



Науково-практичний загальномедичний журнал

Ukrainian Medical Journal

Scientific and practical journal

1562-1146 (Print)

1680-3051 (Online)

Засновник і видавець

ТОВ «МОРІОН»

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 5490 від 22.08.2017 р.

Співзасновник

Національний університет

охорони здоров'я України

імені П.Л. Шупика

Виходить 6 разів на рік

Заснований у жовтні 1997 р.

№ 6 (158) 2023

Затверджено

Вченою радою Національного університету

охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика

Протокол № 7 від 13.09.2023 р.

Редакційна колегія:

Зозуля Іван Савович

(головний редактор) (Україна)

Березін Олександр Євгенійович (Україна)

Валіпур Аршанг (Австрія)

Гіббс Тревор (Великобританія)

Губергріц Наталя Борисівна (Україна)

Іванов Дмитро Дмитрович (Україна)

Фльор-Генрі П'єр (Канада)

Редакційна рада:

Волосовець Антон Олександрович (Україна)

Коваленко Володимир Миколайович (Україна)

Козьолкін Олександр Анатолійович (Україна)

Корнацький Василь Михайлович (Україна)

Морозова Ольга Григорівна (Україна)

Негріч Тетяна Іванівна (Україна)

Ніколаїдес Ендрю Н. (Кіпр)

Новицька-Усенко Людмила Василівна (Україна)

Слонєцький Борис Іванович (Україна)

Соколова Лариса Іванівна (Україна)

Завідуюча редакцією

Хоморецька Івета Борисівна

Editorial board:

Zozulya Ivan S. (Editor-in-chief) (Ukraine)

Berezin Alexander E. (Ukraine)

Valipour Arschang (Austria)

Gibbs Trevor (Great Britain)

Gubergrits Natalya B. (Ukraine)

Ivanov Dmitry D. (Ukraine)

Flor-Henry Pierre (Canada)

Editorial council:

Volosovets Anton O. (Ukraine)

Kovalenko Volodymyr M. (Ukraine)

Kozyolkina Olexander A. (Ukraine)

Kornatsky Volodymyr M. (Ukraine)

Morozova Olga G. (Ukraine)

Nehrych Tetyana I. (Ukraine)

Nicolaides Andrew N. (Cyprus)

Novitskaia-Usenko Ludmila V. (Ukraine)

Slonetsky Boris I. (Ukraine)

Sokolova Larisa I. (Ukraine)

Executive editor

Khomoretska Ivetta B.

Київ • МОРІОН • 2023

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПИТАННЯ. ГЕПАТОЛОГІЯ

Печінкова енцефалопатія: міжнародний погляд
І.Л. Неміш 5

ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

Місце тіазидоподібного діуретика хлорталідону в лікуванні артеріальної гіпертензії: дані оновлених настанов ESC (2023)
Т.Л. Можина 9

Персоналізована специфічна терапія мігрени: фокус на депресивні розлади 15

Сучасні лікарські засоби для фітотерапії: погляд лікаря та фармацевта
І.А. Зупанець, Н.П. Безугла, І.А. Отрішко, Г.М. Урсол 23

Вживання осеїн-гідроксиапатитового комплексу в лікуванні пацієнтів із остеопорозом та порушеннями репаративного остеогенезу після переломів кісток

А.В. Калашніков, Т.І. Осадчук, К.В. Вдовіченко,
О.В. Хиць, А.В. Ганул, Н.В. Калінін 29

Антитромбоцитарна терапія при гострому коронарному синдромі: від розуміння патофізіології до ефективного та безпечного застосування 34

Медикаментозна терапія болю в нижній частині спини: оновлені рекомендації ВООЗ (2023). Місце декскетопрофену та диклофенаку
Л.Я. Матвеева 38

Продовження лікування після невдачі із першим протинападним препаратом
Л.Б. Мар'єнко 43

Сучасний підхід до лікування уражень шкіри із посиленим зроговінням. Практичні рекомендації
Д.С. Полякова 49

Блокатори β-адренорецепторів та артеріальна гіпертензія в умовах сьогодення
Л.М. Яковлева 53

Травматична хвороба: догоспітальна допомога
І.С. Зозуля, А.О. Волосовець, А.І. Зозуля 58

РЕСПІРАТОРНИЙ ФОКУС

Інтерферони з позицій доказової медицини: можливості застосування у профілактиці та лікуванні респіраторних захворювань
Г.В. Бекетова 63

Клінічно-патогенетичні особливості поєднання астма-ХОЗЛ перехресту та цукрового діабету 2-го типу
В.О. Галицька, Г.Я. Ступницька 67

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Вибір задньої методики роз'єднання анатомічних компонентів черевної стінки при післяопераційних вентральних грижах гігантських розмірів
О.С. Маршута 75

Палітра порушень сну: сучасна оптимізація терапії
О.Л. ТОВАЖНЯНЬСЬКА, І.О. ЛАПШИНА 79

Прогнозування формування алкогольної залежності в осіб із посттравматичним стресовим розладом
О.С. Фітькало 84

Застосування ботулотоксину типу А у лікуванні бруксизму
О.Г. Терещук, Є.О. Гатальська 86

Параклінічні характеристики у пацієнтів з виразкою дванадцятипалої кишки в стадії загострення та ремісії
О.В. Демидас, Р.А. Стецюк, В.В. Варенюк 88

Analyzing real-world implementation hurdles of artificial intelligence in healthcare diagnostic
O.R. Chaban 93

ПОДІЇ ТА КОМЕНТАРІ

XXV Конгрес IAOMS — Міжнародної асоціації щелепно-лицьових хірургів
І.С. Бродецький 97

Трансформація ролі лікаря сімейної практики в допомозі пацієнтам онкологічного профілю (за матеріалами спільної з онкологами конференції)
Д.С. Полякова 100

ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ

Випадок контузійного панкреонекрозу у хворого з мінно-вибуховою травмою черевної порожнини
В.В. Скиба, М.М. Стець, С.Є. Бондар,
А.А. Штєр, О.В. Левицька, А.Т. Тимошенко 105

РЕЦЕНЗІЯ

Рецензія на навчальний посібник О. Сіделковського «Юридична гігієна медичних працівників», Київ 2023, клініка сучасної неврології «Аксмед» 107

Клінічно-патогенетичні особливості поєднання астма-ХОЗЛ перехресту та цукрового діабету 2-го типу

