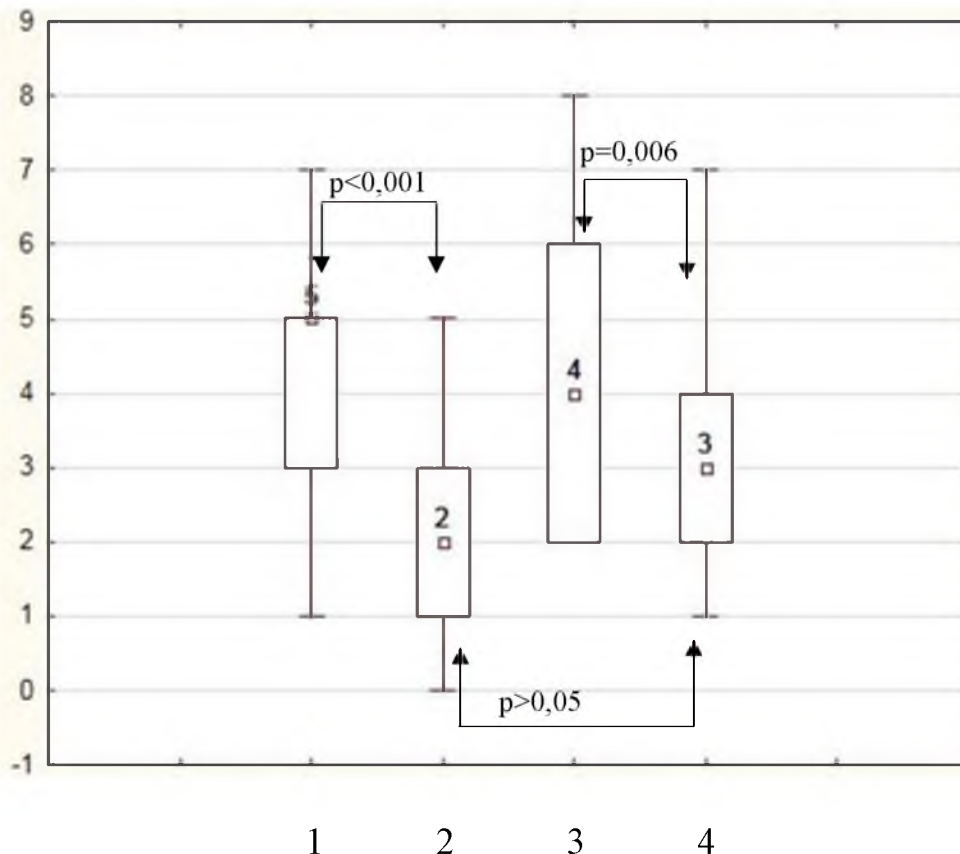


Рисунок 5.10 - Динаміка індексу BODE до та після лікування

Примітки:

1. Всі дані наведені у вигляді \square - Медіана, \square - 25%-75%
2. 1 – I група до лікування
2 – I група після лікування
3 – II група до лікування
4 - II група після лікування

Таблиця 5.1 – Динаміка показників біоімпедансометрії на фоні лікування в основній та групі порівняння

Показник	Основна група (n=18)		Група порівняння (n=15)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ІМТ	35,0[30,9;37,9]	33,5[29,1;36,6] *	31,1[28,4;39,0]	30,9[28,0;38,9]
% жиру	38,2 [27,9;44,8]	32,0 [28,4;37,6] *	32,2 [26,0;37,5]	31,9 [26,0;38,0]
М'язова маса, кг	55,0 [44,5;69,9]	56,25 [47,9;70,5]	55,2 [49,8;69,4]	55,2 [49,4;69,5]
Рівень вісцерального жиру	17 [14;20]	14 [12;17] *	13 [11;17]	13 [11;17]
% води	45,65 [39,57;53,90]	47,45 [39,25;53,20]	50,30 [45,50;55,50]	50,30 [45,90;55,90]

Примітки:

1. Всі дані наведені у вигляді Me [Q1;Q3], де Me – медіана, а [Q1;Q3] – інтерквартильний розмах;
2. * вірогідність відмінностей між групами до та після лікування
3. # вірогідність відмінностей між основною та групою порівняння після лікування

Рівень ЗХ на фоні базового лікування з додаванням розувастатину та легеневої реабілітації статистично достовірно знизився в основній групі на 8,19% ($p < 0,001$), порівняно з початковим рівнем, і вірогідно відрізнявся від такого показника в другій групі після лікування на 6,6% ($p = 0,04$), медіана якого достовірно не мала різниці з відповідним показником до лікування.

Медіани рівнів ТГ до та після лікування в першій групі становили 2,24 [1,97;3,5] та 1,565 [1,2;2,5] відповідно, різниця між якими була статистично достовірною на 30,1% ($p < 0,001$). На противагу цьому, у групі порівняння пацієнтів АХП+ЦД2 рівні ТГ вірогідно не відрізнялися до та після лікування. Тенденція до нижчих рівнів в основній групі не досягла статистичної значущості.

У пацієнтів другої групи рівень ЛПВЩ залишився незмінним ($p > 0,05$). В першій групі пацієнтів після лікування була помітною тенденція до підвищення даного показника, а також порівняно з медіаною рівнів ЛПВЩ в другій групі через місяць лікування, проте вона не досягла статистичної достовірності ($p > 0,05$).

Рівень ЛПНЩ у групі порівняння після лікування достовірно не відрізнявся від такого до лікування, проте у першій групі даний показник вірогідно знизився на 22,8%, порівняно з початковим ($p = 0,005$) та був нижче, ніж відповідний показник у 2 групі на 18,75% ($p = 0,03$).

Рівень ЛПДНЩ виявився на 30,0% вірогідно нижче на фоні лікування в основній групі ($p < 0,001$). У другій групі достовірної різниці між даними показниками до та після лікування не виявлено, а також тенденція до вищих рівнів порівняно з відповідним показником в 1 групі не досяг значущості.

У процесі лікування пацієнтів з АХП+ЦД2 із застосуванням розувастатину та легеневої реабілітації додатково до потрійної базисної терапії КА вірогідно знизився на 33,3% ($p < 0,001$), та зберігалась тенденція до нижчих рівнів даного коефіцієнта, порівняно з групою порівняння, в якій цей показник вірогідно не відрізнявся до та після лікування.

Ще одним індексом за яким можна проаналізувати зміни в метаболічному статусі пацієнтів з АХП та ЦД2 на фоні лікування є ТГІ. Даний розрахунковий показник в першій групі достовірно знизився на 5,18% з 9,64[9,30;10,09] до 9,14 [8,76;9,61] ($p < 0,001$). У 2 групі ТГІ вірогідно не відрізнявся до та після лікування і залишався вищим від такого у основній групі після лікування ($p > 0,05$).

Таблиця 5.2 - Динаміка показників ліпідного профілю у пацієнтів основної та групи порівняння до та після лікування

Показник	Основна група (n=18)		Група порівняння (n=15)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ЗХ, ммоль/л	6,1[5,7;6,9]	5,6[5,0;6,0] */#	6,0[5,6;6,7]	6,0[5,6;6,6]
Тригліцери-ди, ммоль/л	2,24 [1,97;3,5]	1,565 [1,2;2,5] *	2,1 [1,55;2,39]	1,9 [1,56;2,39]
ЛПВЩ, ммоль/л	1,06 [1,0;1,28]	1,295 [1,1;1,43]	0,95 [0,8;1,2]	1,02 [0,9;1,32]
ЛПНЩ, ммоль/л	3,54[3,1;3,6]	2,73[2,47;2,85] */#	3,40[2,88;3,5]	3,36[3,2;3,45]
ЛПДНЩ, ммоль/л	1,00[0,88;1,57]	0,70[0,54;1,12] *	0,94[0,69;1,07]	0,85[0,70;1,07]
Коефіцієнт атерогенності	5,12[3,9;5,7]	3,41[2,55;4,0] *	5,19[3,47;6,22]	4,95[3,54;6,66]
ТГІ	9,64[9,30;10,09]	9,14 [8,76;9,61] *	9,40 [9,27;9,73]	9,29 [9,11;9,82]

Примітки:

1. Всі дані наведені у вигляді Me [Q1;Q3], де Me – медіана, а [Q1;Q3] – інтерквартильний розмах;
2. * вірогідність відмінностей між групами до та після лікування
3. # вірогідність відмінностей між основною групою та групою порівняння після лікування

При аналізі показників вуглеводного обміну (табл. 5.3) було встановлено, що медіани глюкози натще до та після лікування в першій групі склали 7,95[6,5;9,0] та 6,85[6,3;8,4]. Зафіксовано вірогідне зниження глюкози натще після лікування в основній групі на 13,8% (p=0,001). На відміну від цього, у другій групі даний показник вірогідно не відрізнявся до та після лікування та з рівнем глікемії натще у пацієнтів основної групи.

Таблиця 5.3 - Динаміка показників вуглеводного обміну на фоні лікування в основній та групі порівняння

Показник	Основна група (n=18)		Група порівняння (n=15)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Глюкоза натще, ммоль/л	7,95[6,5;9,0]	6,85[6,3;8,4] *	7,0[6,5;8,9]	6,8[6,5;11,0]
Глюкоза через 2 години, ммоль/л	11,3[10,0;13,0]	10,6[9,0;11,1] *	11,1[9,1;12,0]	10,5[9,3;14,1]
HbA1c, %	7,95[6,80;8,71]	7,65[6,9;8,6]	6,95[6,41;10,0]	6,8 [6,41;10,0]

Примітки:

1. Всі дані наведені у вигляді Me [Q1;Q3], де Me – медіана, а [Q1;Q3] – інтерквартильний розмах;
2. * вірогідність відмінностей між групами до та після лікування

3. # вірогідність відмінностей між основною та групою порівняння після лікування

Рівень глюкози через 2 години згідно з ПГТТ у пацієнтів після лікування дещо знизився в основній групі, а саме на 6,2% ($p=0,002$). В групі порівняння даний показник вірогідно не змінився після лікування та достовірно не відрізнявся в порівнянні з таким в першій групі ($p>0,05$).

Варто зазначити, що HbA1c% в першій групі мав тенденцію до нижчого рівня на фоні лікування, проте вона не досягла статистичної значущості. Даний показник у пацієнтів другої групи до та після лікування вірогідно не відрізнявся. Після лікування в основній групі та групі порівняння HbA1c,% різниця медіан не була достовірною ($p>0,05$).

Варто зазначити, що в результаті лікування рівень 8-ізопростану у пацієнтів основної групи з АХП та ЦД2 вірогідно знизився вдвічі ($p=0,04$), проте в другій групі достовірно не відрізнявся до та після лікування. Рівень даного показника у сироватці крові після лікування був вірогідно нижчим в основній групі на 45,8%, порівняно з таким у другій групі.

У пацієнтів основної групи з АХП та ЦД2 на фоні лікування потрійною базисною терапією з додаванням розувастатину та легеневої реабілітації статистично достовірно знизився рівень молекули sCD14 в сироватці крові на 59,5% ($p<0,05$), що на 38,7% нижче відповідного показника в групі порівняння, зниження якого після лікування не досягло вірогідності.

Вірогідне зниження рівня СРБ зафіксовано в пацієнтів обидвох груп на 55,4% та 34,4% відповідно ($p=0,007$ та $p=0,043$) із статистично достовірною різницею між групами після лікування в півтори рази ($p<0,05$).

Згідно з отриманими результатами, сумарна кількість метаболітів NO (NO_2+NO_3) в основній групі до лікування становила 13,0[9,7;15,5], а після запропонованого лікування вірогідно зросла на 53,0% ($p<0,05$) до 19,9[13,9;21,6], що стало на 37,2% ($p=0,01$) вище відповідного показника в

другій групі після лікування. В групі порівняння була тільки тенденція до вищого рівня після лікування.

Таблиця 5.4 - Динаміка 8-ізопростану, СРБ, фібриногену та sCD14 на фоні лікування в основній та групі порівняння

Показник	Основна група (n=18)		Група порівняння (n=15)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
8-ізопростан нг/мл	338[253;371]	156[123;240] */#	338[285;414]	288[253;330]
СРБ, мг/л	6,1[2,77;9,36]	2,72[1,29;3,08] */#	6,1[2,93;10,68]	4,0[3,64;6,0] *
sCD14 нг/мл	2,62[1,84;5,12]	1,06[0,95;1,25] */#	2,54[2,02;2,87]	1,73[1,36;2,34]

Примітки:

1. Всі дані наведені у вигляді Me [Q1;Q3], де Me – медіана, а [Q1;Q3] – інтерквартильний розмах;
2. * вірогідність відмінностей між групами до та після лікування
3. # вірогідність відмінностей між основною та групою порівняння після лікування

Рівень ET-1 вірогідно знизився в першій групі на 34,1% (p=0,01) на фоні лікування, проте в групі порівняння достовірної різниці між показниками до та після лікування не виявлено. Медіана ET-1 в основній групі була вірогідно нижчою на 31,7% (p=0,04), порівняно з такою в другій групі.

Таблиця 5.5 - Показники ендотеліальної функції на фоні лікування в основній та групі порівняння

Показник	Основна група (n=18)		Група порівняння (n=15)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Сумарні метаболіти NO, мкмоль/л (NO ₂ +NO ₃)	13,0[9,7;15,5]	19,9[13,9;21,6] */#	11,4[7,7;16,2]	14,5[9,5;17,2]
ЕТ-1, пмоль/л	0,258 [0,185;0,323]	0,170 [0,120;0,249] */#	0,275 [0,208;0,327]	0,249 [0,249;0,30]

Примітки:

1. Всі дані наведені у вигляді Me [Q1;Q3], де Me – медіана, а [Q1;Q3] – інтерквартильний розмах;
2. * вірогідність відмінностей між групами до та після лікування
3. # вірогідність відмінностей між основною групою та групою порівняння після лікування

Резюме

У пацієнтів основної групи з АХП та ЦД2, в якій до потрійної базисної терапії було додано розувастатин удозі 10 мг 1 раз на добу тривалістю один місяць та комплекс легеневої реабілітації через місяць після лікування, порівняно з другою групою, було виявлено вірогідне зменшення вираженості задишки (по шкалі mMRC), покращення контролю симптомів астми і ХОЗЛ та підвищення якості життя (за даними опитувальників ACQ та CAT, специфічного респіраторного опитувальника Госпіталю Святого Георгія), покращення витривалості до субмаксимального навантаження (проходили

довшу відстань за 6 хвилин). Важливо, що за час лікування вірогідно знизився індекс BODE.

Зафіксовано також вірогідне підвищення показників OФВ_1 в першій та другій групі без вірогідної різниці між медіанами. Щодо показників біоімпедансометрії, то встановлено зниження % жиру тіла та рівня вісцерального жиру поряд з тенденцією до підвищення кількості м'язової маси.

Більше того, відмічено покращення ліпідного профілю пацієнтів основної групи (зменшення ЗХ, ТГ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, КА, ТГІ та підвищення ЛПВЩ) без погіршення вуглеводного обміну (зниження глюкози натще та через 2 години, тенденція до нижчого $\text{HbA1c}\%$).

Додатково було зафіксовано вірогідне зниження рівня оксидативного стресу (за показником 8-ізопростан) та системного запалення (СРБ, sCD14) з покращенням ендотеліальної функції (підвищення сумарних метаболітів NO, зниження ET-1).

Матеріали розділу висвітлено у працях: [207,216].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

ХОЗЛ та БА є найпоширенішими хронічними респіраторними захворюваннями, розповсюдженість яких на 2019 рік сягала 212,3 млн та 262,4 млн випадків відповідно [40]. Більше того, саме ХОЗЛ був основною причиною смерті серед хронічних респіраторних захворювань, зумовивши 3,3 млн смертей серед усіх 4 млн з цієї групи [40,217]. Значний тягар цих захворювань, не зважаючи на зниження стандартизованих за віком показників поширеності з 1990 року [217], та серйозні економічні збитки країнам [218], які вони завдають, не викликають сумніву в необхідності подальших досліджень з метою покращення менеджменту даної когорти пацієнтів [217]. Залучення методів персоніфікованої медицини для діагностики та диференційованого лікування у цьому випадку може бути корисним, адже БА та ХОЗЛ є гетерогенними захворюваннями [88,219], що можуть співіснувати, і такі пацієнти (більше 25% у групах ХОЗЛ та БА [9]), згідно із спільним проектом GINA та GOLD 2017, підлягають під класифікацію в іншу велику гетерогенну групу – АХП [2, 220].

Попри те, що пацієнти з поєднанням АХП часто взагалі виключались з досліджень та відсутність чітких діагностичних критеріїв [7], все ж існують обмежена кількість даних стосовно поширеності в різних регіонах світу в широких межах, які важко порівняти і варіюють в межах від 20% до 30% пацієнтів із ХОЗЛ чи БА [9,221].

Одним із наслідків цього є контраверсійні дані стосовно виживаності даної когорти пацієнтів, порівняно з тільки ХОЗЛ та БА [8, 20, 222]. Варто відмітити, що наявні коморбідності при даному поєднанні зустрічаються часто, особливо метаболічні порушення, зокрема цукровий діабет майже у третини пацієнтів [21] та мають негативний вплив на виживаність пацієнтів з АХП [19]. Саме тому, одним із завдань нашого дослідження було вивчити особливості перебігу АХП та ЦД2, покращити діагностику та менеджмент даної когорти пацієнтів. Для цього було обстежено 128 пацієнтів, з яких сформовано наступні

групи: I група включала пацієнтів із ХОЗЛ (n=25), II група – пацієнтів із БА (n=23), III група – пацієнтів із АХП (n=25), IV група включала пацієнтів із АХП та ЦД2 (n=33), V група – пацієнтів із ЦД2. У групу контролю було включено 25 практично здорових осіб.

Як відомо, у пацієнтів з ХОЗЛ частіші загострення призводять до швидшого щорічного зниження показників ФЗД [223,224], прискореного старіння легень [82], суттєвого погіршення перебігу захворювання із скороченням часу між загостреннями та ремісіями, прогресуванню ускладнень та розвитку інвалідностей, підвищення ризику смерті як від саме респіраторних причин, так і коморбідних серцево-судинних [225]. Згідно з результатами нашого дослідження відносна більшість пацієнтів з АХП та АХП+ЦД2 частіше мали 2 та більше загострень за минулий рік, порівняно з пацієнтами з ХОЗЛ, БА та АХП, що узгоджується з попередніми повідомленнями науковців [7,8,67, 220]. Більше того індекс BODE, який свідчить про прогноз захворювання, у пацієнтів з АХП та ЦД2 був достовірно вищим, ніж при ХОЗЛ, БА та АХП, медіана якого сягнула 4 [3;5]. Цікавими є отримані дані, що за умови молодшого віку досліджуваних пацієнтів з АХП та БА, даний показник вірогідно не відрізнявся у групі АХП з ХОЗЛ, але спостерігалась тенденція до вищих рівнів, порівняно з групою БА. Це підкреслює важливість ранньої діагностики АХП, виділення їх серед когорти ХОЗЛ та БА для призначення більш адекватного лікування, адже за свідченнями авторів у пацієнтів з АХП була кращою виживаність, ніж у ХОЗЛ, саме при умові належного лікування [222]. Bai JW, Mao B et al. також зазначають про частіші загострення, проте нижчу смертність у пацієнтів з АХП, порівняно з ХОЗЛ [226].

У глобальному 3-річному проспективному обсерваційному дослідженні, у якому було залучено 11 243 пацієнтів (майже половина з первинної медичної допомоги, що є перевагою даного дослідження), з яких 5940 (52,8%) мали БА, 1396 (12,4%) мали АХП, а 3907 (34,8%) ХОЗЛ. У реальній клінічній практиці автори дійшли висновку, що сучасні класифікації погано розрізняють клінічні фенотипи, які можуть мати різні ризики та відповіді на лікування. Попри

значну неоднорідність і збіги у групах ХОЗЛ, АХП та БА, все ж таки більш виражені симптоми, гірша якість життя, важчі та частіші загострення були в групі АХП. Більше того, автори також зафіксували у 64% випадків ХОЗЛ, 62% АХП та 23% БА зниження $ОФВ_1/ФЖЄЛ$ нижче норми [219].

Більшість досліджень вказують на виражену симптоматику при АХП, порівняно з ХОЗЛ та БА [46,219,227-230], що безумовно впливає на якість життя, у тому числі при наявному супутньому ЦД2. Подібні результати отримані і у нашому дослідженні, адже у групі АХП+ЦД2 пацієнти, зокрема, частіше скаржилися на кашель з виділенням мокротиння та задишку, яка за шкалою mMRC сягала до 3 [2;3] і була вірогідно вищою при порівнянні з групами ХОЗЛ, БА та АХП. Гірший контроль симптомів ХОЗЛ в групі АХП+ЦД2 підтверджувався вищими балами опитувальника САТ, а вищі оцінки згідно з опитувальником АСQ свідчили про гірший контроль симптомів БА.

Загальна слабкість, в тому числі порушення сну також частіше зустрічалися при АХП та АХП+ЦД2, причиною чого може бути утруднене дихання протягом тривалого часу через виражену бронхообструкцію [76]. Цікаво, що як і у попередньому дослідженні [227], у нашому виявлено вищу відносну кількість пацієнтів з хрипами у групах АХП, порівняно з ХОЗЛ та БА.

Хронічний та прогресуючий характер вищевказаних респіраторних захворювань, окрім фізичного обмеження, призводить до порушення психологічного та соціального компоненту здоров'я [76], що суттєво погіршує якість життя. У нашому дослідженні за опитувальником SF-36 було виявлено, що у всіх групах пацієнтів з бронхообструкцією «загальний стан здоров'я» був нижче, ніж у групі ЦД2, наприклад при АХП+ЦД2 на 40,1%. «Фізичний компонент здоров'я» був у всіх групах нижче 50, як і «психічний компонент здоров'я» без достовірної різниці між групами. У пацієнтів з АХП та ЦД2 зафіксовано вірогідно нижчі показники за шкалою «фізичне функціонування», «життєва активність» і «фізичний компонент здоров'я», ніж при БА та тенденції до нижчих показників у групі АХП за шкалами «фізичне

функціонування», «рольове функціонування, обумовлене фізичним станом», «загальний стан здоров'я», порівняно з групою БА.

За результатами опитувальника Госпітала Святого Георгія пацієнти у групі АХП+ЦД2 отримували вірогідно вищі бали по шкалі «симптоми» та «вплив», порівняно з усіма іншими групами, а по шкалі «активність», тільки з групою БА, в якій були вірогідно нижчі показники, ніж при АХП. «Загальна оцінка» була вірогідно вищою у групі поєднання АХП та ЦД2, ніж при ХОЗЛ та БА з тенденцією до вищих рівнів, порівняно з АХП, що узгоджується з опублікованими Varrecheguren M et al. частини результатів проспективного багатосайтового дослідження Canadian Cohort Obstructive Lung Disease (CanCOLD), де застосувавши сім різних визначень АХП «загальна оцінка» опитувальника Госпітала Святого Георгія залишалась статистично достовірно вищою, ніж у пацієнтів з ХОЗЛ [46], а також даними іспанського дослідження 2023 року, де менший відсоток пацієнтів із АХП, порівняно із БА чи ХОЗЛ не мали жодних труднощів у повсякденній діяльності, що безумовно впливає на якість життя [75].

В опублікованому в 2022 році систематичному огляді та мета-аналізі, яке включило 48 досліджень, автори дійшли висновку, що пацієнти з АХП мали вірогідно нижчі рівні постбронходилатаційного ОФВ₁ % від належного, ніж при БА, проте вищі рівні, ніж при ХОЗЛ [231]. При цьому, Izbicki G, Teo V, Liang J et al. раніше повідомляли про вірогідність відмінностей в показниках ОФВ₁ та ФЖЄЛ при ХОЗЛ та АХП тільки до бронхолітичної проби [232].

Подібним чином, у нашому дослідженні пацієнти з АХП мали вірогідно нижчі показники ОФВ₁ до та після застосування бронхолітика на 30,15% і 24,3% відповідно, порівняно з групою БА, проте достовірно не відрізнялись від таких у групі ХОЗЛ. Можливо, різниця в даних показниках не досягла статистичної достовірності через дещо молодший вік пацієнтів з АХП, а також те, що майже половина з них застосовували комбінацію ІКС та β_2 -адренергічного агоніста тривалої дії.

У групі пацієнтів з поєднаним АХП та ЦД2 виявлено статистично вірогідно нижчі показники $ОФВ_1$ до бронходилатації, ніж при БА, проте тенденції не досягли статистичної значущості, порівняно з ХОЗЛ та АХП. Вже після застосування β_2 -адренергічного агоніста короткої дії даний показник також достовірно відрізнявся між групами АХП та АХП+ЦД2.

