

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Кафедра внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб

МАГІСТЕРСЬКА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

за спеціальністю 222 Медицина

(шифр та назва спеціальності)

**на тему: Особливості клінічного перебігу стеатотичної хвороби печінки,
асоційованої з метаболічною дисфункцією, у хворих на бронхіальну астму**

Виконала: здобувач вищої освіти 6 курсу, групи З

Медичний факультет, 222 Медицина

(факультет, спеціальність, форма здобуття вищої освіти)

Білоус Н.В.

(прізвище та ініціали)

Керівник завідувач кафедри внутрішньої медицини,
клінічної фармакології та професійних хвороб БДМУ, д.мед.н.,
професор Хухліна О.С.

(посада, науковий ступінь, прізвище та ініціали)

Рецензент завідувач кафедри фтизіатрії
та пульмонології БДМУ, д.мед.н., професор Тодоріко Л.Д.

(посада, науковий ступінь, прізвище та ініціали)

Рецензент професор кафедри пропедевтики
внутрішніх хвороб БДМУ, д.мед.н., професор Присяжнюк В.П.

(посада, науковий ступінь, прізвище та ініціали)

Чернівці – 2025

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	2
ВСТУП.....	4
РОЗДІЛ 1 БРОНХІАЛЬНА АСТМА ТА СТЕАТОТИЧНА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ, АСОЦІЙОВАНА З МЕТАБОЛІЧНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ: ЕТІОЛОГІЯ, ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, СПІЛЬНІ ЛАНКИ ПАТОГЕНЕЗУ, ВАРІАНТИ ПЕРЕБІГУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	8
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	27
2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих	27
2.2. Методи дослідження	35
РОЗДІЛ 3 ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ СТЕАТОТИЧНОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ, АСОЦІЙОВАНОЇ З МЕТАБОЛІЧНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ	38
3.1. Частота виникнення метаболічно асоційованої стеатотичної хвороби печінки у хворих на персистуючу бронхіальну астму залежно від індексу маси тіла	38
3.2. Клінічні особливості перебігу метаболічно асоційованої стеатотичної хвороби печінки у хворих на бронхіальну астму залежно від маси тіла хворих	40
3.3. Аналіз показників ліпідограми у хворих на бронхіальну астму та метаболічно асоційовану стеатотичну хворобу печінки залежно від індексу маси тіла.....	48
3.4. Особливості клінічного перебігу бронхіальної астми за коморбідності з метаболічно асоційованою стеатотичною хворобою печінки залежно від індекс у маси тіла.....	50
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	57
ВИСНОВКИ.....	71
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	73

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЛТ	—	аланінамінотрансфераза
АСТ	—	аспартатамінотрансфераза
БА	—	бронхіальна астма
ГБС	—	гепатобіліарна система
ГГТ	—	гамаглутамілтрансфераза
ЖЄЛ	—	життєва ємність легень
ЖК	—	жовчні кислоти
ІА	—	індекс атерогенності
ІМТ	—	індекс маси тіла
ЛФ	—	лужна фосфатаза
МАСХП	—	стеатотична хвороба печінки, асоційована з метаболічною дисфункцією
НМТ	—	надмірна маса тіла
ОФВ ₁	—	об'єм форсованого видиху за першу секунду
ПЗО	—	практично здорові особи
ПОШвид	—	пікова об'ємна швидкість видиху
ТГ	—	триацилгліцероли
УСГ	—	ультрасонографічне дослідження
ФЖЄЛ	—	форсована життєва ємність легень
ХС	—	холестерол
ХС ЛПВІЩ	—	холестерол ліпопротеїнів високої щільності
ХС ЛПНЩ	—	холестерол ліпопротеїнів низької щільності
ШКТ	—	шлунково-кишковий тракт

ВСТУП

Проблема коморбідного перебігу стеатотичної хвороби печінки, асоційованої з метаболічною дисфункцією (МАСХП), на тлі ожиріння з бронхіальною астмою (БА) у теперішній час є однією із важливих проблем внутрішньої медицини [6,11,28,65]. Частота розвитку МАСХП у популяції становить 25-30% [2]. Доведено, що МАСХП є патологією, що може прогресувати до цирозу печінки [2,9]. Щорічно в світі здійснюється понад 1,5 млн. оперативних втручань для трансплантації печінки у хворих на МАСХП. За останні 20 років в Україні захворюваність на МАСХП зростає на 30,2% [65]. Захворювання, яке також створює передумови для погано контрольованого та тяжкого перебігу МАСХП та БА, знижує якість життя хворих з ожирінням [1,2,10,37].

Стрімке зростання частоти ожиріння відбувається паралельно зростанню частоти БА [1,11]. Воно спостерігається в середньому у 80% хворих на ендокринну патологію та у 15-40% дорослого населення Європи та Америки [1]. ВООЗ визнала ожиріння новою неінфекційною епідемією нашого часу, за даним Х Міжнародного конгресу ожиріння (Сідней,2006) [1,31].

Бронхіальна астма (БА) є глобальною проблемою пульмонології та внутрішньої медицини в цілому, займає одне з провідних місць у структурі захворюваності на патологію органів дихання і тому залишається актуальною науковою проблемою як в Україні, так і в світі [3,4,36]. За даними епідеміологічних досліджень, на БА хворіють від 3 до 15% населення [3,36]. Несприятлива епідеміологічна ситуація в останні роки у зв'язку з епідемією COVID-19, з відсутністю своєчасного виявлення хворих, значним впливом алергенів, ксенобіотиків, наявності хронічних вогнищ вірусної та бактеріальної інфекції, паразитарних інвазій, використання консервантів, емульгаторів, ферментних хімічних засобів у побуті, безсистемне вживання значної кількості медикаментів, антибіотиків, активне і пасивне тютюнопаління та стреси сприяли зростанню частоти тяжкого, неконтрольованого перебігу БА [10,12,25,36,38].

Згідно зі статистичними даними, сьогодні у світі налічується близько 400 млн. хворих на БА [36]. БА є причиною кожної 250-ї смерті у світі та 1,0 % втрати працездатності [3]. В Європі за останні 20 років смертність від БА зростає майже у 3 рази, збільшилася й частота звернень за екстреною допомогою [3,36]. При цьому 82% хворих у Європі та 75% у США зареєстрований недостатній контроль захворювання [10]. Особливістю БА останнього десятиріччя є формування тяжких, погано контрольованих форм [10,36], зростання розповсюдженості коморбідної з БА патології [25,35,67], збільшення летальності [36]. Тривалий перебіг БА зумовлює не лише її часте поєднання з іншими хворобами, а й потребує тривалого лікування [63,67,77,79].

Поєднання БА із патологією шлунково-кишкового тракту (ШКТ) – одне з найбільш частих проявів коморбідності, клінічно різноманітних і тяжких, яке ускладнює їх перебіг і робить істотний внесок у формування синдрому взаємного обтяження [46,65]. Згідно з даними літератури, поєднаний перебіг БА і ШКТ спостерігається у 8-50% випадків, причому при atopічній БА гастроентерологічні захворювання спостерігаються у 2 рази частіше, ніж при інфекційно-залежній [36].

Актуальність теми поєданого перебігу БА та МАСХП на тлі ожиріння визначна, оскільки ці захворювання є поширеною запальною та дисметаболічною патологією, мають хронічний прогресуючий перебіг, істотно знижують якість життя хворих і потребують пильної уваги щодо менеджменту таких пацієнтів [51,52,55]. Згідно з даними літератури, особливостями МАСХП у хворих на БА є значна частота ожиріння, запальний процес в бронхах та печінці супроводжується активацією оксидативного (ОС) та нітрозитивного стресу (НС), ендогенної інтоксикації, секрецією прозапальних цитокінів та активацією фіброзувальних реакцій [20,46,65] коморбідності бронхіальної астми та МАСХП досить обмежена кількість.

Мета дослідження

Встановити епідеміологічні та клінічні особливості коморбідності бронхіальної астми та метаболічно асоційованої стеатотичної хвороби печінки залежно від індексу маси тіла у популяції Чернівецької області.

Завдання дослідження:

- 1) Встановити частоту коморбідності бронхіальної астми та метаболічно асоційованої стеатотичної хвороби печінки на тлі нормальної, надлишкової маси тіла та ожиріння у популяції Чернівецької області;
- 2) Вивчити особливості функціонального стану печінки у хворих із поєднаним перебігом метаболічно асоційованої стеатотичної хвороби печінки залежно від наявності коморбідної персистуючої бронхіальної астми та індексу маси тіла;
- 3) Дослідити особливості впливу змін ліпідного спектру крові на розвиток та прогресування метаболічно асоційованої стеатотичної хвороби печінки у хворих з нормальною, надлишковою масою тіла та ожирінням за коморбідності з персистуючою бронхіальною астмою;
- 4) Оцінити особливості змін функції зовнішнього дихання (на підставі показників комп'ютерної спірографії) у хворих на бронхіальну астму залежно від наявності коморбідних метаболічно асоційованої стеатотичної хвороби печінки на тлі нормальної, надлишкової маси тіла та ожиріння.

Об'єкт дослідження: стеатотична хвороба печінки у хворих на бронхіальну астму залежно від маси тіла.

Предмет дослідження: епідеміологія, клінічні, гендерні особливості коморбідного перебігу МАСХП із БА та ожирінням, показники морфо-функціонального стану печінки, індекс маси тіла, швидкісні та об'ємні показники функції зовнішнього дихання.

Методи дослідження: бібліосемантичні, клінічні, антропометричні (індекс маси тіла, обвід талії/обвід стегон); лабораторні (клінічний аналіз крові, харкотиння), біохімічні (активність у плазмі крові аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ), лужної фосфатази (ЛФ), гамаглутамілтрансферази (ГГТ), загальних ліпідів (ЗЛ), загального холестеролу (ХС), ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), високої щільності (ЛПВЩ)), інструментальні (спірографічні, ультрасонографічні); статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. На основі вивчення епідеміології та клінічних особливостей коморбідного перебігу МАСХП у хворих на БА на тлі

нормальної, надлишкової маси тіла та ожиріння, встановлено частоту коморбідності БА та МАСХП у населення Буковинського регіону, фактори ризику їх розвитку та патогенетичні передумови їх прогресування з погляду встановленого взаємозв'язку між змінами функціонального стану печінки та ліпідного спектру крові із формуванням середнього та важкого персистуючого перебігу бронхіальної астми.

Практичне значення отриманих результатів. На підставі результатів комплексного дослідження епідеміології клінічних особливостей БА та МАСХП розширено уявлення про клінічні та патогенетичні особливості перебігу, механізми прогресування МАСХП у пацієнтів із БА на тлі нормальної, надлишкової маси тіла та ожиріння. Упровадження результатів досліджень у практику розширило виявлення чинників ризику прогресування МАСХП у хворих на ожиріння та бронхіальну астму (ліпідний дистрес-синдром, зростання активності маркерів цитолізу, холестазу, мезенхімального запалення), вірогідних маркерів та закономірностей прогресування бронхіальної астми за умов ожиріння та МАСХП (зростання тяжкості клінічного перебігу, збільшення частоти загострень впродовж року, прогресування обструктивного та рестриктивного типів дихальної недостатності).

Матеріали магістерської роботи використовуються в лекційному курсі та на практичних заняттях кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці).