В.О. Галицька, Г.Я. Ступницька

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Анотація. Відсутність чітких критеріїв діагностики, конкретних біомаркерів та гетерогенність астма-хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) перехресту (АХП) породжують труднощі у вивченні як епідеміології, так і молекулярних механізмів при АХП, що призводить до того, що клініцисти змушені використовувати метод проб і помилок, щоб знайти найкраще лікування для пацієнтів з АХП. **Мета:** вивчити особливості клініко-лабораторних показників у пацієнтів з поєднаним перебігом АХП та цукрового діабету (ЦД) 2-го типу. **Об'єкт і методи дослідження.** Обстежено 120 хворих: 22 пацієнти з ХОЗЛ (1-ша група), 21 — з бронхіальною астмою (БА) (2-га група), 24 — з АХП (3-тя група), 31 — з АХП та ЦД 2-го типу (4-та група), 22 — з ЦД 2-го типу (5-та група) та 20 практично здорових осіб (ПЗО) (6-та група). Оцінювали показники функції зовнішнього дихання, індексу маси тіла (ІМТ), рівня вісцерального жиру. Досліджували вміст глюкози, 8-ізопростану, інсуліну, sCD14, С-реактивного білка (СРБ), фібриногену, холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів високої щільності, ліпопротеїдів низької щільності, індекси НОМА-ІR, QUICKI, TYG. Водночас визначали нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення (НЛС), моноцитарно-лімфоцитарне співвідношення (МЛС), індекс системного імунного запалення (ІСІЗ). **Результати.** У пацієнтів з поєднаним перебігом АХП та ЦД 2-го типу встановлено більш виражену задишку за шкалою mMRC, підвищення частоти загострень, вищий рівень ІМТ, вісцерального жиру та індексу BODE за найнижчого об'єму форсованого видиху за 1-шу секунду. Водночас у цій групі виявили більш виражену дисліпідемію (вищий рівень загального холестерину, тригліцеридів за нижчого вмісту ліпопротеїдів високої щільності). Встановлено, що у хворих на ХОЗЛ, БА та АХП НЛС було істотно вищим, ніж у пацієнтів із ЦД 2-го типу та ПЗО ($p < 0,05$). Медіана НЛС при АХП та ЦД 2-го типу була вірогідно вищою порівняно з 1-ю та 2-ю групами — у 1,32 та 1,38 рази ($p < 0,05$), проте не відрізнялася від 3-ї групи ($p > 0,05$). МЛС дозволило диференціювати пацієнтів із АХП та АХП+ЦД 2-го типу від 5-ї та 6-ї груп ($p < 0,05$). У всіх групах хворих ІСІЗ був вищим, ніж у ПЗО, а у пацієнтів з АХП+ЦД 2-го типу цей показник був вищим, ніж при ХОЗЛ — на 26% ($p < 0,05$) та при ЦД 2-го типу — на 25% ($p < 0,05$). Рівень 8-ізопростану був найвищим у пацієнтів із АХП+ЦД 2-го типу зі статистичною різницею з усіма групами, зокрема на 62,5; 60 та 41,1% порівняно з ХОЗЛ, БА та АХП відповідно ($p < 0,05$). Рівень СРБ був помітно вищим у пацієнтів основної групи зі статистичною відмінністю між 5-ю та 6-ю групами ($p < 0,05$) та тенденцією до вищих рівнів, ніж при БА. Рівень фібриногену при АХП+ЦД 2-го типу був вищим на 29%, ніж у пацієнтів з БА та АХП. У пацієнтів з АХП та АХП+ЦД 2-го типу рівень sCD14 був у 2,5 рази вищим, ніж у ПЗО та пацієнтів із ЦД 2-го типу ($p < 0,05$), вищим, ніж при ХОЗЛ, однак дещо нижчим, ніж при БА ($p > 0,05$). Статистично вірогідної різниці між ЦД 2-го типу та ПЗО не виявлено ($p > 0,05$).

Ключові слова: бронхіальна астма, хронічне обструктивне захворювання легень, астма-ХОЗЛ перехрест, системне запалення, оксидативний стрес, дисліпідемія.

Вступ

Бронхіальна астма (БА) та хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) — найпоширеніші захворювання в усьому світі, в основі яких лежить бронхообструкція [1–4]. Згідно з останніми дослідженнями, поширеність астма-ХОЗЛ перехресту (АХП) в загальній популяції варіює в межах 2–55%. На сьогодні існує чимало настанов, зокрема GINA та GOLD, щодо діагностики та ведення цієї когорти пацієнтів, положення яких істотно відрізняється. Відсутність чітких критеріїв діагностики і досі породжують труднощі у вивченні молекулярних механізмів при АХП [5]. Встановлено, що гіперглікемія, дисліпідемія, системне запалення, оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція призводять до розвитку та прогресування серцево-судинних захворювань, метаболічних порушень та хронічних респіраторних хвороб [1, 6–9]. З точки зору персоналізованої терапії, діагностика (пошук нових та удосконалення існуючих критеріїв) та диференційоване лікування ХОЗЛ, БА та АХП є важливим для клінічної практики [10].

Мета дослідження: вивчити особливості клініко-лабораторних показників у пацієнтів із поєднаним перебігом АХП та цукрового діабету (ЦД) 2-го типу.

Об'єкт і методи дослідження

Обстежено 120 хворих: 22 пацієнти з ХОЗЛ (1-ша група), 21 — з БА (2-га група), 24 — з АХП (3-тя група), 31 — з АХП та ЦД 2-го типу (4-та група), 22 — з ЦД 2-го типу (5-та група) та 20 практично здорових осіб (ПЗО) (6-та група). Середній вік пацієнтів становив 57 (52–67); 51 (46–52); 52 (50–65); 59 (53–63) та 57 (50–64) років відповідно. Колишні та теперішні курці у групах становили 15 (65%), 4 (18%), 13 (52%), 12 (54,54%) осіб. Діагноз АХП встановлювали згідно з рекомендаціями Глобальної ініціативи з астми (Global Initiative for Asthma — GINA) та Глобальної ініціативи щодо ХОЗЛ (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease — GOLD) 2017 р. Показники функції зовнішнього дихання та бронходилатаційний тест з β_2 -агоністом короткої дії (сальбутамол 400 мкг) оцінювали за допомогою спірографа «BTL 08 SpiroPRO» (Великобританія). Біоімпедансний ана-

ліз здійснено за допомогою портативного апарату «TANITA BC-601» (Японія), оцінювали індекс маси тіла (ІМТ), рівень вісцерального жиру. Рівень глюкози натще визначали глюкозооксидазним методом. Вміст 8-ізопростану (пг/мл), інсуліну (мкМО/мл), sCD14 (нг/мл) та С-реактивного білка (СРБ; пг/мл) визначали за допомогою імуноферментного аналізу. НОМА-ІR, QUICKI та ТУГ розраховували за такими формулами:

$НОМА-ІR = \text{глюкоза натще (ммоль/л)} \cdot \text{інсулін натще (мкОД/мл)} / 22,5$.

$QUICKI = 1 / \log \text{інсуліну (мкОД/мл)} + \log \text{глюкози (мг/дл)}$.

$ТУГ = \ln [ТГ \text{ натще (мг/дл)} \cdot \text{глюкоза натще (мг/дл)} / 2$.

Холестерин (ммоль/л) та тригліцериди (ммоль/л) визначали колориметричним, ензиматичним методом з гліцерофосфат-оксидазою. Рівні ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ; ммоль/л) та ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ; ммоль/л) визначали гомогенним методом прямого вимірювання концентрації в сироватці крові. Фібриноген визначали за стандартною методикою. Імунологічні показники обчислювали із загального аналізу крові, використовуючи такі формули:

$Нейтрофільно-лімфоцитарне \text{ співвідношення (НЛС)} = \text{нейтрофіли, абсолютна кількість (} 10^9 \text{ кл/л)} / \text{лімфоцити, абсолютна кількість (} 10^9 \text{ /л)}$;

$Моноцитарно-лімфоцитарне \text{ співвідношення (МЛС)} = \text{моноцити, абсолютна кількість (} 10^9 \text{ /л)} / \text{лімфоцити, абсолютна кількість (} 10^9 \text{ /л)}$;

$Індекс \text{ системного імунного запалення (ІСІЗ)} = \text{нейтрофіли, абсолютна кількість (} 10^9 \text{ /л)} \cdot \text{тромбоцити (} 10^9 \text{ /л)} / \text{лімфоцити, абсолютна кількість (} 10^9 \text{ /л)}$.