Зважаючи на нещодавні повідомлення An TJ, Rhee SK, Park YB et al. щодо ймовірного більшого значення ФЖЄЛ у клінічних наслідках при АХП, ніж $ОФВ_1$ [233], ми порівняли і даний показник між групами досліджуваних пацієнтів і отримали наступні результати: між групами ХОЗЛ, БА та АХП вірогідної різниці не виявлено, проте у групі АХП+ЦД2 було зафіксовано достовірно нижчі рівні ФЖЄЛ, ніж при БА до та після бронходилатації, проте в порівнянні з АХП – тільки після застосування бронхолітика, а порівняно з групою ХОЗЛ тенденція не досягла статистичної значущості ні до ні після бронходилатації. Ймовірною одною з причин отриманих результатів можуть бути більш виражені процеси ремоделювання у бронхах пацієнтів з АХП [234,235], а за наявності ЦД2 – мікросудинні ускладнення та глікозилювання білків (зокрема колагену та еластину легеневої паренхіми) внаслідок підвищеної кількості кінцевих продуктів глікації (AGE) через посилення окисного стресу, запалення, старіння клітин і зміненого вуглеводного обміну, які є лігандами рецепторів RAGE [236]. Цікаво, що три із чотирьох кластерів ХОЗЛ у Vanfleteren LE GW et al. асоціювались із збагаченням компонентів RAGE-шляху [237]. Ймовірно саме попередження виникнення загострень або принаймні зменшення їх частоти зможе зменшити темпи прогресування фібротичних змін і зниження ФЖЄЛ, що таким чином покращить перебіг та прогноз захворювання, адже ретроспективно навіть після одного помірною або важкого загострення середньорічне зниження ФЗД після застосування бронхолітика достовірно зросло порівняно зі швидкістю зниження до зафіксованого загострення ($ОФВ_1$ 76,5 проти 39,1 мл/рік, $p = 0,003$; ФЖЄЛ 106,5 проти 34,7 мл/рік, $p = 0,011$) [238].

На нашу думку, більш цінною знахідкою є вірогідно нижчі показники повільної ЖЄЛ при АХП+ЦД2 на 19,2%, 28,6%, 16,6% порівняно з ХОЗЛ, БА та АХП, адже Rashmi R. Dash et al. раніше стверджували, що саме повільна ЖЄЛ та співвідношення $ОФВ_1$ /повільна ЖЄЛ можуть бути ранніми діагностичними критеріями погіршення легеневої функції у пацієнтів з ЦД при нормальних значеннях $ОФВ_1$ /ФЖЄЛ [94]. Більше того, у нашому дослідженні показник ЖЄЛ після проведення бронходилатації вірогідно не відрізнявся між групами пацієнтів.

Одним із пунктів в різних діагностичних критеріях АХП є постбронходилатаційне співвідношення $ОФВ_1$ /ФЖЄЛ < 0,7, що вказує на стійку обструкцію [7]. Проте при цукровому діабеті більш характерними є розвиток рестриктивних патернів [94]. Можливо саме тому, ми у нашому дослідженні не побачили статистично значущої різниці показника $ОФВ_1$ /ФЖЄЛ у групі АХП+ЦД2, порівняно з ХОЗЛ та АХП до та після застосування бронхолітика. Однак, такий вірогідно відрізнявся між групою АХП та БА до та після бронходилатації.

Комплексно оцінити стан ФЗД дозволяють і додаткові параметри, такі як МОШ75, МОШ50, МОШ25, СОШ25-75 та ПОШ видиху, які були вірогідно нижчими у групах АХП та АХП+ЦД2, порівняно з БА, проте достовірно не відрізнялись між собою. Ремоделювання дрібних дихальних шляхів є однією із ознак ХОЗЛ, молекулярною основою якого є процес епітально-мезенхімального переходу, причиною якого може бути хронічний вплив сигаретного диму та підвищеного рівня глікемії [234,235,239].

Anzueto A, Miravittles M, пояснюючи патофізіологію задишки при ХОЗЛ фіксують її слабкий зв'язок з $ОФВ_1$, тобто пацієнти з однаковим рівнем $ОФВ_1$ можуть мати різне суб'єктивне сприйняття симптомів та якості життя, а також різну здатність до субмаксимального навантаження [240]. Однак, ще у 2011 році у когортному проспективному дослідженні Waschki B, Kirsten A, Holz O, et al. зазначають, що саме фізична активність є одним із ключових моментів, що впливає на виживаність пацієнтів з бронхообструктивним захворюванням [241],

а додавання визначеного рівня фізичної активності до розрахованого індексу BODE значно покращило його прогностичну цінність [242]. Це на нашу думку, підкреслює важливість застосування у даної когорти пацієнтів нефармакологічних методів лікування, поряд з оптимізацією базисної терапії бронхолітиками. Додатковим доказом важливості фізичної активності є зауваження Burini RC, що при хронічних захворюваннях відсутність фізичної активності асоціювалась з вищим ступенем системного запалення [243].

Хоча Sánchez Castillo, S.; Smith et al. наголошують на більш суттєвому обмеженні в повсякденній діяльності пацієнтів з АХП, порівняно з ХОЗЛ та БА [75], Said A et al. [40] та Jeong Uk Lim [7] не помітили статистично значущої різниці у відстані пройденій за 6 хвилин. У нашому дослідженні пацієнти з поєднанням АХП та ЦД2 проходили вірогідно коротшу дистанцію, ніж у групі ХОЗЛ, БА та АХП, що свідчить про гіршу здатність до субмаксимального навантаження.

З огляду на те, що пацієнти з АХП та ЦД2 мали вищі рівні задишки, ступінь бронхообструкції, ІМТ та нижчу толерантність до фізичного навантаження, то в результаті визначений у цій групі індекс BODE виявився вірогідно вищим, порівняно з групами ХОЗЛ, БА та АХП, сягнувши позначки 4 [3;5]. Дані теж не суперечать попереднім дослідженням, де супутні захворювання при АХП суттєво погіршували прогноз, і науковці закликали залучити до лікування таких пацієнтів мультидисциплінарну команду лікарів [19,21].

Одним із факторів ризику АХП Hossein Esmailzadeh et al. вважають ІМТ більше 27 [244], проте в іншому дослідженні ІМТ більше 25 асоціювався з кращим прогнозом у пацієнтів з ХОЗЛ [20], що може бути проявом «парадоксу ожиріння». В нашому дослідженні у групі пацієнтів з АХП, ХОЗЛ та БА не було вірогідної різниці між медіанами ІМТ, проте даний показник достовірно був вище у пацієнтів групи АХП+ЦД2, порівняно з ХОЗЛ та АХП. Помітною була тенденція до вищого рівня % жиру при поєднанні АХП та ЦД2, ніж у решти груп, проте воно не супроводжувалось аналогічним зростанням м'язової

маси, і дані показники вірогідно не відрізнялись між групами. Цікавим виявився прямопропорційний слабкий зв'язок між ІМТ та ОФВ₁/ФЖЄЛ до проведення бронходилатації та зворотній зв'язок між ІМТ та повільною ЖЄЛ.

Benz E et al. у своєму дослідженні на популяційному рівні аргументував наявність порочного кола, суть якого полягає в тому, що пацієнти ХОЗЛ, які частіше мають загострення і частіше використовують оральні кортикостероїди (ОКС) сприяють таким чином прогресуванню саркопенії, що в свою чергу знижує рівень фізичної активності, погіршує симптоми і підвищує частоту загострень та врешті погіршує прогноз. Важливим нюансом є те, що з дослідження виключались усі пацієнти із АХП [102].

Біоімпедансометрія дозволила глибше оцінити порушення складу тіла та їх можливий внесок в порушення ФЗД, адже у пацієнтів із бронхообструкцією, включених в наше дослідження, був помітним негативний зв'язок між % жиру та ФЖЄЛ до проведення бронходилатації, % жиру та повільною ЖЄЛ, однак не було такої асоціації з ОФВ₁. Встановлено було також зворотню кореляцію між рівнем вісцерального жиру із ОФВ₁ та ФЖЄЛ до та після застосування бронхолітика та повільною ЖЄЛ.

Отримані вищезазначені результати доповнюють дані в раніше опублікованого дослідження Francisco Miguel Martinez-Arnau et al. [245], в якому доводиться зв'язок між параметрами ФЗД та показниками біоімпедансометрії, а також вмісту тригліцеридів.

Цікавими виявились отримані результати у експериментальному дослідженні на щурах 2023 року, які свідчать про те, що дисліпідемія є лише компенсаторним механізмом у легенях при ЛПС-індукованому запаленні та цукровому діабеті 2 типу через посилені енергетичні витрати та порушення вуглеводного обміну, з розвитком посиленого запалення, на тлі ліпідної інфільтрації, ендотеліальної дисфункції, мітохондріальної дисфункції та компенсаторного збільшення синтезу білка [246]. В той же час при інсулінорезистентності спричиненої внаслідок застосування високожирової дієти, патологічні вияви були менш виразні, а мітохондріальна дисфункція була

відсутньою, що вказує на підтримання енергетичного метаболізму в цих умовах і лише часткову роль інсулінорезистентності в несприятливому перебігу коморбідної патології [246]. З цього випливає, що корегування ліпідного спектру не можна ставити за першочергову ціль без аналогічного впливу на вуглеводний обмін.

Нові дослідження тісно пов'язують системну інсулінорезистентність із ендотеліальною дисфункцією, проте клітинні та молекулярні механізми до кінця не є вивченими. Зокрема, Islam MT et al. підтверджують важливість ендотеліальної передачі сигналів Arf6 для підтримки чутливості до інсуліну, а знижена експресія його призводить до системної резистентності до інсуліну через погіршення опосередкованої інсуліном вазодилатації у білій жировій тканині та артеріях скелетних м'язів [247]. Окрім цього, беручи до уваги також гіпоксію, мікроциркуляторні порушення, зміни вуглеводного обміну, оксидативний стрес та хронічне низькорівневе запалення, які є спільними ланками патогенезу при хронічних респіраторних захворюваннях та цукровому діабеті 2 типу, вираженими в різній мірі [129,248-250], вплив на ці механізми може мати терапевтичне значення і для пацієнтів з поєднаним перебігом АХП та ЦД2.

Відомо, що гіперглікемія, інсулінорезистентність, хронічне запалення низького ступеня та ожиріння опосередковують шкідливий вплив діабету на легеневу функцію [251], що було продемонстровано в дослідженні, яке тривало 12 років, виявили статистично значиме підвищення ризику діабету на 2,5% на кожне зниження ОФВ₁ на 1%. Більше того, на кожен літр підвищення ОФВ₁ - отримували зменшення ризику на 53% [93].

Найбільш виражені порушення вуглеводного обміну спостерігались у групі АХП+ЦД2 (вищі рівні глюкози натще та через 2 години, HbA1c%), порівняно з групами ХОЗЛ, БА та АХП. Більше того, у пацієнтів усіх досліджуваних груп спостерігались вірогідно вищі показники інсуліну, ніж у ПЗО, що супроводжувалось аналогічним достовірним підвищенням індексів інсулінорезистентності (НОМА-IR та QUICKI). В той же час, медіани інсуліну

при АХП та АХП+ЦД2 були вищими ($p > 0,05$), порівняно з відповідними показниками у групах ХОЗЛ та БА, без вірогідної різниці між ними, а тенденції у вищих НОМА-IR та QUICKI при АХП+ЦД2 не досягли статистичної значущості.

Зважаючи на попередні дослідження, в яких показаний взаємозв'язок ТГ із ФЗД [245], а також встановлені у нашому дослідженні асоціації ТГІ з НОМА-IR, QUICKI, дозволяють використовувати його як альтернативний маркер інсулінорезистентності з високою чутливістю (96,5%) і специфічністю (85,0%) [252,253,254,255], та можливо, як маркер погіршення показників спірометрії (ОФВ₁, ФЖЄЛ, ОФВ₁/ФЖЄЛ, повільна ЖЄЛ у пацієнтів із бронхообструкцією.

Ожиріння, метаболічний синдром та цукровий діабет 2 типу пов'язують із мітохондріальною дисфункцією – підвищеною продукцією активних форм кисню та окислювальним стресом, а також зниженою біоактивністю/сигналізацією оксиду азоту (NO), що порушує гомеостаз [151], що за умов коморбідності погіршує перебіг респіраторних захворювань та знижує ефективність лікування. Саме тому виділяють окремий підтип БА з ожирінням [256]. Системне запалення потенціює розвиток ендотеліальної дисфункції, і прогрес коморбідних патологічних станів [257, 258]. Знижена біоактивність оксиду азоту пов'язана зі старінням і нирковими, серцево-судинними та метаболічними розладами, які часто поєднуються з окислювальним стресом [259]. Вміст стабільних метаболітів NO – нітрит- та нітрат-іонів (сумарної кількості NO₂- та NO₃-) у всіх групах пацієнтів нашого дослідження був вірогідно знижений, порівняно з ПЗО, з одночасним підйомом вазоконстрикторних ET-1 та sVCAM-1. Отже, для пацієнтів з АХП+ЦД2 була характерною більш виражена ендотеліальна дисфункція (нижчі рівні сумарних стабільних метаболітів NO, вищі рівні ET-1 та sVCAM-1).

Joaquim Gea et al. опрацювавши найбільш релевантні, на їх думку, метаболомічні дослідження, стверджували, що ХОЗЛ здебільшого впливає на метаболізм білків і ліпідів, з незначною зміною у метаболізмі вуглеводів, а

також підкреслюють важливість подальшого вивчення фенотипів, ендотипів та метаболомічних профілів гетерогенного ХОЗЛ, зокрема АХП [129].

Отримані результати нашого дослідження додатково висвітлюють порушення в протеїназо-інгібіторній системі з вірогідним підвищенням протеолітичної активності плазми крові (лізис азоальбуміну, азоказеїну та азоколу) при поєднанні АХП та ЦД2, порівняно з групою здорових осіб. Також зафіксовано зниження фібринолітичної активності плазми крові (СФА та ФФА при підвищенні НФА) у пацієнтів з поєднаним перебігом АХП та ЦД2, порівняно з ПЗО без вірогідної різниці з ХОЗЛ, БА та АХП, адже гіпофібриноліз є характерним для діабету, дисліпідемій, ожиріння та вцілому ССЗ [260].

Більш виражені прояви системного запалення при поєднанні ХОЗЛ та БА були оцінені за вищим рівнем СРБ та ІЛ-6 ще в 2014 році [22]. Вже у нещодавньому популяційному дослідженні у когорті АХП рівень високоспецифічного СРБ 1–2,99 мг/л пов'язали з підвищеним ризиком передчасної смерті (HR 2,32, 95% ДІ 1,53–3,52) [227]. У нашому дослідженні пацієнти з ХОЗЛ, БА, АХП, ЦД2 та АХП+ЦД2 мали вірогідно вищі рівні СРБ, ніж у ПЗО, з найвищими показниками при поєднаній патології, де медіана сягала 6,1 [4,04;7,57], хоча тенденція міжгрупової різниці з ХОЗЛ не досягла статистичної достовірності, як і у Gava G. [62], а тільки з 3 та 5 групою. Рівні фібриногену також були вірогідно вище у групах пацієнтів з бронхообструкцією, порівняно з ПЗО та достовірно вищі рівні при поєднанні АХП+ЦД2 із групою АХП та БА.

У дослідженні 2023 року, до якого було залучено 48 305 учасників із середнім віком $47,27 \pm 0,18$ року та 49,44% чоловіків (з них 6403 учасники мали астму - 13,28%), найвищий квантиль НЛС (HR = 1,365 [1,378-2,262]), МЛС (HR = 1,717 [1,316-2,241]), ІСЗВ (HR = 1,796 [1,353-2,383]) і ІСІЗ (HR = 1,432 [1,141-1,797]) були пов'язані з підвищеним ризиком смертності від всіх причин [261].

Достовірно підвищені інтегральні гематологічні маркери (НЛС, ІСІЗ, ІСЗВ) у пацієнтів при поєднаному перебігу АХП та ЦД2, порівняно з групою

ЦД2 та ПЗО вказують на більш виражене системне запалення і дозволяють зробити висновок про ефективність їх застосування у клінічній практиці при діагностиці та контролю перебігу даної поєднаної патології. Ймовірно, через малу вибірку не вдалося отримати вірогідну міжгрупову різницю та віддиференціювати ХОЗЛ, БА та АХП, як у раніше опублікованих даних [24,262], проте помітною була тенденція до вищих рівнів цих співвідношень при АХП+ЦД2.

У пацієнтів з АХП та АХП+ЦД2 була помітною тенденція до вищих рівнів лейкоцитів (абсолютні значення), порівняно з ХОЗЛ та БА. Для пацієнтів з АХП були характерними вищі абсолютні значення еозинофілів у крові порівняно з ХОЗЛ (не суперечить раніше опублікованим дослідженням Gava G et al. [62]), проте як і в порівнянні з БА та АХП+ЦД2 тенденції не досягли статистичної значущості. В той же час, абсолютні значення нейтрофілів були вірогідно вищими у пацієнтів з ХОЗЛ, АХП та АХП+ЦД2, ЦД2, ніж у групі здорових осіб, при чому тенденція до найвищих рівнів фіксувалась у групі АХП+ЦД2. Рівень моноцитів вірогідно не відрізнявся між групами, що, можливо, спричинило відсутню міжгрупову різницю у показнику МЛС. Причиною вище зазначених результатів може бути вагомий внесок саме еозинофілів у патогенезі одного із кластерів АХП [44], проте вже при поєднаному перебігу АХП та ЦД2 тип запалення змінювався. Однак, є свідчення, що ці два типи запалення в дихальних шляхах не є взаємовиключними при Th2 і не-Th2 БА та можуть співіснувати [263, 264]. Хоча при патоморфологічному дослідженні Dey S et al. стверджували про більш вагомий внесок макрофагів у патогенез АХП [265]. Gava G et al. також повідомляли про зниження відносної кількості лімфоцитів у групі ХОЗЛ, порівняно з АХП [62], хоча в нашому дослідженні вірогідної різниці між показниками абсолютних значень лімфоцитів не знайдено.

В той час як кількість нейтрофілів та лімфоцитів окремо не є надійними показниками загострення та хронічного запалення при БА ні у крові, ні в рідині бронхоальвеолярного лаважу (БАЛ) [266], однак вищі рівні еозинофілів і

нейтрофілів у крові корелювали з прискореним зниженням $\text{ОФВ}_1\%$ (співвідношення шансів [OR], 1,10 на 100 еозинофілів/мкл; 95% довірчий інтервал [CI], 1,05-1,15; і OR, 1,10 на 1000 нейтрофілів/мкл; 95% ДІ 1,05-1,15 відповідно) [267]. Xiulong Wu et al., залучивши 19159 пацієнтів в багатоцентрове обсерваційне дослідження, підтвердили негативний зв'язок між всіма підтипами лейкоцитів та легеневою функцією (крім лімфоцитів) [268], а також виявлений негативний зв'язок між НЛС та $\text{ОФВ}_1\%$ у пацієнтів з АХП та ХОЗЛ [24,269]. Це дозволяє стверджувати про ефективність використання даного співвідношення при діагностиці та веденні поєднаної патології АХП+ЦД2, що було продемонстровано і у нашому дослідженні, де у даній групі пацієнтів був найвищий НЛС за найнижчих показників $\text{ОФВ}_1\%$.

Iva Klarčič et al. стверджують, що вірогідне зростання кількості нейтрофілів, моноцитів та базофілів у крові пацієнтів з ХОЗЛ лише частково пояснюється курінням, адже вони не виявили статистично значущої різниці даних показників із здоровими курцями і наголошують на вагомості оксидативного стресу у патофізіології даного захворювання [269], високі рівні якого пов'язували з екзогенними впливами (сигаретного диму, паління біомаси та забруднення повітря) та ендогенними змінами (активовані запальні клітини у легенях і знижений вміст антиоксидантів), одним із маркерів якого є 8-ізопростан [270]. Дана молекула будучи представником сімейства ейкозаноїдів неферментативного походження утворюється шляхом окислення фосфоліпідів вільними радикалами. Є повідомлення про підвищений їх рівень при ХОЗЛ, та ще вищі при наявній коморбідній патології [271]. Цікаво, що і рівень ейкозаноїдів при АХП у метаболомічному дослідженні був підвищеним, порівняно з ХОЗЛ, що ймовірно має вплив на частіші та важчі загострення [108]. Більше того, у пацієнтів із фібриляцією передсердь та тромбоеMBOLІчними подіями виявлялися вищі рівні 8-ізопростану на 48,6%, а також вищі рівні фібриногену [272]. Результати нашого дослідження підтверджують вищезазначені дані, адже вірогідно найвищі рівні оксидативного стресу за вмістом 8-ізопростану були у пацієнтів четвертої

групи, зокрема у 1,5 разів, ніж при ХОЗЛ та БА, у 2,3 рази, порівняно з ЦД2 та у 5 разів вище, ніж у групі здорових осіб.

У метаболомічному дослідженні серед 11 метаболітів, які значно відрізнялися при АХП від пацієнтів з ХОЗЛ та БА, був і холестерин [88]. Автори пояснюють змінену експресію комплексними змінами метаболізму ліпідів і стеролів. Хоча в Копенгагенському загальнопопуляційному дослідженні при обстеженні 107 301 дорослого дійшли висновку, що низький рівень холестерину ЛПНЩ асоціювався з підвищеним ризиком тяжкого загострення ХОЗЛ і смертності від ХОЗЛ, що може бути результатом посиленних енергетичних витрат з поступовим виснаженням [273], мета-аналіз вказує на вищі рівні ТГ у пацієнтів із ХОЗЛ, ніж у здорових осіб [274]. Декілька рандомізованих контрольованих досліджень стверджують про зниження частоти загострень ХОЗЛ, покращення витривалості до фізичних навантажень та функції легень при застосуванні статинів [27,275]. Li WJ et al. у своєму огляді констатують, що ліпідний обмін при астмі зазнає значних змін, а так як молекули ліпідів регулюють багато клітинних процесів, таких як диференціація Th2 клітин, міграція еозинофілів до легень і продукція В-клітинами IgE, це може впливати на алергічну астму [276].

При поєднаному перебігу АХП та ЦД2 виявлено більш виражені зміни ліпідного спектру крові, зокрема вірогідно вищі рівні ЗХ, порівняно з БА, ЦД2 та тенденцією до вищих рівнів, ніж у пацієнтів з ХОЗЛ та АХП. При АХП та ЦД2 медіани ТГ, сягнувши показника 2,2 [1,65;2,8], виявились вірогідно вищими, порівняно з відповідними показниками у пацієнтів з БА, АХП, ЦД2 та ПЗО. В той же час ЛПВЩ були вірогідно нижчими, ніж при АХП та БА, без вірогідної різниці з групою ХОЗЛ. При цьому рівень ЛПНЩ був майже на 50% вище, ніж у ПЗО, але достовірно не відрізнявся від таких між іншими групами з бронхообструктивними порушеннями, а ЛПДНЩ були вірогідно вищими при АХП+ЦД2, порівняно з БА, АХП, ЦД2 та ПЗО. КА та ТГІ були також найвищими у групі пацієнтів з поєднаним АХП та ЦД2 із статистично значущою різницею даних показників з ХОЗЛ, БА та АХП.

Вивчення молекулярних механізмів ХОЗЛ та БА дозволяє глибше вивчити ендотипи цих гетерогенних захворювань, що сприяє застосуванню персоналізованої терапії для покращення результатів лікування та прогнозу. Особливий інтерес останнім часом викликає багатофункціональний рецептор cluster of differentiation 14 (CD14) - людський антиген диференціювання моноцитів та його розчинна форма sCD14, роль якого при різних захворюваннях не є досить добре вивченою через двонаправленість дії і багатофакторну регуляцію [12-18,110-126]. Хоча є дослідження, які свідчать про підвищення рівня sCD14 при загостреннях ХОЗЛ [16] та його ймовірну захисну роль при БА [17], у нашому дослідженні розширено знання про дану молекулу при АХП. Рівень sCD14 був достовірно вищим у пацієнтів з ХОЗЛ, БА, АХП та АХП+ЦД2, порівняно з ЦД2 та ПЗО, які в свою чергу не відрізнялись. В той же час, при АХП та АХП+ЦД2 медіани показників були вищі, порівняно з ХОЗЛ, проте нижчі, ніж при БА без вірогідної різниці між групами. У пацієнтів з АХП та ЦД2, попри виражену гіперглікемію, як і у пацієнтів з ЦД2, була також і дисліпідемія на фоні оксидативного стресу, а їх синергетичний прозапальний ефект (внаслідок посилення експресії мРНК CD14 та індукування виділення sCD14), ймовірно, пояснює вірогідно вищі рівні sCD14, адже тільки гіперглікемія не асоціювалась із підвищеним sCD14 [110,111]. Sanjurjo, L. et al. вперше показали, що за гіперглікемічних та проатерогенних умов шлях PRAS40/Akt також бере участь у новому механізмі виділення макрофагами sCD14 [111]. Модифікуючими факторами можуть бути застосування метформіну та статинів (з відсутньою вірогідною різницею показників ліпідограми із ПЗО) більшістю пацієнтів у групі пацієнтів з ЦД2, адже Vaez H et al. зазначають, що метформін пом'якшує прояви ліпополісахарид-індукованого запалення легень через супресію сигналів Toll-подібного рецептора 4 [277]. Zingaropoli MA et al. вважають, що підйом sCD14 у пацієнтів із COVID-19 є ознакою активації моноцитарно-макрофагальної системи, а кореляція з D-димером вказує на можливий зв'язок між активацією моноцитів і

гіперкоагуляцією [114], що є потенційною мішенню для корекції і при поєднаному перебігу АХП та ЦД2.

Вважається, що TLR (Toll-like receptor) не є автономними в організації запальної відповіді на певний ліганд і потребують корецепторів, зокрема CD14, який, очевидно, є багатозадачним білком, а не тільки прозапальним медіатором, і приймає участь у нетранскрипційній та транскрипційній відповіді на ліпополісахариди і розпізнаванні неендотоксिनного ліпополісахариду. Зокрема, мультирецепторний комплекс CD14-TLR4-myeloid differentiation factor 2 (MD2) розпізнає мінімально окислені ЛПНЩ, звязуючись з яким відбувається перебудова цитоскелету, макропіноцитоз, продукція активних форм кисню та вивільнення цитокінів [278]. Більше того, посилена експресія CD14 не тільки сприяє створенню проатерогенного запального середовища в інтимі судини через молекули адгезії (підвищену кількість яких ми виявили зокрема і в нашому дослідженні у пацієнтів з поєднаним перебігом АХП+ЦД2 за рівнем sVCAM-1) і посилення реакції клітин на проатерогенні фактори, а й через безпосереднє модулювання запальних клітин і гладком'язових клітин [12].