Особистий внесок магістранта. Автором разом із науковим керівником здійснено розробку основних теоретичних і практичних положень роботи. Магістрантом самостійно проведено патентно-ліцензійний пошук, аналіз наукової літератури з даної проблеми, ретроспективний аналіз медичних карт стаціонарних хворих на БА з ожирінням та МАСХП, статистичну обробку отриманих результатів, науковий аналіз результатів досліджень. Особисто автором написані всі розділи магістерської роботи. Разом з науковим керівником сформульовані висновки. Самостійно здійснювалась підготовка матеріалів до друку, літературне оформлення друкованих робіт і магістерської науково-кваліфікаційної роботи.

Апробація результатів роботи. Основні наукові положення, висновки роботи доповідалися та обговорювалися на науковій конференції молодих вчених

Буковинського державного медичного університету (ВІМКО, 3 квітня 2025р),
ВСТАВЛЯЄШ ВСІ КОНФЕРЕНЦІЇ, де опубліковані тези або статті

Публікації. За темою магістерської роботи опубліковано **2 наукових праці**, 2 тез доповідей – у матеріалах науково-практичних конференцій.

Структура та обсяг магістерської роботи. Магістерська робота складається із вступу, огляду літератури, матеріалу і методів дослідження, розділу власних досліджень, аналізу та узагальнення одержаних результатів, висновків, списку використаних літературних джерел. Магістерська робота викладена на 83 сторінках, її основний текст займає 60 сторінок. Робота ілюстрована 18 таблицями, **12** рисунками. Показчик літератури містить 94 джерела (5 – кирилицею та 89 – латиницею).

РОЗДІЛ 1

БРОНХІАЛЬНА АСТМА ТА СТЕАТОТИЧНА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ, АСОЦІЙОВАНА З МЕТАБОЛІЧНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ: ЕТІОЛОГІЯ, ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, СПІЛЬНІ ЛАНКИ ПАТОГЕНЕЗУ, ВАРІАНТИ ПЕРЕБІГУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

В останнє десятиліття істотно зріс рівень захворюваності на метаболічно асоційовану патологію печінки у осіб з ожирінням та цукровим діабетом типу 2 (ЦД2) у всьому світі, що супроводжується збільшенням частоти випадків тимчасової та постійної втрати працездатності, що має визначене наукове, практичне та соціально-економічне значення [2,17]. Прогресуючий перебіг стеатотичної хвороби печінки, асоційованої з метаболічною дисфункцією, призводить до розвитку у подальшому фіброзу і цирозу печінки, печінково-клітинної недостатності (ПКН) та потреби в трансплантації печінки [2]. До поняття МАСХП відносять стеатоз печінки (МАСП) та метаболічно асоційований стеатогепатит (МАСГ) [2,29,68]. МАСГ – це одна з форм МАСХП, яка характеризується дисметаболічними змінами у вигляді стеатозу із приєднанням запально- некротичних процесів у печінковій паренхімі [29,68].

До 2023 року МАСХП у літературі називали терміном «Неалкогольна жирова хвороба печінки» (НАЖХП), до якої відносили групу дисметаболічних та запальних захворювань печінки, що виникають у осіб, що не вживали упродовж тривалого часу щоденно токсичні дози алкоголю, яка характеризувалася жировою дистрофією гепатоцитів, поліморфноклітинною інфільтрацією печінкових часточок різного ступеня гістологічної активності та розвитком дифузного фіброзу, що не порушує архітекtonіку печінки [2,39]. НАЖХП включала: неалкогольний стеатоз печінки (накопичення нейтральних ліпідів (за рахунок триацилгліцеролів (ТГ)) у печінці більше 5% її маси), стеатогепатит (запальна інфільтрація печінки різного ступеня на тлі жирової дистрофії гепатоцитів), фіброз печінки (F1-F3 стадії) [68]. НАЖХП призводить до цирозу печінки (ЦП) – фінальної стадії захворювання з наявністю вираженого фіброзу (F4), вузлів регенерації та змінами архітекtonіки печінки

[2,48,51]. Вважається, що на МАСХП страждає близько третини загальної популяції [48,51]. Поширеність МАСХП у всьому світі оцінюється в 23-25%, за прогнозами, що захворюваність зросте в найближчі десятиліття [68]. Тягар МАСХП різний у всьому світі, від найвищої поширеності 32% у Середній, Східній і 30% у Південній Америці, понад 24% у Північній Америці та Європі, з найменшою поширеністю 13% в Африці [2]. Крім того, поширеність МАСГ підтверджено у 20% обстежених з МАСХП [29]. Однак існують деякі розбіжності між локальною і глобальною поширеністю НАЖХП, тягар хвороби вищий у суб'єктів з підвищеним індексом маси тіла (ІМТ) [58,59]

Гістологічно МАСХП характеризується накопиченням в печінці триацилгліцеролів (ТГ) більш, ніж 5 %, що в подальшому призводить до прогресування жирової дистрофії та запалення [18,19]. МАСХП розглядається, як один з провідних чинників захворюваності та смертності від хвороб печінки, хоча раніше вважалась доброякісним станом [21]. Погляд на МАСХП, як на доброякісне захворювання може бути пояснено тим фактом, що лише зміна способу життя із підвищенням фізичної активності та зміна харчової поведінки з обмеженням жирів та вуглеводів за гіпокалорійною дієтою можуть сприяти зворотному розвитку МАСП. Та при продовженні дії несприятливих факторів та порушення здорового способу життя простий стеатоз прогресує до неалкогольного стеатогепатиту (МАСГ) [17]. Цей факт пояснюється тим, що ліпіди становлять до 1,5 % маси печінки здорової людини, саме за рахунок надходження ліпопротеїнів та вільних жирних кислот (ВЖК) із крові та синтезом ліпідів самою печінкою, яка забезпечує ліпідний обмін в організмі на 80%. Транзиторне підвищення вмісту ліпідів у цитоплазмі гепатоцитів у 2–5 разів може відбуватись у фізіологічних умовах після вживання жирної їжі та алкоголю, але через 2–3 доби в умовах дотримання дієти вміст ліпідів знижується до норми. При тривалому зберіганні ліпідів у печінці в концентрації понад 5 % запускаються процеси, що зумовлюють розвиток МАСХП [9].

Дослідження МАСХП розпочались ще у 1884 році. Ряд вчених вказували на зміни у печінці пацієнтів на «цукрову хворобу». У 1962 році Н. Thaler описав гістологічну картину жирової дистрофії, при цьому він не поділяв її на «алкогольну» та «неалкогольну» [58]. Термін НАСГ вперше сформулювали в 1980 р. J. Ludwig et

al., коли вивчали характер змін у печінці 20 хворих з ожирінням та ЦД 2 типу. У обстежених в анамнезі не було даних про вживання алкоголю в гепатотоксичних дозах, а при морфологічному дослідженні тканини печінки цих пацієнтів виявлялись зміни, що були характерні для алкогольної хвороби печінки [17]. Сукупність жирової дистрофії з лобулярним гепатитом та відсутності алкогольного анамнезу – дало підставу запропонувати для таких випадків термін «неалкогольний стеатогепатит». До тих пір для позначення подібних змін у печінці тривалий час використовували терміни «псевдоалкогольний гепатит», «діабетичний стетогепатит», «стеатонекроз», «гепатит з жировою дистрофією печінки» [58].

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) уражає близько 1/4-1/3 дорослого населення світу та знижує якість життя пацієнтів [2,21]. Основною ознакою НАЖХП є стеатоз печінки, який визначають при накопиченні >5% жиру в гепатоцитах, що підтверджується за допомогою методів візуалізації або гістологічного дослідження за відсутності даних анамнезу про надмірне вживання алкоголю, наявності вірусного гепатиту та/або таких факторів, як прийом стеатогенних препаратів [18]. НАЖХП тісно пов'язана з іншими метаболічними порушеннями, особливо наявністю резистентності до інсуліну, цукровим діабетом 2-го типу та ожирінням [17].

У 2023 році була змінена номенклатура НАЖХП на метаболічно асоційовану стетотичну хворобу печінки (МАСХП) на Конгресі Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL, 2023) [68]. Довгострокові дослідження вказують, що МАСГ це запальний процес, який може ускладнюватись фіброзом, призводити до цирозу і, навіть, до гепатоцелюлярної карциноми, в кінцевому результаті може закінчитись смертю [21]. У той час як МАСП не асоційований з підвищенням смертності [29]. Немає консенсусу щодо питання про те, чи слід вважати МАСХП одним прогресуючим захворюванням, що охоплює декілька стадій, або кожна стадія має бути розглянута як окрема патологія. Важливо зазначити, що тісний патогенетичний зв'язок МАСХП із ожирінням, інсулінорезистентністю (ІР), артеріальною гіпертензією та дисліпідемією дозволяє розглядати МАСХП як печінкову маніфестацію метаболічного синдрому (МС) [68]. За сучасними даними – не тільки ІР може

призводити до МАСХП, але її сама жирова дистрофія печінки може бути причиною печінкової ІР. Так, існують докази того, що і пацієнти з МАСП, і хворі на МАСГ мають ризик розвитку повномасштабного МС або його компонентів, особливо 2 типу ЦД (Рівень доказів II за AISF). [68]

Відокремлення МАСХП у самостійну нозологічну одиницю стало наслідком істотного збільшення поширеності ожиріння, ЦД та МС у цілому [29]. Низка авторів розглядають МАСХП як печінковий прояв МС, тому що у 90% випадків МАСХП виявляється один з компонентів МС, а у 33% – три або більше компонентів. МС розглядають як прогностичний показник тяжкості МАСХП, зокрема, береться до уваги центральний тип ожиріння і ІР, які корелювали з гістологічною картиною при МАСХП із найвищим ступенем щільності [68]. Незважаючи на вище наведені дані, МС не завжди супроводжується МАСХП, так само, як і МАСХП не завжди супроводжується МС [8, 11]. У рідкісних випадках у хворих на МАСХП спостерігається ІМТ, який знаходиться в межах норми, що супроводжується нормальними показниками активності ферментів печінки [39]. Тим самим поширеність МАСГ та фіброзу зростає зі збільшенням числа компонентів МС (ЦД, артеріальна гіпертензія (АГ), абдомінальний тип ожиріння тощо) [9,68].

Через відсутність точних неінвазивних методів діагностики оцінка дійсної захворюваності та поширеності МАСХП є важкою [2]. Автори виявили підвищення активності АЛТ серед 23% населення за відсутності будь-яких причин ураження печінки [17]. Інші дослідники за допомогою протонної магнітно-резонансної спектроскопії (для вимірювання ступеня стеатозу печінки) виявили поширеність МАСХП – 33,6% [21], хоча активність АЛТ була у межах норми у більшості (79%) хворих зі стеатозом [29]. Патологоанатомічні дослідження осіб, що не вживали алкоголь регулярно, підтвердили, що стеатоз мав місце у 36% худих пацієнтів і у 72% – з ожирінням; МАСГ – у 2,7% худих пацієнтів і у 18,5% – із ожирінням [18,19]. За даними різних дослідників, в США рівень поширеності МАСХП знаходиться у діапазоні від 23% до 33,6%, у той час як поширеність МАСГ – 2-5,7% [21,40]. Дослідження пацієнтів, які перенесли баріатричні хірургічні втручання (операції зі зменшення об'єму шлунку), показало, що 96% з них мають МАСХП і до 25% – МАСГ,

а 80% хворих на МС мають МАСХП [29]. Дослідження доводять, що МАСХП немає расової, та статеві приналежності [21], пік захворювання сягає 40 років у чоловіків і в 60 років – у жінок разом із прогресуванням ожиріння та метаболічних порушень [22,42]. Останні дослідження, показують, що поширеність МАСХП у чоловіків дорівнює або більша, ніж серед жінок [29,31,50].