Статистичну обробку отриманих результатів виконували з використанням пакета прикладних програм «Statistica 10.0 StatSoft Inc.». Використано непараметричні критерії для незалежних вибірок тест Краскела — Уоліса Multiple Comparisons p-values (2-tailed) та U-критерій Манна — Уїтні. Показники виражені у вигляді медіани (1-й квартиль; 3-й квартиль) Ме (Q1; Q3). Статистично достовірною вважали різницю між показниками при $p < 0,05$.

Результати

У пацієнтів із поєднаним перебігом АХП та ЦД 2-го типу встановлено більш виражену задишку за шкалою mMRC: вище у 1,5 раза, ніж у 1-ї і 3-ї груп та у 3 рази — порівняно з 2-ю ($p < 0,05$). Частота загострень у пацієнтів із АХП та АХП+ЦД 2-го типу була вдвічі вищою порівняно з ХОЗЛ та БА окремо ($p < 0,05$). У пацієнтів із АХП та ЦД 2-го типу встановлено, що ІМТ був на 19,7% вищий, ніж при ХОЗЛ, на 23,5% вищий, ніж при АХП, та на 51% вищий, ніж у ПЗО ($p < 0,05$), а рівень вісцерального жиру — на 40 і 19,2% вищий, ніж у пацієнтів 2-ї та 3-ї груп відповідно ($p < 0,05$). Індекс BODE при АХП+ЦД 2-го типу був вірогідно вищим порівняно з усіма іншими групами.

Об'єм форсованого видиху за 1-шу секунду (ОФВ₁) був найнижчим (табл. 1) за поєднаного перебігу АХП та ЦД 2-го типу (на 12; 36,6 та 16,2% нижчим, ніж при ХОЗЛ, БА та АХП відповідно). Рівень глюкози натще був суттєво вищим у пацієнтів 4-ї та 5-ї груп порівняно із ПЗО ($p < 0,05$). За поєднання АХП з ЦД 2-го типу цей показник був вищим на 48% порівняно з ХОЗЛ, на 39,8% — порівняно з БА та на 49,4% — порівняно з АХП ($p < 0,05$). НОМА-ІR та ТУГ у пацієнтів з АХП+ЦД 2-го типу були на 51,7 та 11,1% вищими, ніж у пацієнтів з АХП ($p < 0,05$) (табл. 2).

Про більш виражену дисліпідемію у хворих на АХП з ЦД 2-го типу свідчать вищий на 8% рівень загального холестерину, ніж при БА ($p < 0,05$), вищий на 83% вміст тригліцеридів порівняно з АХП та нижчий рівень ЛПВЩ (на 21,4%; $p < 0,05$). Хоча рівні ЛПНЩ були найвищими в групі АХП+ЦД 2-го типу, статистичної відмінності не виявлено ($p > 0,05$).

Встановлено, що у хворих на ХОЗЛ, БА і АХП НЛС було істотно вищим, ніж у пацієнтів із ЦД 2-го типу та ПЗО ($p < 0,05$). Медіана НЛС при АХП+ЦД 2-го типу була вірогідно вищою порівняно з 1-ю та 2-ю групами — у 1,32 та 1,38 раза ($p < 0,05$), проте не відрізнялася від 3-ї групи ($p > 0,05$). У пацієнтів із АХП не відмічено статистичної різниці з БА та ХОЗЛ, проте помітно є тенденція до вищого рівня НЛС (порівняно з БА; $p = 0,053$). МЛС дозволило диференціювати пацієнтів із АХП та АХП+ЦД 2-го типу від 5-ї та 6-ї груп ($p < 0,05$). Помітною була тенденція до зростання МЛС у пацієнтів із ХОЗЛ ($p = 0,057$ та $p = 0,07$), проте не виявлено статистично вірогідної різниці між АХП+ЦД 2-го типу та пацієнтами 1-ї та 2-ї груп. У всіх групах пацієнтів ІСІЗ був вищим, ніж у ПЗО, а у хворих на АХП+ЦД 2-го типу цей показник був вищим, ніж при ХОЗЛ — на 26% ($p < 0,05$) та при ЦД 2-го типу — на 25% ($p < 0,05$).

Рівень 8-ізопростану був найвищим у пацієнтів із АХП+ЦД 2-го типу зі статистичною різницею з усіма групами, зокрема на 62,5; 60 та 41,1% порівняно з ХОЗЛ, БА та АХП відповідно ($p < 0,05$).

Рівень СРБ був помітно вищим у пацієнтів основної групи зі статистичною відмінністю між 5-ю та 6-ю групами ($p < 0,05$) та тенденцією до вищих рівнів, ніж при БА. Рівень фібриногену при АХП+ЦД 2-го типу був вищим на 29%, ніж у пацієнтів з БА та АХП.

У пацієнтів з АХП та АХП+ЦД 2-го типу рівень sCD14 був у 2,5 раза вищим, ніж у ПЗО та пацієнтів із ЦД 2-го типу ($p < 0,05$), вищим, ніж при ХОЗЛ, однак дещо нижчим, ніж при БА ($p > 0,05$). Статистично вірогідної різниці між ЦД 2-го типу та ПЗО не виявлено ($p > 0,05$).

При проведенні кореляційного аналізу Спірмена встановлено слабкий прямий кореляційний зв'язок між sCD14 та інсуліном ($r = 0,278$; $p = 0,008$), та тенденцію до слабого зворотного зв'язку з ЛПВЩ ($r = -0,238$; $p = 0,056$). Проте не виявлено статистично значущої кореляції з ІМТ та ОФВ₁ ($p > 0,05$).

Встановлено середній позитивний кореляційний зв'язок між ТУГ та НОМА-ІR ($r = 0,44$; $p = 0,00005$) та негативний — з індексом QUICKI ($r = -0,44$; $p = 0,00004$), негативний кореляційний зв'язок між рівнем вісцерального жиру та форсованою життєвою ємністю легень (ФЖЕЛ) ($r = -0,3$; $p = 0,005$), а також позитивний кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем вісцерального жиру та ТУГ ($r = 0,35$; $p = 0,004$).

Обговорення

Ще у 2009 р. Gibson та співавтори наголосили на важливості дослідження категорії пацієнтів, яку назвали АХП (29,6% — серед пацієнтів з ХОЗЛ та 26,5% — серед хворих на БА) [11]. На той момент часто їх взагалі виключали з досліджень, що призводило до екстраполяції результатів застосування ліків тільки при БА та тільки при ХОЗЛ, що є не зовсім коректним та унеможливило визначення найефективнішої схеми діагностики та лікування АХП. У літературі також є суперечливі дані щодо виживаності таких пацієнтів [12–14], проте відомий негативний вплив наявності коморбідної патології [12], що часто відмічають у пацієнтів із АХП [15]. Встановлено, що гіперглікемія [16],