Використовуючи кореляційний аналіз Спірмена, встановлені статистично значущі кореляції прямі між sCD14 та інсуліном та оберненопропорційні між sCD14 і ЛПВЩ розширюють розуміння внеску даної молекули у патогенез АХП та ЦД2, доповнюють отримані результати в попередніх дослідженнях [110,111] та підтверджують можливість практичного використання цього маркера у клініці. Подібно до висновків рандомізованого контрольованого дослідження Aune SK et al., де нижчі квартилі кардіо-пульмональної витривалості при ІХС та ЦД2 за VO_2 peak асоціювались із вищими рівнями sCD14 [126], у нашому дослідженні, пацієнти з АХП та ЦД2 також мали найнижчі показники здатності до субмаксимального навантаження за результатами 6-хвилинного тесту ходьби по прямій і проходили найкоротшу відстань.

Обмаль даних стосовно особливостей перебігу, діагностики, а тим більше оптимального менеджменту пацієнтів з поєднанням АХП та ЦД2 в умовах обмеженої кількості доказів позитивних результатів легеневої реабілітації при одному ХОЗЛ та дискутабельності щодо доцільності використання гіполіпідемічної терапії (саме статинів через їх плейотропні ефекти) при респіраторних захворюваннях обґрунтовує актуальність пошуку в цьому напрямку та подальші дослідження.

Важливість виділення пацієнтів з АХП із когорти ХОЗЛ полягає у тому, що за рекомендаціями спільного проекту GINA та GOLD 2017, початкове лікування цих пацієнтів має включати ІКС, як і при БА [2], хоча для пацієнтів із ХОЗЛ ІКС призначають на більш прогресивних стадіях за наявності певних показів, пам'ятаючи, що застосування комбінації холінолітика та β_2 -агоніста пролонгованої дії було пов'язане зі зниженням на 8% частоти першого помірною або тяжкого загострення ХОЗЛ (HR, 0,92; 95% ДІ, 0,89-0,96) і 20% зниженням частоти першої госпіталізації з пневмонією (HR, 0,80; 95% ДІ, 0,75-0,86), порівняно з ІКС+ β_2 -агоніст тривалої дії. [279,280]. Проте, варто враховувати і дані метааналізу 2023 року про вищі ризики серцево-судинних захворювань у пацієнтів з ХОЗЛ при застосуванні комбінації β_2 -адренергічного агоніста тривалої дії та м-холінолітика пролонгованої дії чи потрійної терапії, в порівнянні з ІКС+ β_2 -адренергічного агоніста тривалої дії [281]. Враховуючи дані японського дослідження, яке не виявило поганих клінічних результатів у пацієнтів з АХП, які отримували відповідне лікування, яке включало ІКС [282], а також ефективність застосування потрійної терапії із ІКС, β_2 -адренергічного агоніста тривалої дії та м-холінолітика пролонгованої дії у кількох дослідженнях у певних фенотипах пацієнтів з АХП [3, 283, 284], у нашому дослідженні було вирішено перевести пацієнтів з поєднаним перебігом АХП та ЦД2 на потрійну терапію згідно з рекомендаціями спільного проекту GINA та GOLD 2017 [2].

Складність лікування пацієнтів із поєднанням АХП та ЦД2 вимагає залучення мультидисциплінарної команди спеціалістів та використання

підходів персоніфікованої медицини [285]. За наявності коморбідних патологій явище поліпрагмації є частим, тому пошук простих, ефективних засобів, які б поєднували в собі різноплановий вплив на кілька захворювань у одного пацієнта з мінімальним проявом побічних дій, завжди був актуальним.

Існують численні дослідження, які свідчать про плейотропні ефекти застосування статинів, окрім ліпідознижуючих властивостей [27,28,29,275,286], що можуть впливати на спільні патогенетичні ланки при поєднаному перебігу АХП та ЦД2, однак застосування даних препаратів не входить в клінічні рекомендації та все ще залишається на рівні експертних думок [28]. У нашому дослідженні найбільше нас цікавили здатність впливати на перебіг БА, ХОЗЛ та ЦД2, модифікуючи системне запалення, оксидативний стрес та ендотеліальну дисфункцію. Обрана нами молекула – синтетична гідрофільна сполука розувастатин - селективний та конкурентний інгібітор ГМГ-КоА-редуктази, ферменту, що визначає швидкість реакції та перетворює 3-гідрокси-3-метилглутарил кофермент А на мевалонат, попередник холестерину [287,288].

При спробі порівняти ліпідознижуючі властивості аторвастатину та розувастатину в дозі 10 мг на добу, було встановлено, що у пацієнтів із ЦД2 через один місяць більша кількість пацієнтів, яка застосовувала розувастатин, досягла цільового рівня ЛПНЩ (51% проти 46%, $p < 0,0001$), що свідчить про його більшу ефективність у цьому розумінні [289].

Зокрема, застосування статинів при ХОЗЛ висвітлено у систематичному огляді та мета-аналізі, опублікованому в 2023, який охоплював дослідження за період 2008-2019 років [27]. Статини, окрім покращення ліпідного спектру крові з зниженням ЗХ (-37,84, 95% ДІ: від -46,10 до 29,58), ЛПНЩ (-26,601, 95% ДІ: від -26,688 до 26,514) і ТГ (-42,914, 95% ДІ: -61,809 до 24,02), а також підвищенням ЛПВЩ (5,573, 95% ДІ: 1,74-9,41), покращив толерантність до фізичного навантаження (47,21, 95% ДІ: 20,79-73,63) та сприяв зростанню ОФВ₁ (4,02, 95% ДІ: 2,28-5,75) та ОФВ₁/ФЖЄЛ (3,56, 95% ДІ: 2,01-5,10). В той же час, статини знижували СРБ (W=-1,60, 95% ДІ: -2,45-0,76), ІЛ-6 (-3,35,

95% ДІ: від -4,94 до -1,76), показники опитувальника Госпіталю Святого Георгія (SGRQ) (-9,96, 95% ДІ: від -12,83 до -7,10), оцінку по шкалі САТ (-3,49, 95% ДІ: від -4,70 до 2,29) і систолічний артеріальний тиск (-4,992, 95% ДІ: від -5,17 до -4,818).

Переконливі докази щодо ефективності застосування статинів при ХОЗЛ та ЦД2 наводить Busenkell E et al., адже свідчить про потенційну захисну роль застосування даного препарату. Пацієнти, які мали ЦД2 та не приймали статини мали вищу асоціацію між показником ІЛ-6, СРБ та частинками пилу розміром 2,5 μm та 3 μm . Проте, жодного статистично достовірного зв'язку цих показників у досліджуваних групах в залежності від ступеня ожиріння, застосування нестероїдних протизапальних препаратів, а також з молекулою ендотеліальної активації sVCAM-1 теж не виявлено [290].

Neukamm A et al., у рандомізованому клінічному дослідженні доводять, що додаткове призначення розувастатину пацієнтам із стабільним ХОЗЛ без відомого серцево-судинного захворювання та без стандартних показань до застосування статинів, супроводжувалось вірогідним ослабленням системного запалення (зниженням високоспецифічного СРБ та концентрації ІЛ6 порівняно з плацебо) та покращенням ендотеліально-залежної функції судин [30].

В той же час, Damkjær M. et al. зазначає, що потенційно отримати користь від застосування статинів можуть пацієнти з ХОЗЛ, які отримують ІКС [291]. На противагу вище зазначеним позитивним результатам застосування гіполіпідемічних препаратів при ХОЗЛ, є дослідження, які вказують на відсутність будь-якого вірогідного покращення ФЗД, симптомів чи частоти загострень [291-294], а Sule NO et al. і зовсім зазначили, що деякі обсерваційні дослідження стосовно смертності при ХОЗЛ та застосуванні статинів містять в собі упередження в дизайні дослідження та аналізі обсерваційних досліджень [295].

Що стосується застосування статинів при БА, то джерела літератури також не дають однозначної відповіді, хоча є нещодавні свідчення про зменшення опосередкованого Th17 нейтрофільного запалення та

гіперреактивності дихальних шляхів шляхом зниження експресії PAD4 та інгібування NETosis (утворення нейтрофільних позаклітинних пасток) при БА симвастатином [296], що є на нашу думку «вікном можливості» застосування статинів при АХП та ЦД2, де еозинофільне запалення менш виражене, ніж при АХП, та посилюється нейтрофільне за результатами ЗАК у нашому дослідженні.

У великому Корейському когортному дослідженні, яке залучило 88780 людей із БА і таку ж кількість в контрольній групі, призначення статинів було пов'язане з меншою кількістю загострень у пацієнтів з БА (скориговане співвідношення шансів 0,89; 95% ДІ 0,84-0,93; $p < 0,001$ протягом 1 року призначення статинів) [297].

В іншому дослідженні Zeki AA et al. Вивчалась потенційна роль інгаляційних статинів при БА, з яких саме ліпофільні б проявляли більше плейотропних властивостей [31]. У зв'язку з наявністю невеликої кількості досліджень із застосування статинів при АХП, дані часто екстраполюються з отриманих на основі ефективності в когортах ХОЗЛ та БА [31].

Все ж таки одне дослідження після того, як пацієнтів з АХП було розділено на когорти, які приймали статини ($N = 1211$) і не використовували їх ($N = 7443$), показало зменшення ризику виникнення печінкової, ниркової та серцевої недостатності у пацієнтів із АХП, незалежно від віку, статі, супутніх захворювань або застосування пацієнтами ІКС чи ОКС. Більше того, комбінована терапія ІКС та статинів зменшувала ризик печінкової недостатності, а застосування статинів із ОКС зменшувало ризик печінкової, ниркової та серцевої недостатності [298].

Останній опублікований мета-аналіз надає переконливі докази того, що саме ліпофільні статини мають побічний діабетогенний ефект, а гідрофільні покращують глікемічний контроль у пацієнтів з відсутнім порушенням чутливості до інсуліну [299]. Alvarez-Jimenez L. послідовно у своїх роботах та аргументовано стверджує, що за наявного стану переддіабету після відміни статинів інсулінорезистентність не покращувалась, в той час як фізичні вправи позитивно впливали на зниження інсулінорезистентності, навіть при

використанні цих препаратів. Більше того, при ожирінні та дисліпідемії саме поєднання застосування статинів та фізичних вправ допомагало краще контролювати зміни в ліпідогамі, а також статини не перешкождали процесам окислення жиру при фізичних вправах [300-302]. Пам'ятаючи про асоціацію рівня ТГ та ФЗД, а також встановлені кореляції з ТГІ, нам видається не менш важливою знахідкою Mora-Rodriguez R et al. у контексті перспективності лікування пацієнтів із АХП та ЦД2 ліпідознижуючими препаратами вищезазначеної групи, яка свідчить про зниження постпрандіального рівня ТГ при тривалому застосуванні статинів, що за аналогією з коливаннями рівня глікемії може негативно впливати на виникнення ускладнень. У цьому ж дослідженні зазначається, відсутність як позитивного так і негативного впливу на рівень ТГ після одного високоінтенсивного тренування перед вживанням їжі із високим вмістом жиру [303].

Ще одна потенційна небезпека використання розувастатину (саме у високих дозах), пов'язана з посиленням катаболізму амінокислот із розгалуженим ланцюгом [304], а при ХОЗЛ є дані метаболомічних досліджень про порушення білкового обміну, зокрема і цих амінокислот [129], однак додавання їх як саплементів не покращило результати легеневої реабілітації [305].

За даними систематичного огляду 2024 року, у дорослих без діабету, які ведуть сидячий спосіб життя, комбіновані фізичні вправи достовірно знижували рівень глюкози, інсуліну натще, НОМА-IR (зниження інсулінорезистентності), TNF- α і СРБ (зниження запалення), проте не спостерігалось значних впливів на рівні HbA1c, адипонектину, лептину та ІЛ-6 [306], що частково дає можливість екстраполювати ці дані на досліджуваних пацієнтів у наших групах.

Alsayed AR et al, 2023 підкреслюють, що лікування АХП, як і при БА, має тенденцію до ескалації. Отже, з метою протидії клінічним симптомам і запобіганню подальшого погіршення лікарі можуть збільшувати дозу ІКС або додавати ІКС, ХЛТД та БАТД (потрійна терапія) [3]. Фармакологічне лікування

є основою при АХП, проте навряд чи зможе досягти максимально можливого результату без застосування нефармакологічних методів, таких як відмова від куріння, навчання пацієнта самоконтролю з уникненням провокуючих факторів та застосування правильних технік інгаляції, щорічна вакцинація проти грипу та пневмококу, а також легенева реабілітація, яка вважається стандартом лікування у пацієнтів з ХОЗЛ з вираженою симптоматикою, незважаючи на оптимальну терапію бронходилататорами [307, 308].

Декілька досліджень повідомляють про ефективність застосування комплексу легеневої реабілітації у пацієнтів з БА [309,310,311]. В Кокранівському огляді, яке включило 10 досліджень, констатують можливість легеневої реабілітації підвищити максимальне поглинання кисню ($VO_2 \max$) порівняно зі звичайним лікуванням, покращити функціональну фізичну здатність за 6-хвилинною дистанцією ходьби з перевищенням порогу клінічно значимої різниці, покращити контроль симптомів БА за опитувальником АСQ, покращення якості життя за опитувальником Госпітала Святого Георгія [309]. В мета-аналізі 2022 року повідомлялися результати застосування комплексу легеневої реабілітації у педіатричній практиці при БА, де автори зазначили відсутність значного впливу фізичних вправ на показник $ОФВ_1$, проте комбіноване тренування на витривалість і дихання значно покращило $ФЖЄЛ\%$ і $СОШ25\%-75\%$ [310]. Більше того, Elnaggar RK et al. у плацебо-контрольованому дослідженні комбіноване інспіраторне та експіраторне тренування дихальних м'язів у дітей з БА сприяло підвищенню $ОФВ_1$, $ФЖЄЛ$ та $ОФВ_1 / ФЖЄЛ$ порівняно з плацебо ($p=0,001$, $p=0,004$ і $p=0,0005$ відповідно) [311].

Легенева реабілітація має на меті, окрім тренування пацієнтів та покращення переносимості фізичного навантаження та якості життя, нівелювати такий позалегеновий прояв ХОЗЛ, як прогресуюча втрата м'язової маси, що асоціюється із погіршенням прогнозу [312,313]. Ryrso SK et al. вказують на підвищення антиоксидантної здатності м'язів після 8-тижневого тренування пацієнтів із ХОЗЛ [314]. У мета-аналізі та систематичному огляді

2022 року, автори зазначають про ефективність високоінтенсивного інтервального тренування при ХОЗЛ із підвищенням толерантності до фізичного навантаження, якості та зменшення вираженості обструкції за $ОФВ_1$, проте отримано неоднозначні результати стосовно ступеня задишки [315].

Ogooj M. et al. призначивши пацієнтам з АХП короткостроковий комплекс легеневої реабілітації тривалістю шість тижнів після лікування виявили вірогідне покращення показників тесту із 6-хвилинною ходьбою ($p=0,001$), зниження балу за опитувальником SGRQ ($p=0,007$) та індексу BODE ($p<0,001$), порівняно з контрольною групою, проте показники ФЗД не змінились [35].

Наступним кроком було проаналізувати ефективність призначеної нами терапії при АХП та ЦД2 із застосуванням потрійної терапії після поділу їх на контрольну групу ($n=15$) та основну групу ($n=18$), якій додатково призначили 10 мг розувастатину 1 раз на добу тривалістю 1 місяць та комплекс легеневої реабілітації, що включав навчання, дихальні вправи, тренування 5 разів на тиждень по 30 хв, дієтичних рекомендації та психологічну консультацію.

У обстежуваних пацієнтів нашого дослідження із поєднаним перебігом АХП та ЦД2 на фоні лікування потрійною терапією із додатковим призначенням розувастатину та легеневої реабілітації виявлено істотніше зниження вираженості симптомів вцілому за опитувальниками САТ (на 27,65%), АСQ (на 41,32%), та зниження вираженості задишки по шкалі mMRC (на 33,3%) зокрема, а також покращення якості життя згідно з даними опитувальника Госпіталю Святого Георгія: зниження оцінки по шкалі «симптоми» на 28,3%, «активність» на 25,6%, «вплив» на 29,8%, «загальна оцінка» на 25,8%. На фоні запропонованого лікування зменшився ступінь бронхообструкції за показником $ОФВ_1$ на 16,37% та покращилась толерантність до фізичного навантаження, адже пацієнти проходили на 16,9% довшу відстань за 6 хвилин, а індекс BODE вірогідно знизився у 2,5 рази до 2 [1;3] з початкового 5 [3;5]. Варто зазначити також наступні зміни в показниках біоімпедансометрії: достовірне зниження ІМТ на 4,2%, зниження % жиру в тілі

на 16,2% та зниження рівня вісцерального жиру на 17,6% з тенденцією до підвищення м'язової маси наприкінці лікування.

Нами було встановлено вірогідне зниження рівня ЗХ на 8,19%, ТГ на 30,1%, ЛПНЩ на 22,8%, ЛПДНЩ на 30,0%, КА на 33,3%, ТГІ на 5,18% без погіршення вуглеводного обміну (глюкоза натще знизилась 13,8%, через 2 години на 6,2%).

Відсутність зв'язку між тривалістю діабету та легеневою функцією, нелінійний зв'язок рівня HbA1c та ОФВ₁ [251], а також те, що саме щоденні коливання глікемії пов'язують з розвитком ускладнень [316,317] ймовірно дають пояснення чому після лікування при покращенні ОФВ₁, глікемії натще та ПГТТ рівень HbA1c% не відрізнявся вірогідно міжгрупами.

Варто зазначити також достовірне зниження показників оксидативного стресу (8-ізопростану) вдвічі, та рівня sCD14 на 59,5%. Зафіксовано також зниження СРБ на 55,4%.

Отже, додаткове призначення розувастатину та легеневої реабілітації у пацієнтів із поєднаним перебігом АХП та ЦД2 супроводжувалось вірогідним зменшенням вираженості задишки, покращенню контролю симптомів та якості життя, зниженню ІМТ, % жиру та рівня вісцерального жиру із тенденцією до зростання м'язової маси, вірогідного зростання ОФВ₁ та толерантності до фізичного навантаження з одночасним зниженням індексу BODE, покращенням ліпідного спектра крові без погіршення вуглеводного обміну, зменшенням оксидативного стресу та системного запалення.

ВИСНОВКИ

1. При поєднаному перебігу ХОЗЛ, БА та ЦД2 спостерігаються істотніша вираженість симптомів, нижча якість життя пацієнтів (підтверджується більшою кількістю балів за опитувальником САТ у порівнянні з хворими на ХОЗЛ (на 37,5%), вищим рівнем АСQ (в 1,21- 1,54 раза) у порівнянні з хворими на АХП та БА, виразнішою задишкою за шкалою mMRC (в 1,5 раза – порівняно з ХОЗЛ і АХП та в 3 рази – порівняно з БА, $p < 0,05$); нижчими показниками опитувальника SF-36 за шкалами «фізичне функціонування» та «життєва активність» (на 13,0% ($p = 0,02$) та 27,2% ($p = 0,05$) відповідно) – у порівнянні з хворими на БА та за шкалою «загальний стан здоров'я» (на 40,1%, $p = 0,01$) – у порівнянні з хворими на ЦД2) та більша частота загострень (75,8% пацієнтів мали ≥ 2 загострень за рік). Водночас при аналізі даних респіраторного опитувальника SGRQ у пацієнтів з астма-ХОЗЛ перехрестом та ЦД2 виявлено вищий бал за шкалою «загальна оцінка» (на 38,9% та 61,5% – у порівнянні з хворими на ХОЗЛ ($p = 0,004$) та БА ($p < 0,001$) відповідно).

2. У хворих на АХП та ЦД2 встановлено, що ОФВ₁ був на 30,0% нижчим, ніж при АХП та на 47,5% нижчим, ніж при БА ($p < 0,01$) після бронхолітика; повільна ЖЄЛ – на 19,2% ($p = 0,05$), 28,6% ($p < 0,001$) та 16,6% ($p = 0,03$) нижчою, ніж при ХОЗЛ, БА та АХП відповідно), ІМТ – на 21,9% ($p = 0,01$) та 25,5% ($p < 0,01$) вищим, ніж у хворих на ХОЗЛ та АХП відповідно, рівень вісцерального жиру – на 33,3% ($p < 0,01$) вищим, ніж при БА; толерантність до субмаксимального навантаження (за тестом із 6-хвилинного ходьбою) на 11,1% ($p < 0,001$) нижча, ніж при ХОЗЛ, на 20,0% нижча, ніж при БА ($p < 0,001$) та на 8,57% ($p = 0,038$) нижча, ніж у групі АХП). Відзначався також гірший прогноз та тяжчий перебіг захворювання за індексом BODE.

3. За коморбідного перебігу АХП з ЦД2 водночас з вираженими порушеннями вуглеводного обміну (вірогідно вищі рівні глюкози натще – на 41,7%-58,7%, глюкози після ПГТТ – в 1,83-2,35 раза, HbA1c% – в 1,43-1,73 раза ($p < 0,05$), інсуліну, НОМА-IR, ТГІ та нижчий QUIСKІ) відзначалася істотніша

дисліпідемія з вірогідним підвищенням ЗХ (на 9,09%-30,43%), ТГ (на 45,69%-54,38%), ЛПНЩ (на 50,0%), ЛПДНЩ (в 1,5 рази), КА (у 1,67-2,35 рази) та ТГІ (на 8,68% - 10,06%) за нижчого вмісту ЛПВЩ (29,07%-35,06%) у порівнянні з пацієнтами з ХОЗЛ, БА та АХП без супутнього ЦД2.

4. За поєднання АХП та ЦД2 виявлено збільшення протеолітичної активності крові (підвищення лізису азоальбуміну, азоказеїну та азоколу), зниження ферментативної фібринолітичної активності плазми крові (СФА – на 10,5%, ФФА – на 34,6%) за підвищення НФА (на 41,6%). Спостерігаються також більш виражені, ніж при ХОЗЛ, БА, АХП та ЦД2, системне запалення (НЛС, ІСІЗ, ІСЗВ, СРБ, фібриноген, sCD14), оксидативний стрес (вміст 8-ізопростану був вищим в 1,5-5 рази) та ендотеліальна дисфункція (нижчі рівні сумарних стабільних метаболітів NO – на 34,4%-51,3%, вищі рівні ET-1 та sVCAM-1 – на 62,1%- 67,2% та 41,1% відповідно).

5. Встановлено статистично значущі кореляції між sCD14 та інсуліном ($r=0,41$, $p<0,001$), sCD14 і ЛПВЩ ($r=-0,35$, $p=0,032$), а також асоціації ТГІ з НОМА-IR ($r=0,52$, $p<0,0001$), QUICKI ($r=-0,51$, $p<0,0001$), ОФВ₁ ($r=-0,25$, $p=0,01$ та $r=-0,28$, $p=0,005$ до та після проведення бронходилатації), ФЖЄЛ ($r=-0,25$, $p=0,02$), повільною ЖЄЛ ($r=-0,35$, $p<0,001$), МВЛ ($r=-0,26$, $p=0,009$). Помітним був зв'язок між ІМТ та ОФВ₁/ФЖЄЛ ($r=0,23$, $p=0,02$) та повільною ЖЄЛ ($r=-0,24$, $p=0,01$), між % жиру та ФЖЄЛ ($r=-0,23$, $p=0,01$), а також повільною ЖЄЛ ($r=-0,21$, $p=0,03$), рівнем вісцерального жиру з ОФВ₁ до та після проведення бронходилатації ($r=-0,36$, $p<0,001$ та $r=-0,35$, $p<0,001$ відповідно), ФЖЄЛ ($r=-0,32$, $p<0,001$ та $r=-0,30$, $p<0,001$ відповідно), повільною ЖЄЛ ($r=-0,33$, $p<0,001$).

6. У хворих на АХП та ЦД2, яким до потрійної базисної терапії додавали розувастатин у дозі 10 мг 1 раз на добу тривалістю один місяць та комплекс легеневої реабілітації встановлено вірогідне зменшення вираженості задишки (за шкалою mMRC – на 33,3% ($p<0,001$)), покращення контролю симптомів та підвищення якості життя (за даними опитувальників ACQ та CAT на 41,32% ($p=0,0001$) та 27,65% ($p=0,0001$), специфічного респіраторного опитувальника Госпіталю Святого Георгія за шкалою «симптоми» – на 28,3% ($p=0,0001$),

«активність» - на 25,6% ($p=0,0002$), «вплив» – на 29,8% ($p<0,001$), «загальна оцінка» - на 25,8% ($p=0,0001$)), покращення витривалості до субмаксимального навантаження (проходили довшу відстань за 6 хвилин – на 16,9% ($p<0,001$)), зниження індексу BODE у 2,5 рази ($p<0,001$), вірогідне підвищення ОФВ₁ на 16,37% ($p<0,001$), зниження % жиру тіла на 16,2% ($p=0,006$), та рівня вісцерального жиру – на 17,6% ($p<0,001$), покращення ліпідного профілю крові (зменшення ЗХ на 8,19% ($p<0,001$), ТГ – на 30,1% ($p<0,001$), ЛПНЩ – на 22,8% ($p=0,005$), ЛПДНЩ – на 30,0% ($p<0,001$), КА – на 33,3% ($p<0,001$), ТГІ – на 5,18% ($p<0,001$) та підвищення ЛПВЩ), вірогідне зниження рівня оксидативного стресу (за показником 8-ізопростану – у 2 рази ($p=0,027$)), та системного запалення (зменшення вмісту СРБ на 55,4% ($p=0,007$) та рівня sCD14 – на 59,5% ($p<0,05$) з покращенням ендотеліальної функції (підвищення рівня сумарних метаболітів NO на 53,0% ($p<0,05$) та зниження ET-1 на 34,1% ($p=0,01$)).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. За коморбідного перебігу АХП з ЦД2 рекомендовано використовувати опитувальники ACQ, САТ-тест, респіраторний опитувальник шпиталю Святого Георгія (SGRQ) та SF-36 для контролю над захворюванням та оцінки якості життя пацієнтів у комплексі з визначенням індексу BODE для оцінки прогнозу та тяжкості перебігу захворювання, толерантності хворих до фізичного навантаження за тестом із 6-хвилинною ходьбою, складу тіла за показниками біоімпедансометрії, системного запалення (НЛС, ІСІЗ, ІСЗВ, СРБ, sCD14), оксидативного стресу (8-ізопростан), функції ендотелію.