За етіологією МАСХП прийнято розділяти на первинну (метаболічну) та вторинну форми [58]. Метаболічна форма асоціюється з ожирінням, ЦД типу 2 та гіперліпідемією, у зв'язку з чим МАСП в останній час розглядається в межах МС. Причини вторинної форми НАЖХП дуже різноманітні і включають хронічний вірусний гепатит С 3с генотипу, медикаментіндукований гепатит, що виникає внаслідок впливу глюкокортикостероїдів, естрогенвмісних препаратів, нестероїдних протизапальних, аміодарону, ніфедипіну, дилтіазему, вітаміну А та інших препаратів [14,30,50,51]. МАСХП також викликають швидке зниження маси тіла [2,22,39,42], синдром мальабсорбції [51], синдром надмірного росту бактерій в тонкій кишці [13], запальні захворювання кишечника [51], повне тривале парентеральне харчування [21], хвороба Вільсона-Коновалова [9] тощо.

МАСХП тісно пов'язана з метаболічним синдромом і цукровим діабетом 2 типу та самостійно сприяє довгостроковим ускладненням [30]. Маючи майже безсимптомний перебіг, МАСХП потребує скринінгу всієї популяції. МАСХП зазвичай супроводжується особливостями метаболічного синдрому (ожирінням, порушеннями метаболізму тригліцеридів і глюкози) і ознаками гепатоцелюлярного ураження, які відображаються біомаркерами, які передбачають НАЖХП як один елемент, але забезпечують дешеву діагностичну альтернативу, коли інтегруються в зведені показники жиру в печінці [27]. Індекс ожиріння печінки (FLI), НАЖХП шкала фіброзу печінки та індекс стеатозу (HSI) печінки є поширеними та точними індексами для прогнозування НАЖХП, але демонструють обмежену точність кількісного визначення жиру в печінці [26,44]. Шкала фіброзу печінки зазвичай використовуються в клінічній практиці, але їх обов'язкове відображення фіброзної реорганізації, пошкодження печінки або системних наслідків знижує чутливість для діагностики простого стеатозу [21].

Статистичні дані вказують на те, що МАСХП зустрічається у 60-95% пацієнтів з підвищеною масою тіла та переважно $IMT > 30$ кг/м² [46]. Але МАСП зустрічається і у пацієнтів з нормальним IMT [51]. Серед хворих на МАСП без ЦД, 22% були худими, 64% – не відповідали мінімальним критеріям МС, у 12% не було виявлено жодного критерію МС [21]. За даними іншого дослідження, в яке були включені хворі на МАСХП без ЦД, з нормальною масою тіла, у всіх пацієнтів виявлялася ІР [58]. Дослідження W. Chan показало, що МАСП може розвиватися у хворих при швидкому збільшенні маси тіла без підвищення IMT понад норму [21]. На думку дослідників, стеатоз формується під час процесу збільшення IMT , незалежно від величини цього показника [58]. Навіть незначне збільшення маси тіла може призвести до перерозподілу вмісту ліпідів в тканинах і порушення їх нормального метаболізму, а це, в свою чергу, призводить до підвищеного ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) [22]. Для того, щоб МАСП трансформувався у МАСГ, згідно із сучасними уявленнями про патогенетичні механізми даного процесу, крім ожиріння печінки (тобто «першого поштовху»), для виникнення стеатогепатиту потрібні конкретні екзогенні чинники [29]. Внаслідок цих впливів активується система пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) з активацією оксидативного стресу (ОС) та підвищується продукція прозапальних цитокінів, зокрема ФНП- α , ІЛ2, ІЛ6 тощо, що відповідає концепції «другого поштовху» [27, 39]. Тобто МАСГ може сформуватися у пацієнтів з початковим МАСП лише за наявності додаткового джерела ОС, внаслідок чого посилюється ліпопероксидація біомембран гепатоцитів та відбувається подолання рівня нормального клітинного захисту, виникають некрози печінкових клітин та вторинно розвивається запальний процес у паренхімі печінки, тобто саме МАСГ [21]. Оксидативний стрес, унаслідок накопичення в крові й тканинах продуктів ПОЛ, пригнічення функціональної активності системи антиоксидантного захисту (АОЗ) сприяє розвитку імунодефіцитних, алергічних та автоімунних станів, що супроводжують хронічні запальні ураження дихальної системи як неспецифічного [46], так і туберкульозного генезу, можливо, відіграють роль «другого поштовху» під час трансформації МАСП у МАСГ та зумовлюють його невпинне прогресування [58].

Описуючи накопичення жиру в печінці X. Guo (2022) вказує, що сукупність шкідливих факторів: ліпотоксичність, оксидативний стрес, мітохондріальні аномалії та зростання кількості запальних цитокінів, можуть бути наслідком і простого стеатозу і гепатоцелюлярного запального фіброзу [39]. НАЖХП пов'язано з хронічним прозапальним станом, спричиненим ожирінням, що схиляє суб'єкта до постійної активації запальних шляхів. Цей механізм, ймовірно, здійснюється за рахунок вільних жирних кислот і накопичення ліпідів в організмі. Крім того, НАЖХП тісно пов'язана з ожирінням, за повідомленнями, поширеність становить до 80% і лише 16% у осіб зі здоровим ІМТ без метаболічних факторів ризику [29]. Велика кількість вісцеральної жирової тканини в осіб із ожирінням сприяє високій поширеності НАЖХП [61]. Вільні жирні кислоти, що виходять з вісцеральної жирової тканини та дієтичних джерел і ліпогенезу *de novo*, вивільняються в систему портальної вени. Ці ВЖК та хронічне запалення вважаються двома найважливішими факторами, що сприяють ураженню печінки при прогресуванні НАЖХП [83,87-90]. Крім того, секреція адипокіну з вісцеральної жирової тканини та накопичення ліпідів у печінці сприяє запаленню через сигнальні шляхи NF- κ B, активовані вільними жирними кислотами [16,39,89]. У печінці інгібітор NF- κ B активується дієтою з високим вмістом жиру та ожирінням, пов'язаним із посиленням хронічного запалення, таким чином загострюючи стеатоз печінки [48]. Одним із найбільш вивчених запальних цитокінів при НАЖХП є фактор некрозу пухлини-альфа (TNF- α), і оскільки він зазвичай підвищений, він бере участь в зростанні оксидативного стресу та апоптозу [16]. Крім ролі в розвитку захворювань печінки, L. Parlati (2021) розглядає TNF- α потужним біологічним триггером у різних тканинах за численних умов [64]. Більше того, адипокіни у розвитку НАЖХП також пов'язані [16]. Лептин є першим описаним адипокіном, і його взаємозв'язок з НАЖХП пояснюється його простеатогенним і профіброзним ефектом, який викликає шкідливий ефект [39, 64]. Пацієнти з ХОЗЛ і НАСГ мали підвищені рівні TNF- α і лептину, на відміну від пацієнтів з ХОЗЛ без ураження печінки, ймовірно, через запалення вісцеральної тканини [81].

Накопичення жиру в печінці ініціює біохімічний сигнальний каскад, який включає окислювальний стрес, запальну реакцію, мітохондріальну дисфункцію, перекисне окислення ліпідів і дисфункцію балансу позаклітинного матриксу; ці сигнали з безперервною стимуляцією з часом консолідують фіброгенез у тканині, події, в яких трансформуючий фактор росту бета 1 (TGF- β 1) відіграє фундаментальну роль. Останній ідентифікований як важливий профіброзний цитокін, який сприяє експресії колагену I зірчастими клітинами та, можливо, бере участь у інгібуванні металопротеїнази позаклітинного матриксу [39].

Підвищення вмісту ВЖК у вісцеральній жировій тканині індукує її циркуляцію в печінці, що призводить до накопичення діацилгліцерину, підвищення активності протеїнкінази C-дельта та рівня хемоаттрактанта білка моноцитів 1 (MCP-1) у плазмі крові, а також вироблення прозапальних цитокінів, таких як TNF- α , IL-6 та IL-1 β , що призводить до хронічного запалення та інсулінорезистентності [17].

Жирова тканина – це також і активний ендокринний орган з продукцією великої кількості біологічно активних речовин у кровотік [1]. Зокрема, під дією катехоламінів адипоцити секретують ВЖК, які накопичуються у печінці і сприяють розвитку стеатозу [17,39]. Ліпіди, які накопичуються в печінці спричиняють каскад прооксидативних процесів, які, водночас, із іншими чинниками призводять до формування МАСП із подальшим прогресуванням хвороби до МАСГ та ЦП [9]. Доведено той факт, що накопичення жиру в печінці є незалежним чинником розвитку дисліпідемій, наслідком чого може бути розвиток атеросклерозу [9]. Отже, актуальним є вивчення взаємозв'язку функціонального стану печінки та дисліпідемії у хворих на МАСГ.

Останнім часом на тлі зростання рівня захворюваності, пов'язаної з хронічною патологією бронхолегеневої системи, зокрема і у вигляді БА [3,20,28,31], усе частіше увагу дослідників привертає патологія печінки, яка розвивається в разі тривалого лікування цих хвороб [7,12,37]. Поєднаний пребіг МАСГ з ураженнями бронхолегеневої системи широко не вивчали [46,58], тому це набуває актуальності, особливо щодо розроблення раціональних підходів до ефективного лікування. Науковці дійшли консенсусу, що бронхіальна астма – це хронічне захворювання

легень, що характеризується стійким запаленням дихальних шляхів, яке виникає внаслідок інфільтрації різноманітних запальних клітин, і пов'язують це з еозинофілами, нейтрофілами, Т-лімфоцитами, макрофагами та тучними клітинами [38, 77], особливо у випадках раптового початку загострень, професійної астми та пацієнтів, які курять [28, 55]. За спостереженнями фахівців клінічно це проявляється рецидивуючими нападами свистячого дихання, кашлю, задишки та стиснення в грудній клітці, з респіраторними симптомами, що мають різну інтенсивність [11, 34] і турбують протягом тривалого часу [69], зазвичай посилюючись у нічний час або рано вранці [38]. Незважаючи на те, що астму часто класифікують як зворотню обструкцію дихальних шляхів [75], A. Chetta (2022) розглядає схильність обструкції розвиватися до незворотного порушення легеневої функції, якщо її не лікувати належним чином [25]. Дослідження Глобального Тягаря Захворювань (2019) 369 захворювань у 204 країнах та залежних територіях показало, що БА має високу захворюваність і вразила понад 300 мільйонів осіб у всьому світі [34]. При цьому розгляд бронхіальної астми не дійшов консенсусу. Найпоширенішим супутнім захворюванням легень N. Ghosh (2019) розглядає бронхіальну астму і оцінює поширеність синдрому перекриття астми та ХОЗЛ (asthma-COPD overlap – АСО) в 27% в своєму обсерваційному дослідженні [35]. Однак концепція АСО не є загальновизнаною [43]. Так настанова GOLD (2024) рекомендує розглядати астму та ХОЗЛ як незалежні захворювання [73], тоді як настанова NICE Великобританії стосується астматичних особливостей/особливостей, які свідчать про чутливість до стероїдів (інгаляційних або системних) у пацієнтів із ХОЗЛ [85].

Бронхіальна астма – одна із найбільш важливих медико-соціальних проблем у популяції. Як результат, захворювання уражає не лише усі вікові групи населення, а й при неефективному контролі призводить до значного порушення якості життя та навіть – до смерті хворих [35]. Розповсюдженість БА зростає із року в рік у більшості країн світу, призводячи до значних збитків, не лише в плані вартості лікування та медичних послуг, а й також до втрати працездатності та зниження участі у суспільному житті [3,5].

Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2024 визначає, що бронхіальна астма – це запальне захворювання дихальних шляхів, в розвитку якого беруть участь клітини і медіатори запалення. Хронічне запалення поєднується з гіперреактивністю бронхів, що проявляється рецидивуючими симптомами свистячого дихання, ядухи, скутості у грудній клітині, кашлю, особливо вночі та рано вранці. Ці епізоди звичайно пов'язані з розповсюдженою але варіабельною (мінливою) бронхообструкцією, яка зворотна спонтанно або під впливом терапії [36].

БА володіє рядом системних проявів, які впливають на стан всього організму і зокрема на функціональний стан гепатобіліарної системи. Хронічна гіпоксія, викликана порушенням функції зовнішнього дихання (ФЗД), і гепатотоксична дія повторних курсів антибіотиків у хворих на БА є важливими факторами, що призводять до ураження печінки [20, 25, 38].

Доведено, що у хворих на хімічну БА виявлено збільшення печінки у 3,0 рази частіше ніж у хворих на інфекційну БА, і в 14 разів частіше ніж у пацієнтів з atopічною астмою. Печінка була збільшеною, проте без жовтяниці, з помірним больовим синдромом, диспепсичними явищами, функціональними зсувами [28]. У хворих на хімічну астму частіше, ніж у пацієнтів інфекційної та atopічної БА, виявлено зростання вмісту білірубіну в крові. Також у хворих знаходять зниження вмісту в крові альбумінів та збільшення глобулінів, вмісту фібриногену, холестеролу, молочної і піровиноградної кислот, активності трансаміназ [31, 36].

Механізми системних ефектів різноманітні та на теперішній час вивчені недостатньо. Посилення процесів ПОЛ та зниженням активності ферментів системи антиоксидантного захисту (АОЗ), що призводить до розвитку оксидативного стресу [38,56], вважаються спільними механізмами розвитку як БА, так і МАСХП.

Традиційні причини астми є багатofакторними, включаючи екологічні та імунологічні та генетичні фактори організму [84]. Крім того, останнім часом все більше визнається важливість метаболічних аномалій для ризику розвитку БА. БА часто асоціюється з метаболічними аномаліями, такими як ожиріння та інсулінорезистентність (ІР) [75]. Згідно з результатами аналізу А.Е. Dixon (2022) епідеміологічних досліджень у 1990-х і 2000-х роках: 1) понад 250 000 нових випадків

астми на рік у США можуть бути пов'язані з ожирінням [31] та 2) 60% дорослих з БА важкою астмою страждають на ожиріння [77]. Ожиріння є незалежним фактором ризику астми, що призводить до поганого контролю та частих загострень [38]. Пацієнти з астмою та ожирінням часто стійкі до традиційної терапії астми, мають більшу кількість госпіталізацій і мають гірші результати, ніж астматики з нормальною вагою [77]; крім того, чим вищий індекс маси тіла, тим більший ризик астми [38]. Pedersen M.H. (2022) вважає, що можна очікувати від реабілітації легеневої функції у хворих на БА із НАЖХП і це дозволить займатися фізичною активністю з подальшим сприятливим впливом на будь-яку форму спектра НАЖХП [66]. І, навпаки, на думку Botello-Manilla A.E. (2021) [16] та Sun T. (2025) [75] пацієнти з астмою та ожирінням можуть отримати користь від зменшення ваги як частини їхньої терапії.

Кілька досліджень виявили чіткі клінічні ознаки астми, пов'язаної з ожирінням [28, 55]. За спостереженнями Baffi C.W. (2015) когорти чоловіків, розвиток гіперреактивності дихальних шляхів пов'язаний і з високим, і з низьким індексом маси тіла (ІМТ) [11]. Крім того, сам інсулін може активувати імунні та структурні клітини дихальних шляхів, які викликають запалення та звуження дихальних шляхів [67].

Поширеність метаболічного синдрому у пацієнтів із ХОЗЛ оцінюється в межах 23-53% і залежить головним чином від ступеня глобальної ініціативи щодо хронічної обструктивної хвороби легень, модифікованої ради з медичних досліджень та запального стану пацієнта [73, 93].

Wagih Shaltout S. (2022) часто спостерігав у пацієнтів із БА та ХОЗЛ збільшення вісцерального жиру, пов'язане із системними запальними процесами та серцево-метаболічними супутніми захворюваннями [82], ймовірно через легеневу дисфункцію та задишку, що обмежує фізичну активність, сприяючи малорухливому способу життя та накопиченню вісцеральної жирової тканини, що може призвести до розвитку стеатозу печінки [42]. Однак немає наукових досліджень, які б допомогли нам продемонструвати цю ідею.

Поєднаний перебіг МАСХП та БА, за різними даними, спостерігається у 6 - 43 % випадків що може вказувати на наявність спільних патогенетичних механізмів [46,47,58]. Встановлено, що для формування МАСГ у пацієнтів із початковим МАСП необхідне додаткове джерело ОС, здатне посилювати ліпопероксидацію біомембран гепатоцитів, у результаті чого відбувається подолання рівня нормального клітинного захисту, виникають некрози печінкових клітин та вторинно розвивається запальний процес у паренхімі печінки, тобто саме МАСГ. Наявність фонового МАСГ сприяє суттєво зниженій синтетичній та детоксикаційній функції печінки, що поглиблює метаболічні зміни при БА [49,52,54].

Отже, метаболічні чинники мають значуще значення у розвитку астми. Слід зазначити, що стеатоз печінки є основною характеристикою метаболічно нездорового ожиріння, оскільки він тісно пов'язаний з резистентністю до інсуліну в печінці, м'язах і жировій тканині [13, 15, 48, 50]. Декілька досліджень виявили позитивну кореляцію між НАЖХП і появою позапечінкових пухлин, діабету, серцево-судинних захворювань і метаболічного синдрому [94]. Проте стеатоз печінки рідко згадується у розвитку астми. На ризик астми серед дорослих, ймовірно, впливала НАЖХП, що вимірюється індексом жирової дистрофії печінки (FLI) [69]. FLI є широко використовуваним індексом для прогнозування жирової печінки у світі, включаючи тригліцероли (ТГ), ІМТ, γ -глутамілтрансферазу та окружність талії. FLI є точним і простим показником, оскільки ТГ, ІМТ, γ -глутамілтрансфераза та окружність талії легко доступні з клінічних даних [44]. Хоча біопсія печінки вважається золотим стандартом для діагностики НАЖХП, її інвазивність, ймовірність помилки зразка та високий рівень ускладнень роблять її непотрібною для всіх пацієнтів з НАЖХП. Таким чином, для діагностики жирової печінки були вивчені неінвазивні методи без візуалізації, такі як FLI, індекс стеатозу печінки та шкала жиру в печінці NAFLD. Крім обширних досліджень сурогатів стеатозу печінки на основі FLI, останні дослідження показали, що ступінь стеатозу печінки посилюється зі збільшенням FLI [76, 92].

Велике популяційне дослідження з середнім періодом спостереження 8,3 року виявило лінійне збільшення ризику смертності від усіх причин і причин, пов'язаних із захворюваннями, такими як серцево-судинні захворювання (ССЗ), рак,

респіраторні захворювання та захворювання печінки, зі збільшенням показників FLI [26]. Однак про зв'язок між FLI та астмою мало повідомлялося. Оскільки як високий, так і низький ІМТ доведено пов'язані з АНР (airway hyperresponsiveness - гіперреактивність дихальних шляхів), ми припускаємо нелінійний зв'язок між FLI та астмою [11]. Тому ми намагаємося з'ясувати зв'язок між FLI та ризиком астми та досліджуємо його нелінійність.

За даними ВООЗ, надмірна маса тіла відмічається у 60 % населення економічно розвинених держав, МС - у 15-25 %, а у старших вікових групах - у 50 %. Встановлено, що ожиріння є предиктором виникнення БА та чинником, що обтяжує її перебіг. Механізмами його впливу є бронхіальна гіперреактивність, гастроєзофагеальний рефлюкс, порушення ФЗД та імунологічні механізми, що ґрунтуються на біологічній активності жирової тканини [54,55,57,60].

На легеневому рівні $TNF-\alpha$, $IL-1\beta$ та $IL-6$ відіграють роль у патології астми, стимулюючи запальну відповідь шляхом залучення еозинофілів і нейтрофілів, які активують тучні клітини та легеневий ендотелій з наступним вивільненням гістаміну та стимуляцією виробництва білка гострої фази [62,74]. Хоча $TGF-\beta$ є життєво важливим у відновленні тканин, фіброзі та модуляції запальної імунної відповіді, він корелює зі ступенем субепітеліального фіброзу та помітними еозинофільними інфільтраціями у пацієнтів із важкою астмою [65,69].

Зв'язок між астмою та ожирінням добре відомий; однак про зв'язок НАЖХП можна припустити лише через загальні механізми запалення [74]. Подібним чином можна зробити висновок, що через відсутність фізичної активності, яку можуть мати деякі пацієнти з поганим контролем астми, вони можуть вести малорухливий спосіб життя, що схиляє їх до збільшення ваги та жиру [77]. Нарешті, як згадувалося вище, це лише припущення, і необхідні додаткові дослідження, щоб з'ясувати можливий зв'язок між цими двома сутностями. В останні роки метаболічним факторам ризику астми приділяється підвищена увага через їх значну роль у захворюванні та простоту моніторингу та контролю. Вплив ожиріння на астму викликає велике занепокоєння, оскільки це пов'язано з тяжкістю стану [38]. Особи з патологічним ожирінням часто демонструють модифікований профіль секреції адипокіну з неправильно

функціонуючої жирової тканини, що призводить до системного, субклінічного запалення, яке перешкоджає імунній відповіді легенів і заохочує розвиток АНР, потенційно сприяючи виникненню запалення дихальних шляхів і підвищеній сприйнятливості до астми [55, 86]. Крім того, ІР поширена в осіб з астмою і пов'язана зі зниженням легеневої функції, прискореним зниженням функції легенів і неадекватною реакцією на терапію бронходилататорами та кортикостероїдами. Стеатоз печінки, який часто асоціюється з метаболічно нездоровим ожирінням і резистентністю до інсуліну, може бути пов'язаний з астмою. Хоча біопсія печінки є золотим стандартом для оцінки стеатозу печінки, вона є непрактичною та інвазивною для населення в цілому. FLI був встановлений як сурогатний індикатор стеатозу печінки та продемонстрував кореляцію зі ступенем стеатозу печінки в попередніх дослідженнях [92].

Результати популяційного дослідження 16 223 осіб за дев'ять періодів з 2001 по 2018 рік, із використанням даних з бази NHANES, які були присвячені дослідженню взаємозв'язку між FLI та астмою, показали позитивний зв'язок між НАЖХП, визначеною за FLI, і ризиком БА порівняно з показниками у популяції [69]. Однак, це дослідження не вивчало подальший нелінійний зв'язок між FLI та астмою за допомогою RCS та виключало людей, які вживають токсичні дози алкоголю [75]. Наш результат виявив нелінійну залежність між FLI та ризиком астми в усіх суб'єктів [75]. $FLI \geq 60$ також відповідає ультразвуковому виявленню СХП [44]. Отже, підтримання FLI приблизно на рівні нижче 60 призводить до найменшого ризику розвитку БА [75]. Крім того, ми стратифікували результати за статтю та визначили оптимальний поріг 68 для чоловіків і 63 для жінок [75].

Інше дослідження було присвячене точному вимірюванню ступеня ожиріння через відсоток жиру в організмі (BF%) за допомогою методу біоімпедансу та виявило U-подібний зв'язок між BF% і ризиком астми у дітей [53].