Таблиця 1 Клінічні дані хворих на АХП, поєднаного з ЦД 2-го типу

Показник	ХОЗЛ (n=22)	БА (n=21)	АХП (n=24)	АХП+ЦД 2-го типу (n=31)	ЦД 2-го типу (n=22)	ПЗО (n=21)	P
Вік	57 (52; 67)	51 (46; 52)	52 (50; 65)	59 (53; 63)	57 (50; 64)	53 (48; 55)	
Чоловіки, n (%)	20 (90)	8 (38)	15 (62,5)	20 (64,5)	9 (41)	5 (23,8)	
Колишні та теперішні курці, n (%)	16 (72,7)	4 (18)	15 (62,5)	17 (54,83)	3 (13,6)	3 (14,28)	
Пачко-роки (серед курців)	20	17,75	20	25			
ІМТ, кг/м ²	27,8 (23,5; 30,97)	30,6 (27,34; 31,8)	26,95 (23; 29,35)	33,3 (29,7; 36,2)	28,35 (26,2; 32)	22 (21; 26,25)	P ₁₋₄ =0,028 P ₃₋₄ =0,003 P ₂₋₆ =0,003 P ₄₋₆ =0,000 P ₅₋₆ =0,001
Рівень вісцерального жиру	14,9 (14; 17)	11 (7; 14)	13 (9; 15)	15,5 (13; 17)	10,5 (9; 13)	7 (5,5; 8)	P ₁₋₂ =0,06 P ₁₋₅ =0,02 P ₂₋₄ =0,05 P ₃₋₄ =0,02 P ₄₋₅ =0,0004
Частота загострень	1 (1; 2)	1 (0,5; 2)	2 (1; 3)	2,5 (1; 3)	–	–	P ₁₋₄ =0,035 P ₃₋₂ =0,07 P ₄₋₇ =0,02
mMRC	2 (1; 2)	1 (1; 2)	2 (1; 2)	3 (2; 3)	–	–	P ₁₋₄ =0,034 P ₂₋₄ =0,0002 P ₃₋₄ =0,006
BODE	3 (1; 3)	1 (0; 3)	2 (1; 4)	4 (3; 6)	–	–	P ₁₋₄ =0,03 P ₂₋₄ =0,0004 P ₃₋₄ =0,016
ОВФ ₁	60 (41,59; 66,6)	83,26 (74,6; 91)	63 (50,1; 73,79)	52,75 (41; 59)	–	–	P ₃₋₄ =0,01 P ₁₋₃ >0,05 P ₁₋₄ =0,052 P ₁₋₂ <0,00001 P ₂₋₃ =0,02 P ₂₋₄ <0,00001

Показники виражені у вигляді медіани (1-й квартиль; 3-й квартиль) Me (Q1; Q3).

дисліпідемія, низькорівневе запалення, оксидативний стрес зумовлюють розвиток та прогресування серцево-судинних і метаболічних порушень та хронічних респіраторних захворювань, відіграють важливу роль при хронічній гіпоксії [1, 6–9].

Зважаючи на те, що ХОЗЛ та БА є гетерогенними захворюваннями та переважно мають різні типи запалення (Th1 та Th2), за умов перехресту це призводить до виникнення змішаного типу запалення [17]. Безперечно важливим маркером вперше виявленої БА є визначення фракційного видихуваного оксиду азоту (fractional exhaled nitric oxide — FeNO) та еозинофілів, проте їх значимість втрачається при застосуванні інгаляційних кортикостероїдів та тютюнопалінні [18]. У цьому напрямку проведені численні дослідження, проте на сьогодні все ще не існує конкретного біомаркера АХП та/або їх комбінації [10], які можуть слугувати хорошим допоміжним методом [18].

J.-J. Fu та співавтори (2014) вважали, що АХП нагадує ХОЗЛ з точки зору системного запалення на основі більш суттєвого підвищення рівнів СРБ та інтерлейкіну-6 порівняно з хворими тільки на БА [19]. Більше того, у когорті АХП з рівнем високочутливого СРБ 1–2,99 мг/л був підвищений ризик передчасної смерті (коефіцієнт ризику 2,32; 95% довірчий інтервал 1,53–3,52), що підкреслює роль системного запалення при цьому поєднанні [1]. Так, і в нашому дослідженні виявлено підвищення рівня СРБ у пацієнтів з АХП+ЦД 2-го типу та фібриногену на 29%. На противагу цьому, результати тесту рангової кореляції

Спірмена показали відсутність кореляції між добре встановленими запальними параметрами (СРБ і фібриноген) і такими параметрами, що стосуються ХОЗЛ, як ФЖЕЛ, BODCAT, DOSE і mMRC, хоча дослідження не охоплювало пацієнтів із ХОЗЛ стадії GOLD 1 або груп GOLD C, проте НЛС корелювало з функцією легень, вираженістю задишки за шкалою mMRC [20].

Результати популяційного дослідження 2023 р. з 48 305 учасниками свідчать про те, що серед запальних біомаркерів, отриманих за допомогою загального аналізу крові, вищі рівні НЛС, індексу системної запальної відповіді та ІСІЗ значно пов'язані з підвищеним ризиком смерті від усіх причин та смерті від респіраторних захворювань у дорослих з БА, а найвищу прогностичну цінність мало МЛС. Це можна пояснити тим, що моноцити зумовлюють розвиток запального процесу шляхом диференціації в макрофаги або дендритні клітини, які можуть порушувати функцію легень і викликати розвиток БА [21]. Серед наших пацієнтів медіана МЛС в основній групі була найвищою (0,26) і може свідчити про високі ризики серцево-судинних захворювань [6], проте не виявлено статистично значущої різниці порівняно з ХОЗЛ, БА та АХП, ймовірно, через малу вибірку. ІСІЗ був також вищим на 26% у пацієнтів з АХП+ЦД 2-го типу, ніж у пацієнтів з ХОЗЛ, та на 25% — ніж при ЦД 2-го типу, що свідчить про вищі рівні системного запалення.

N.H. Adamstein та співавтори (2021) вважають, що НЛС є незалежним предиктором серцево-судинних подій та

Таблиця 2 Показники вуглеводного, ліпідного обміну, системного запалення, оксидативного стресу та імунологічні показники у хворих на АХП, поєднаний з ЦД 2-го типу