2. Хворим на АХП та ЦД2 рекомендовано до потрійної базисної терапії додавати розувастатин у дозі 10 мг 1 раз на добу тривалістю один місяць та комплекс легеневої реабілітації (навчання, дихальні вправи, тренування 5 разів на тиждень по 30 хв, дієтичні рекомендації та психологічна консультація) для покращення контролю симптомів та підвищення якості життя, витривалості до субмаксимального навантаження, складу тіла, зниження проявів бронхіальної обструкції, покращення ліпідного спектру крові, зниження рівня оксидативного стресу та системного запалення з покращенням ендотеліальної функції.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. World Health Organization. Noncommunicable Diseases Data Portal [Internet]. Geneva: WHO; 2022[cited 2023 Oct 18]. Available from: <https://ncdportal.org/>
2. Global Initiative for Asthma. Diagnosis and initial treatment of asthma, COPD, and asthma-COPD overlap: A joint project of GINA and GOLD updated April 2017. Global Initiative for Asthma; 2017. 23 p.
3. Alsayed AR, Abu-Samak MS, Alkhatib M. Asthma-COPD Overlap in Clinical Practice (ACO_CP 2023): Toward Precision Medicine. J Pers Med [Internet]. 2023[cited 2023 Nov 21];13(4):677. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10146260/pdf/jpm-13-00677.pdf>
doi: [10.3390/jpm13040677](https://doi.org/10.3390/jpm13040677)
4. Marcon A, Locatelli F, Dharmage SC, Svanes C, Heinrich J, Leynaert B, et al. Ageing Lungs in European Cohorts (ALEC) study. The coexistence of asthma and COPD: risk factors, clinical history and lung function trajectories. Eur Respir J [Internet]. 2021[cited 2023 Aug 19];58(5):2004656. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8613837/pdf/ERJ-04656-2020.pdf>
doi: [10.1183/13993003.04656-2020](https://doi.org/10.1183/13993003.04656-2020)
5. López-Campos JL, Rodríguez DA, Quintana-Gallego E, Martínez-Llorens J, Carrasco Hernández L, Barreiro E. Ten Research Questions for Improving COPD Care in the Next Decade. COPD. 2019;16(5-6):311-20. doi: [10.1080/15412555.2019.1668919](https://doi.org/10.1080/15412555.2019.1668919)
6. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2022. Global Initiative for Asthma; 2022. 224 p.
7. Lim JU, Kim DK, Lee MG, Hwang YI, Shin KC, In KH, et al. Clinical Characteristics and Changes of Clinical Features in Patients with Asthma-COPD Overlap in Korea according to Different Diagnostic Criteria. Tuberc Respir Dis (Seoul). 2020;83(Suppl 1):34-45. doi: [10.4046/trd.2020.0031](https://doi.org/10.4046/trd.2020.0031)
8. Romem A, Rokach A, Bohadana A, Babai P, Arish N, Azulai H, et al. Identification of Asthma-COPD Overlap, Asthma, and Chronic Obstructive

Pulmonary Disease Phenotypes in Patients with Airway Obstruction: Influence on Treatment Approach. *Respiration*. 2020;99(1):35-42. doi: [10.1159/000503328](https://doi.org/10.1159/000503328)

9. Hosseini M, Almasi-Hashiani A, Sepidarkish M, Maroufizadeh S. Global prevalence of asthma-COPD overlap (ACO) in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res* [Internet]. 2019[cited 2023 Nov 27];20(1):229. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6813073/pdf/12931_2019_Article_1198.pdf doi: [10.1186/s12931-019-1198-4](https://doi.org/10.1186/s12931-019-1198-4)

10. Maselli DJ, Bhatt SP, Anzueto A, Bowler RP, DeMeo DL, Diaz AA, et al. Clinical Epidemiology of COPD: Insights From 10 Years of the COPD Gene Study. *Chest*. 2019;156(2):228-38. doi: [10.1016/j.chest.2019.04.135](https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.04.135)

11. Daniel J, Gupta R, Thangakunam B, Christopher DJ. Undiagnosed Asthma-COPD overlap among patients diagnosed as Asthma and COPD in a referral hospital, India. *Heliyon* [Internet]. 2023[cited 2023 Aug 10];9(4):e14711. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10070599/pdf/main.pdf> doi: [10.1016/j.heliyon.2023.e14711](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e14711)

12. Wu Z, Zhang Z, Lei Z, Lei P. CD14: Biology and role in the pathogenesis of disease. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2019;48:24-31. doi: [10.1016/j.cytogfr.2019.06.003](https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2019.06.003)

13. Stanislawski MA, Lange LA, Raffield LM, Zakai NA, Meyer M, Ferrier K, et al. Soluble CD14 Levels in the Jackson Heart Study: Associations With Cardiovascular Disease Risk and Genetic Variants. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2021[cited 2023 Dec 07];41(6):e369-78. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8159903/pdf/nihms-1695265.pdf> doi: [10.1161/atvbaha.121.316035](https://doi.org/10.1161/atvbaha.121.316035)

14. Olson NC, Koh I, Reiner AP, Judd SE, Irvin MR, Howard G, et al. Soluble CD14, Ischemic Stroke, and Coronary Heart Disease Risk in a Prospective Study: The REGARDS Cohort. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2020[cited 2023 Aug 19];9(6):e014241. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7335508/pdf/JAH3-9-e014241.pdf>

doi: [10.1161/jaha.119.014241](https://doi.org/10.1161/jaha.119.014241)

15. Reiner AP, Lange EM, Jenny NS, Chaves PH, Ellis J, Li J, et al. Soluble CD14: genomewide association analysis and relationship to cardiovascular risk and mortality in older adults. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33(1):158-64. doi: [10.1161/atvbaha.112.300421](https://doi.org/10.1161/atvbaha.112.300421)

16. LeVan TD, Smith LM, Heires AJ, Mikuls TR, Meza JL, Weissenburger-Moser LA, et al. Interaction of CD14 haplotypes and soluble CD14 on pulmonary function in agricultural workers. *Respir Res* [Internet]. 2017[cited 2023 Oct 22];18(1):49. Available from:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5353891/pdf/12931_2017_Article_532.pdf doi: [10.1186/s12931-017-0532-y](https://doi.org/10.1186/s12931-017-0532-y)

17. Zhou T, Huang X, Ma J, Zhou Y, Liu Y, Xiao L, et al. Association of plasma soluble CD14 level with asthma severity in adults: a case control study in China. *Respir Res* [Internet]. 2019[cited 2023 Dec 05];20(1):19. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6348646/pdf/12931_2019_Article_987.pdf doi: [10.1186/s12931-019-0987-0](https://doi.org/10.1186/s12931-019-0987-0)

18. Nieto-Fontarigo JJ, Salgado FJ, San-José ME, Cruz MJ, Casas-Fernández A, Gómez-Conde MJ, et al. The CD14 (-159 C/T) SNP is associated with sCD14 levels and allergic asthma, but not with CD14 expression on monocytes. *Sci Rep* [Internet]. 2018[cited 2023 Aug 27];8(1):4147. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5841440/pdf/41598_2018_Article_20483.pdf doi: [10.1038/s41598-018-20483-1](https://doi.org/10.1038/s41598-018-20483-1)

19. Maselli DJ, Hanania NA. Asthma COPD overlap: Impact of associated comorbidities. *Pulm Pharmacol Ther.* 2018;52:27-31. doi: [10.1016/j.pupt.2018.08.006](https://doi.org/10.1016/j.pupt.2018.08.006)

20. Peltola L, Pääsi H, Harju T. COPD Comorbidities Predict High Mortality – Asthma-COPD-Overlap Has Better Prognosis. *COPD.* 2020;17(4):366-72. doi: [10.1080/15412555.2020.1783647](https://doi.org/10.1080/15412555.2020.1783647)

21. Akmatov MK, Ermakova T, Holstiege J, Steffen A, von Stillfried D, Bätzing J. Comorbidity profile of patients with concurrent diagnoses of asthma and COPD in Germany. *Sci Rep* [Internet]. 2020[cited 2023 Oct 14];10(1):17945. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7578650/pdf/41598_2020_Article_74966.pdf doi: [10.1038/s41598-020-74966-1](https://doi.org/10.1038/s41598-020-74966-1)
22. Fu JJ, McDonald VM, Gibson PG, Simpson JL. Systemic Inflammation in Older Adults With Asthma-COPD Overlap Syndrome. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2014;6(4):316-24. doi: [10.4168/aaair.2014.6.4.316](https://doi.org/10.4168/aaair.2014.6.4.316)
23. Христич ТМ, Гонцарюк ДО. Роль ендотеліальної дисфункції, мікроциркуляторних порушень та гіпоксії як механізмів формування ураження легень. *Вісник Клубу Панкреатологів*. 2023;60(3):11-6. doi: [10.33149/vkr.2023.03.02](https://doi.org/10.33149/vkr.2023.03.02)
24. Li M, Yang T, He R, Li A, Dang W, Liu X, et al. The Value of Inflammatory Biomarkers in Differentiating Asthma-COPD Overlap from COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:3025-37. doi: [10.2147/copd.s273422](https://doi.org/10.2147/copd.s273422)
25. Lodge KM, Vassallo A, Liu B, Long M, Tong Z, Newby PR, et al. Hypoxia Increases the Potential for Neutrophil-mediated Endothelial Damage in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(8):903-16. doi: [10.1164/rccm.202006-2467oc](https://doi.org/10.1164/rccm.202006-2467oc)
26. Zysman M, Mahay G, Guibert N, Barnig C, Leroy S, Guilleminault L. Impact of pharmacological and non-pharmacological interventions on mortality in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients. *Respir Med Res* [Internet]. 2023[cited 2023 Dec 10];84:101035. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2590041223000478?via%3Dihub> doi: [10.1016/j.resmer.2023.101035](https://doi.org/10.1016/j.resmer.2023.101035)
27. Xue X, Cai H, Chai Z, Shang F, Guan W, Zhang L, et al. Efficacy of statin therapy in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis from 2008-2019. *Panminerva Med*. 2023;65(3):376-84. doi: [10.23736/s0031-0808.20.03932-4](https://doi.org/10.23736/s0031-0808.20.03932-4)

28. Albertson TE, Chenoweth JA, Pearson SJ, Murin S. The pharmacological management of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS). *Expert Opin Pharmacother.* 2020;21(2):213-31. doi: [10.1080/14656566.2019.1701656](https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1701656)
29. Choudhary A, Rawat U, Kumar P, Mittal P. Pleotropic effects of statins: the dilemma of wider utilization of statin. *Egypt Heart J.* 2023;75(1):1-10. doi: [10.1186/s43044-023-00327-8](https://doi.org/10.1186/s43044-023-00327-8)
30. Neukamm A, Høiseth AD, Einvik G, Lehmann S, Hagve TA, Søyseth V, et al. Rosuvastatin treatment in stable chronic obstructive pulmonary disease (RODEO): a randomized controlled trial. *J Intern Med.* 2015;278(1):59-67. doi: [10.1111/joim.12337](https://doi.org/10.1111/joim.12337)
31. Zeki AA, Elbadawi-Sidhu M. Innovations in asthma therapy: is there a role for inhaled statins? *Expert Rev Respir Med.* 2018;12:461-73. doi: [10.1080/17476348.2018.1457437](https://doi.org/10.1080/17476348.2018.1457437)
32. Koushki K, Shahbaz SK, Mashayekhi K, Sadeghi M, Zayeri ZD, Taba MY, et al. Anti-inflammatory Action of Statins in Cardiovascular Disease: the Role of Inflammasome and Toll-Like Receptor Pathways. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021;60(2):175-99. doi: [10.1007/s12016-020-08791-9](https://doi.org/10.1007/s12016-020-08791-9)
33. Augustin IML, Franssen FME, Houben-Wilke S, Janssen DJA, Gaffron S, Pennings HJ, Smeenk FWJM, Pieters WR, Hoogerwerf A, Michels AJ, van Merode F, Wouters EFM, Spruit MA. Multidimensional outcome assessment of pulmonary rehabilitation in traits-based clusters of COPD patients. *PLoS One.* 2022;17(2):e0263657. doi: [10.1371/journal.pone.0263657](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263657).
34. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2023 Report. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc; 2023. 193 p.
35. 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 [Internet].* 2020[cited 2023 Aug 22];35(3):e136.

Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7354352/pdf/OMJ-35-03-1900116.pdf> doi: [10.5001/omj.2020.54](https://doi.org/10.5001/omj.2020.54)

36. World Health Organization. The top 10 causes of death [Internet]. Geneva: WHO; 2020[cited 2023 Oct 18]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>

37. World Health Organization. Global Health Estimates: Life expectancy and leading causes of death and disability [Internet]. Geneva: WHO; 2019[cited 2023 Oct 18]. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates>

38. Green A, Hede SM, Patterson CC, Wild SH, Imperatore G, Roglic G, et al. Type 1 diabetes in 2017: Global estimates of incident and prevalent cases in children and adults. *Diabetologia*. 2021;64(12):2741-50. doi: [10.1007/s00125-021-05571-8](https://doi.org/10.1007/s00125-021-05571-8)

39. Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019). Data Resources [Internet]. Seattle, USA: Institute for Health Metrics and Evaluation. 2020[cited 2023 Oct 29]. Available from: <https://ghdx.healthdata.org/gbd-2019>

40. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204-22. doi: [10.1016/s0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30925-9)

41. Л.Д. Тодоріко, В.І. Петренко, М.М. Островський, О.С. Шевченко, І.О. Сем'янів, І.Я. Макойда Бронхіальна астма — нова парадигма у клінічних рекомендаціях GINA. Частина 1. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2020;1(40). DOI: <http://doi.org/10.30978/TB2020-1-69>

42. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2022 Report. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc; 2021. 165 p.

43. Milne S, Mannino D, Sin DD. Asthma-COPD Overlap and Chronic Airflow Obstruction: Definitions, Management, and Unanswered Questions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(2):483-95. doi: [10.1016/j.jaip.2019.10.044](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.10.044)
44. Hughes R, Rapsomaniki E, Bansal AT, Vestbo J, Price D, Agustí A, et al. NOVELTY Scientific Community; NOVELTY study investigators. Cluster Analyses From the Real-World NOVELTY Study: Six Clusters Across the Asthma-COPD Spectrum. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(9):2803-11. doi: [10.1016/j.jaip.2023.05.013](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.05.013)
45. Toledo-Pons N, van Boven JFM, Román-Rodríguez M, Pérez N, Valera Felices JL, Soriano JB, et al. ACO: Time to move from the description of different phenotypes to the treatable traits. *PLoS One* [Internet]. 2019[cited 2023 Oct 29];14(1):e0210915. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6345463/pdf/pone.0210915.pdf> doi: [10.1371/journal.pone.0210915](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210915)
46. Barrecheguren M, Pinto L, Mostafavi-Pour-Manshadi SM, Tan WC, Li PZ, Aaron SD, et al. Identification and definition of asthma-COPD overlap: The CanCOLD study. *Respirology*. 2020;25(8):836-49. doi: [10.1111/resp.13780](https://doi.org/10.1111/resp.13780)
47. Skowasch D, Pizarro C. Asthma-COPD-Overlap - diagnostic and therapeutic management. *Dtsch Med Wochenschr*. 2021;146(21):1405-9. doi: [10.1055/a-1404-1998](https://doi.org/10.1055/a-1404-1998)
48. Chapron A, Andres E, Fiquet L, Pelé F, Allory E, Le Pabic E, et al. Early detection of chronic obstructive pulmonary disease in primary care: a randomised controlled trial. *Br J Gen Pract*. 2023;73(737):876-84. doi: [10.3399/bjgp.2022.0565](https://doi.org/10.3399/bjgp.2022.0565)
49. Axelsson M, Backman H, Nwaru BI, Stridsman C, Vanfleteren L, Hedman L, et al. Underdiagnosis and misclassification of COPD in Sweden - A Nordic Epilung study. *Respir Med* [Internet]. 2023[cited 2023 Oct 10];217:107347. Available from: [https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111\(23\)00235-4/fulltext](https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111(23)00235-4/fulltext) doi: [10.1016/j.rmed.2023.107347](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2023.107347)

50. Ho T, Cusack RP, Chaudhary N, Satia I, Kurmi OP. Under- and over-diagnosis of COPD: a global perspective. *Breathe (Sheff)*. 2019;15(1):24-35. doi: [10.1183/20734735.0346-2018](https://doi.org/10.1183/20734735.0346-2018)
51. Pacheco E, Sohn AJ, Wells C, Sharp LK, Madrid S, Lee TA, et al. Design of the Reducing Diagnostic Error to Improve Patient Safety (REDEfINE) in COPD and asthma study: A cluster randomized comparative effectiveness trial. *Contemp Clin Trials* [Internet]. 2022[cited 2023 Dec 07];123:106971. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S155171442200297X?via%3Di> doi: [10.1016/j.cct.2022.106971](https://doi.org/10.1016/j.cct.2022.106971)
52. Darawshy F, Abu Rmeileh A, Kuint R, Goychmann-Cohen P, Fridlender ZG, Berkman N. How Accurate Is the Diagnosis of "Chronic Obstructive Pulmonary Disease" in Patients Hospitalized with an Acute Exacerbation? *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 2023[cited 2023 Aug 11];59(3):632. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10056944/pdf/medicina-59-00632.pdf> doi: [10.3390/medicina59030632](https://doi.org/10.3390/medicina59030632)
53. Mac A, Xu T, Wu JKY, Belousova N, Kitazawa H, Vozoris N, et al. Deep learning using multilayer perception improves the diagnostic acumen of spirometry: a single-centre Canadian study. *BMJ Open Respir Res* [Internet]. 2022[cited 2023 Aug 21];9(1):e001396. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9806081/pdf/bmjresp-2022-001396.pdf> doi: [10.1136/bmjresp-2022-001396](https://doi.org/10.1136/bmjresp-2022-001396)
54. Aaron SD, Boulet LP, Reddel HK, Gershon AS. Underdiagnosis and Overdiagnosis of Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(8):1012-20. doi: [10.1164/rccm.201804-0682ci](https://doi.org/10.1164/rccm.201804-0682ci)
55. Kapri A, Pant S, Gupta N, Paliwal S, Nain S. Asthma History, Current Situation, an Overview of Its Control History, Challenges, and Ongoing Management Programs: An Updated Review. *Proc Natl Acad Sci India Sect B Biol Sci*. 2022;11:1-13. doi: [10.1007/s40011-022-01428-1](https://doi.org/10.1007/s40011-022-01428-1)
56. Ng B, Sadatsafavi M, Safari A, FitzGerald JM, Johnson KM. Direct costs of overdiagnosed asthma: a longitudinal, population-based cohort study in British

Columbia, Canada. *BMJ Open* [Internet]. 2019[cited 2023 Dec 10];9(11):e031306. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6858138/pdf/bmjopen-2019-031306.pdf> doi: [10.1136/bmjopen-2019-031306](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-031306)

57. Imoto S, Suzukawa M, Fukutomi Y, Kobayashi N, Taniguchi M, Nagase T, et al. Phenotype characterization and biomarker evaluation in moderate to severe type 2-high asthma. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2023. doi: [10.12932/ap-021222-1510](https://doi.org/10.12932/ap-021222-1510)

58. Pan R, Ren Y, Li Q, Zhu X, Zhang J, Cui Y, et al. Neutrophil-lymphocyte ratios in blood to distinguish children with asthma exacerbation from healthy subjects. *Int J Immunopathol Pharmacol* [Internet]. 2023[cited 2023 Aug 29];37:3946320221149849. Available from:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9830092/pdf/10.1177_03946320221149849.pdf doi: [10.1177/03946320221149849](https://doi.org/10.1177/03946320221149849)

59. Louis G, Schleich F, Guillaume M, Kirkove D, Nekoe Zahrei H, Donneau AF, et al. Development and validation of a predictive model combining patient-reported outcome measures, spirometry and exhaled nitric oxide fraction for asthma diagnosis. *ERJ Open Res* [Internet]. 2023[cited 2023 Aug 15];9(1):00451-2022. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9900444/pdf/00451-2022.pdf> doi: [10.1183/23120541.00451-2022](https://doi.org/10.1183/23120541.00451-2022)

60. Zhu X, Zhou L, Li Q, Pan R, Zhang J, Cui Y. Combined score of C-reactive protein level and neutrophil-to-lymphocyte ratio: A novel marker in distinguishing children with exacerbated asthma. *Int J Immunopathol Pharmacol* [Internet]. 2021[cited 2023 Dec 03];35:20587384211040641. Available from:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8442497/pdf/10.1177_20587384211040641.pdf doi: [10.1177/20587384211040641](https://doi.org/10.1177/20587384211040641)

61. Bedolla-Barajas M, Morales-Romero J, Hernández-Colín DD, Larenas-Linnemann D, Mariscal-Castro J, Montserrat Flores-Razo M, et al. Beyond eosinophilia: inflammatory patterns in patients with asthma. *Journal of Asthma*. 2022 59(2):255-63. doi: [10.1080/02770903.2020.1852413](https://doi.org/10.1080/02770903.2020.1852413)

62. Gava G, Núñez A, Esquinas C, Sarasate M, Loeb E, Pirina P, et al. Analysis of Blood Biomarkers in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and with Asthma-COPD Overlap (ACO). *COPD*. 2020;17(3):306-10. doi: [10.1080/15412555.2020.1761314](https://doi.org/10.1080/15412555.2020.1761314)
63. Oh ES, You Z, Nowak KL, Jovanovich AJ. Association of Monocyte Count and Monocyte/Lymphocyte Ratio with the Risk of Cardiovascular Outcomes in Patients with CKD. *Kidney360*. 2022;3(4):657-65. doi: [10.34067/kid.0007922021](https://doi.org/10.34067/kid.0007922021)
64. Hua Y, Sun JY, Lou YX, Sun W, Kong XQ. Monocyte-to-lymphocyte ratio predicts mortality and cardiovascular mortality in the general population. *Int J Cardiol*. 2023;379:118-26. doi: [10.1016/j.ijcard.2023.03.016](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.03.016)
65. Ding Q, Sun S, Zhang Y, Tang P, Lv C, Ma H, et al. Serum IL-8 and VEGFA are Two Promising Diagnostic Biomarkers of Asthma-COPD Overlap Syndrome. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:357-65. doi: [10.2147/copd.s233461](https://doi.org/10.2147/copd.s233461)
66. Shirai T, Hirai K, Gon Y, Maruoka S, Mizumura K, Hikichi M, et al. Combined assessment of serum eosinophil-derived neurotoxin and YKL-40 may identify Asthma-COPD overlap. *Allergol Int*. 2021;70(1):136-9. doi: [10.1016/j.alit.2020.05.007](https://doi.org/10.1016/j.alit.2020.05.007)
67. Leung C, Sin DD. Asthma-COPD Overlap: What Are the Important Questions? *Chest*. 2022;161(2):330-44. doi: [10.1016/j.chest.2021.09.036](https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.09.036)
68. Mannino DM. Asthma, COPD and their overlap: coexistence or something more? *Eur Respir J [Internet]*. 2021[cited 2023 Oct 11];58(5):2101329. Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/erj/58/5/2101329.full.pdf> doi: [10.1183/13993003.01329-2021](https://doi.org/10.1183/13993003.01329-2021)
69. Holtjer JCS, Bloemsa LD, Beijers RJHCG, Cornelissen MEB, Hilvering B, Houweling L, et al. Identifying risk factors for COPD and adult-onset asthma: an umbrella review. *Eur Respir Rev [Internet]*. 2023[cited 2023 Dec 04];32(168):230009. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10155046/pdf/ERR-0009-2023.pdf> doi: [10.1183/16000617.0009-2023](https://doi.org/10.1183/16000617.0009-2023)

70. El-Husseini ZW, Gosens R, Dekker F, Koppelman GH. The genetics of asthma and the promise of genomics-guided drug target discovery. *Lancet Respir. Med.* 2020;8(10):1045-56. doi: [10.1016/s2213-2600\(20\)30363-5](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30363-5)

71. John C, Guyatt AL, Shrine N, Packer R, Olafsdottir TA, Liu J, et al. Genetic Associations and Architecture of Asthma-COPD Overlap. *Chest.* 2022;161(5):1155-66. doi: [10.1016/j.chest.2021.12.674](https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.12.674)

72. DiLillo KM, Norman KC, Freeman CM, Christenson SA, Alexis NE, Anderson WH, et al. A blood and bronchoalveolar lavage protein signature of rapid FEV₁ decline in smoking-associated COPD. *Sci Rep [Internet].* 2023[cited 2023 Sep 27];13(1):8228. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10203309/pdf/41598_2023_Article_32216.pdf doi: [10.1038/s41598-023-32216-0](https://doi.org/10.1038/s41598-023-32216-0)