Специфічний механізм зв'язку стеатозу печінки або FLI з ризиком БА не був широко вивчений. Проте попереднє дослідження показало значне зниження ОФВ1 та ФЖЄЛ у дорослих хворих на НАЖХП у популяціях Азії та США [52], що свідчить про потенційний зв'язок між стеатозом печінки та дихальною функцією. Крім того,

стеатоз печінки є характерною ознакою метаболічно нездорового ожиріння та ІР у печінці, м'язах та жировій тканині [15]. При патологічному ожирінні змінений профіль секреції адипокіну з дисфункціональної жирової тканини може призвести до системного запалення низького ступеня, що порушує легеневу імунну відповідь і сприяє гіперреактивності дихальних шляхів (AHR). Крім того, ожиріння демонструє чітке субклінічне хронічне запалення, яке можна частково ідентифікувати за допомогою аналізу крові [27]. Експериментальні та клінічні дані свідчать про те, що це запалення може сприяти запаленню дихальних шляхів, зниженню функції легень, AHR та загостренню астми [22, 91]. На додаток до спричинення стеатозу печінки, ожиріння, особливо внутрішніх органів, було тісно пов'язане з астмою [28, 86]. Вісцеральний жир (VFA) вивільняє ВЖК, які можуть транспортуватися до печінки, потенційно сприяючи розвитку МАСП та МАСГ. Накопичення вісцерального жиру призводить до посилення гідролізу ТГ і подальшої доставки ВЖК до печінки, що тісно пов'язане з розвитком резистентності до інсуліну [58]. Дослідники також визначили ІР як обтяжливий фактор у контролі над БА та ремоделюванні дихальних шляхів [62]. G.N. Calco (2022) показав, що інсулін збільшує щільність сенсорних нервів і викликає бронхоконстрикцію у мишей із ожиріння [20]. Крім того, автори виявили, що у мишей з харчовим ожирінням відкладення ліпідів і метаболічні зрушення в легенях, мають схожість з тими, що спостерігаються в печінці [20].

Оскільки НАЖХП є незалежним фактором розвитку численних супутніх захворювань і підвищення смертності [80], її слід включити до числа патологій, які необхідно досліджувати у суб'єкта з БА [38]. J.H. Roh (2022) відзначає, що синергія, яка може спровокувати хронічний запальний стан між обома захворюваннями призводить до гіршого результату для пацієнта [69].

D. Zheng (2024) пов'язує супутні захворювання із погіршенням якості життя хворих із БА та НАЖХП, підвищеним ризиком їх повторної госпіталізації та вищою смертністю [93]. Показано, що основне лікування супутніх захворювань має ґрунтуватися на клінічних настановах відповідних спеціальностей [55]. Характеризуючи якість життя пацієнтів та їхніх близьких A.E. Botello-Manilla (2021) зазначає, що захворювання дихальних шляхів стають більш серйозними, важчими для

лікування та менш сприйнятливими до ліків, коли у хворого також діагностується НАЖХП [16]. На додаток до стандартного фармакологічного лікування для лікування респіраторних захворювань, вважається, що втручання у спосіб життя за допомогою здорового харчування та регулярної фізичної активності є стандартом лікування пацієнтів з обома захворюваннями [77].

Дослідження D. Viglino (2017) поширеності та тяжкості НАЖХП у пацієнтів із БА та ХОЗЛ показало, що поширеність стеатозу, НАСГ та фіброзу становила 41%, 37% та 61% відповідно [81]. Крім того, було виявлено, що ожиріння та резистентність до інсуліну пов'язують ХОЗЛ із системним запаленням [81]. На думку С.У. Cheong (2021) системне запалення та метаболічні порушення пов'язані з підвищеним ризиком розвитку несприятливих наслідків: цирозу печінки, гепатокарциноми та, відповідно, значного підвищення смертності [24].

Сьогодні велика увага приділяється з'ясуванню зв'язку між ожирінням і БА [28]. Широко визнано, що ожиріння є фактором, що сприяє підвищеній поширеності астми та підвищеному ризику пов'язаних з нею побічних ефектів [45]. Проте взаємозв'язок між низьким ІМТ, порушенням харчового статусу та астмою викликає обмежене занепокоєння, що є новим аспектом нашого дослідження. FLI служить індикатором як низького ІМТ, так і неоптимального статусу харчування. У Сполучених Штатах Департамент охорони здоров'я штату Теннессі визначив округ Шелбі, який охоплює Мемфіс, як країну з найвищою захворюваністю на астму серед дітей. Примітно, що деякі міста в окрузі Шелбі демонструють одні з найвищих у країні індексів економічних труднощів, які обернено пропорційні низькому соціально-економічному статусу (SES). Низький SES пов'язаний з недоїданням і хронічними захворюваннями, включаючи астму [40]. Дослідження, проведене на дітей з астмою в Мемфісі, штат Теннессі, показало, що значна частина страждає від дефіциту вітаміну А, що свідчить про те, що підвищене споживання вітаміну А може відігравати ключову роль у профілактиці захворювання [71]. Подібним чином, корейське дослідження вказало на помітне збільшення поширеності астми серед дорослих із сімей з нестачею їжі [63]. Крім того, низький харчовий статус часто свідчить про дисбактеріоз кишкової мікробіоти та порушення травлення та

всмоктування. Недоїдання часто спостерігається у літніх людей [79] і часто супроводжується дисбактеріозом кишкової мікробіоти [32], що пов'язано з підвищеною сприйнятливістю до хронічних респіраторних захворювань, таких як астма [70]. Інші дослідження показали, що пацієнти з БА, можливо, втрачають вагу через регуляцію метаболізму та споживання енергії [74], що може бути пов'язано зі зменшенням стеатозу печінки.

Після вивчення даних, розподілених за статтю, з графічного представлення стає очевидним, що існує помітна кореляція між нижчим FLI та підвищеним ризиком астми як у загальній популяції, так і серед чоловіків. Ця асоціація, однак, не зберігається в жіночій підгрупі [75]. Естроген, визнаний протизапальним агентом, ефективно пом'якшує запальні захворювання, опосередковані інфламмасомою NLRP3, тим самим надаючи жінкам захисний ефект проти астми [23]. У жінок у постменопаузі зниження рівня естрогену може призвести до втрати цього захисного ефекту, потенційно збільшуючи захворюваність на астму. Шах і його колеги провели 17-річне когортне дослідження за участю 353 173 жінок у віці від 46 до 70 років, яке виявило зв'язок між попередньою замісною терапією естрогенами та зниженням ризику загострень астми, причому спостерігалася залежність дози-відповіді між тривалістю замісної терапії естрогенами та ризиком нападів астми [72].

Крім того, естроген сприяє підтримці чутливості до інсуліну та надає гепатопротекторну дію. Дослідження DiStefano J.K. (2020) тваринної моделі з видаленням яєчників продемонструвало причинно-наслідковий зв'язок між дефіцитом естрогену та підвищеною схильністю до стеатозу [30]. Естроген зв'язується з естроген-пов'язаним рецептором α (ERR α), який необхідний для регуляції синтезу та секреції ліпопротеїнів дуже низької щільності, сприяючи транспорту тригліцеридів, синтезованих у печінці, до позапечінкових тканин. Дефіцит естрогену призводить до зниження експресії ERR α в гепатоцитах, потенційно сприяючи експресії ліпогенних генів або пригнічуючи експресію генів, пов'язаних з окисленням жирних кислот, порушуючи метаболізм ліпідів і призводячи до надмірного накопичення ліпідів у печінці [14]. Крім того, естроген може впливати на розподіл жиру у жінок, зменшуючи вміст вісцерального жиру та підвищуючи

чутливість до інсуліну [41, 78]. Отже, дефіцит естрогену у жінок у постменопаузі призводить до перерозподілу жиру з переважним накопиченням у вісцеральному жирі, що сприяє підвищенню частоти центрального ожиріння та ІР, що робить їх групою високого ризику щодо НАЖХП. Ми припускаємо, що для осіб з високим FLI, окрім фактора ризику ожиріння печінки, рівень естрогену також може бути відносно низьким, що підвищує ризик астми. Для тих, хто має низький FLI, незважаючи на ті самі фактори ризику астми, такі як недоїдання, низький ІМТ та ослаблений імунітет, що й чоловіки, їхній рівень естрогену може бути відносно високим, що потенційно пом'якшує шкідливий вплив низького FLI на астму. Отже, на відміну від чоловіків, низький FLI не створює підвищеного ризику астми у жінок. Наше дослідження є першою спробою оцінити нелінійну кореляцію доза-відповідь між FLI та сприйнятливістю до астми. Була продемонстрована нелінійна залежність між FLI та ризиком астми з пороговим значенням 65 (68 для чоловіків і 63 для жінок). Це відкриття дає новий погляд на взаємозв'язок між стеатозом печінки та астмою та пропонує новий погляд на патогенез астми. Однак у цьому дослідженні є деякі обмеження. По-перше, взаємозв'язок між стеатозом печінки та астмою потребує обґрунтування результатів магнітно-резонансної томографії печінки або її патології. По-друге, оскільки наше дослідження було перехресним, воно не могло встановити причинно-наслідковий зв'язок між стеатозом печінки та ризиком астми. Тому необхідні масштабні проспективні дослідження для подальшого з'ясування цього причинно-наслідкового зв'язку [33].

Описаний в літературі гепатолегеневий (hep-uh-toe-POOL-moe-nar-e) синдром спричинений розширенням і збільшенням кількості кровоносних судин у легенях. Цей стан уражає легені осіб, які мають пізні стадії захворювання печінки, зокрема, цироз печінки [49,51, 52]. Ці зміни в легенях ускладнюють поглинання кисню еритроцитами [47].

Проведені дослідження виявляють взаємозв'язок МАСХП із респіраторними захворюваннями, такими як обструктивне апное під час сну (ОАС) і ХОЗЛ, через патофізіологічні тригерні механізми, такі як ожиріння, резистентність до інсуліну та системне запалення, які схиляють людей до загострення цих респіраторних

захворювань [20,35,36]. З іншого боку, його зв'язок з БА науково не встановлений; однак знання системного запального компонента МАСХП дає змогу зробити висновок про його взаємодію в різних органах і системах організму [37]. Запальні цитокіни, що вивільняються внаслідок запалення печінки, можуть взаємодіяти та впливати на патології з явним запальним компонентом, такі як астма; відсутність досліджень на цю тему залишає нас з ідеєю без наукової підтримки [35, 37].

Основним механізмом, який пов'язує МАСХП з різними захворюваннями, є хронічне запалення, яке воно викликає. Окислювальний стрес МАСХП є важливим компонентом його патофізіології та одним із механізмів, за допомогою якого він може пошкоджувати різні органи та системи [46]. Тому важливо розглядати МАСХП як патологію, яку слід виключити при запальних патологіях органів дихання. Зменшення стеатозу та фіброзу печінки, ймовірно, покращує симптоми та прогноз цих респіраторних патологій, коригуючи запальний стан [20].

У п'ятирічній перспективі з'ясування факторів, які генетично та екологічно схильні до захворювання та його можливих супутніх захворювань, може привести дослідників до відкриття неінвазивних біомаркерів для ранньої діагностики, що дозволить розробити нові профілактичні стратегії; аналогічно, будуть створені адекватні стратегії, які дозволять клінічне посередництво, зменшуючи витрати та запобігаючи ускладненням, що може покращити якість життя пацієнта. Нарешті, очікується, що буде краща стратегія досягнення персоналізованої медицини, яка буде дуже корисною для лікуючого фахівця, оскільки будуть доступні різні інструменти для полегшення їхньої роботи; також пацієнт зможе отримати більш сприятливий прогноз.