Показник	ХОЗЛ (n=22)	БА (n=21)	АХП (n=24)	АХП+ЦД 2-го типу (n=31)	ЦД 2-го типу (n=22)	ПЗО (n=21)	p
Глюкоза натще, ммоль/л	5 (4,2; 5,7)	5,29 (4,3; 6,05)	4,95 (4,35; 5,4)	7,4 (6,6; 8,6)	8,5 (7,9; 9,1)	5,1 (4,7; 5,6)	$P_{1-4}=0,0004$ $P_{1-5}<0,00001$ $P_{2-4}=0,012$ $P_{2-5}=0,00003$ $P_{3-4}=0,000004$ $P_{3-5}<0,00001$ $P_{4-6}=0,032$ $P_{5-6}=0,0003$
НОМА-IR	5,3 (4,2; 6,7)	7,0 (5,0; 9,5)	5,8 (4,1; 7,9)	8,8 (5,6; 13,6)	8,3 (6,2; 9,8)	1,5 (1,2; 2,2)	$P_{1-6}=0,05$ $P_{2-6}=0,01$ $P_{3-6}=0,027$ $P_{4-6}=0,00005$ $P_{5-6}=0,0009$ $P_{3-4}=0,04$
QUICKI	0,299 (0,290; 0,308)	0,291 (0,282; 0,300)	0,298 (0,287; 0,307)	0,281 (0,267; 0,292)	0,284 (0,277; 0,293)	0,346 (0,323; 0,369)	$P_{1-6}=0,05$ $P_{2-6}=0,01$ $P_{3-6}=0,053$ $P_{4-6}=0,00003$ $P_{5-6}=0,0006$ $P_{1-4}=0,039$ $P_{3-4}=0,007$
TYG	4,7 (4,6; 4,9)	4,8 (4,6; 5,1)	4,5 (4,4; 4,7)	5,0 (4,9; 5,2)	4,9 (4,7; 5,0)	1,6 (1,6; 1,9)	$P_{1-6}=0,0001$ $P_{2-6}=0,017$ $P_{4-6}=0,00001$ $P_{5-6}=0,004$ $P_{1-4}=0,001$ $P_{2-3}=0,01$ $P_{3-6}=0,0001$ $P_{3-4}=0,00001$ $P_{3-5}=0,038$
Інсулін, мкМО/мл	22,66 (19,28; 37,01)	25,0 (19,8; 39,0)	28,75 (22,92; 31,68)	29,7 (19,5; 44,18)	19,69 (14,45; 24,34)	9,68 (5,7; 13,2)	$P_{5-1}=0,044$ $P_{5-2}=0,034$ $P_{5-3}=0,001$ $P_{5-4}=0,007$ $P_{1-6}=0,015$ $P_{2-6}=0,006$ $P_{3-6}=0,002$ $P_{4-6}=0,0007$
Загальний холестерин, ммоль/л	5,81 (5,7; 6,2)	5,64 (5,12; 5,7)	5,69 (5,2; 5,8)	6,1 (5,7; 6,5)	5,3 (4,8; 5,6)	4,85 (4,6; 5,0)	$P_{1-5}=0,022$ $P_{1-6}=0,0006$ $P_{1-3}=0,025$ $P_{2-4}=0,01$ $P_{3-6}=0,001$
Тригліцериди, ммоль/л	1,8 (1,6; 2,2)	1,7 (1,3; 2,8)	1,2 (0,9; 1,5)	2,2 (1,9; 2,4)	1,3 (1,0; 1,4)	1,2 (0,9; 1,3)	$P_{1-3}=0,01$ $P_{1-5}=0,01$ $P_{1-6}=0,04$ $P_{2-3}=0,01$ $P_{2-5}=0,01$ $P_{2-6}=0,02$ $P_{3-4}=0,000001$ $P_{4-5}=0,000002$ $P_{4-6}=0,0001$
ЛПВЩ, ммоль/л	1,2 (1,0; 1,6)	1,4 (1,3; 1,6)	1,4 (1,2; 1,7)	1,1 (0,9; 1,3)	1,4 (1,4; 1,6)	1,4 (1,2; 1,5)	$P_{3-4}=0,04$ $P_{4-5}=0,05$ $P_{4-6}=0,05$
ЛПНЩ, ммоль/л	3,1 (2,6; 3,8)	3,0 (2,3; 4,0)	2,88 (2,3; 3,5)	3,2 (2,7; 3,5)	3,0 (2,6; 3,7)	2,2 (1,9; 2,4)	$P_{1-6}=0,009$ $P_{2-6}=0,07$ $P_{3-6}=0,007$ $P_{4-6}=0,01$ $P_{5-6}=0,0007$

НЛС	2,61 (1,7; 3,08)	2,5 (2,1; 2,61)	3,2 (2,4; 3,47)	3,46 (2,53; 3,57)	1,75 (1,35; 2,07)	1,6 (1,3; 1,8)	$P_{2-5}=0,0004$ $P_{2-4}=0,004$ $P_{1-4}=0,04$ $P_{1-5}=0,005$ $P_{3-1}=0,093$ $P_{3-2}=0,053$
МЛС	0,21 (0,15; 0,21)	0,19 (0,15; 0,2)	0,2 (0,16; 0,26)	0,26 (0,14; 0,28)	0,14 (0,12; 0,16)	0,15 (0,12; 0,15)	$P_{1-5}=0,05$ $P_{1-6}=0,07$ $P_{3-5}=0,03$ $P_{3-6}=0,04$ $P_{4-5}=0,001$ $P_{4-6}=0,002$
ІСІЗ	533 (357; 599)	611 (533; 669)	595 (505; 797)	673 (518; 777)	538 (412; 670)	348 (290; 417)	$P_{1-4}=0,018$ $P_{4-5}=0,047$ $P_{3-1}=0,13$
8-ізопростан, пг/мл	192 (146,44; 227,47)	195 (164,17; 224,67)	221 (174,06; 229,26)	312 (236,61; 371,92)	172,71 (112,66; 235,27)	60,15 (47,8; 118,27)	$P_{1-4}=0,01$ $P_{2-4}=0,008$ $P_{3-4}=0,003$ $P_{4-5}=0,002$
СРБ, пг/мл	3,39 (2,78; 3,69)	2,92 (2,68; 3,11)	3,09 (2,31; 3,47)	5,95 (2,65; 7,9)	2,33 (2,09; 2,35)	1,05 (0,31; 1,05)	$P_{4-5}=0,04$ $P_{1-5}=0,02$ $P_{5-6}=0,0004$ $P_{1-6}=0,0004$ $P_{2-6}=0,01$ $P_{3-6}=0,001$ $P_{4-6}=0,00001$
Фібриноген, г/л	3,5 (3,1; 3,78)	3,1 (2,66; 3,33)	3,1 (2,94; 3,75)	4 (3,7; 4,72)	–	1,85 (1,5; 2,8)	$P_{1-6}=0,002$ $P_{2-4}=0,01$ $P_{2-6}=0,01$ $P_{3-4}=0,04$
sCD14, нг/мл	2,5 (3,5; 1,8)	3,13 (2,2; 4,3)	2,7 (1,4; 4,1)	2,8 (2,6; 2,9)	1,1 (0,9; 1,6)	0,8 (0,4; 1,0)	$P_{1-5}=0,0001$ $P_{1-2}=0,07$ $P_{2-5}=0,0001$ $P_{3-5}=0,0009$ $P_{4-5}=0,0001$ $P_{6-1}=0,01$ $P_{2-6}=0,00006$ $P_{3-6}=0,0005$ $P_{4-6}=0,0001$

Показники виражені у вигляді медіани (1-й квартиль; 3-й квартиль) Me (Q1; Q3).

смертності від усіх причин [22]. Хоча немає чітких доказів ефективності використання НЛС як біомаркера саме респіраторних симптомів, НЛС може бути хорошим біомаркером хронічного запалення для виявлення БА і ХОЗЛ та їх загострення [23, 24], в той час як W.-J. Huang та співавтори (2020) стверджують, що кількість нейтрофілів та лімфоцитів окремо є не такими надійними показниками ні у крові, ні в рідині бронхоальвеолярного лаважу при БА [23].

Водночас НЛС був суттєво вищим у групах пацієнтів порівняно із ПЗО, а найвищим (3,46) у групі АХП+ЦД 2-го типу ($p<0,05$) порівняно з ХОЗЛ та БА, проте не виявлено різниці з АХП, що може бути результатом застосування оральних глюкокортикостероїдів (ОГК), антибіотиків та тютюнопаління, хоча звичайне лікування не чинило впливу на НЛС та МЛС [19].

У ретроспективному дослідженні 2022 р. [25] спробували використати запальні індекси для диференціювання БА, ХОЗЛ та АХП, виключивши пацієнтів, які були госпіталізовані, а також приймали ОГК чи антибіотики, тобто порівнювали стабільних пацієнтів. Автори стверджують, що тромбоцити, НЛС та еозинофільно-базофільне співвідношення можуть допомогти відрізнити БА, АХП та ХОЗЛ; гемоглобін і МЛС корелювали з тяжкістю симптомів; тромбоцитарно-

лімфоцитарне співвідношення та еозинофільно-базофільне співвідношення були пов'язані з легеневою функцією.

Більше того, вищі концентрації еозинофілів і нейтрофілів у крові асоціювалися з прискореним зниженням $ОФV_1$ після коригування коваріатів (співвідношення шансів 1,10 на 100 еозинофілів/мкл (95% довірчий інтервал 1,05–1,15) та 1,10 на 1000 нейтрофілів/мкл (95% довірчий інтервал 1,05–1,15) відповідно). Це підтвердили X. Wu та співавтори (2021), включивши 19 159 пацієнтів у багаточентрове обсерваційне дослідження [27]. Також виявлено негативний зв'язок між НЛС та $ОФV_1$ у пацієнтів із АХП та ХОЗЛ [17, 19], що узгоджується з нашим дослідженням, де при АХП+ЦД 2-го типу зафіксовано найнижчий $ОФV_1$.