73. Sarwar MR, McDonald VM, Abramson MJ, Paul E, George J. Treatable traits in an English cohort: prevalence and predictors of future decline in lung function and quality of life in COPD. *ERJ Open Res [Internet].* 2021[cited 2023 Aug 09];7(2):00934-2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8165376/pdf/00934-2020.pdf> doi: [10.1183/23120541.00934-2020](https://doi.org/10.1183/23120541.00934-2020)

74. Sin DD, Miravitlles M, Mannino DM, Soriano JB, Price D, Celli BR, et al. What is asthma-COPD overlap syndrome? Towards a consensus definition from a round table discussion. *Eur Respir J.* 2016;48(3):664-73. doi: [10.1183/13993003.00436-2016](https://doi.org/10.1183/13993003.00436-2016)

75. Sánchez Castillo S, Smith L, Díaz Suárez A, López Sánchez GF. Limitations in Activities of Daily Living among Older Adults with COPD, Asthma, or Asthma-COPD Overlap Residing in Spain. *Int J Environ Res Public Health [Internet].* 2023[cited 2023 Oct 11];20(4):3467. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9959111/pdf/ijerph-20-03467.pdf> doi: [10.3390/ijerph20043467](https://doi.org/10.3390/ijerph20043467)

76. Homętowska H, Klekowski J, Świątoniowska-Lonc N, Jankowska-Polańska B, Chabowski M. Fatigue, Depression, and Anxiety in Patients with COPD,

Asthma and Asthma-COPD Overlap. *J Clin Med* [Internet]. 2022[cited 2023 Aug 20];11(24):7466. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9785292/pdf/jcm-11-07466.pdf> doi: <https://doi.org/10.3390/jcm11247466>

77. Anandan J, Dwivedi DP, Govindaraj V. Clinical phenotypes of COPD and their impact on quality of life: A cross-sectional study. *Respir Med* [Internet]. 2023[cited 2023 Dec 27];220:107452. Available from: [https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111\(23\)00340-2/abstract](https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111(23)00340-2/abstract) doi: [10.1016/j.rmed.2023.107452](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2023.107452)

78. Liu M, Yang X, Wang Y, Lu Y, Liang L, Zhang H, et al. Comparison of health-related quality of life measures in asthma-COPD overlap. *Chron Respir Dis* [Internet]. 2023[cited 2023 Dec 06];20:14799731231215093. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10640801/pdf/10.1177_14799731231215093.pdf doi: [10.1177/14799731231215093](https://doi.org/10.1177/14799731231215093)

79. Wang X, Wen J, Gu S, Zhang L, Qi X. Frailty in asthma-COPD overlap: a cross-sectional study of association and risk factors in the NHANES database. *BMJ Open Respir Res* [Internet]. 2023[cited 2023 Aug 13];10(1):e001713. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10314668/pdf/bmiresp-2023-001713.pdf> doi: [10.1136/bmiresp-2023-001713](https://doi.org/10.1136/bmiresp-2023-001713)

80. McDonald VM, Hiles SA, Godbout K, Harvey ES, Marks GB, Hew M, et al. Treatable traits can be identified in a severe asthma registry and predict future exacerbations. *Respirology*. 2019;24(1):37-47. doi: [10.1111/resp.13389](https://doi.org/10.1111/resp.13389)

81. Camac ER, Voelker H, Criner GJ. COPD Clinical Research Network and the Canadian Institutes of Health Research. Impact of COPD exacerbations leading to hospitalization on general and disease-specific quality of life. *Respir Med* [Internet]. 2021[cited 2023 Nov 28];186:106526. Available from: [https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111\(21\)00232-8/fulltext](https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111(21)00232-8/fulltext) doi: [10.1016/j.rmed.2021.106526](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106526)

82. Wang T, Duan W, Jia X, Huang X, Liu Y, Meng F, et al. Associations of combined phenotypic aging and genetic risk with incidence of chronic respiratory

diseases in the UK biobank: a prospective cohort study. *Eur Respir J* [Internet]. 2023[cited 2023 Nov 09];7:2301720. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10882326/pdf/ERJ-01720-2023.pdf> doi: [10.1183/13993003.01720-2023](https://doi.org/10.1183/13993003.01720-2023)

83. Wei Y, Giunta S, Xia S. Hypoxia in Aging and Aging-Related Diseases: Mechanism and Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022[cited 2023 Sep 10];23(15):8165. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9330578/pdf/ijms-23-08165.pdf> doi: [10.3390/ijms23158165](https://doi.org/10.3390/ijms23158165)

84. Shukla SD, Walters EH, Simpson JL, Keely S, Wark PAB, O'Toole RF, et al. Hypoxia-inducible factor and bacterial infections in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2020;25(1):53-63. doi: [10.1111/resp.13722](https://doi.org/10.1111/resp.13722)

85. Sadiku P, Willson JA, Ryan EM, Sammut D, Coelho P, Watts ER, et al. Neutrophils Fuel Effective Immune Responses through Gluconeogenesis and Glycogenesis. *Cell Metab*. 2021 Feb 2;33(2):411-23. doi: [10.1016/j.cmet.2020.11.016](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.11.016)

86. Roy R, Zayas J, Singh SK, Delgado K, Wood SJ, Mohamed Mf, et al. Overriding impaired FPR chemotaxis signaling in diabetic neutrophil stimulates infection control in murine diabetic wound. *Elife* [Internet]. 2022[cited 2023 Sep 23];11:e72071. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8846594/pdf/elife-72071.pdf> doi: [10.7554/elife.72071](https://doi.org/10.7554/elife.72071)

87. Roy R, Mahmud F, Zayas J, Kuzel TM, Reiser J, Shafikhani SH. Reduced Bioactive Microbial Products (Pathogen-Associated Molecular Patterns) Contribute to Dysregulated Immune Responses and Impaired Healing in Infected Wounds in Mice with Diabetes. *J Invest Dermatol*. 2024;144(2):387-97. doi: [10.1016/j.jid.2023.08.004](https://doi.org/10.1016/j.jid.2023.08.004)

88. Ghosh N, Choudhury P, Kaushik SR, Arya R, Nanda R, Bhattacharyya P, et al. Metabolomic fingerprinting and systemic inflammatory profiling of asthma COPD overlap (ACO). *Respir Res* [Internet]. 2020[cited 2023 Nov 07];21(1):126.

Available

from:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7245917/pdf/12931_2020_Article_1390.pdf doi: [10.1186/s12931-020-01390-4](https://doi.org/10.1186/s12931-020-01390-4)

89. Wu TD. Diabetes and Glycemic Dysfunction in Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(10):3416-7. doi: [10.1016/j.jaip.2020.07.011](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.07.011)

90. Yang G, Han YY, Forno E, Yan Q, Rosser F, Chen W, et al. Glycated Hemoglobin A1c, Lung Function, and Hospitalizations Among Adults with Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(10):3409-15. doi: [10.1016/j.jaip.2020.06.017](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.06.017)

91. Wu TD, Brigham EP, Keet CA, Brown TT, Hansel NN, McCormack MC. Association Between Prediabetes/Diabetes and Asthma Exacerbations in a Claims-Based Obese Asthma Cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(6):1868-73. doi: [10.1016/j.jaip.2019.02.029](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.02.029)

92. Santos NCD, Miravittles M, Camelier AA, Almeida VDC, Maciel RRBT, Camelier FWR. Prevalence and Impact of Comorbidities in Individuals with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2022;85(3):205-20. doi: [10.4046/trd.2021.0179](https://doi.org/10.4046/trd.2021.0179)

93. Shah CH, Reed RM, Liang Y, Zafari Z. Association between lung function and future risks of diabetes, asthma, myocardial infarction, hypertension and all-cause mortality. *ERJ Open Res [Internet].* 2021[cited 2023 Aug 11];7(3):00178-2021.

Available

from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8450454/pdf/00178-2021.pdf> doi: [10.1183/23120541.00178-2021](https://doi.org/10.1183/23120541.00178-2021)

94. Dash RR, Panda B, Panigrahi M, Nayak B. A Step Toward the Exploration of Better Spirometric Parameters for Early Diagnosis of Pulmonary Dysfunction in Persons With Type 2 Diabetes Mellitus. *Cureus [Internet].* 2022[cited 2023 Nov 03];14(7):e26622.

Available

from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9356661/pdf/cureus-0014-00000026622.pdf> doi: [10.7759/cureus.26622](https://doi.org/10.7759/cureus.26622)

95. Simati S, Kokkinos A, Dalamaga M, Argyrakopoulou G. Obesity Paradox: Fact or Fiction? *Curr Obes Rep.* 2023;12(2):75-5. doi: [10.1007/s13679-023-00497-1](https://doi.org/10.1007/s13679-023-00497-1)

96. Spelta F, Fratta Pasini AM, Cazzoletti L, Ferrari M. Body weight and mortality in COPD: focus on the obesity paradox. *Eat Weight Disord*. 2018;23(1):15-22. doi: [10.1007/s40519-017-0456-z](https://doi.org/10.1007/s40519-017-0456-z)
97. Guo Y, Zhang T, Wang Z, Yu F, Xu Q, Guo W, et al. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: A dose-response meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016[cited 2023 Oct 20];95(28):e4225. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4956822/pdf/medi-95-e4225.pdf> doi: [10.1097/md.0000000000004225](https://doi.org/10.1097/md.0000000000004225)
98. Yohannes AM. The Paradox of Obesity in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2022;19(10):1638-9. doi: [10.1513/AnnalsATS.202206-525ED](https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202206-525ED)
99. Wan ES, Polak M, Goldstein RL, Lazzari AA, Kantorowski A, Garshick E, et al. Physical Activity, Exercise Capacity, and Body Composition in U.S. Veterans with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2022;19(10):1669-76. doi: [10.1513/annalsats.202111-1221oc](https://doi.org/10.1513/annalsats.202111-1221oc)
100. Tunsupon P, Mador MJ. The Influence of Body Composition on Pulmonary Rehabilitation Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Lung*. 2017;195(6):729-38. doi: [10.1007/s00408-017-0053-y](https://doi.org/10.1007/s00408-017-0053-y)
101. Langendorf EK, Rommens PM, Drees P, Mattyasovszky SG, Ritz U. Detecting the Effects of the Glucocorticoid Dexamethasone on Primary Human Skeletal Muscle Cells-Differences to the Murine Cell Line. *Int J Mol Sci*. 2020;21(7):2497. doi: [10.3390/ijms21072497](https://doi.org/10.3390/ijms21072497)
102. Benz E, Lahousse L, Arinze JT, Wijnant S, de Ridder M, Rivadeneira F, et al. Oral corticosteroid use and sarcopenia-related traits in older people with chronic airway disease: a population-based study. *ERJ Open Res* [Internet]. 2023[cited 2023 Aug 11];9(5):00492-2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10518877/pdf/00492-2023.pdf> doi: [10.1183/23120541.00492-2023](https://doi.org/10.1183/23120541.00492-2023)
103. Grasemann H, Holguin F. Oxidative stress and obesity-related asthma. *Paediatr Respir Rev*. 2021;37:18-21. doi: [10.1016/j.prrv.2020.05.004](https://doi.org/10.1016/j.prrv.2020.05.004)

104. Peerboom S, Graff S, Seidel L, Paulus V, Henket M, Sanchez C, et al. Predictors of a good response to inhaled corticosteroids in obesity-associated asthma. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 2020[cited 2023 Oct 17];179:113994. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006295220302227?via%3Dihub> doi: [10.1016/j.bcp.2020.113994](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.113994)
105. Deniz S, Şahin H, Polat G, Erbaycu AE. In Which the Gain is more from Pulmonary Rehabilitation? Asthma or COPD? *Turk Thorac J*. 2019;20(3):160-7. doi: [10.5152/turkthoracj.2018.18031](https://doi.org/10.5152/turkthoracj.2018.18031)
106. Kilk K, Aug A, Ottas A, Soomets U, Altraja S, Altraja A. Phenotyping of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Based on the Integration of Metabolomes and Clinical Characteristics. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2018[cited 2023 Aug 10];19(3):666. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5877527/pdf/ijms-19-00666.pdf> doi: [10.3390/ijms19030666](https://doi.org/10.3390/ijms19030666)
107. Ben Anes A, Ben Nasr H, Tabka Z, Tabka O, Zaouali M, Chahed K. Plasma Lipid Profiling Identifies Phosphatidylcholine 34:3 and Triglyceride 52:3 as Potential Markers Associated with Disease Severity and Oxidative Status in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Lung*. 2022;200(4):495-503. doi: [10.1007/s00408-022-00552-z](https://doi.org/10.1007/s00408-022-00552-z)
108. Cai C, Bian X, Xue M, Liu X, Hu H, Wang J, et al. Eicosanoids metabolized through LOX distinguish asthma-COPD overlap from COPD by metabolomics study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:1769-78. doi: [10.2147/copd.s207023](https://doi.org/10.2147/copd.s207023)
109. Wu TD, Fawzy A, Brigham E, McCormack MC, Rosas I, Villareal DT, et al. Association of Triglyceride-Glucose Index and Lung Health: A Population-Based Study. *Chest*. 2021;160(3):1026-34. doi: [10.1016/j.chest.2021.03.056](https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.03.056)
110. Shitole SG, Biggs ML, Reiner AP, Mukamal KJ, Djoussé L, Ix JH, et al. Soluble CD14 and CD14 Variants, Other Inflammatory Markers, and Glucose Dysregulation in Older Adults: The Cardiovascular Health Study. *Diabetes Care*. 2019;42(11):2075-82. doi: [10.2337/dc19-0723](https://doi.org/10.2337/dc19-0723)

111. Sanjurjo L, Castelblanco E, Julve J, Villalmanzo N, Téllez É, Ramirez-Morros A, et al. Contribution of Elevated Glucose and Oxidized LDL to Macrophage Inflammation: A Role for PRAS40/Akt-Dependent Shedding of Soluble CD14. *Antioxidants (Basel)* [Internet]. 2023[cited 2023 Nov 02];12(5):1083. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10215892/pdf/antioxidants-12-01083.pdf> doi: [10.3390/antiox12051083](https://doi.org/10.3390/antiox12051083)

112. Ribes I, Reus S, Asensio S, García-Ródenas M, León R, Portilla-Tamarit I, et al. Inflammatory Biomarkers in the Pathogenesis of Respiratory Dysfunction in People Living with HIV. *Curr HIV Res.* 2021;19(5):384-90. doi: [10.2174/1570162x19666210607103157](https://doi.org/10.2174/1570162x19666210607103157)

113. Chen J, Han YS, Yi WJ, Huang H, Li ZB, Shi LY, et al. Serum sCD14, PGLYRP2 and FGA as potential biomarkers for multidrug-resistant tuberculosis based on data-independent acquisition and targeted proteomics. *J Cell Mol Med.* 2020;24(21):12537-49. doi: [10.1111/jcmm.15796](https://doi.org/10.1111/jcmm.15796)

114. Zingaropoli MA, Nijhawan P, Carraro A, Pasculli P, Zuccalà P, Perri V, et al. Increased sCD163 and sCD14 Plasmatic Levels and Depletion of Peripheral Blood Pro-Inflammatory Monocytes, Myeloid and Plasmacytoid Dendritic Cells in Patients With Severe COVID-19 Pneumonia. *Front Immunol* [Internet]. 2021[cited 2023 Oct 11];12:627548. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7993197/pdf/fimmu-12-627548.pdf> doi: [10.3389/fimmu.2021.627548](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.627548)

115. Cao VT, Carter MC, Brenchley JM, Bolan H, Scott LM, Bai Y, et al. sCD14 and Intestinal Fatty Acid Binding Protein Are Elevated in the Serum of Patients With Idiopathic Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(7):2080-6. doi: [10.1016/j.jaip.2023.03.037](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.03.037)

116. Palipane M, Snyder JD, LeMessurier KS, Schofield AK, Woolard SN, Samarasinghe AE. Macrophage CD14 impacts immune defenses against influenza virus in allergic hosts. *Microb Pathog.* 2019;127:212-9. doi: [10.1016/j.micpath.2018.12.008](https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.12.008)

117. Hua MC, Su HM, Kuo ML, Chen CC, Yao TC, Tsai MH, et al. Association of maternal allergy with human milk soluble CD14 and fatty acids, and early childhood atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019;30(2):204-13. doi: [10.1111/pai.13011](https://doi.org/10.1111/pai.13011)
118. Muendlein HI, Connolly WM, Cameron J, Jetton D, Magri Z, Smirnova I, et al. Neutrophils and macrophages drive TNF-induced lethality via TRIF/CD14-mediated responses. *Sci Immunol* [Internet]. 2022[cited 2023 Aug 04];7(78):eadd0665. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10021564/pdf/nihms-1861571.pdf> doi: [10.1126/sciimmunol.add0665](https://doi.org/10.1126/sciimmunol.add0665)
119. Laugerette F, Vors C, Alligier M, Pineau G, Draï J, Knibbe C, et al. Postprandial Endotoxin Transporters LBP and sCD14 Differ in Obese vs. Overweight and Normal Weight Men during Fat-Rich Meal Digestion. *Nutrients* [Internet]. 2020[cited 2023 Sep 10];12(6):1820. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7353369/pdf/nutrients-12-01820.pdf> doi: [10.3390/nu12061820](https://doi.org/10.3390/nu12061820)
120. Bahijri SM, Ajabnoor GM, Hegazy GA, Borai AA, Eldakhakhny BM, Alsheikh LN, et al. Diet influences levels of plasma lipopolysaccharide (LPS) and its soluble receptor (sCD14) in Saudis. *J Pak Med Assoc*. 2020;70(11):1956-61. doi: [10.5455/jpma.28279](https://doi.org/10.5455/jpma.28279)
121. Wang C, Jiang S, Zhang S, Ouyang Z, Wang G, Wang F. Research Progress of Metabolomics in Asthma. *Metabolites*. 2021;11(9):567. doi: [10.3390/metabo11090567](https://doi.org/10.3390/metabo11090567)
122. Chen D, Wang H. The clinical and immune features of CD14 in colorectal cancer identified via large-scale analysis. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2020[cited 2023 Aug 19];88:106966. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1567576920326011?via%3Dihub>. doi: [10.1016/j.intimp.2020.106966](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106966)
123. Beers DR, Zhao W, Neal DW, Thonhoff JR, Thome AD, Faridar A, et al. Elevated acute phase proteins reflect peripheral inflammation and disease severity in

patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Sci Rep* [Internet]. 2020[cited 2023 Sep 23];10(1):15295. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-72247-5>. doi: [10.1038/s41598-020-72247-5](https://doi.org/10.1038/s41598-020-72247-5)

124. Stadlbauer V, Engertsberger L, Komarova I, Feldbacher N, Leber B, Pichler G, et al. Dysbiosis, gut barrier dysfunction and inflammation in dementia: a pilot study. *BMC Geriatr*. 2020;20(1):248. doi: [10.1186/s12877-020-01644-2](https://doi.org/10.1186/s12877-020-01644-2)

125. Looby SE, Kantor A, Burdo TH, Currier JS, Fichtenbaum CJ, Overton ET, et al. Factors Associated With Systemic Immune Activation Indices in a Global Primary Cardiovascular Disease Prevention Cohort of People With Human Immunodeficiency Virus on Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis*. 2022;75(8):1324-33. doi: [10.1093/cid/ciac166](https://doi.org/10.1093/cid/ciac166)

126. Aune SK, Byrkjeland R, Solheim S, Arnesen H, Trøseid M, Awoyemi A, et al. Gut related inflammation and cardiorespiratory fitness in patients with CAD and type 2 diabetes: a sub-study of a randomized controlled trial on exercise training. *Diabetol Metab Syndr*. 2021;13(1):36. doi: [10.1186/s13098-021-00655-2](https://doi.org/10.1186/s13098-021-00655-2)

127. Klaassen EM, Thönissen BE, van Eys G, Dompeling E, Jöbsis Q. A systematic review of CD14 and toll-like receptors in relation to asthma in Caucasian children. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2013;9(1):10. doi: [10.1186/1710-1492-9-10](https://doi.org/10.1186/1710-1492-9-10)

128. Son Y, Kim BY, Kim M, Kim J, Kwon RJ, Kim K. Glucocorticoids Impair the 7α -Hydroxycholesterol-Enhanced Innate Immune Response. *Immune Netw* [Internet]. 2023[cited 2023 Sep 10];23(5):e40. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10643330/pdf/in-23-e40.pdf> doi: [10.4110/in.2023.23.e40](https://doi.org/10.4110/in.2023.23.e40)

129. Gea J, Enríquez-Rodríguez CJ, Agranovich B, Pascual-Guardia S. Update on metabolomic findings in COPD patients. *ERJ Open Res*. 2023;9(5):00180-2023. doi: [10.1183/23120541.00180-2023](https://doi.org/10.1183/23120541.00180-2023)

130. Labbadia J, Morimoto RI. The biology of proteostasis in aging and disease. *Annu Rev Biochem*. 2015;84:435-64. doi: [10.1146/annurev-biochem-060614-033955](https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-060614-033955)

131. Hvas CL, Larsen JB. The Fibrinolytic System and Its Measurement: History, Current Uses and Future Directions for Diagnosis and Treatment. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023[cited 2023 Sep 19];24(18):14179. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10532028/pdf/ijms-24-14179.pdf>
doi: [10.3390/ijms241814179](https://doi.org/10.3390/ijms241814179)
132. Hua Y, Sun JY, Lou YX, Sun W, Kong XQ. Monocyte-to-lymphocyte ratio predicts mortality and cardiovascular mortality in the general population. *Int J Cardiol*. 2023;379:118-26. doi: [10.1016/j.ijcard.2023.03.016](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.03.016)
133. Maselli DJ, Hardin M, Christenson SA, Hanania NA, Hersh CP, Adams SG, et al. Clinical Approach to the Therapy of Asthma-COPD Overlap. *Chest*. 2019;155(1):168-77. doi: [10.1016/j.chest.2018.07.028](https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.07.028)
134. Papi A, Faner R, Pavord I, Baraldi F, McDonald VM, Thomas M, et al. From treatable traits to GETomics in airway disease: moving towards clinical practice. *Eur Respir Rev* [Internet]. 2024[cited 2024 Jan 21];33(171):230143. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10792438/pdf/ERR-0143-2023.pdf>
doi: [10.1183/16000617.0143-2023](https://doi.org/10.1183/16000617.0143-2023)
135. Agustí A, Rapsomaniki E, Beasley R, Hughes R, Müllerová H, Papi A, et al. Treatable traits in the NOVELTY study. *Respirology*. 2022;27(11):929-40. doi: [10.1111/resp.14325](https://doi.org/10.1111/resp.14325)
136. De Keyser H, Vuong V, Kaye L, Anderson WC 3rd, Szeffler S, Stempel DA. Is Once Versus Twice Daily Dosing Better for Adherence in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease? *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2023[cited 2023 Nov 05];11(7):2087-93.e3. Available from: [https://www.iaai-inpractice.org/article/S2213-2198\(23\)00409-9/abstract](https://www.iaai-inpractice.org/article/S2213-2198(23)00409-9/abstract)
doi: [10.1016/j.iaip.2023.03.053](https://doi.org/10.1016/j.iaip.2023.03.053)
137. Hiles SA, Gibson PG, Agusti A, McDonald VM. Treatable Traits That Predict Health Status and Treatment Response in Airway Disease. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(3):1255-64. doi: [10.1016/j.iaip.2020.09.046](https://doi.org/10.1016/j.iaip.2020.09.046)

138. Beaupere C, Liboz A, Fève B, Blondeau B, Guillemain G. Molecular Mechanisms of Glucocorticoid-Induced Insulin Resistance. *Int J Mol Sci*. 2021;22(2):623. doi: [10.3390/ijms22020623](https://doi.org/10.3390/ijms22020623)

139. Savas M, Muka T, Wester VL, van den Akker ELT, Visser JA, Braunstahl GJ, et al. Associations Between Systemic and Local Corticosteroid Use With Metabolic Syndrome and Body Mass Index. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(10):3765-74. doi: [10.1210/jc.2017-01133](https://doi.org/10.1210/jc.2017-01133)

140. Witte JA, Braunstahl GJ, Blox WJB, van 't Westeinde SC, In 't Veen JCCM, et al. STOP: an open label crossover trial to study ICS withdrawal in patients with a combination of obesity and low-inflammatory asthma and evaluate its effect on asthma control and quality of life. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2022[cited 2023 Aug 11];22(1):53. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8818143/pdf/12890_2022_Article_1843.pdf doi: [10.1186/s12890-022-01843-0](https://doi.org/10.1186/s12890-022-01843-0)

141. Amegadzie JE, Gorgui J, Acheampong L, Gamble JM, Farrell J, Gao Z. Comparative safety and effectiveness of inhaled bronchodilators and corticosteroids for treating asthma-COPD overlap: a systematic review and meta-analysis. *J Asthma*. 2021;58(3):344-59. doi: [10.1080/02770903.2019.1687716](https://doi.org/10.1080/02770903.2019.1687716)

142. Amegadzie JE, Gamble JM, Farrell J, Gao Z. Gender Differences in Inhaled Pharmacotherapy Utilization in Patients with Obstructive Airway Diseases (OADs): A Population-Based Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:2355-66. doi: [10.2147/COPD.S264580](https://doi.org/10.2147/COPD.S264580)

143. Cho EY, Cho JE, Jang SH, Hwang KE. Real-World Safety and Effectiveness of Fluticasone Furoate/Vilanterol in Patients with Asthma and/or Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Post-Marketing Study in Korea. *Drug Saf*. 2023;46(10):951-60. doi: [10.1007/s40264-023-01337-w](https://doi.org/10.1007/s40264-023-01337-w)