Виникають нові питання щодо МАСХП, її широкого спектру дії та її фізіологічних компонентів вказують на можливий зв'язок із багатьма захворюваннями. Завдяки досягненням у дослідженнях деякі питання були з'ясовані; однак багато аспектів цієї патології досі невідомі.

Таким чином, епідеміологія та особливості клінічного перебігу БА та МАСХП вивчені не достатньо, що і спонукає нас до проведення досліджень у цьому напрямку.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих

Основу дослідження складає ретроспективний аналіз 500 медичних карт стаціонарних хворих на персистуючу БА різного ступеня важкості, які лікувалися в терапевтичному відділенні ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги» та пульмонологічному відділенні ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня» у 2023-2024 рр. Залежно від ІМТ хворих на БА було поділено на 3 групи. 1 групу з ІМТ 16-24,9 кг/м² склали 110 осіб (22,0 %) хворих на БА. 2 групу з ІМТ 25-29,9 кг/м² склали 185 осіб (37,0 %). 3 групу з ІМТ >30 кг/м² склали 205 осіб (41,0 %). У кожній групі хворих виявляли МАСХП за показниками УСГ дослідження (гепатомегалія, дорзальне згасання УС сигналу, підвищення ГРІ), а також за низкою індексів: індексом стеатозу печінки (HSI), шкалою вмісту жиру в печінці (NAFLD liver fat score), індексом оцінки фіброзу НАЖХП (NAFLD fibrosis score).

Вік хворих на БА склав від 35 до 53 років (середній вік 44,2±3,6 роки), з них 55,0 % чоловіків та 45,0 % жінок. Тривалість захворювання становила від 2 до 6 років. Група контролю складалась із 20 практично здорових осіб (ПЗО) відповідного віку та статі.

Діагноз аліментарно-конституційного ожиріння встановлювали на основі антропометричних вимірів. Діагноз ожиріння встановлювали за збільшенням ІМТ понад 30 кг/м² [1]. ІМТ обчислювали за формулою Кетле (2.1).

$$\text{ІМТ} = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст}^2 (\text{м}) \quad (2.1),$$

за збільшенням обводу талії для чоловіків понад 94 см, для жінок – понад 80 см, за збільшенням коефіцієнта співвідношення обводу талії до обводу стегон: у чоловіків понад 0,90, у жінок – 0,85.

Верифікацію діагнозу, визначення ступеня важкості БА проведено згідно з критеріями, рекомендованими Наказом Міністерства охорони здоров'я України 08

жовтня 2013 року № 868, нової редакції рекомендацій Всесвітньої ініціативи по боротьбі з бронхіальною астмою (Global Initiative for Asthma, GINA) 2024 року [3,36].

Згідно з Наказом МОЗ України №868 II ступінь тяжкості БА (легку персистуючу БА) встановлювали за наявності наступних клінічних симптомів до початку лікування:

- епізоди БА виникають частіше 1 разу на тиждень, але рідше 1 разу на день упродовж більше 3 місяців;
- наявність хронічних симптомів (кашель, задишка експіраторного характеру), які потребують симптоматичного лікування майже щоденно;
- нічні симптоми астми виникають частіше 2-х разів на місяць;
- ОФВ_1 або $\text{ПОШ}_{\text{вид}}$ $> 80\%$ від належних величин;
- добові коливання $\text{ПОШ}_{\text{вид}}$ або ОФВ_1 - 20-30%;

III ступінь БА (середньої тяжкості персистуюча БА) встановлювали за наявності наступних клінічних симптомів до початку лікування:

- щоденні симптоми БА (напади ядухи);
- загострення викликають порушення активності і сну;
- нічні симптоми астми виникають частіше 1 разу на тиждень;
- є необхідність у щоденному вживанні $\beta 2$ -агоністів короткої дії;
- ОФВ_1 або $\text{ПОШ}_{\text{вид}}$ 60-80% від належних величин;
- добові коливання $\text{ПОШ}_{\text{вид}}$ або $\text{ОФВ}_1 > 30\%$.

IV ступінь БА (тяжка персистуюча БА) встановлювали за наявності наступних симптомів:

- постійні тривалі денні та нічні напади астми.
- виражена обмеженість фізичної активності.
- часті загострення, що загрожують життю хворого.
- збереження симптомів між нападами
- ПОШ або $\text{ОФВ}_1 < 60\%$ від належних;
- добовий розмах $\text{ПОШ}_{\text{вид}} > 30\%$.

Хворих на інтермітуючу БА у дослідження не включали.

Діагноз МАСХП встановлений на підставі ультразвукових ознак жирової інфільтрації печінки у поєднанні з біохімічними маркерами, згідно з Наказом

Міністерства охорони здоров'я України від 06 листопада 2014 року № 826 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги Неалкогольний стеатогепатит» з урахуванням рекомендацій EASL (2023) [2,68].

Критерії включення в дослідження: стаціонарні пацієнти; вік від 30 до 60 років; діагноз бронхіальна астма, персистуюча легкого, середньої важкості, важкого ступеня; коморбідні стани ожиріння, метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки; підписана форма інформованої згоди пацієнта.

Критерії виключення з дослідження: бронхіальна астма інтермітуюча, ХОЗЛ, пневмонія, плеврит, бронхоектатична хвороба, саркоїдоз, вірусний гепатит В, С, Д; автоімунний гепатит; токсичні ураження печінки; алкогольна стеатотична хвороба печінки; генетична патологія печінки; цироз печінки; наявність супутніх хронічних захворювань у стадії декомпенсації або у фазі загострення; цукровий діабет 1 та 2 типу; онкологічні, ревматологічні, нефрологічні, неврологічні, психічні захворювання; гострий інфаркт міокарда; гострі та хронічні серцево-судинні захворювання із серцевою недостатністю II-III; вагітність, лактація.

При виконанні роботи керувалися загальноприйнятими світовими та вітчизняними нормативно-правовими директивними документами:

- основними стандартами GCP (Good Clinical Practice, Належна клінічна практика, 1996);
- конвенцією ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997);
- Гельсінською декларацією світової медичної асоціації щодо етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2004);
- Міжнародним керівництвом щодо етики для біомедичних досліджень за участі людей в якості досліджуваних Ради міжнародних організацій медичних наук (Council for International Organizations of medical Sciences - CIOMS);
- МОЗ України за №281 від 01.11.2000р., №66 від 13.02.2006р. та №142 від 22.03.2007р.

У таблиці 2.1 наведено результати розподілу обстежених хворих за гендерною ознакою, нозологічною формою та залежно від ІМТ.

Таблиця 2.1 – Розподіл обстежених хворих за статтю та нозологічною формою залежно від маси тіла

Групи обстежених	Жіноча стать		Чоловіча стать	
	Абсолютне число	%	Абсолютне число	%
Всі хворі на БА	225	45,0	275	55,0
Хворі на БА з норм ІМТ	45	20,0	66	24,0
Хворі на БА з норм ІМТ +МАСХП	8	17,7	5	7,6
Хворі на БА з НадІМТ	109	48,4	76	27,6
Хворі на БА та НадІМТ+МАСХП	44	40,4	34	44,7
Хворі на БА та ож	71	31,6	133	48,4
Хворі на БА +ож+МАСХП	68	95,8	100	75,2

У таблиці 2.2 наведено розподіл обстежених хворих залежно від ступеня важкості бронхіальної астми та індексу маси тіла.

Таблиця 2.2 – Розподіл обстежених хворих за ступенем тяжкості БА залежно від ІМТ

Групи обстежених	Хворі на БА з норм ІМТ		Хворі на БА з НадІМТ		Хворі на БА та ожиріння	
	n	%	N	%	N	%
Всі хворі на БА	110	22,0	185	37,0	205	41,0
Легка персистуюча	61	55,9	73	39,5	42	20,5
Сер. персистуюча	43	38,7	80	43,2	95	46,3
Тяжка персистуюча	6	5,4	32	17,3	68	33,2

У 62 хворих 1-ї групи (55,9 %) діагностована легка персистувальна БА (II ступінь тяжкості), в 43 хворих (38,7%) - середньої тяжкості персистувальна БА (III ступінь тяжкості). У 6 хворих (5,4 %) - тяжка персистувальна БА (IV ступінь тяжкості) (див. табл. 2.2).

У 73 хворих 2-ї групи (39,5 %) діагностована легка персистувальна БА (II ступінь тяжкості), а в 80 хворих (43,2 %) - середньої тяжкості персистувальна БА (III ступінь тяжкості). У 32 хворих (17,3 %) - тяжка персистувальна БА (IV ступінь тяжкості).

У 42 хворих 3-ї групи (20,5 %) діагностована легка персистувальна БА (II ступінь тяжкості), а в 95 хворих (46,3 %) - середньої тяжкості персистувальна БА (III ступінь тяжкості). У 68 хворих (33,2 %) - тяжка персистувальна БА (IV ступінь тяжкості) (див. табл. 2.2).

Тривалість захворювання становила від 3 до 17 років.

Критеріями контрольованого перебігу БА вважали наступні: відсутність або мінімальні (≤ 2 на тиждень) денні симптоми, відсутність обмеження активності, нічних симптомів, відсутність або мінімальна потреба (≤ 2 на тиждень) у бронхолітиках – за потребою зняття симптомів, нормальні показники ФЗД, відсутність загострень. У разі часткового контролю – будь-яка ознака БА може проявлятися будь-коли; неконтрольований перебіг вважався за наявності ≥ 3 -х ознак контролю будь-коли. У 52 хворих 1-ї групи (46,8%) при надходженні в стаціонар встановлено неконтрольований перебіг, а в 33 хворих (29,7%) – частковий контроль на перебігом БА. У 108 хворих 2-ї групи (58,4%) встановлено неконтрольований перебіг, а в 62 хворих (33,5%) – частково контрольований перебіг БА. У 122 хворих 2-ї групи (59,5%) встановлено неконтрольований перебіг, а в 78 хворих (38,0%) – частково контрольований перебіг БА. У всіх обстежених хворих на бронхіальну астму спостерігалось загострення обох захворювань.

Аналіз даних опитування хворих на БА (1, 2, 3 груп) за спеціально розробленим опитувальником більш детально пояснює анамнестичні дані обстежених. Початок захворювання на БА обстежені пов'язували переважно з впливом алергену (69,7%), простуди (15,8%), психоемоційного навантаження (2,6%), зміною місця проживання (1,4%), вживанням певних ліків (3,9%), харчових продуктів (6,6%). У всіх хворих часто буває нежить (100%), який не пов'язаний із застудою (92,1%). У частини обстежених утруднення дихання виникає за наявності квітів (35,5%), смол (28,9%), олій (7,9%), парфумів (61,8%), фарб (34,2%), бензину (26,3%), керосину (11,8%) та інших пахучих речовин (31,6%), пилу (81,6%), пуху тополі (89,5%), пір'я (76,3%), при вживанні вина (5,3%), пива (6,6%), чаю (3,9%), кави (7,9%), какао (2,6%), деяких овочів (14,5%), меду (10,5%), горіхів (5,3%), раків (1,4%), крабів (1,4%), риби (6,6%), яєць (3,9%), молока (3,9%), м'ясних продуктів (1,4%).