I. Hnarčić та співавтори (2020) відзначають, що статистично значуще зростання кількості нейтрофілів, моноцитів та базофілів у пацієнтів із ХОЗЛ можна лише частково пояснити тютюнопалінням, у той же час оксидативний стрес також відіграє значну роль у патофізіології цього захворювання [20]. Результати нашого дослідження узгоджуються з цими, адже найвищі рівні оксидативного стресу, які визначали за допомогою вмісту 8-ізопростану, зафіксовані у пацієнтів 4-ї групи і статистично відрізнялися, зокрема на 62,5; 60 та 41,1% порівняно з ХОЗЛ, БА та АХП ($p<0,05$).

Людський антиген диференціювання моноцитів (cluster of differentiation 14 — CD14) є багатфункціональним рецептором: як корецептор TLR він забезпечує виявлення молекулярних структур, пов'язаних із патогеном, а також регулює життєвий цикл міелоїдних клітин і транспортування запальних ліпідів для індукування гіперактивації фагоцитів через активацію ядерного фактора активованих Т-клітин (nuclear factor of activated T-cells) [28]. Останніми роками вивчають роль цього рецептора при численних захворюваннях та патологічних станах, зокрема вірусних та бактеріальних інфекціях [29–31], ідіопатичній анафілаксії та алергії [32–34], ЦД та атеросклерозі [35], сепсисі та ендотоксемії [36], ожирінні [37, 38], ХОЗЛ і БА [33, 39–41, 49], кістозному фіброзі, онкологічних захворюваннях [42], бічному аміотрофічному склерозі, деменції та інших нейродегенеративних захворюваннях [43, 44] і шукають можливість застосування його як терапевтичної цілі [28]. sCD14 (soluble CD14) — його розчинна форма, яка утворюється шляхом протеолітичного розщеплення або шляхом секреції. Через двоспрямованість дії sCD14 [28, 43] (може як сприяти, так і знижувати імунну відповідь на патогени через надмірний синтез) і багатофакторну регуляцію важко встановити його роль при різних захворюваннях. І досі є суперечливими дані про зв'язок з ризиками серцево-судинних захворювань та смертності [45–48]. Наприклад, у Jackson Heart Study когорту склали переважно жінки (62,2%) середнім віком 56 років. Вищий рівень sCD14 був тісно пов'язаний зі старшим віком, жіночою статтю, поточним статусом тютюнопаління, артеріальною гіпертензією, ЦД 2-го типу, рівнем тригліцеридів та СРБ. Встановлено значний зворотний зв'язок між sCD14 та IMT [46].

Згідно з даними літератури, загострення ХОЗЛ характеризується підвищенням sCD14 [41]. Цікаво те, що вченими також виявлено ймовірну захисну роль sCD14, адже його кількість зменшувалася із погіршенням легеневої функції та ступенем тяжкості при БА [49].

У нашому дослідженні у пацієнтів з АХП та АХП+ЦД 2-го типу рівень sCD14 був суттєво вищим, ніж у ПЗО та пацієнтів із ЦД 2-го типу ($p < 0,05$), вищим, ніж при ХОЗЛ, однак дещо нижчим, ніж при БА ($p > 0,05$). Статистично вірогідної різниці між ЦД 2-го типу та ПЗО не виявлено ($p > 0,05$).

Цікавою знахідкою виявилися кореляційні зв'язки між sCD14, інсуліном та ЛПВЩ, що знайшло підтвердження в попередніх дослідженнях [35, 50]. L. Sanjurjo та співавторами (2023) виявлено, що у пацієнтів з ЦД 2-го типу саме гіперглікемія в комбінації з підвищеними концентраціями сироваткових окиснених ЛПНЩ (але не окремо) посилювали вивільнення sCD14, що ставало додатковим тригером запалення [35]. Повідомляли також, що пацієнти з вищим рівнем sCD14 мали гіршу кардіореспіраторну витривалість [51]. Проте також зазначали про можливі модифікуючі фактори — застосування кортикостероїдів зменшувало sCD14, а також є дані про те, що метформін пригнічує передачу сигналів Toll-подібного рецептора-4 і таким чином полегшує індукване ліпополісахаридами гостре ураження легень [52], що частково може пояснити відносно низькі показники sCD14 і в наших пацієнтів із ЦД 2-го типу.

B. de Courten та співавтори (2016) повідомляли про негативну кореляцію між sCD14 і чутливістю до інсуліну у людей без ожиріння та, навпаки, позитивну при патологічному ожирінні [53].

Багатьма науковцями виявлено негативний кореляційний зв'язок sCD14 з IMT, проте у нашому дослідженні він не був статистично значущим. Науковці пояснюють цей феномен зниженням секреції sCD14 гепатоцитами внаслідок стеатозу печінки, пов'язаного з ожирінням або більшим зв'язуванням sCD14-LPS та інтерналізацією рецепторного комплексу sCD14 [46].

Висновок

Перебіг АХП, поєднаного з ЦД 2-го типу, характеризується вищим рівнем системного запалення, оксидативного стресу, інсулінорезистентності, а також більш вираженою дисліпідемією.

Список використаної літератури

- Mattila T., Vasankari T., Kauppi P. (2022) Mortality of asthma, COPD, and asthma-COPD overlap during an 18-year follow up. *Resp. Med.*, 207: 107–112. DOI: 10.1016/j.rmed.2022.107112.
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022. Available from ginasthma.org. Accessed: March 15, 2023.
- Global Initiative for Asthma (GINA) Diagnosis and initial treatment of asthma, COPD, and asthma-COPD overlap: A joint project of GINA and GOLD updated April 2017. ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/11/GINA-GOLD-2017-overlap-pocket-guide-wms-2017-ACO.pdf. Accessed: March 15, 2023.
- Soriano J.B., Kendrick P.J., Paulson K.R. et al. (2020) Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Respir. Med.*, 8: 585–596. doi: 10.1016/s2213-2600(20)30105-3.
- Lim J.U., Kim D.K., Lee M.G. et al. (2020) Clinical Characteristics and Changes of Clinical Features in Patients with Asthma-COPD Overlap in Korea according to Different Diagnostic Criteria. *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul)*, 83(Suppl. 1): 34–45. doi: 10.4046/trd.2020.0031.
- Hua Y. et al. (2023) Monocyte-to-lymphocyte ratio predicts mortality and cardiovascular mortality in the general population International. *Int. J. Cardiol.*, 379: 118–126. doi: 10.1016/j.ijcard.2023.03.016.
- Furman D., Campisi J., Verdin E. et al. (2019) Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat. Med.*, 25: 1822–1832. doi: 10.1038/s41591-019-0675-0.
- Poredos P., Poredos A.V., Gregoric I. (2021) Endothelial Dysfunction and Its Clinical Implications *Angiology*, 72: 604–615. doi: 10.1177/0003319720987752.
- Marzoog B.A. (2022) Recent advances in molecular biology of metabolic syndrome pathophysiology: endothelial dysfunction as a potential therapeutic target. *J. Diabetes Metab. Disord.*, 21: 1903–1911. doi: 10.1007/s40200-022-01088-y.
- Mekov E., Nuñez A., Sin D.D. et al. (2021) Update on Asthma-COPD Overlap (ACO): A Narrative Review. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 16: 1783–1799. doi: 10.2147/COPD.S312560.
- Gibson P.G., Simpson J.L. (2009) The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax*, 64(8): 728–735. doi: 10.1136/thx.2008.108027.
- Peltola L., Pätsi H., Harju T. (2020) COPD Comorbidities Predict High Mortality — Asthma-COPD-Overlap Has Better Prognosis. *COPD*, 17(4): 366–372. doi: 10.1080/15412555.2020.1783647.
- Gayle A.V., Minelli C., Quint J.K. (2022) Respiratory-related death in individuals with incident asthma and COPD: a competing risk analysis. *BMC Pulm. Med.*, 22: 28. DOI: 10.1186/s12890-022-01823-4.
- Romem A., Rokach A., Bohadana A. et al. (2020) Identification of Asthma-COPD Overlap, Asthma, and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes in Patients with Airway Obstruction: Influence on Treatment Approach. *Respiration*, 99(1): 35–42. DOI: 10.1159/000503328.
- Akmatov K., Ermakova T., Holstiege J. et al. (2020) Comorbidity profile of patients with concurrent diagnoses of asthma and COPD in Germany. *Sci. Rep.*, 10: 17945. DOI: 10.1038/s41598-020-74966-1.