144. Qin J, Wang G, Han D. Benefits of LAMA in patients with asthma-COPD overlap: A systematic review and meta-analysis. *Clin Immunol* [Internet]. 2022[cited 2023 Oct 16];237:108986. Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521661622000675?via%3Di>
[hub doi: 10.1016/j.clim.2022.108986](https://doi.org/10.1016/j.clim.2022.108986)

145. Ishiura Y, Fujimura M, Ohkura N, Hara J, Kasahara K, Ishii N, et al. Effect of triple therapy in patients with asthma-COPD overlap. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2019;57(8):384-92. doi: [10.5414/CP203382](https://doi.org/10.5414/CP203382)

146. Park SY, Kim S, Kim JH, Kim SH, Lee T, Yoon SY, et al. Cohort for Reality and Evolution of Adult Asthma in Korea (COREA) Study Group. A Randomized, Noninferiority Trial Comparing ICS + LABA with ICS + LABA + LAMA in Asthma-COPD Overlap (ACO) Treatment: The ACO Treatment with Optimal Medications (ATOMIC) Study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(3):1304-11. doi: [10.1016/j.jaip.2020.09.066](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.09.066)

147. Ajmera M, Shen C, Sambamoorthi U. Association Between Statin Medications and COPD-Specific Outcomes: A Real-World Observational Study. *Drugs Real World Outcomes.* 2017;4(1):9-19. doi: [10.1007/s40801-016-0101-6](https://doi.org/10.1007/s40801-016-0101-6)

148. Lin CM, Yang TM, Yang YH, Tsai YH, Lee CP, Chen PC, et al. Statin Use and the Risk of Subsequent Hospitalized Exacerbations in COPD Patients with Frequent Exacerbations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:289-99. doi: [10.2147/COPD.S229047](https://doi.org/10.2147/COPD.S229047)

149. Raymakers A, Sin DD, Sadatsafavi M, FitzGerald JM, Marra CA, Lynd LD. Statin use and lung cancer risk in chronic obstructive pulmonary disease patients: a population-based cohort study. *Respir Res.* 2020;21(1):118. doi: [10.1186/s12931-020-01344-w](https://doi.org/10.1186/s12931-020-01344-w)

150. Schenk P, Spiel AO, Hüttinger F, Gmeiner M, Fugger J, Pichler M, et al. Can simvastatin reduce COPD exacerbations? A randomised double-blind controlled study. *Eur Respir [Internet].* 2021[cited 2023 Nov 05];58(1):2001798. Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/erj/58/1/2001798.full.pdf> doi: [10.1183/13993003.01798-2020](https://doi.org/10.1183/13993003.01798-2020)

151. Chen X, Hu F, Chai F, Chen X. Effect of statins on pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-

analysis of randomized controlled trials. *J Thorac Dis.* 2023;15(7):3944-52. doi: [10.21037/jtd-23-1042](https://doi.org/10.21037/jtd-23-1042)

152. Zhang QX, Zhang HF, Lu XT, Zhao J, Xu QX. Statins improve asthma symptoms by suppressing inflammation: a meta-analysis based on RCTs. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26(22):8401-10. doi: [10.26355/eurrev_202211_30376](https://doi.org/10.26355/eurrev_202211_30376)

153. Yeh JJ, Syue SH, Lin CL, Hsu CY, Shae Z, Kao CH. Effects of statins on anxiety and depression in patients with asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *J Affect Disord.* 2019;253:277-84. doi: [10.1016/j.jad.2019.05.002](https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.05.002)

154. Young RP, Scott RJ. Statins as adjunct therapy in COPD: is it time to target innate immunity and cardiovascular risk? *Eur Respir J [Internet].* 2021[cited 2023 Nov 05];58(1):2100342. Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/erj/58/1/2100342.full.pdf> doi: [10.1183/13993003.00342-2021](https://doi.org/10.1183/13993003.00342-2021)

155. Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Mammen AL. Statins: pros and cons. *Med Clin (Barc).* 2018;150(10):398-402. doi: [10.1016/j.medcli.2017.11.030](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.11.030)

156. Qaisar R, Karim A, Muhammad T, Alkahtani SA, Kamli H, Ahmad F. Degradation of neuromuscular junction contributes to muscle weakness but not physical compromise in chronic obstructive pulmonary disease patients taking lipid-lowering medications. *Respir Med [Internet].* 2023[cited 2023 Oct 15] 2023;215:107298. Available from: [https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111\(23\)00186-5/abstract](https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111(23)00186-5/abstract) doi: [10.1016/j.rmed.2023.107298](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2023.107298)

157. Zhang S, Lu Z, Wu Z, Xie J, Yang Y, Qiu H. Determination of a "Specific Population Who Could Benefit From Rosuvastatin": A Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial to Uncover the Novel Value of Rosuvastatin for the Precise Treatment of ARDS. *Front Med (Lausanne) [Internet].* 2020[cited 2023 Nov 18];7:598621. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2020.598621/full> doi: [10.3389/fmed.2020.598621](https://doi.org/10.3389/fmed.2020.598621)

158. Shirai T, Hirai K, Gon Y, Maruoka S, Mizumura K, Hikichi M, et al. Combined assessment of serum eosinophil-derived neurotoxin and YKL-40 may

identify Asthma-COPD overlap. *Allergol Int.* 2021;70(1):136-9. doi: [10.1016/j.alit.2020.05.007](https://doi.org/10.1016/j.alit.2020.05.007)

159. Funderburg NT, Jiang Y, Debanne SM, Storer N, Labbato D, Clagett B, et al. Rosuvastatin treatment reduces markers of monocyte activation in HIV-infected subjects on antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2014;58(4):588-95. doi: [10.1093/cid/cit748](https://doi.org/10.1093/cid/cit748)

160. Mystakelis HA, Wilson E, Laidlaw E, Poole A, Krishnan S, Rupert A, et al. An open label randomized controlled trial of atorvastatin versus aspirin in elite controllers and antiretroviral-treated people with HIV. *AIDS.* 2023;37(12):1827-35. doi: [10.1097/QAD.0000000000003656](https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000003656)

161. Jaipersad AS, Shantsila E, Blann A, Lip GY. The effect of statin therapy withdrawal on monocyte subsets. *Eur J Clin Invest.* 2013;43(12):1307-13. doi: [10.1111/eci.12183](https://doi.org/10.1111/eci.12183)

162. McDonald VM, Clark VL, Cordova-Rivera L, Wark PAB, Baines KJ, Gibson PG. Targeting treatable traits in severe asthma: a randomised controlled trial. *Eur Respir J [Internet].* 2020[cited 2023 Sep 22];55(3):1901509. Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/erj/55/3/1901509.full.pdf> doi: [10.1183/13993003.01509-2019](https://doi.org/10.1183/13993003.01509-2019)

163. Holland AE, Wageck B, Hoffman M, Lee AL, Jones AW. Does pulmonary rehabilitation address treatable traits? A systematic review. *Eur Respir Rev [Internet].* 2022[cited 2023 Nov 05];31(165):220042. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9724792/pdf/ERR-0042-2022.pdf> doi: [10.1183/16000617.0042-2022](https://doi.org/10.1183/16000617.0042-2022)

164. Hafner T, Pirc Marolt T, Šelb J, Grošelj A, Kosten T, Simonič A, et al. Predictors of Success of Inpatient Pulmonary Rehabilitation Program in COPD Patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2023;18:2483-95. doi: [10.2147/COPD.S425087](https://doi.org/10.2147/COPD.S425087)

165. Özmen İ, Yıldırım E, Öztürk M, Ocaklı B, Yıldız R, Aydın R, et al. Pulmonary Rehabilitation Reduces Emergency Admission and Hospitalization Rates

of Patients with Chronic Respiratory Diseases. *Turk Thorac J.* 2018;19(4):170-5. doi: [10.5152/TurkThoracJ.2018.17089](https://doi.org/10.5152/TurkThoracJ.2018.17089)

166. Lai Y, Cavalheri V, Sawyer A, Hill K. Exercise training initiated early during hospitalisation in individuals with chronic obstructive pulmonary disease is safe and improves exercise capacity and physical function at hospital discharge: A systematic review and meta-analysis. *Respir Med [Internet]*. 2024[cited 2024 Jan 25];223:107554. Available from: <https://www.resmedjournal.com/action/showPdf?pii=S0954-6111%2824%2900028-3> doi: [10.1016/j.rmed.2024.107554](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2024.107554)

167. Wang X, Wang Z, Tang D. Aerobic Exercise Alleviates Inflammation, Oxidative Stress, and Apoptosis in Mice with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021;16:1369-79. doi: [10.2147/COPD.S309041](https://doi.org/10.2147/COPD.S309041)

168. Sanchez-Ramirez DC. Impact of Pulmonary Rehabilitation Services in Patients with Different Lung Diseases. *J Clin Med.* 2022;11(2):407. doi: [10.3390/jcm11020407](https://doi.org/10.3390/jcm11020407)

169. Ambrosino P, Marcuccio G, Formisano R, Marcuccio L, Filosa R, Maniscalco M. Cardiac and Pulmonary Rehabilitation: Two Underutilized Approaches with Some Unexpected Benefits. *J Clin Med.* 2023;12(8):2847. doi: [10.3390/jcm12082847](https://doi.org/10.3390/jcm12082847)

170. Gelinas JC, Lewis NC, Harper MI, Melzer B, Agar G, Rolf JD, et al. Aerobic exercise training does not alter vascular structure and function in chronic obstructive pulmonary disease. *Exp Physiol.* 2017;102(11):1548-60. doi: [10.1113/EP086379](https://doi.org/10.1113/EP086379)

171. Pereira de Araujo CL, Pereira Reinaldo G, Foscarini BG, Ferreira Schneider B, Moraes Menezes VJ, Dal Lago P. The effects of pulmonary rehabilitation on endothelial function and arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Physiother Res Int [Internet]*. 2020[cited 2023 Aug 05];25(2):e1820. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/pri.1820> doi: [10.1002/pri.1820](https://doi.org/10.1002/pri.1820)

172. Kohlbrenner D, Clarenbach CF, Thiel S, Roeder M, Kohler M, Sievi NA. A few more steps lead to improvements in endothelial function in severe and very severe COPD. *Respir Med* [Internet]. 2021[cited 2023 Aug 05];176:106246. Available from: <https://www.resmedjournal.com/action/showPdf?pii=S0954-6111%2820%2930386-3> doi: [10.1016/j.rmed.2020.106246](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106246)

173. Neunhäuserer D, Patti A, Niederseer D, Kaiser B, Cadamuro J, Lamprecht B, Ermolao A, Studnicka M, Niebauer J. Systemic Inflammation, Vascular Function, and Endothelial Progenitor Cells after an Exercise Training Intervention in COPD. *Am J Med* [Internet]. 2021[cited 2023 Aug 05];134(3):e171-80. Available from: [https://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(20\)30674-4/abstract](https://www.amjmed.com/article/S0002-9343(20)30674-4/abstract) doi: [10.1016/j.amjmed.2020.07.004](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.07.004)

174. Szucs B, Petrekanits M, Varga J. Effectiveness of a 4-week rehabilitation program on endothelial function, blood vessel elasticity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Dis*. 2018;10(12):6482-90. doi: [10.21037/jtd.2018.10.104](https://doi.org/10.21037/jtd.2018.10.104)

175. La Favor JD, Dubis GS, Yan H, White JD, Nelson MA, Anderson EJ, et al. Microvascular Endothelial Dysfunction in Sedentary, Obese Humans Is Mediated by NADPH Oxidase: Influence of Exercise Training. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(12):2412-20. doi: [10.1161/ATVBAHA.116.308339](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.308339)

176. Seals DR, Nagy EE, Moreau KL. Aerobic exercise training and vascular function with ageing in healthy men and women. *J Physiol*. 2019;597(19):4901-14. doi: [10.1113/JP277764](https://doi.org/10.1113/JP277764)

177. Lopes Krüger R, Costa Teixeira B, Boufleur Farinha J, Cauduro Oliveira Macedo R, Pinto Boeno F, Rech A, Lopez P, et al. Effect of exercise intensity on postprandial lipemia, markers of oxidative stress, and endothelial function after a high-fat meal. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2016;41(12):1278-84. doi: [10.1139/apnm-2016-0262](https://doi.org/10.1139/apnm-2016-0262)

178. Rodrigues A, de Oliveira JM, Furlanetto KC, Machado FVC, Belo LF, Schneider LP, et al. Are the Effects of High-Intensity Exercise Training Different in

Patients with COPD Versus COPD+Asthma Overlap? *Lung*. 2020;198(1):135-41. doi: [10.1007/s00408-019-00311-7](https://doi.org/10.1007/s00408-019-00311-7)

179. Celik O, Yildiz BO. Obesity and physical exercise. *Minerva Endocrinol (Torino)*. 2021;46(2):131-44. doi: [10.23736/S2724-6507.20.03361-1](https://doi.org/10.23736/S2724-6507.20.03361-1)

180. Bassi-Dibai D, Santos-de-Araújo AD, Dibai-Filho AV, de Azevedo LFS, Goulart CDL, Luz GCP, et al. Rehabilitation of Individuals With Diabetes Mellitus: Focus on Diabetic Myopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2022[cited 2023 Oct 17];13:869921. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9047902/pdf/fendo-13-869921.pdf> doi: [10.3389/fendo.2022.869921](https://doi.org/10.3389/fendo.2022.869921)

181. Merz KE, Thurmond DC. Role of Skeletal Muscle in Insulin Resistance and Glucose Uptake. *Compr Physiol*. 2020;10(3):785-809. doi: [10.1002/cphy.c190029](https://doi.org/10.1002/cphy.c190029)

182. Nesti L, Pugliese NR, Sciuto P, Natali A. Type 2 diabetes and reduced exercise tolerance: a review of the literature through an integrated physiology approach. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):134. doi: [10.1186/s12933-020-01109-1](https://doi.org/10.1186/s12933-020-01109-1)

183. McKeegan K, Mason SA, Trewin AJ, Keske MA, Wadley GD, Della Gatta PA, et al. Reactive oxygen species in exercise and insulin resistance: Working towards personalized antioxidant treatment. *Redox Biol* [Internet]. 2021[cited 2023 Feb 05];44:102005. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8167146/pdf/main.pdf> doi: [10.1016/j.redox.2021.102005](https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.102005)

184. Kawamura T, Muraoka I. Exercise-Induced Oxidative Stress and the Effects of Antioxidant Intake from a Physiological Viewpoint. *Antioxidants (Basel)*. 2018;7(9):119. doi: [10.3390/antiox7090119](https://doi.org/10.3390/antiox7090119)

185. de Sousa CV, Sales MM, Rosa TS, Lewis JE, de Andrade RV, Simões HG. The Antioxidant Effect of Exercise: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med*. 2017;47(2):277-93. doi: [10.1007/s40279-016-0566-1](https://doi.org/10.1007/s40279-016-0566-1)

186. Acosta-Manzano P, Rodriguez-Ayllon M, Acosta FM, Niederseer D, Niebauer J. Beyond general resistance training. Hypertrophy versus muscular

endurance training as therapeutic interventions in adults with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* [Internet]. 2020[cited 2023 Sep 15];21(6):e13007. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/obr.13007#accessDenialLayout> doi: [10.1111/obr.13007](https://doi.org/10.1111/obr.13007)

187. Khateeb J, Fuchs E, Khamaisi M. Diabetes and Lung Disease: A Neglected Relationship. *Rev Diabet Stud*. 2019;15:1-15. doi: [10.1900/RDS.2019.15.1](https://doi.org/10.1900/RDS.2019.15.1).

188. Baltasar-Fernandez I, Losa-Reyna J, Carretero A, Rodriguez-Lopez C, Alfaro-Acha A, Guadalupe-Grau A, et al. Residual effects of 12 weeks of power-oriented resistance training plus high-intensity interval training on muscle dysfunction, systemic oxidative damage, and antioxidant capacity after 10 months of training cessation in older people with COPD. *Scand J Med Sci Sports*. 2023;33(9):1661-76. doi: [10.1111/sms.14428](https://doi.org/10.1111/sms.14428)

189. Li TT, Wang HY, Zhang H, Zhang PP, Zhang MC, Feng HY, et al. Effect of breathing exercises on oxidative stress biomarkers in humans: A systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2023[cited 2023 Nov 25];10:1121036. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10132211/pdf/fmed-10-1121036.pdf> doi: [10.3389/fmed.2023.1121036](https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1121036)

190. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу. Наказ Міністерства охорони здоров'я від 21.12.2012 № 1118 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2012[цитовано 2020 Вер 20]. Доступно: https://zakononline.com.ua/documents/show/8047_730659

191. Jiang M, Li P, Wang Y, Cao Y, Han X, Jiang L, Liu X, Wu W. Role of Nrf2 and exercise in alleviating COPD-induced skeletal muscle dysfunction. *Ther Adv Respir Dis* [Internet]. 2023[cited 2023 Nov 05];17:17534666231208633. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.1177/17534666231208633> doi: [10.1177/17534666231208633](https://doi.org/10.1177/17534666231208633)

192. 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[updated 2016 Nov 09; cited 2023 Oct 12]. Available from: https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf

193. Міністерство охорони здоров'я України. Настанова. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016. Київ: МОЗ України; 2016. 357 с.

194. Рада Європи. Конвенція про захист прав та гідності людини у зв'язку з використанням досягнень біології та медицини (Конвенція про права людини та біомедицину) (ETS-164) [Інтернет]. Київ; 2000[цитовано 2023 Жов 11]. Доступно: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_334#Text

195. Верховна Рада України. Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження. Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації від 01.10.2008 [Інтернет]. Київ; 2008[цитовано 2023 Лис 11]. Доступно: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/990_005#Text

196. Рада міжнародних організацій медичних наук. Міжнародні етичні рекомендації щодо досліджень, пов'язаних із здоров'ям, за участю людей. Женева; 2016. 132 с.

197. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики. Наказ Міністерства охорони здоров'я від 23.09.2009 № 690 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2009[цитовано 2023 Жов 10]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1010-09>

198. Міністерство охорони здоров'я України. Про внесення змін до Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань. Наказ Міністерства охорони здоров'я від

01.10.2015 № 639 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2015[цитовано 2023 Вер 28].
Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1520-15#Text>

199. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень. Наказ Міністерства охорони здоров'я від 27.06. 2013 № 555 (зі змінами згідно з Наказом міністерства охорони здоров'я № 270 від 16.04.2014) [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2014[цитовано 2023 Вер 20]. Доступно: https://zakononline.com.ua/documents/show/47081_486821

200. Global Initiative for Asthma. Global strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2019. Global Initiative for Asthma; 2019. 201 p.

201. Візір МО. Несфатин-1 та типи дисглікемії у хворих на гіпертонічну хворобу та ожиріння [автореферат]. Харків, 2018. 20 с.

202. Ступницька ГЯ. Хронічне обструктивне захворювання легень та ожиріння: молекулярно-генетичні та клінічно-патогенетичні особливості поєданого перебігу, оптимізація діагностики та лікування [автореферат]. Ужгород; 2016. 46 с.

203. Zuberi FF, Bader N, Rasheed T, Zuberi BF. Association between insulin resistance and BMI with FEV₁ in non-hypoxemic COPD out-patients. Clin Respir J. 2021;15(5):513-21. doi: [10.1111/crj.13336](https://doi.org/10.1111/crj.13336).

204. Рибка ОС. Значення інсуліночутливості в толерантності до фізичних навантажень та формуванні кардіометаболічного ризику у дітей з ожирінням [автореферат]. Харків; 2018. 25 с.

205. Halytska VO, Stupnytska NYa. Clinical features of asthma-COPD overlap with comorbid type 2 diabetes mellitus. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2023;19(4):264-8. doi: [10.22141/2224-0721.19.4.2023.1283](https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.4.2023.1283)

206. Галицька ВО, Ступницька ГЯ. Клінічно-патогенетичні особливості поєднання астма-ХОЗЛ перехресту та цукрового діабету 2-го типу. Український медичний часопис. 2023;6:67-75. doi: [10.32471/umj.1680-3051.158.249519](https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.158.249519)

207. Галицька ВО, Ступницька ГЯ. Раціональний підхід у лікуванні поєднаного перебігу астма-ХОЗЛ перехресту та цукрового діабету 2 типу. В: Матеріали постерних робіт з міжнар. участю Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку; 2021 Бер–Тра; Харків. Харків; 2021, с.79.

208. Галицька ВО, Ступницька ГЯ. Сучасний стан проблеми поєднання хронічного обструктивного захворювання легень та цукрового діабету типу 2. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини, присв. 100-річчю від дня народження проф. О.І. Самсон; 2021 Квіт 15-16; Чернівці. Чернівці; 2021, с. 19-20.

209. Halytska V.O. Bronchial asthma in combination with diabetes mellitus type 2 – the current state of the problem. В: Андрієць ОА, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 103-ї підсумк. наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2022 Лют 07, 09, 14; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2022. с. 92-3.

210. Halytska V, Stupnytska G, Fediv O. The evaluation of patients' life quality, spirometry parameters and level of exercise tolerance in case of asthma-COPD overlap and diabetes mellitus type 2 (DM2). *European Respiratory Journal*. 2022;60:1897. doi: [10.1183/13993003.congress-2022.1897](https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2022.1897)

211. Галицька ВО. Клінічні особливості поєднаного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень, бронхіальної астми та цукрового діабету 2 типу. В: Андрієць ОА, Грицюк МІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 103-ї підсумк. наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2023 Лют 06, 08, 13; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2023. с. 111-2

212. Halytska V.O., Stupnytska G.Ya., Fediv O.I. The state of carbohydrate metabolism in patients with asthma-COPD overlap and diabetes mellitus type 2. В: Хухліна ОС, редактор. Матеріали н наук.-практ. конф. з міжнар. участю Коморбідний перебіг захворювань внутрішніх органів: сучасний стан проблеми

та невирішені питання корекції; 2023 Бер 16-17; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2023. с. 133-4.

213. Галицька ВО, Ступницька ГЯ. Протеолітична та фібринолітична активність плазми крові у пацієнтів з поєднаним перебігом бронхіальної астми, хронічного обструктивного захворювання легень та цукрового діабету 2 типу (АХП+ЦД2). In: Proceedings of the VIII International scientific and practical conference Scientific Research as a Mechanism of Effective Human Development; 2024 Jan 31 – Feb; Sofia, Bulgaria, Sofia: International Scientific Unity; 2024. p. 151-2.

214. Галицька ВО. Функціональний стан ендотелію у пацієнтів за поєданого перебігу астма-хозл перехресту та цукрового діабету 2 типу. В: Геруш ІВ, Грицюк МІ, Безрук ВВ, редактори. В: Матеріали підсумк. 105-ї наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету, присвяченої 80-річчю БДМУ; 2024 Лют 05, 07, 12; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2024. с. 110-1.

215. Галицька ВО, Ступницька ГЯ. Прогностичне значення тригліцеридно-глюкозного індексу у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень, бронхіальною астмою, та їх поєднанням. Буковинський медичний вісник. 2024;28(1):3-6. doi: [10.24061/2413-0737.28.1.109.2024.1](https://doi.org/10.24061/2413-0737.28.1.109.2024.1)

216. Галицька ВО, Ступницька ГЯ. Ефективність використання розувастатину та легеневої реабілітації у пацієнтів з поєднаним перебігом бронхіальної астми, ХОЗЛ та цукрового діабету 2-го типу. Буковинський медичний вісник. 2023;27(4):26-31. doi: [10.24061/2413-0737.27.4.108.2023.6](https://doi.org/10.24061/2413-0737.27.4.108.2023.6)

217. GBD 2019 Chronic Respiratory Diseases Collaborators. Global burden of chronic respiratory diseases and risk factors, 1990-2019: an update from the Global Burden of Disease Study 2019. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2023[cited 2023 Aug 17];59:101936. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7614570/pdf/main.pdf> doi: [10.1016/j.eclinm.2023.101936](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.101936)

218. Chen S, Kuhn M, Prettner K, Yu F, Yang T, Bärnighausen T, et al. The global economic burden of chronic obstructive pulmonary disease for 204 countries and territories in 2020-50: a health-augmented macroeconomic modelling study. *Lancet Glob Health* [Internet]. 2023[cited 2023 Nov 19];11(8):e1183-93. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(23\)00217-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(23)00217-6/fulltext) doi: [10.1016/S2214-109X\(23\)00217-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(23)00217-6)

219. Reddel HK, Vestbo J, Agustí A, Anderson GP, Bansal AT, Beasley R, et al. NOVELTY study investigators. Heterogeneity within and between physician-diagnosed asthma and/or COPD: NOVELTY cohort. *Eur Respir J* [Internet]. 2021[cited 2023 Nov 19];58(3):2003927. Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/erj/58/3/2003927.full.pdf> doi: [10.1183/13993003.03927-2020](https://doi.org/10.1183/13993003.03927-2020)

220. Mekov E, Nuñez A, Sin DD, Ichinose M, Rhee CK, Maselli DJ, et al. Update on Asthma-COPD Overlap (ACO): A Narrative Review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:1783-99. doi: [10.2147/COPD.S312560](https://doi.org/10.2147/COPD.S312560)

221. Hering T. Zwischen Asthma und COPD differenzieren — mehr Mut zur probatorischen Therapie! : Seminar / Atemwegserkrankungen [Distinguishing between asthma and COPD]. *MMW Fortschr Med*. 2020;162(13):68-9. German. doi: [10.1007/s15006-020-0701-7](https://doi.org/10.1007/s15006-020-0701-7)

222. Kobayashi S, Hanagama M, Ishida M, Ono M, Sato H, Yamanda S, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Asthma-COPD Overlap in Japanese Patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:2923-9. doi: [10.2147/COPD.S276314](https://doi.org/10.2147/COPD.S276314).