Виявлена непереносимість укусів різних комах: комарів (21,1%), бджіл (26,3%). Деякі хворі скаржилися на провокування загострення захворювання при контакті з тваринами (47,4%). Чимало пацієнтів відмічали непереносимість певних ліків (40,8%). 18,4% пацієнтів корить тютюнові вироби або перебуває під впливом пасивного тютюнопаління (48,7%). Переважна більшість обстежених живе в нормальних умовах (76,3%), в умовах високої щільності проживання (10,5%), загазованості (3,9%), запиленості (7,9%), частого переохолодження (13,2%), на першому поверсі (7,9%).

Погіршення самопочуття відмічалось переважно навесні (у 92,1% хворих) та влітку (у 81,6% хворих), восени – у 47,4%, взимку – у 34,2%. При переході з теплого приміщення в холодне і навпаки виникає утруднення дихання, дихальний дискомфорт (63,2%). Зміна погоди не впливає на самопочуття хворих у 6,6% випадків. Краще почували себе хворі в суху погоду (94,7%), сонячну (89,5%), морозну (15,8%), у дощ – лише 5,3%. Погіршення самопочуття спостерігалось переважно вночі в 76,3% хворих, вранці – у 48,7%, ввечері – у 31,6%, вдень – у 15,8%.

Після перенесеного грипу, ГРВІ, коронавірусної хвороби, запалення верхніх дихальних шляхів протягом 2-3 тижнів зберігається кашель (35,5%). Після фізичного навантаження протягом 1-2 хв зберігається дихальний дискомфорт (63,2%). Після психоемоційного навантаження, сильного сміху виникає утруднення дихання, дихальний дискомфорт (34,2%). Погіршення стану перед менструацією відмічали 21,7% жінок. Патологічний перебіг вагітності відмічали 56,6% жінок, а пологів – 17,1% осіб. Перебували на ранньому штучному вигодовуванні (31,6%). Був ексудативний діатез в анамнезі (47,4%). Обтяжений алергологічний анамнез встановлений у 76,3% хворих, спадкова схильність до захворювання на БА – у 55,3%.

Характеристика основних скарг та даних об'єктивного обстеження наведена в табл. 2.3. Необхідно зазначити, що всі хворі на БА відмічали напади ядухи (100%), вологий кашель з харкотинням, що важко відходить (100%), подовжений видих (100%), більшість – скутість в грудній клітці (78,9%), заложеність носа (80,3%), нежить (78,9%), чхання (59,2%), свистяче дихання в кінці видиху (93,4%), сухі свистячі хрипи (92,1%). Водночас, такі симптоми, як задишка, скутість у грудній клітці, осиплість голосу, чхання, загальна слабкість у 2-й групі хворих спостерігались вірогідно частіше ($p < 0,05$)

і обтяжували перебіг обох захворювань. У клінічному аналізі крові хворих усіх груп відмічалися ознаки алергізації, що проявлялися збільшенням числа еозинофілів, однак у хворих із НМТ та ожирінням частота еозинофілії спостерігалася вірогідно частіше ($p < 0,05$). Дослідження харкотиння виявило підвищення кількості еозинофілів (59,2%, 65,4 % та 73,2% відповідно) в обстежених хворих 1, 2 та 3 групи.

Таблиця 2.3 – Частота виявлених скарг та об'єктивних ознак захворювання в обстежених осіб, хворих на бронхіальну астму залежно від ІМТ

Клінічні симптоми	БА з нормальним ІМТ, %	БА з НМТ %	БА з ожирінням
Напади ядухи	100	100	100
Кашель	100	100	100
Харкотиння	100	100	100
Задишка	44,1	60,5	79,5
Скутість в грудній клітці	49,5	69,2	100,0
Осиплість голосу	9,0	18,9	35,1
Заложеність носа	47,7	64,8	88,3
Нежить	47,7	64,8	88,3
Загальна слабкість	49,5	69,2	100,0
Свистяче дихання в кінці видиху	100,0	100,0	100,0
Подовжений видих	100	100,0	100,0
Сухі свистячі хрипи	76,6	100,0	100,0

Обстеженим хворим проводилася пікфлоуметрія зранку та ввечері, а також обчислювали добовий розмах даного показника (табл. 2.4, 2.5, 2.6).

Таблиця 2.4 – Показники пікфлоуметрії (у % від належних величин) в обстежених осіб, хворих на бронхіальну астму з нормальним ІМТ ($M \pm m$)

Групи обстежених	ПОШ _{вид} вранці, %	ПОШ _{вид} увечері, %	Добовий розмах, %
БА, II ступінь 1гр	82,11 ± 2,61	97,87 ± 3,27*	15,76 ± 1,18
БА, III ступінь 1 гр	74,13 ± 2,53	98,12 ± 2,61*	23,99 ± 2,35
БА, IV ступінь 1 гр	67,03 ± 2,17	97,21 ± 3,53*	30,18 ± 2,33
Примітка: * - зміни вірогідні у порівнянні з показником ПОШ вид вранці (p<0,05)			

Таблиця 2.5 – Показники пікфлоуметрії (у % від належних величин) в обстежених осіб, хворих на бронхіальну астму з надлишковою масою тіла (M ± m)

Групи обстежених	ПОШ _{вид} вранці, %	ПОШ _{вид} увечері, %	Добовий розмах, %
БА, II ступінь 2гр	80,45 ± 2,72	98,92 ± 3,22*	18,47 ± 1,12
БА, III ступінь 2 гр	71,58 ± 2,33	96,40 ± 3,22*	24,82 ± 1,53
БА, IV ступінь 2 гр	62,12 ± 2,54	92,36 ± 3,59*	30,24 ± 2,11
Примітка: * - зміни вірогідні у порівнянні з показником ПОШ вид вранці (p<0,05)			

Таблиця 2.6 – Показники пікфлоуметрії (у % від належних величин) в обстежених осіб, хворих на бронхіальну астму з ожирінням (M ± m)

Групи обстежених	ПОШ _{вид} вранці, %	ПОШ _{вид} ввечері, %	Добовий розмах, %
БА, II ступінь 3гр	80,12 ± 2,54	95,34 ± 2,48*	15,22 ± 1,19
БА, III ступінь 3 гр	63,27 ± 2,25	93,88 ± 2,41*	30,61 ± 1,33
БА, IV ступінь 3 гр	54,61 ± 2,18	84,75 ± 3,03*	30,14 ± 2,55
Примітка: * - зміни вірогідні у порівнянні з показником ПОШ вид вранці (p<0,05)			

Дослідження функції зовнішнього дихання шляхом пікфлоуметрії у всіх обстежених хворих на БА виявило суттєву різницю між ранковими та вечірніми показниками ПОШ_{вид} (табл. 2.4-2.6). Особливо суттєвим добовий розмах даного показника спостерігався в осіб, хворих на БА IV ступеня 3-ї групи і становив >30%. Відмінностей за віковими та статевими ознаками у групах порівняння не було, що

дозволяє оцінити ідентичність їх складу та підкреслити зіставлення показників визначених груп.

2.2 Методи дослідження

Усім хворим було проведено: загальний клінічний аналіз крові та сечі, прискорену реакцію на сифіліс, глікемічний профіль крові, флюорографію органів грудної клітки, ЕКГ, копрологічне дослідження.

Для оцінки функціонального стану печінки проводились біохімічні тести: загальний білірубін, уміст кон'югованого та некон'югованого білірубіну, тимолова проба, протеїнограма, коагулограма, ліпідний спектр крові, активність амілаз крові, електроліти, активність ферментів: аланін амінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), лужної фосфатази (ЛФ), γ -глутамілтрансферази (γ -ГТ), вміст у крові сечовини, креатиніну, які визначалися за допомогою уніфікованих методик, затверджених МОЗ України. УЗД органів черевної порожнини виконано 100% хворих. Функціональні проби печінки оцінювали в комплексі з клінічними даними.

Показники ліпідного обміну (загальний холестерол (ЗХС), холестерол ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерол ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), холестерол ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), триацилгліцероли) визначали за допомогою діагностичних стандартних наборів фірми «Danush Ltd» (м.Львів). Вміст ХС ЛПДНЩ обчислювали за формулою $\text{ХС ЛПДНЩ} = \text{ТГ}/22,2$, індекс атерогенності (ІА) – за формулою $\text{ІА} = \text{ЗХС} / \text{ХС ЛПВЩ}$.

Усім хворим проводили антропометричні дослідження. Співвідношення обводу талії (ОТ) до обводу стегон (індекс Т/С) використовували як додатковий критерій, що характеризує тип розподілу жирової тканини, і розраховували його за формулою: $\text{індекс Т/С} = \text{ОТ} / \text{ОС}$. Абдомінальний тип ожиріння реєстрували при індексі Т/С у чоловіків $> 0,9$, у жінок $> 0,85$.

Дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД) пацієнтам проводилося за допомогою спірометрії з аналізом кривої «потік-об'єм», форсованого видиху

(визначення ОФВ1, ЖЕЛ, ФЖЕЛ); проби з бронхолітиками (при значенні ОФВ1 60% - 80% від належних) для встановлення оборотності бронхообструкції; визначення газового складу крові (при ОФВ1 > 30% від належних або при невідповідності задишки показникам ФЗД). Параметри функції зовнішнього дихання (ФЗД) визначали за допомогою комп'ютерного спірографа “BTL-08 SpiroPro” (Великобританія).

ФЗД вивчали у ранкові години або після 30-хвилинного відпочинку перед дослідженням. Дані оцінювали з урахуванням атмосферного тиску, відносної вологості повітря та температури навколишнього середовища. Пацієнт робив 3 спроби, з яких оцінювали найвищі значення.

Визначали такі показники, що характеризують вентиляційну здатність легень та бронхіальну прохідність: ЖЄЛ – життєву ємність легень, ОФВ1 – об'єм форсованого видиху за першу секунду, ФЖЕЛ – форсовану ЖЕЛ, співвідношення ОФВ1/ФЖЄЛ x 100 % (індекс Генслера), індекс Тіффно (ОФВ1/ЖЄЛ) x 100 %; ПОШВ – пікову об'ємну швидкість видиху – за допомогою пікфлоуметрії.

Тяжкість захворювання та рівень контролю БА оцінювалися за кількістю денних та нічних симптомів, частотою використання бронхолітиків та показниками ОФВ1 за даними спірографії. Наявність зворотності бронхіальної обструкції визначали за результатами фармакологічної проби з β_2 -агоністом короткої дії — приріст ОФВ1 більше 12 % або 200 мл через 15 – 20 хвилин після прийому 400 мкг салбутамолу.

Індекс стеатозу печінки (HSI) обчислювали за формулою (2.2)

$$HSI = 8 \times \text{АЛТ/АСТ} + \text{ІМТ} + 2 \text{ (якщо є ЦД)} + 2 \text{ (якщо жінка)} \quad (2.2).$$

Статистичну значущість визначали при $p < 0,05$. Оцінка $HSI > 36$ передбачала наявність стеатозу печінки.