16. Zhang R.H., Zhou J.B., Cai Y.H. et al. (2020) Non-linear association between diabetes mellitus and pulmonary function: a population-based study. *Respir Res.*, 21(1): 292. doi: 10.1186/s12931-020-01538-2.
17. Ghosh N., Choudhury P., Kaushik S.R. et al. (2020) Metabolomic fingerprinting and systemic inflammatory profiling of asthma COPD overlap (ACO). *Respir. Res.*, 21(1): 126. doi: 10.1186/s12931-020-01390-4.
18. Li M., Yang T., He R. et al. (2020) The Value of Inflammatory Biomarkers in Differentiating Asthma-COPD Overlap from COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 15: 3025–3037. doi: 10.2147/COPD.S273422.
19. Fu J.J., McDonald V.M., Gibson P.G., Simpson J.L. (2014) Systemic Inflammation in Older Adults With Asthma-COPD Overlap Syndrome. *Allergy Asthma Immunol. Res.*, 6(4): 316–324. doi: 10.4168/aa.2014.6.4.316.
20. Hlapčič L., Dugac A.V., Popović-Grle S. (2020) Influence of disease severity, smoking status and therapy regimes on leukocyte subsets and their ratios in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Med. Sci.*, 18(3): 672–681. doi: 10.5114/aoms.2020.100720.
21. Ke J., Qiu F., Fan W., Wei S. (2023) Associations of complete blood cell count-derived inflammatory biomarkers with asthma and mortality in adults: a population-based study. *Front. Immunol.*, 14: 1205687. doi: 10.3389/fimmu.2023.1205687.
22. Adamstein N.H., MacFadyen J.G., Rose L.M. et al. (2021) The neutrophil-lymphocyte ratio and incident atherosclerotic events: analyses from five contemporary randomized trials. *Eur. Heart J.*, 42(9): 896–903. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1034.
23. Huang W.J., Huang G.T., Zhan Q.M. et al. (2020) 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.*, 24(22): 11719–11728. doi: 10.26355/eurrev_202011_23819.
24. Paliogiannis P., Fois A.G., Sotgia S. et al. (2018) The neutrophil-to-lymphocyte ratio as a marker of chronic obstructive pulmonary disease and its exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Clin. Invest.*, 48: e12984. doi: 10.1111/eci.12984.
25. Ma H., Yang L., Liu L. et al. (2022) Using inflammatory index to distinguish asthma, asthma-COPD overlap and COPD: A retrospective observational study. *Front. Med. (Lausanne)*, 9: 1045503. doi: 10.3389/fmed.2022.1045503.
26. Zeig-Owens R., Singh A., Aldrich T.K. et al. (2018) Blood Leukocyte Concentrations, FEV1 Decline, and Airflow Limitation. A 15-Year Longitudinal Study of World Trade Center-exposed Firefighters. *Ann. Am. Thorac. Soc.*, 15(2): 173–183. doi: 10.1513/AnnalsATS.201703-276OC.
27. Wu X., Wang C., Li H. et al. (2021) Circulating white blood cells and lung function impairment: the observational studies and Mendelian randomization analysis. *Ann. Med.*, 53(1): 1118–1128. doi: 10.1080/07853890.2021.1948603.
28. Zhenghao W., Zhenxiang Zh., Zehua L. et al. (2019) CD14: Biology and role in the pathogenesis of disease. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 48: 24–31. doi: 10.1016/j.cytogfr.2019.06.003.
29. Ribes I., Reus S., Asensio S. et al. (2021). Inflammatory Biomarkers in the Pathogenesis of Respiratory Dysfunction in People Living with HIV. *Curr. HIV Res.*, 19(5): 384–390. doi: 10.2174/1570162X19666210607103157.
30. Chen J., Han Y.-S., Yi W.-J. et al. (2020) Serum sCD14, PGLYRP2 and FGA as potential biomarkers for multidrug-resistant tuberculosis based on data-independent acquisition and targeted proteomics. *J. Cell Mol. Med.*, 24: 12537–12549. doi: 10.1016/j.cytogfr.2019.06.003.
31. Zingaropoli M.A., Nijhawan P., Carraro A. et al. (2021) 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.*, 12: 627548. doi: 10.3389/fimmu.2021.627548.
32. Cao V.T., Carter M.C., Brenchley J.M. et al. (2023) sCD14 and Intestinal Fatty Acid Binding Protein Are Elevated in the Serum of Patients With Idiopathic Anaphylaxis. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 11(7): 2080–2086.e5. doi: 10.1016/j.jaip.2023.03.037.
33. Palipane M., Snyder J.D., LeMessurier K.S. et al. (2019) Macrophage CD14 impacts immune defenses against influenza virus in allergic hosts. *Microb. Pathog.*, 127: 212–219. doi: 10.1016/j.micpath.2018.12.008.
34. Hua M.C., Su H.M., Kuo M.L. et al. (2019) Association of maternal allergy with human milk soluble CD14 and fatty acids, and early childhood atopic dermatitis. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 30(2): 204–213. doi: 10.1111/pai.13011.
35. Sanjurjo L., Castelblanco E., Julve J. et al. (2023) Contribution of Elevated Glucose and Oxidized LDL to Macrophage Inflammation: A Role for PRAS40/Akt-Dependent Shedding of Soluble CD14. *Antioxidants*, 12: 1083. doi: 10.3390/antiox12051083.
36. Muendlein H.I., Connolly W.M., Cameron J. et al. (2022) Neutrophils and macrophages drive TNF-induced lethality via TRIF/CD14-mediated responses. *Sci. Immunol.*, 7(78): eadd0665. doi: 10.1126/sciimmunol.add0665.
37. Laugerette F., Vors C., Alligier M. et al. (2020) Postprandial Endotoxin Transporters LBP and sCD14 Differ in Obese vs. Overweight and Normal Weight Men during Fat-Rich Meal Digestion. *Nutrients*, 12(6): 1820. doi: 10.3390/nu12061820.
38. Bahjri S.M., Ajabnoor G.M., Hegazy G.A. et al. (2020) Diet influences levels of plasma lipopolysaccharide (LPS) and its soluble receptor (sCD14) in Saudis. *J. Pak. Med. Assoc.*, 70(11): 1956–1961. doi: 10.5455/JPMA.28279.
39. Wang C., Jiang S., Zhang S. et al. (2021) Research Progress of Metabolomics in Asthma. *Metabolites*, 11: 567. doi: 10.3390/metabo11090567.
40. Nieto-Fontarigo J.J., Salgado F.J., San-José M.E. et al. (2018) The CD14 (-159 C/T) SNP is associated with sCD14 levels and allergic asthma, but not with CD14 expression on monocytes. *Sci. Rep.*, 8(1): 4147. doi: 10.1038/s41598-018-20483-1.
41. LeVan T.D., Smith L.M., Heires A.J. et al. (2017) Interaction of CD14 haplotypes and soluble CD14 on pulmonary function in agricultural workers. *Respir. Res.*, 18(1): 49. doi: 10.1186/s12931-017-0532-y.
42. Chen D., Wang H. (2020) The clinical and immune features of CD14 in colorectal cancer identified via large-scale analysis. *Int. Immunopharmacol.*, 88: 106966. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106966.
43. Beers D.R., Zhao W., Neal D.W. et al. (2020) Elevated acute phase proteins reflect peripheral inflammation and disease severity in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Sci. Rep.*, 10(1): 15295. doi: 10.1038/s41598-020-72247-5.
44. Stadlbauer V., Engertberger L., Komarova I. et al. (2020) Dysbiosis, gut barrier dysfunction and inflammation in dementia: a pilot study. *BMC Geriatr.*, 20(1): 248. doi: 10.1186/s12877-020-01644-2.
45. Looby S.E., Kantor A., Burdo T.H. et al. (2022) 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.*, 75(8): 1324–1333. doi: 10.1093/cid/ciac166.
46. Stanislawski M.A., Lange L.A., Raffield L.M. et al. (2021) Soluble CD14 Levels in the Jackson Heart Study: Associations With Cardiovascular Disease Risk and Genetic Variants. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 41(6): e369–e378. doi: 10.1161/ATVBAHA.121.316035.
47. Olson N.C., Koh I., Reiner A.P. et al. (2020) Soluble CD14, Ischemic Stroke, and Coronary Heart Disease Risk in a Prospective Study: The REGARDS Cohort. *J. Am. Heart Assoc.*, 9(6): e014241. doi: 10.1161/JAHA.119.014241.
48. Reiner A.P., Lange E.M., Jenny N.S. et al. (2013) Soluble CD14: genomewide association analysis and relationship to cardiovascular risk and mortality in older adults. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 33(1): 158–164. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.300421.
49. Zhou T., Huang X., Ma J. et al. (2019) Association of plasma soluble CD14 level with asthma severity in adults: a case control study in China. *Respir. Res.*, 20(1): 19. doi: 10.1186/s12931-019-0987-0.
50. Shitole S.G., Biggs M.L., Reiner A.P. et al. (2019) Soluble CD14 and CD14 Variants, Other Inflammatory Markers, and Glucose Dysregulation in Older Adults: The Cardiovascular Health Study. *Diabetes Care*, 42(11): 2075–2082. doi: 10.2337/dc19-0723.
51. Aune S.K., Byrkjeland R., Solheim S. et al. (2021) 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.*, 13(1): 36. doi: 10.1186/s13098-021-00655-2.
52. Vaez H., Najafi M., Toutouchi N.S. et al. (2016) Metformin Alleviates Lipopolysaccharide-induced Acute Lung Injury through Suppressing Toll-like Receptor 4 Signaling. *Iran J. Allergy Asthma Immunol.*, 15(6): 498–507.
53. de Courten B., Moreno-Navarrete J.M., Lyons J. et al. (2016) Contrasting association of circulating sCD14 with insulin sensitivity in non-obese and morbidly obese subjects. *Mol. Nutr. Food Res.*, 60(1): 103–109. doi: 10.1002/mnfr.201500102.