223. Suzuki M, Matsumoto I, Ishida M, Horie Y, Ban H, Takeuchi W, et al. Investigation of time profile of FEV₁ across the onset of potential COPD: a retrospective cohort study using medical checkup data in Japan. *Sci Rep* [Internet]. 2023[cited 2023 Nov 17];13(1):5454. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-023-32205-3>. doi: [10.1038/s41598-023-32205-3](https://doi.org/10.1038/s41598-023-32205-3).

224. Lee HW, Lee JK, Lee MG, Shin KC, Ra SW, Kim TH, et al. Risk Factors of Rapid FEV1 Decline in a Real-World Chronic Obstructive Pulmonary Disease Cohort. *Respiration*. 2022;101(12):1078-87. doi: [10.1159/000525871](https://doi.org/10.1159/000525871)

225. Mattila T, Vasankari T, Kauppi P, Mazur W, Härkänen T, Heliövaara M. Mortality of asthma, COPD, and asthma-COPD overlap during an 18-year follow up. *Respir Med [Internet]*. 2023[cited 2023 Sep 22];207:107112. Available from: <https://www.resmedjournal.com/action/showPdf?pii=S0954-6111%2822%2900377-8> doi: [10.1016/j.rmed.2022.107112](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2022.107112)

226. Bai JW, Mao B, Yang WL, Liang S, Lu HW, Xu JF. Asthma-COPD overlap syndrome showed more exacerbations however lower mortality than COPD. *QJM*. 2017;110(7):431-6. doi: [10.1093/qjmed/hcx005](https://doi.org/10.1093/qjmed/hcx005)

227. Henriksen AH, Langhammer A, Steinshamn S, Mai XM, Brumpton BM. The Prevalence and Symptom Profile of Asthma-COPD Overlap: The HUNT Study. *COPD*. 2018;15(1):27-35. doi: [10.1080/15412555.2017.1408580](https://doi.org/10.1080/15412555.2017.1408580)

228. Lee H, Kim SH, Kim BK, Lee Y, Lee HY, Ban GY, et al. Characteristics of Specialist-Diagnosed Asthma-COPD Overlap in Severe Asthma: Observations from the Korean Severe Asthma Registry (KoSAR). *Allergy*. 2021;76(1):223-32. doi: [10.1111/all.14483](https://doi.org/10.1111/all.14483)

229. Lázár Z, Horváth A, Tomisa G, Tamási L, Müller V. Impact of Clinical Factors on Generic and Disease-Specific Quality of Life in COPD and Asthma-COPD Overlap with Exacerbations. *Pulm Med [Internet]*. 2020[cited 2023 Oct 10];2020:6164343. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7334771/pdf/PM2020-6164343.pdf> doi: [10.1155/2020/6164343](https://doi.org/10.1155/2020/6164343)

230. Zhou XL, Zhao LY. Comparison of clinical features and outcomes for asthma-COPD overlap syndrome vs. COPD patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(3):1495-510. doi: [10.26355/eurrev.202102.24857](https://doi.org/10.26355/eurrev.202102.24857)

231. Peng J, Wang M, Wu Y, Shen Y, Chen L. Clinical Indicators for Asthma-COPD Overlap: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:2567-75. doi: [10.2147/COPD.S374079](https://doi.org/10.2147/COPD.S374079)

232. Izbicki G, Teo V, Liang J, Russell GM, Holland AE, Zwar NA, et al. Clinical Characteristics Of Patients With Asthma COPD Overlap (ACO) In Australian Primary Care. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:2745-52. doi: [10.2147/COPD.S220346](https://doi.org/10.2147/COPD.S220346)

233. An TJ, Rhee CK, Park YB, Yoo KH, Yoon HK. FVC, but not FEV₁, is associated with clinical outcomes of asthma-COPD overlap. *Sci Rep* [Internet]. 2022[cited 2023 Nov 19];12(1):13820. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9378661/pdf/41598_2022_Article_15612.pdf doi: [10.1038/s41598-022-15612-w](https://doi.org/10.1038/s41598-022-15612-w)

234. Wu N, Wu Z, Sun J, Yan M, Wang B, Du X, et al. Small airway remodeling in diabetic and smoking chronic obstructive pulmonary disease patients. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(9):7927-44. doi: [10.18632/aging.103112](https://doi.org/10.18632/aging.103112)

235. Dey S, Lu W, Weber HC, Young S, Larby J, Chia C, Haug G, Brake SJ, Myers S, Gaikwad AV, Bhattarai P, Pathinayake PS, Wark PAB, Eapen MS, Sohal SS. Differential airway remodeling changes were observed in patients with asthma COPD overlap compared to patients with asthma and COPD alone. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2022;323(4):473-83. doi: [10.1152/ajplung.00137.2022](https://doi.org/10.1152/ajplung.00137.2022)

236. Reynaert NL, Vanfleteren LEGW, Perkins TN. The AGE-RAGE Axis and the Pathophysiology of Multimorbidity in COPD. *J Clin Med*. 2023;12(10):3366. doi: [10.3390/jcm12103366](https://doi.org/10.3390/jcm12103366)

237. Vanfleteren LEGW, Weidner J, Franssen FME, Gaffron S, Reynaert NL, Wouters EFM, et al. Biomarker-based clustering of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *ERJ Open Res* [Internet]. 2023[cited 2023 Aug 27];9(1):00301-2022. Available from: <https://openres.ersjournals.com/content/erjor/9/1/00301-2022.full.pdf> doi: [10.1183/23120541.00301-2022](https://doi.org/10.1183/23120541.00301-2022)

238. Halpin DMG, Decramer M, Celli BR, Mueller A, Metzdorf N, Tashkin DP. Effect of a single exacerbation on decline in lung function in COPD. *Respir Med*. 2017;128:85-91. doi: [10.1016/j.rmed.2017.04.013](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.04.013)

239. Chen CM, Juan SH, Pai MH, Chou HC. Hyperglycemia induces epithelial-mesenchymal transition in the lungs of experimental diabetes mellitus. *Acta Histochem*. 2018;120(6):525-33. doi: [10.1016/j.acthis.2018.06.004](https://doi.org/10.1016/j.acthis.2018.06.004)

240. Anzueto A, Miravittles M. Pathophysiology of dyspnea in COPD. *Postgrad Med*. 2017;129(3):366-74. doi: [10.1080/00325481.2017.1301190](https://doi.org/10.1080/00325481.2017.1301190)

241. Waschki B, Kirsten A, Holz O, Müller KC, Meyer T, Watz H, et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest*. 2011;140(2):331-42. doi: [10.1378/chest.10-2521](https://doi.org/10.1378/chest.10-2521)

242. Esteban C, Aguirre N, Aramburu A, Moraza J, Chasco L, Aburto M, et al. Influence of physical activity on the prognosis of COPD patients: the HADO.2 score - health, activity, dyspnoea and obstruction. *ERJ Open Res* [Internet]. 2024[cited 2024 Jan 19];10(1):00488-2023. Available from: <https://openres.ersjournals.com/content/erjor/10/1/00488-2023.full.pdf> doi: [10.1183/23120541.00488-2023](https://doi.org/10.1183/23120541.00488-2023)

243. Burini RC, Anderson E, Durstine JL, Carson JA. Inflammation, physical activity, and chronic disease: An evolutionary perspective. *Sports Med Health Sci*. 2020 Mar 26;2(1):1-6. doi: [10.1016/j.smhs.2020.03.004](https://doi.org/10.1016/j.smhs.2020.03.004)

244. Esmaeilzadeh H, Nabvizadeh H, Gholami MA, Yousefi MR, Mortazavi N, Vali M. Asthma and COPD Overlap Syndrome (ACOS): Risk Factors and Contributing Factors. *Med J Islam Repub Iran*. 2022;36:151. doi: [10.47176/mjiri.36.151](https://doi.org/10.47176/mjiri.36.151)

245. Martinez-Arnau FM, Buigues C, Fonfría-Vivas R, Cauli O. Respiratory Function Correlates with Fat Mass Index and Blood Triglycerides in Institutionalized Older Individuals. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2022;22(10):1029-39. doi: [10.2174/1871530322666220329150813](https://doi.org/10.2174/1871530322666220329150813)

246. Алієв РБ, Розова КВ, Козловська МГ, Василенко МІ, Дубова МГ, Шаповалова АС, та ін. Морфологічні передумови метаболічних порушень при коморбідному перебігу запального процесу в легенях та цукрового діабету 2 типу у щурів. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2023;4:54-64. doi: [10.30978/TB2023-4-54](https://doi.org/10.30978/TB2023-4-54)

247. Islam MT, Cai J, Allen S, Moreno DG, Bloom SI, Bramwell RC, et al. Endothelial specific reduction in Arf6 impairs insulin-stimulated vasodilation and skeletal muscle blood flow resulting in systemic insulin resistance. bioRxiv [Internet]. 2023[cited 2023 Nov 19];2023.05.02.539173. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2023.05.02.539173v1> doi: [10.1101/2023.05.02.539173](https://doi.org/10.1101/2023.05.02.539173).

248. Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. Nat Med. 2019;25(12):1822-32. doi: [10.1038/s41591-019-0675-0](https://doi.org/10.1038/s41591-019-0675-0).

249. Poredos P, Poredos AV, Gregoric I. Endothelial Dysfunction and Its Clinical Implications. Angiology. 2021;72(7):604-15. doi: [10.1177/0003319720987752](https://doi.org/10.1177/0003319720987752).

250. Marzoog BA. Recent advances in molecular biology of metabolic syndrome pathophysiology: endothelial dysfunction as a potential therapeutic target. J Diabetes Metab Disord. 2022;21(2):1903-11. doi: [10.1007/s40200-022-01088-y](https://doi.org/10.1007/s40200-022-01088-y).

251. Zhang RH, Zhou JB, Cai YH, Shu LP, Simó R, Lecube A. Non-linear association between diabetes mellitus and pulmonary function: a population-based study. Respir Res. 2020;21(1):292. doi: [10.1186/s12931-020-01538-2](https://doi.org/10.1186/s12931-020-01538-2).

252. Sánchez-García A, Rodríguez-Gutiérrez R, Mancillas-Adame L, González-Nava V, Díaz González-Colmenero A, Solís RC, et al. Diagnostic Accuracy of the Triglyceride and Glucose Index for Insulin Resistance: A Systematic Review. Int J Endocrinol [Internet]. 2020[cited 2023 Sep 22];2020:4678526. Available from: <https://downloads.hindawi.com/journals/ije/2020/4678526.pdf> doi: [10.1155/2020/4678526](https://doi.org/10.1155/2020/4678526).

253. Won KB, Kim YS, Lee BK, Heo R, Han D, Lee JH, et al. The relationship of insulin resistance estimated by triglyceride glucose index and coronary plaque characteristics. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2018[cited 2023 Oct 23];97(21):e10726. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6392709/pdf/medi-97-e10726.pdf> doi: [10.1097/MD.00000000000010726](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010726).

254. Liu X, Tan Z, Huang Y, Zhao H, Liu M, Yu P, et al. Relationship between the triglyceride-glucose index and risk of cardiovascular diseases and mortality in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):124. doi: [10.1186/s12933-022-01546-0](https://doi.org/10.1186/s12933-022-01546-0)

255. Schiffer TA, Lundberg JO, Weitzberg E, Carlström M. Modulation of mitochondria and NADPH oxidase function by the nitrate-nitrite-NO pathway in metabolic disease with focus on type 2 diabetes. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* [Internet]. 2020[cited 2023 Aug 28];1866(8):165811. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925443920301563?via%3Dihub>. doi: [10.1016/j.bbadis.2020.165811](https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165811)

256. Grasemann H, Holguin F. Oxidative stress and obesity-related asthma. *Paediatr Respir Rev*. 2021;37:18-21. doi: [10.1016/j.prrv.2020.05.004](https://doi.org/10.1016/j.prrv.2020.05.004)

257. Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med*. 2019;25(12):1822-32. doi: [10.1038/s41591-019-0675-0](https://doi.org/10.1038/s41591-019-0675-0)

258. Poredos P, Poredos AV, Gregoric I. Endothelial Dysfunction and Its Clinical Implications. *Angiology*. 2021;72(7):604-15. doi: [10.1177/0003319720987752](https://doi.org/10.1177/0003319720987752)

259. Carlström M. Nitric oxide signalling in kidney regulation and cardiometabolic health. *Nat Rev Nephrol*. 2021;17(9):575-90. doi: [10.1038/s41581-021-00429-z](https://doi.org/10.1038/s41581-021-00429-z)

260. Singh R, Gautam P, Sharma C, Osmolovskiy A. Fibrin and Fibrinolytic Enzyme Cascade in Thrombosis: Unravelling the Role. *Life (Basel)*. 2023;13(11):2196. doi: [10.3390/life13112196](https://doi.org/10.3390/life13112196)

261. Ke J, Qiu F, Fan W, Wei S. Associations of complete blood cell count-derived inflammatory biomarkers with asthma and mortality in adults: a population-based study. *Front Immunol* [Internet]. 2023[cited 2023 Oct 22];14:1205687. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10416440/pdf/fimmu-14-1205687.pdf>. doi: [10.3389/fimmu.2023.1205687](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1205687)

262. Ma H, Yang L, Liu L, Zhou Y, Guo X, Wu S, et al. Using inflammatory index to distinguish asthma, asthma-COPD overlap and COPD: A retrospective observational study. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2022[cited 2023 Nov 19];9:1045503. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2022.1045503/full> doi: [10.3389/fmed.2022.1045503](https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1045503)

263. Hudey SN, Ledford DK, Cardet JC. Mechanisms of non-type 2 asthma. *Curr Opin Immunol*. 2020;66:123-8. doi: [10.1016/j.coi.2020.10.002](https://doi.org/10.1016/j.coi.2020.10.002)

264. Xuan N, Zhao J, Kang Z, Cui W, Tian BP. Neutrophil extracellular traps and their implications in airway inflammatory diseases. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2024[cited 2024 Jan 15];10:1331000. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10811107/pdf/fmed-10-1331000.pdf>. doi: [10.3389/fmed.2023.1331000](https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1331000)

265. Dey S, Lu W, Haug G, Chia C, Larby J, Weber HC, et al. Airway inflammatory changes in the lungs of patients with asthma-COPD overlap (ACO): a bronchoscopy endobronchial biopsy study. *Respir Res*. 2023;24(1):221. doi: [10.1186/s12931-023-02527-x](https://doi.org/10.1186/s12931-023-02527-x)

266. Huang WJ, Huang GT, Zhan QM, Chen JL, Luo WT, Wu LH, et al. The neutrophil to lymphocyte ratio as a novel predictor of asthma and its exacerbation: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(22):11719-28. doi: [10.26355/eurrev_202011_23819](https://doi.org/10.26355/eurrev_202011_23819)

267. Zeig-Owens R, Singh A, Aldrich TK, Hall CB, Schwartz T, Webber MP, et al. Blood Leukocyte Concentrations, FEV₁ Decline, and Airflow Limitation. A 15-

Year Longitudinal Study of World Trade Center-exposed Firefighters. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(2):173-83. doi: [10.1513/AnnalsATS.201703-276OC](https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201703-276OC)

268. Wu X, Wang C, Li H, Meng H, Jie J, Fu M, et al. Circulating white blood cells and lung function impairment: the observational studies and Mendelian randomization analysis. *Ann Med*. 2021;53(1):1118-28. doi: [10.1080/07853890.2021.1948603](https://doi.org/10.1080/07853890.2021.1948603)

269. Hlapčić I, Dugac AV, Popović-Grle S, Markelić I, Rako I, Rogić D, et al. Influence of disease severity, smoking status and therapy regimes on leukocyte subsets and their ratios in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Med Sci*. 2020;18(3):672-81. doi: [10.5114/aoms.2020.100720](https://doi.org/10.5114/aoms.2020.100720)

270. Barnes PJ. Oxidative Stress in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(5):965. doi: [10.3390/antiox11050965](https://doi.org/10.3390/antiox11050965)

271. Марущак МІ, Максим ХЯ, Демянчук МР, Гапинська ОС. Коморбідність хронічного обструктивного захворювання легень та артеріальної гіпертензії: залежність між показниками оксидативного стресу та функції зовнішнього дихання. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Медицина*. 2022;1:26-30. doi: [10.32782/2415-8127.2022.65.5](https://doi.org/10.32782/2415-8127.2022.65.5)

272. Mołek P, Chmiel J, Ząbczyk M, Malinowski KP, Natarska J, Undas A. Elevated 8-isoprostane concentration is associated with thromboembolic events in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2022;365:1-7. doi: [10.1016/j.ijcard.2022.07.034](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.07.034)

273. Freyberg J, Landt EM, Afzal S, Nordestgaard BG, Dahl M. Low-density lipoprotein cholesterol and risk of COPD: Copenhagen General Population Study. *ERJ Open Res [Internet]*. 2023[cited 2023 Aug 28];9(2):00496-2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9986766/pdf/00496-2022.pdf>. doi: [10.1183/23120541.00496-2022](https://doi.org/10.1183/23120541.00496-2022)

274. Xuan L, Han F, Gong L, Lv Y, Wan Z, Liu H, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and serum lipid levels: a meta-analysis. *Lipids Health Dis*. 2018;17(1):263. doi: [10.1186/s12944-018-0904-4](https://doi.org/10.1186/s12944-018-0904-4)

275. Zhang W, Zhang Y, Li CW, Jones P, Wang C, Fan Y. Effect of Statins on COPD: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Chest*. 2017;152(6):1159-68. doi: [10.1016/j.chest.2017.08.015](https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.08.015)

276. Li WJ, Zhao Y, Gao Y, Dong LL, Wu YF, Chen ZH, et al. Lipid metabolism in asthma: Immune regulation and potential therapeutic target. *Cell Immunol* [Internet]. 2021[cited 2023 Nov 09];364:104341. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0008874921000605?via%3DiHub>. doi: [10.1016/j.cellimm.2021.104341](https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2021.104341)

277. Vaez H, Najafi M, Toutounchi NS, Barar J, Barzegari A, Garjani A. Metformin Alleviates Lipopolysaccharide-induced Acute Lung Injury through Suppressing Toll-like Receptor 4 Signaling. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2016;15(6):498-507.

278. Di Gioia M, Zanoni I. Toll-like receptor co-receptors as master regulators of the immune response. *Mol Immunol*. 2015;63(2):143-52. doi: [10.1016/i.molimm.2014.05.008](https://doi.org/10.1016/i.molimm.2014.05.008)

279. Quint JK, Montonen J, Esposito DB, He X, Koerner L, Wallace L, et al. Effectiveness and Safety of COPD Maintenance Therapy with Tiotropium/Olodaterol versus LABA/ICS in a US Claims Database. *Adv Ther*. 2021;38(5):2249-70. doi: [10.1007/s12325-021-01646-5](https://doi.org/10.1007/s12325-021-01646-5)

280. Feldman WB, Avorn J, Kesselheim AS, Gagne JJ. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations and Pneumonia Hospitalizations Among New Users of Combination Maintenance Inhalers. *JAMA Intern Med*. 2023;183(7):685-95. doi: [10.1001/jamainternmed.2023.1245](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.1245)

281. Yang M, Li Y, Jiang Y, Guo S, He JQ, Sin DD. Combination therapy with long-acting bronchodilators and the risk of major adverse cardiovascular events in patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* [Internet]. 2023[cited 2023 Oct 18];61(2):2200302. Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/erj/61/2/2200302.full.pdf>. doi: [10.1183/13993003.00302-2022](https://doi.org/10.1183/13993003.00302-2022)

282. Jo YS, Hwang YI, Yoo KH, Kim TH, Lee MG, Lee SH, et al. Korean Asthma Research Group & KOCOSS cohort. Effect of Inhaled Corticosteroids on Exacerbation of Asthma-COPD Overlap According to Different Diagnostic Criteria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(5):1625-33. doi: [10.1016/j.jaip.2020.01.004](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.01.004)

283. Ishiura Y, Fujimura M, Ohkura N, Hara J, Nakahama K, Sawai Y, et al. Tiotropium Add-On and Treatable Traits in Asthma-COPD Overlap: A Real-World Pilot Study. *J Asthma Allergy*. 2022;15:703-12. doi: [10.2147/JAA.S360260](https://doi.org/10.2147/JAA.S360260)

284. Jiang T, Li P, Wang Y. Effect of budesonide formoterol combined with tiotropium bromide on pulmonary function and inflammatory factors in patients with asthma-COPD overlap syndrome. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2023;51(4):131-8. doi: [10.15586/aei.v51i4.876](https://doi.org/10.15586/aei.v51i4.876)

285. Hirai K. Developing Biomarkers in Precision Medicine for Asthma and COPD. *Yakugaku Zasshi*. 2023;143(3):249-55. doi: [10.1248/yakushi.22-00169-3](https://doi.org/10.1248/yakushi.22-00169-3)

286. Khatiwada N, Hong Z. Potential Benefits and Risks Associated with the Use of Statins. *Pharmaceutics*. 2024;16(2):214. doi: [10.3390/pharmaceutics16020214](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16020214)

287. Vavlukis A, Vavlukis M, Dimovski A, Petrushevska G, Eftimov A, Domazetovska S, Mladenovska K. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of rosuvastatin in patients with low-to-moderate cardiovascular risk. *Acta Pharm*. 2021;72(2):303-15. doi: [10.2478/acph-2022-0018](https://doi.org/10.2478/acph-2022-0018)

288. Diamantis E, Kyriakos G, Quiles-Sanchez LV, Farmaki P, Troupis T. The Anti-Inflammatory Effects of Statins on Coronary Artery Disease: An Updated Review of the Literature. *Curr Cardiol Rev*. 2017;13(3):209-16. doi: [10.2174/1573403X13666170426104611](https://doi.org/10.2174/1573403X13666170426104611)

289. Khokhar SA, Farooq Ur Rehman RM, Masood S. Comparison of efficiency between Rosuvastatin and Atorvastatin in reducing low-density lipoprotein (LDL-C) in patients with diabetes mellitus. *J Pak Med Assoc*. 2022;72(11):2288-90. doi: [10.47391/JPMA.4823](https://doi.org/10.47391/JPMA.4823)

290. Busenkell E, Collins CM, Moy ML, et al. Modification of associations between indoor particulate matter and systemic inflammation in individuals with COPD. *Environ Res [Internet]*. 2022[cited 2023 Nov 14];209:112802. Available

from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9159533/pdf/nihms-1779748.pdf>. doi: [10.1016/j.envres.2022.112802](https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.112802)

291. Damkjær M, Håkansson K, Kallemose T, Ulrik CS, Godtfredsen N. Statins in High-Risk Chronic Obstructive Pulmonary Disease Outpatients: No Impact on Time to First Exacerbation and All-Cause Mortality - The STATUETTE Cohort Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:579-89. doi: [10.2147/COPD.S296472](https://doi.org/10.2147/COPD.S296472)

292. Criner GJ, Connett JE, Aaron SD, Albert RK, Bailey WC, Casaburi R, et al. COPD Clinical Research Network; Canadian Institutes of Health Research. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD. *N Engl J Med*. 2014;370(23):2201-10. doi: [10.1056/NEJMoa1403086](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1403086)

293. Sun SH, Chang CH, Zhan ZW, Chang WH, Chen YA, Dong YH. Risk of COPD Exacerbations Associated with Statins versus Fibrates: A New User, Active Comparison, and High-Dimensional Propensity Score Matched Cohort Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 2021[cited 2023 Sep 15];16:2721-33. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8491865/pdf/copd-16-2721.pdf>. doi: [10.2147/COPD.S323391](https://doi.org/10.2147/COPD.S323391)

294. Yayan J, Bald M, Franke KJ. No Independent Influence of Statins on the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation Rate: A Cohort Observation Study Over 10 Years. *Int J Gen Med*. 2021;14:2883-92. doi: [10.2147/IJGM.S309647](https://doi.org/10.2147/IJGM.S309647)

295. Sule NO, Suissa S. Statins and Mortality in COPD: A Methodological Review of Observational Studies. *COPD*. 2023;20(1):284-91. doi: [10.1080/15412555.2023.2242489](https://doi.org/10.1080/15412555.2023.2242489)

296. Chen YR, Xiang XD, Sun F, Xiao BW, Yan MY, Peng B, et al. Simvastatin Reduces NETosis to Attenuate Severe Asthma by Inhibiting PAD4 Expression. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2023[cited 2023 Dec 18];2023:1493684. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9911252/pdf/OMCL2023-1493684.pdf>. doi: [10.1155/2023/1493684](https://doi.org/10.1155/2023/1493684)

297. Kim JH, Wee JH, Choi HG, Park JY, Hwang YI, Jang SH, et al. Association Between Statin Medication and Asthma/Asthma Exacerbation in a National Health Screening Cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2021[cited 2023 Nov 18];9(7):2783-91. Available from: [https://www.jaci-inpractice.org/article/S2213-2198\(21\)00454-2/abstract](https://www.jaci-inpractice.org/article/S2213-2198(21)00454-2/abstract). doi: [10.1016/j.jaip.2021.04.014](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.04.014)

298. Yeh JJ, Syue SH, Lin CL, Hsu CY, Shae Z, Kao CH. Statin use and Vital Organ Failure in Patients With Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap: A Time-Dependent Population-Based Study. *Front Pharmacol* [Internet]. 2019[cited 2023 Sep 13];10:889. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6707404/pdf/fphar-10-00889.pdf> doi: [10.3389/fphar.2019.00889](https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00889)

299. Alvarez-Jimenez L, Morales-Palomo F, Moreno-Cabañas A, et al. Effects of statin therapy on glycemic control and insulin resistance: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2023[cited 2023 Dec 09];947:175672. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014299923001838/pdf>. doi: [10.1016/j.eiphar.2023.175672](https://doi.org/10.1016/j.eiphar.2023.175672)