Clinical and pathogenetic features of the combination of asthma-COPD overlap and type 2 diabetes mellitus

V.O. Halytska, H.Ya. Stupnytska

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Abstract. The absence of clear diagnostic criteria, specific biomarkers, and the heterogeneity of asthma-COPD overlap (ACO) pose challenges in studying both the epidemiology and molecular mechanisms of ACO. This leads clinicians to resort to trial and error methods in finding the optimal treatment for ACO patients. **Objective:** to investigate the clinical and laboratory characteristics in patients with a combined course of ACO and type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Object and research methods.** A total of 120 patients were examined, comprising 22 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (group 1), 21 with asthma (group 2), 24 with ACO (group 3), 31 with ACO+T2DM (group 4), 22 with T2DM (group 5), and 20 healthy individuals (HI) (group 6). The study assessed indicators of pulmonary function test, body mass index, and visceral fat level. Glucose, 8-isoprostane, insulin, sCD14, C-reactive protein, fibrinogen, cholesterol, triglycerides, high-density lipoproteins, low-density lipoproteins, HOMA-IR, QUICKI, TYG indices were examined. Simultaneously, neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), monocyte-lymphocyte ratio, and systemic immune inflammation index (SIII) were determined. **Results.** In patients with ACO+T2DM, more pronounced breathlessness on the mMRC scale, increased exacerbation frequency, higher body mass index, visceral fat, and BODE index were observed with the lowest forced expiratory volume in 1st second. Simul-

taneously, this group of patients exhibited more pronounced dyslipidemia, characterized by higher levels of total cholesterol and triglycerides, along with lower levels of high-density lipoproteins. It was established that the NLR in patients with COPD, asthma and ACO was significantly higher than in patients with T2DM and HI ($p < 0.05$). The median NLR in ACO+T2DM was likely higher compared to the 1st and 2nd groups by 1.32 and 1.38 times, respectively ($p < 0.05$), but did not differ from the 3rd group ($p > 0.05$). Monocyte-lymphocyte ratio allowed differentiation of patients with ACO and ACO+T2DM from the 5th and 6th groups ($p < 0.05$). In all patient groups, the SIII was higher than in HI, and in patients with ACO+T2DM, this index was higher than in COPD by 26% ($p < 0.05$) and in T2DM by 25% ($p < 0.05$). The level of 8-isoprostane was highest in ACO+T2DM patients, with a statistically significant difference from all groups, particularly by 62.5; 60 and 41.1% compared to COPD, asthma and ACO, respectively ($p < 0.05$). The level of C-reactive protein was noticeably higher in the main group, with a significant difference between the 5th and 6th groups ($p < 0.05$) and a tendency to higher levels than in asthma. The fibrinogen level in ACO+T2DM patients was 29% higher than in patients with asthma and ACO. In patients with ACO and ACO+T2DM, the sCD14 level was 2.5 times higher than in HI and patients with T2DM ($p < 0.05$), higher than in COPD but slightly lower than in asthma ($p > 0.05$). There was no statistically significant difference between T2DM and HI ($p > 0.05$).

Key words: asthma, chronic obstructive pulmonary disease, asthma-COPD overlap, systemic inflammation, oxidative stress, dyslipidemia.

Відомості про авторів:

Галицька Валерія Олександрівна — аспірант кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету, Чернівці, Україна. orcid.org/0000-0002-0965-716X. E-mail: galytskavaleria@gmail.com

Ступницька Ганна Ярославівна — доктор медичних наук, професор кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету, Чернівці, Україна. orcid.org/0000-0002-9835-387X. E-mail: dumanna77@gmail.com

Information about authors:

Halytska Valeriia O. — PhD student of Department of Internal Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. orcid.org/0000-0002-0965-716X. E-mail: galytskavaleria@gmail.com

Stupnytska Hanna Ya. — MD, PhD, DSc, Professor of Department of Internal Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. orcid.org/0000-0002-9835-387X. E-mail: dumanna77@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 13.11.2023

Прийнято до друку/Accepted: 15.12.2023