300. Alvarez-Jimenez L, Moreno-Cabañas A, Morales-Palomo F, Ortega JF, Mora-Rodriguez R. Chronic Statin Treatment Does Not Impair Exercise Lipolysis or Fat Oxidation in Exercise-Trained Individuals With Obesity and Dyslipidemia. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2023;33(3):151-60. doi: [10.1123/ijsnem.2022-0175](https://doi.org/10.1123/ijsnem.2022-0175)

301. Alvarez-Jimenez L, Morales-Palomo F, Moreno-Cabañas A, Ortega JF, Mora-Rodriguez R. Statins effect on insulin resistance after a meal and exercise in hypercholesterolemic pre-diabetic individuals. *Scand J Med Sci Sports* [Internet]. 2022[cited 2023 Nov 11];32(9):1346-55. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9541393/pdf/SMS-32-1346.pdf>. doi: [10.1111/sms.14193](https://doi.org/10.1111/sms.14193)

302. Alvarez-Jimenez L, Morales-Palomo F, Moreno-Cabañas A, Ortega JF, Mora-Rodriguez R. Effects of Statins on Fat Oxidation Improvements After Aerobic

Exercise Training. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2022[cited 2023 Aug 28];108(5):e139-e47. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-abstract/108/5/e139/6832145?redirectedFrom=fulltext&login=false>. doi: [10.1210/clinem/dgac668](https://doi.org/10.1210/clinem/dgac668)

303. Mora-Rodriguez R, Ortega JF, Morales-Palomo F, Ramirez-Jimenez M, Moreno-Cabañas A. Effects of statin therapy and exercise on postprandial triglycerides in overweight individuals with hypercholesterolaemia. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86(6):1089-99. doi: [10.1111/bcp.14217](https://doi.org/10.1111/bcp.14217)

304. Bai X, Long X, Song F, Chen B, Sheng C, Tang C, et al. High doses of rosuvastatin induce impaired branched-chain amino acid catabolism and lead to insulin resistance. *Exp Physiol*. 2023;108(7):961-74. doi: [10.1113/EP090305](https://doi.org/10.1113/EP090305)

305. de Bisschop C, Caron F, Ingrand P, Bretonneau Q, Dupuy O, Meurice JC. Does branched-chain amino acid supplementation improve pulmonary rehabilitation effect in COPD? *Respir Med* [Internet]. 2021[cited 2023 Sep 19];189:106642. Available from: <https://www.resmedjournal.com/action/showPdf?pii=S0954-6111%2821%2900350-4>. doi: [10.1016/j.rmed.2021.106642](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106642)

306. Silva FM, Duarte-Mendes P, Teixeira AM, Soares CM, Ferreira JP. The effects of combined exercise training on glucose metabolism and inflammatory markers in sedentary adults: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2024;14(1):1936. doi: [10.1038/s41598-024-51832-y](https://doi.org/10.1038/s41598-024-51832-y)

307. Bourbeau J, Marciniuk J. Non-Pharmacological Treatments of Asthma Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap and Rehabilitation Programs. *Immunol Allergy Clin North Am* [Internet]. 2022[cited 2023 Oct 13];42(3S):e1-e12. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0889856123000474>. doi: [10.1016/j.iac.2023.05.002](https://doi.org/10.1016/j.iac.2023.05.002)

308. Troosters T, Janssens W, Demeyer H, Rabinovich RA. Pulmonary rehabilitation and physical interventions. *Eur Respir Rev* [Internet]. 2023[cited 2023 Nov 13];32(168):220222. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10245142/pdf/ERR-0222-2022.pdf>.

doi: [10.1183/16000617.0222-2022](https://doi.org/10.1183/16000617.0222-2022)

309. Osadnik CR, Gleeson C, McDonald VM, Holland AE. Pulmonary rehabilitation versus usual care for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2022[cited 2023 Aug 18];8(8):CD013485. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9394585/pdf/CD013485.pdf>. doi: [10.1002/14651858.CD013485.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD013485.pub2)

310. Jiang J, Zhang D, Huang Y, Wu Z, Zhang W. Exercise rehabilitation in pediatric asthma: A systematic review and network meta-analysis. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2022[cited 2023 Sep 17];57(12):2915-27. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ppul.26134>. doi: [10.1002/ppul.26134](https://doi.org/10.1002/ppul.26134)

311. Elnaggar RK, Osailan AM, Elbanna MF. The rationale of applying inspiratory/expiratory muscle training within the same respiratory cycle in children with bronchial asthma: a placebo-controlled randomized clinical investigation. *J Asthma* [Internet]. 2023[cited 2023 Oct 11];60(5):900-11. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/02770903.2022.2103708>. doi: [10.1080/02770903.2022.2103708](https://doi.org/10.1080/02770903.2022.2103708)

312. Neunhäuserer D, Reich B, Mayr B, Kaiser B, Lamprecht B, Niederseer D, et al. Impact of exercise training and supplemental oxygen on submaximal exercise performance in patients with COPD. *Scand J Med Sci Sports*. 2021;31(3):710-9. doi: [10.1111/sms.13870](https://doi.org/10.1111/sms.13870)

313. Peñailillo L, Valladares-Ide D, Jannas-Velas S, Flores-Opazo M, Jalón M, Mendoza L, et al. Effects of eccentric, concentric and eccentric/concentric training on muscle function and mass, functional performance, cardiometabolic health, quality of life and molecular adaptations of skeletal muscle in COPD patients: a multicentre randomised trial. *BMC Pulm Med*. 2022;22(1):278. doi: [10.1186/s12890-022-02061-4](https://doi.org/10.1186/s12890-022-02061-4)

314. Ryrso CK, Thaning P, Siebenmann C, Lundby C, Lange P, Pedersen BK, et al. Effect of endurance versus resistance training on local muscle and systemic

inflammation and oxidative stress in COPD. *Scand J Med Sci Sports* [Internet]. 2018[cited 2023 Nov 09];28(11):2339-48. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/sms.13227>. doi: [10.1111/sms.13227](https://doi.org/10.1111/sms.13227)

315. Gao M, Huang Y, Wang Q, Liu K, Sun G. Effects of High-Intensity Interval Training on Pulmonary Function and Exercise Capacity in Individuals with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Adv Ther*. 2022;39(1):94-116. doi: [10.1007/s12325-021-01920-6](https://doi.org/10.1007/s12325-021-01920-6)

316. Ceriello A, Prattichizzo F, Phillip M, Hirsch IB, Mathieu C, Battelino T. Glycaemic management in diabetes: old and new approaches. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2022[cited 2023 Nov 20];10(1):75-84. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(21\)00245-X/abstract](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(21)00245-X/abstract). doi: [10.1016/S2213-8587\(21\)00245-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00245-X)

317. Ceriello A. Glucose Variability and Diabetic Complications: Is It Time to Treat? *Diabetes Care*. 2020;43(6):1169-71. doi: [10.2337/dci20-0012](https://doi.org/10.2337/dci20-0012)

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Halytska VO, Stupnytska NYa. Clinical features of asthma-COPD overlap with comorbid type 2 diabetes mellitus. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2023;19(4):264-8. doi: [10.22141/2224-0721.19.4.2023.1283](https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.4.2023.1283) *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку)*

2. Галицька ВО, Ступницька ГЯ. Клінічно-патогенетичні особливості поєднання астма-ХОЗЛ перехресту та цукрового діабету 2-го типу. Український медичний часопис. 2023;6:67-75. doi: [10.32471/umj.1680-3051.158.249519](https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.158.249519) *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку)*

3. Галицька ВО, Ступницька ГЯ. Ефективність використання розувастатину та легеневої реабілітації у пацієнтів з поєднаним перебігом бронхіальної астми, ХОЗЛ та цукрового діабету 2-го типу. Буковинський медичний вісник. 2023;27(4):26-31. doi: [10.24061/2413-0737.27.4.108.2023.6](https://doi.org/10.24061/2413-0737.27.4.108.2023.6) *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку)*

4. Галицька ВО, Ступницька ГЯ. Прогностичне значення тригліцеридно-глюкозного індексу у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень, бронхіальною астмою, та їх поєднанням. Буковинський медичний вісник. 2024;28(1):3-6. doi: [10.24061/2413-0737.28.1.109.2024.1](https://doi.org/10.24061/2413-0737.28.1.109.2024.1) *(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. Галицька В. О., Ступницька Г. Я. Раціональний підхід у лікуванні поєданого перебігу астма-ХОЗЛ перехресту та цукрового діабету 2 типу. Збірник тез та постерних робіт «Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку» з міжнародною участю березень – травень 2021 року. Харків 2021, с.79 *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, аналіз отриманих результатів та оформлення тези до друку)*

2. Галицька В. О., Ступницька Г. Я. Сучасний стан проблеми поєднання хронічного обструктивного захворювання легень та цукрового діабету типу 2. В: Федів О.І., редактор. Мат. наук.-практ. конф. з міжнародн. участю «Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини», присв. 100-річчю від дня народження проф. О.І. Самсон; 2021 квіт. 15-16; Чернівці. Чернівці; 2021, с. 19-20. *(Здобувачка провела аналіз сучасних літературних джерел та оформлення тези до друку).*

3. Halytska V.O. Bronchial asthma in combination with diabetes mellitus type 2 – the current state of the problem. В: Андрієць О.А., Іващук О.І., Безрук В.В., редактори. Матеріали 103-ї підсумкової науково-практичної конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2022, м. Чернівці, 07, 09, 14 лютого 2022 р. - Чернівці:Медуніверситет,2022 с.92-3. *(Здобувачка провела аналіз сучасних літературних джерел та оформлення тези до друку).*

4. V. Halytska, G. Stupnytska, O. Fediv. The evaluation of patients' life quality, spirometry parameters and level of exercise tolerance in case of asthma-COPD overlap and diabetes mellitus type 2 (DM2). 212. 32-nd International Congress 2022 of the ERS (4-6 вересня Барселона, Іспанія). European Respiratory Journal 2022 60: 1897; doi: 10.1183/13993003.congress-2022.1897 *(Здобувачка*

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

5. Галицька В.О. Клінічні особливості поєданого перебігу хронічного обструктивного захворювання легень, бронхіальної астми та цукрового діабету 2 типу. В: Андрієць О.А., Грицюк М.І., Безрук В.В, редактори. Матеріали 104-ї підсумкової науково-практичної конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, 06, 08, 13 лютого 2023 року) - Чернівці:Медуніверситет, 2023. – с. 111-2 *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення тези до друку)*

6. Halytska V.O., Stupnytska G.Ya., Fediv O.I. The state of carbohydrate metabolism in patients with asthma-COPD overlap and diabetes mellitus type 2 В: Хухліна О.С., редактор. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю “Коморбідний перебіг захворювань внутрішніх органів: сучасний стан проблеми та невирішені питання корекції” (Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, 16-17 березня 2023 року) – Чернівці:Медуніверситет,2023. – с. 133-4 *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення тези до друку)*

7. Галицька В.О., Ступницька Г.Я. Протеолітична та фібринолітична активність плазми крові у пацієнтів з поєднаним перебігом бронхіальної астми, хронічного обструктивного захворювання легень та цукрового діабету 2 типу (АХП+ЦД2). VIII International scientific and practical conference «Scientific Research as a Mechanism of Effective Human Development» (31 січня – 2 лютого 2024 року) Sofia, Bulgaria, International Scientific Unity. 2024. с. 151-2 *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження,*

обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення тези до друку)

8. Галицька В.О. Функціональний стан ендотелію у пацієнтів за поєданого перебігу астма-хозл перехресту та цукрового діабету 2 типу. В: Геруш І.В., Грицюк М.І., Безрук В.В., редактори. Матеріали підсумкової 105-ї науково-практичної конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету, присвяченої 80-річчю БДМУ (м. Чернівці, 05, 07, 12 лютого 2024 р.) – Чернівці: Медуніверситет, 2024. с. 110-1 *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення тези до друку)*

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації

1. «Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку» з міжнародною участю (м. Харків, березень – травень 2021 року) *(публікація)*.

2. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини», присвячена 100-річчю від дня народження проф. О.І. Самсон; (м. Чернівці, 15-16 квітня 2021 р.) *(доповідь, публікація)*.

3. 103-я підсумкова науково-практична конференція з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, 07, 09, 14 лютого 2022 р.) *(доповідь, публікація)*.

4. 32-nd International Congress 2022 of the ERS (Барселона, Іспанія 4-6 вересня 2022 р.). European Respiratory Journal 2022 60: 1897; doi: 10.1183/13993003.congress-2022.1897 *(доповідь, публікація)*.

5. 104-а підсумкова науково-практична конференція з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, 06, 08, 13 лютого 2023 року) *(доповідь, публікація)*.

6. Науково-практична конференція з міжнародною участю “Коморбідний перебіг захворювань внутрішніх органів: сучасний стан проблеми та невирішені питання корекції” (Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, 16-17 березня 2023 року) *(доповідь, публікація)*.

7. VIII International scientific and practical conference «Scientific Research as a Mechanism of Effective Human Development» (м. Софія, Болгарія 31 січня – 2 лютого 2024 р.) *(публікація)*.

8. 105-а підсумкова науково-практична конференція з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного

університету, присвячена 80-річчю БДМУ (м. Чернівці, 05, 07, 12 лютого 2024 р.) *(доповідь, публікація)*.

ДОДАТОК В1



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Оптимізація діагностики у пацієнтів з поєднаним перебігом бронхіальної астми, хронічного обструктивного захворювання легень та цукрового діабету 2 типу»
2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002;
3. Прізвище, ім'я по-батькові авторів: Галицька Валерія Олександрівна, Ступницька Ганна Ярославівна
4. Джерело інформації: Галицька В.О., Ступницька Г.Я. Клінічно-патогенетичні особливості поєднання астма-ХОЗЛ перехресту та цукрового діабету 2-го типу. Український медичний часопис. 2023;6:67-75. doi: 10.32471/umj.1680-3051.158.249519
5. Назва лікувального закладу: ОКМП „ЧОКЛ“
6. Термін впровадження: грудень 2023 року- лютий 2024 року.
7. Загальна кількість спостережень: 22
8. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила: немає.
Ефективність впровадження: Визначення інтегрованих гематологічних індексів, 8-ізопростану, індексу BODE дає можливість прогнозувати перебіг та покращити лікувально- діагностичний підхід до пацієнтів з поєднаним перебігом бронхіальної астми, хронічного обструктивного захворювання легень та цукрового діабету 2.

Відповідальний за впровадження:
Заб-Бурківський
 (підпис)
 «12» 03 2024

[Signature]
 (підпис)



ДОДАТОК В2



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Оптимізація діагностики у пацієнтів з поєднаним перебігом бронхіальної астми, хронічного обструктивного захворювання легень та цукрового діабету 2 типу»
2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002;
3. Прізвище, ім'я по-батькові авторів: Галицька Валерія Олександрівна, Ступницька Ганна Ярославівна
4. Джерело інформації: Галицька В.О., Ступницька Г.Я. Клінічно-патогенетичні особливості поєднання астма-ХОЗЛІ перехресту та цукрового діабету 2-го типу. Український медичний часопис. 2023;6:67-75. doi: 10.32471/umj.1680-3051.158.249519
5. Назва лікувального закладу: *КНІТ «Університетський лікарняний центр» УМД*
6. Термін впровадження: грудень 2023 року- лютий 2024 року.
7. Загальна кількість спостережень: 20
8. Зачування та пропозиції організації, що впровадила: немає.
Ефективність впровадження: Визначення інтегрованих гематологічних індексів, 8-ізопростану, індексу BODE дає можливість прогнозувати перебіг та покращити лікувально- діагностичний підхід до пацієнтів з поєднаним перебігом бронхіальної астми, хронічного обструктивного захворювання легень та цукрового діабету 2.

Відповідальний за впровадження:

завідувач терапевтичного
відділення ІІІ (посада)

(підпис)

« 05 » 03 2024



ДОДАТОК ВЗ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Оптимізація діагностики у пацієнтів з поєднаним перебігом бронхіальної астми, хронічного обструктивного захворювання легень та цукрового діабету 2 типу»
2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002;
3. Прізвище, ім'я по-батькові авторів: Галицька Валерія Олександрівна, Ступницька Ганна Ярославівна
4. Джерело інформації: Галицька В.О., Ступницька Г.Я. Клінічно-патогенетичні особливості поєднання астма-ХОЗЛ перехресту та цукрового діабету 2-го типу. Український медичний часопис. 2023;6:67-75. doi: 10.32471/umj.1680-3051.158.249519
5. Назва лікувального закладу: *Фіт. Поліклініка Білашопродіма*
6. Термін впровадження: грудень 2023 року- лютий 2024 року. *Міхари*
7. Загальна кількість спостережень: 20
8. Зуваження та пропозиції організації, що впровадила: немає.
Ефективність впровадження: Визначення інтегрованих гематологічних індексів, 8-ізопростану, індексу BODE дає можливість прогнозувати перебіг та покращити лікувально- діагностичний підхід до пацієнтів з поєднаним перебігом бронхіальної астми, хронічного обструктивного захворювання легень та цукрового діабету 2.

Відповідальний за впровадження:

Міхари - цукрової діабету
(посада)«01» 03 2024

(підпис)

Ірина Ч. В.

(п.і.б.)

ДОДАТОК В4



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Оптимізація діагностики у пацієнтів з поєднаним перебігом бронхіальної астми, хронічного обструктивного захворювання легень та цукрового діабету 2 типу»
2. **Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002;
3. **Прізвище, ім'я по-батькові авторів:** Галицька Валерія Олександрівна, Ступницька Ганна Ярославівна
4. **Джерело інформації:** Галицька В.О., Ступницька Г.Я. Клінічно-патогенетичні особливості поєднання астма-ХОЗЛ перехресту та цукрового діабету 2-го типу. Український медичний часопис. 2023;6:67-75. doi: 10.32471/umj.1680-3051.158.249519
5. **Назва лікувального закладу:**
6. **Термін впровадження:** грудень 2023 року- лютий 2024 року.
7. **Загальна кількість спостережень:** 26
8. **Зауваження та пропозиції організації, що впровадила:** немає.

Ефективність впровадження: Визначення інтегрованих гематологічних індексів, 8-ізопростану, індексу BODE дає можливість прогнозувати перебіг та покращити лікувально- діагностичний підхід до пацієнтів з поєднаним перебігом бронхіальної астми, хронічного обструктивного захворювання легень та цукрового діабету 2.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач терапевтичного
відділення (посада)

*14. Березня 2024

Микола Миколайович
(підпис)



ЛЕНЬКО М.М.

(П.І.Б.)

ДОДАТОК В5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Генеральний директор КНП «Обласна клінічна
 лікарня Івано-Франківської обласної ради»
 Остап ГРИЦУК
 2024 р



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозицій для впровадження:** «Ефективність застосування короткострокової легеневої реабілітації та розувастатину у пацієнтів з поєднаним перебігом бронхіальної астми, хронічного обструктивного захворювання легень та цукрового діабету 2 типу»
2. **Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002;
3. **Прізвище, ім'я по-батькові авторів:** Галицька Валерія Олександрівна, Ступницька Ганна Ярославівна
4. **Джерело інформації:** Ефективність використання розувастатину та легеневої реабілітації у пацієнтів з поєднаним перебігом бронхіальної астми, ХОЗЛ та цукрового діабету 2-го типу. Буковинський медичний вісник. 2023. Том 27 № 4 (108) С. 26-31 DOI: 10.24061/2413-0737.27.4.108.2023.6
5. **Назва лікувального закладу:** КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради»
6. **Термін впровадження:** вересень 2023 року по лютий 2024 року.
7. **Загальна кількість спостережень:** 21
8. **Зуваження та пропозиції організації, що впровадила:** немає.
9. **Ефективність впровадження:**

Показники	За даними	
	авторів	Організації, що впроваджує
Зниження вираженості задишки за модифікованою шкалою Медичної дослідницької ради (мМДР)	На 33,4%	На 30,1%
Зниження кількості балів за даними тесту з оцінки ХОЗЛ (ТОХ)	На 28,5%	На 27,0%
Зниження кількості балів згідно опитувальника контролю бронхіальної астми АСО	На 40,8%	На 38,4%
Зниження загальної оцінки за респіраторним опитувальником госпітала Святого Георгія (SGRQ)	На 20,6%	На 18,3%
Зростання толерантності хворих до фізичного навантаження згідно тесту з 6-хвилинною ходьбою	На 16%	На 13%
Зростання об'єму форсованого видиху в 1 секунду	На 27,5%	На 25,8%
Зниження індексу маси тіла	На 1,3%	На 1%
Зниження відсотку жирової маси	На 13%	На 10%
Зниження рівня вісцерального жиру	На 23,5%	На 20,3%
Зниження рівня загального холестерину	На 8,1%	На 7,9%

Відповідальний за впровадження:

Діана Маріам
 Діана Маріам
 Діана Маріам

ДОДАТОК В6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Вінницького національного
медичного університету імені М.І.Пирогова
д.мед.н. професор Олег ВЛАСЕНКО

2024 р.

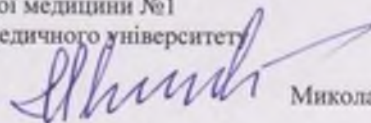
АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційного дослідження Валерії Галицької
у науково-педагогічний процес

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Використання опитувальників CAT, ACQ, SGRQ, BODE індексу, ОФВ₁ та повільної ЖСЛ для діагностики у пацієнтів з поєднаним перебігом бронхіальної астми, хронічного обструктивного захворювання легень та цукрового діабету 2 типу»
2. **Ким запропонована, адреса, виконавець:** Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002; Галицька Валерія Олександрівна, Ступницька Ганна Ярославівна
3. **Джерело інформації:** Halytska VO, Stupnytska NY. Clinical features of asthma-COPD overlap with comorbid type 2 diabetes mellitus. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2023;19(4):264-8
4. **Впроваджено:** кафедра внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України.
5. **Терміни впровадження:** з 01.09.2023 року по 28.02.2024 року.
6. **Форма впровадження:** у матеріали лекцій і практичних занять для студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів, здобувачів кафедри внутрішньої медицини.
7. **Ефективність впровадження:** застосування результатів наукових досліджень Галицької В.О. для поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів стосовно оптимізації діагностики астма-ХОЗЛ перехресту у хворих на цукровий діабет типу 2.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри внутрішньої медицини №1
Вінницького національного медичного університету
імені М.І. Пирогова
д.мед.н., професор



Микола СТАНІСЛАВЧУК

ДОДАТОК В7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного
медичного університету
імені І.Я. Горбачевського
д.мед.н., професор



Аркадій ШУЛЬГАЙ

2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Матеріалів дисертаційного дослідження Валерії Галицької
у науково-педагогічний процес

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Оптимізація діагностики у пацієнтів з поєднаним перебігом бронхіальної астми, хронічного обструктивного захворювання легень та цукрового діабету 2 типу»
1. **Ким запропонована, адреса, виконавець:** Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002; Галицька Валерія Олександрівна, Ступницька Ганна Ярославівна
2. **Джерело інформації** Галицька В.О., Ступницька Г.Я. Клінічно-патогенетичні особливості поєднання астма-ХОЗЛ перехресту та цукрового діабету 2-го типу. Український медичний часопис. 2023;6:67-75. doi: 10.32471/umj.1680-3051.158.249519
3. **Впроваджено:** кафедра внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету МОЗ України.
4. **Терміни впровадження:** грудень 2023 року по лютий 2024 року.
5. **Форма впровадження:** у матеріали лекцій і практичних занять для студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів, здобувачів кафедри внутрішньої медицини.
6. **Ефективність впровадження:** застосування результатів наукових досліджень Галицької В.О. для поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів, стосовно оптимізації діагностики пацієнтів з бронхіальною астмою, хронічним обструктивним захворюванням легень та цукровим діабетом 2 типу.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри терапії та сімейної медицини,
Тернопільського національного медичного університету
імені І.Я. Горбачевського
д.мед.н., професор

Лілія БАБІНЕЦЬ

ДОДАТОК В8

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор закладу вищої освіти
 з науково-педагогічної роботи
 Буковинського державного медичного університету
 доцент Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ
 « 08 » _____ 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Матеріалів дисертаційного дослідження Валерії Галицької
 у науково-педагогічний процес

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Ефективність застосування короткострокової легеневої реабілітації та розувастатину у пацієнтів з поєднаним перебігом бронхіальної астми, хронічного обструктивного захворювання легень та цукрового діабету 2 типу»
2. **Ким запропонована, адреса, виконавець:** Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002; Галицька Валерія Олександрівна, Ступницька Ганна Ярославівна
3. **Джерело інформації:** Ефективність використання розувастатину та легеневої реабілітації у пацієнтів з поєднаним перебігом бронхіальної астми, ХОЗЛ та цукрового діабету 2-го типу. Буковинський медичний вісник. 2023. Том 27 № 4 (108) С. 26-31
4. **Впроваджено:** кафедра внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини Буковинського державного медичного університету МОЗ України.
5. **Терміни впровадження:** 1 січня 2024 року по 1 березня 2024 року.
6. **Форма впровадження:** у матеріали лекцій і практичних занять для студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів, здобувачів кафедри внутрішньої медицини фізичної реабілітації та спортивної медицини.
7. **Ефективність впровадження:** застосування результатів наукових досліджень Галицької В.О. для поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів, стосовно оптимізації лікування пацієнтів з бронхіальною астмою, хронічним обструктивним захворюванням легень та цукровим діабетом 2 типу.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри внутрішньої медицини,
 фізичної реабілітації та спортивної медицини
 Буковинського державного медичного університету,
 д.мед.н., професор

 Віктор ТАЩУК