Оцінку шкали жиру в печінці (liver fat score, LFS) розраховували за формулою (2.3)

$$LFS = 1,18 \times \text{метаболічний синдром} + 0,45 \times \text{діабет (2, якщо так; 0, якщо ні)} + 0,15 \times \text{інсулін крові (МОД/л)} + 0,04 \times \text{AST (U/л)} - 0,94 \times (\text{AST/ALT}) - 2,89 \quad (2.3).$$

Оцінку фіброзу НАЖХП обчислювали за формулою (2.4)

Оцінка фіброзу НАЖХП = $-1,675 + 0,037 \times \text{вік (рік)} + 0,094 \times \text{ІМТ (кг/м}^2\text{)} + 1,13 \times \text{вміст інсуліну в сироватці/діабет (так = 1, ні = 0)} + 0,99 \times \text{АСТ/АЛТ} - 0,013 \times \text{кількість тромбоцитів (} \times 10^9 \text{/л)} - 0,66 \times \text{альбумін (г/дл)}$. (2.4)

Статистичну обробку та аналіз одержаних результатів дослідження проводили згідно з типом одержаних числових даних. Нормальність розподілу показників оцінювали за допомогою тестів Лілієфорса, Шапіро-Уїлка. Дискретні величини представлені у вигляді абсолютних та відносних частот (відсоток випадків до загальної кількості хворих). Для порівняння даних, які мали нормальний характер розподілу, використовували параметричні методи варіаційної статистики з оцінкою t-критерію Стюдента або F-критерію Фішера. За умов ненормального розподілу, використовували медіанний тест, розрахунок рангового U-критерію Манна-Уїтні, для множинного порівняння – T-критерій Вілкоксона (у випадку дослідження залежних груп). Порівнюючи групи за якісними ознаками користувались методом визначення ступеня відношення шансів (ВІШ – OR, odds ratio) із довірчим інтервалом 95% (CI, confidence interval). Відношення шансів вважали вірогідним при $p < 0,05$. Для його обчислення використовували ліцензійну програму Past3. Для проведення статистичного та графічного аналізу одержаних результатів використовували програмні пакети Statistica for Windows версії 10.0 (Stat Soft inc., США), 99 Microsoft Excel 2016 (Microsoft, США).

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ СТЕАТОТИЧНОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ, АСОЦІЙОВАНОЇ З МЕТАБОЛІЧНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ, У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

3.1. Частота виникнення МАСХП у хворих на бронхіальну астму залежно від індексу маси тіла.

Проведене дослідження частоти виникнення МАСХП у хворих на бронхіальну астму залежно від маси тіла вказує на наявність наступних закономірностей. Серед проаналізованих 500 медичних карт стаціонарних хворих на БА, які лікувалися в стаціонарі у 2023-2024 рр., нормальну масу (ІМТ=18-24,9 кг/м²) тіла було виявлено в 110 осіб (22,0 %), надмірну масу тіла (ІМТ 25-29,9 кг/м²) мали 185 осіб (37,0 %), ожиріння (ІМТ >30 кг/м²) було виявлено у 205 осіб (41,0 %) (табл. 3.1).

Таблиця 3.1 – Частота виникнення стеатотичної хвороби печінки у хворих на бронхіальну астму залежно від ІМТ

Групи обстежених	Хворі на БА		БА та МАСХП	
	п	%	п	%
Усього	500	100,0	259	51,8
Хворі на БА з норм ІМТ	110	22,0	13	11,8
Хворі на БА з НадІМТ	185	37,0	78	42,2
Хворі на БА та ожиріння	205	41,0	168	81,9

Отримані дані свідчать про те, що максимальна кількість хворих на БА мала надмірну масу тіла (37,0 %) та ожиріння (41,0 %). У 62 хворих з нормальним ІМТ (55,9 %) діагностована легка персистувальна БА (II ступінь тяжкості), в 43 хворих (38,7%) - середньої тяжкості персистувальна БА (III ступінь тяжкості). У 6 хворих (5,4 %) - тяжка

персистувальна БА (IV ступінь тяжкості). Таким чином, максимальна кількість хворих із нормальною масою тіла мали БА легкого персистуючого перебігу (55,9 %) (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Розподіл обстежених хворих за ступенем тяжкості бронхіальної астми залежно від індексу маси тіла (n, %)

Групи обстежених	Хворі на БА з норм ІМТ		Хворі на БА з НадІМТ		Хворі на БА та ожиріння	
	N	%	N	%	n	%
Всі хворі на БА	110	22,0	185	37,0	205	41,0
Легка персистуюча	61	55,9	73	39,5	42	20,5
Сер. персистуюча	43	38,7	80	43,2	95	46,3
Тяжка персистуюча	6	5,4	32	17,3	68	33,2

Із 185 хворих на БА із надмірною масою тіла у 73 хворих (39,5 %) діагностована легка персистуюча БА (II ступінь тяжкості), у 80 хворих (43,2 %) - середньої тяжкості персистуюча БА (III ступінь тяжкості). У 32 хворих (17,3 %) - тяжка персистуюча БА (IV ступінь тяжкості) (див. табл. 3.2). Аналіз отриманих даних свідчить про переважання (43,2 %) у хворих з надмірною масою тіла БА середньої тяжкості.

Серед 205 хворих на БА із супутнім ожирінням у 42 хворих (20,5 %) встановлено легку персистуючу БА (II ступінь тяжкості), у 95 хворих (46,3 %) - середньої тяжкості персистуючу БА (III ступінь тяжкості), у 68 хворих (33,2 %) - тяжку персистуючу БА (IV ступінь тяжкості). Таким чином, максимальна кількість хворих із супутнім ожирінням мали БА середньої тяжкості персистуючого перебігу (46,3 %), а також істотно зросла частка хворих на БА із тяжким персистуючим перебігом (33,2 %) (див. табл. 3.2). Отже, аналізуючи отримані дані, можна дійти висновку, що із зростанням ІМТ зростає ступінь тяжкості БА.

Аналіз показників частоти виявлення МАСХП у осіб, хворих на БА відрізнялася залежно від ІМТ. Так, в 1 групі МАСХП було встановлено у 13 осіб (11,8 %), у 2 групі – відповідно у 78 осіб (42,2%), у 3 групі – у 168 осіб (81,9 %) (див. табл.

3.1). Згідно з обчисленням відношення шансів встановлено істотно вищу ймовірність виникнення МАСХП у хворих із БА з надмірною масою тіла у порівнянні з пацієнтами з нормальним ІМТ ($OR = 3,57$ [CI 95% 1,89-6,72]) ($p < 0,05$), а також вищу ймовірність виникнення МАСХП у хворих із БА з ожирінням у порівнянні з особами, що мали надмірну масу тіла ($OR = 1,94$ [CI 95% 1,39-2,72]) ($p < 0,05$) та нормальний ІМТ ($OR = 6,93$ [CI 95% 3,77-12,76]) ($p < 0,05$).

3.2. Клінічні особливості перебігу метаболічно асоційованої стеатотичної хвороби печінки у хворих на бронхіальну астму залежно від маси тіла хворих

У обстежених хворих на БА з нормальним, підвищеним ІМТ та ожирінням МАСХП клінічно проявлялася такими синдромами (табл. 3.3): астено-вегетативним (із максимальною частотою виявлення 92,3% у хворих 1 групи), диспепсичним (нудота, здуття живота, розлади стільця) (з максимальною частотою у хворих 2 групи - 88,5%), абдомінально-больовим (важкістю чи відчуттям дискомфорту у правій підреберній ділянці) (із максимальною частотою у хворих 1 групи - 92,3%), холестатичним (гіркота в роті, свербіж шкіри, ксантоми, ксантелазми на повіках) (із максимальною частотою у хворих 1 групи 100,0 %), гепатомегалією (100,0 % в усіх групах спостереження), спленомегалією (у межах 23,1-29,5%) (табл. 3.3).

При аналізі клінічних проявів МАСХП у хворих 1-ї та 3-ї груп слід зазначити вірогідно вищу їх частоту та інтенсивність астено-вегетативного синдрому у пацієнтів 1 групи: психоемоційна лабільність, безсоння, дратівливість, біль голови, загальна слабкість, зниження фізичної та розумової активності, турбували хворих обох груп. Зазначені симптоми у хворих 1 групи спостерігалися у 2,6 рази частіше ($p < 0,05$) ($OR = 2,63$; 95% CI [1,14-6,08]) у порівнянні з хворими 3-ї групи, що, ймовірно, зумовлено зростанням токсичних не знешкоджених печінкою метаболітів в крові за умов БА у фазі загострення. 1 та 3 прояви диспепсичного синдрому, а саме: важкість та дискомфорт в правій підреберній ділянці, відрижка повітрям, нудота, метеоризм, зниження апетиту, котрі у хворих 1 та 3 груп виникали із однаковою частотою ($p > 0,05$) ($OR = 1,01$; 95% CI [0,93-2,37]). У значної кількості хворих 3 групи відзначено клінічні прояви синдрому холестазу. Спостерігались скарги на

гіркоту в роті, свербіж шкіри, ксантоми та ксантелазми повік у 86,3 % хворих 3-ї групи та 23,1 % хворих 1 групи ($p<0,05$) ($OR=3,74$; 95% CI [1,04-13,38]). Отримані дані свідчать про вплив БА та ожиріння на маніфестацію холестатичного синдрому МАСХП.

Таблиця 3.3 – Частота виникнення клінічних та біохімічних синдромів стеатотичної хвороби печінки, асоційованої з метаболічною дисфункцією, у хворих на БА залежно від ІМТ, (n, %)

Синдроми	Групи обстежених хворих						OR	
	Хворі на БА з МАСХП норм ІМТ, n=13		Хворі на БА з МАСХП НадІМТ, n=78		Хворі на БА з МАСХП та ожирінням, n=168		OR	CI 95%
	n	%	n	%	n	%		
Астено-вегетативний	12	92,3	45	57,7	59	35,1	2,63* 1,6	1,14-6,08 0,67-3,80
Диспепсичний	10	76,9	69	88,5	128	76,2	1,01 0,87	0,43-2,37 0,36-2,11
Холестатичний	3	23,1	43	55,1	145	86,3	3,74* 2,39	1,04-13,38 0,64-8,85
Абдомінально-Больовий	12	92,3	62	79,5	62	36,9	2,50* 1,16	1,08-5,78 0,49-2,72
Гепатомегалія	13	100,0	78	100,0	168	100,0	1,0 1,0	0,45-2,22 0,44-2,29
Спленомегалія	3	23,1	23	29,5	47	27,9	0,82 0,78	0,23-3,02 0,21-2,99
Цитоліз	8	61,5	51	63,4	115	68,5	0,89 0,94	0,36-2,24 0,36-2,43
Холестаз б/х	3	23,1	43	55,1	145	86,3	3,74* 2,39	1,04-13,38 0,64-8,85

Мезенхімальне запалення	5	38,5	72	92,3	156	92,9	2,41 0,42	0,84-6,93 1,14-1,23
ПКН	1	7,7	18	23,1	34	20,2	1,63 0,33	0,33-20,79 0,04-2,71
Примітка: * - різниця статистично вірогідна у порівнянні з показником у групі хворих 1 групи ($p<0,05$); ** - різниця статистично вірогідна у порівнянні з показником у групі хворих 2 групи ($p<0,05$).								

Прояви абдомінально-больового синдрому: біль або дискомфорт у правому підребер'ї чи епігастрії реєстрували у хворих 1-ї групи із частотою, що перевищувала таку у пацієнтів 3-ї групи у 2,5 рази ($p<0,05$) ($OR=2,50$; 95% CI [1,08-5,78]).

У хворих на НАСГ гепатомегалія зустрічалась у всіх хворих 1-ї, 2-ї та 3-ї груп (100,0%) ($OR=1,0$; 95% CI [0,47-2,22]). У 23,1-29,5 % хворих 1-ї, 2 та 3 групи було виявлено спленомегалію ($p<0,05$) ($OR=0,82$; 95% CI [0,23-3,02]).

Присутність активних біохімічних синдромів МАСХП в групах дещо відрізнялася (див. табл. 3.3). Синдром цитолізу, який свідчить про наявність МАСГ, виявляли майже з однаковою частотою – у межах 61,5 – 68,5 % ($OR=0,89$; 95% CI [0,36-2,24]). Холестатичний синдром (біохімічні маркери) підтвердив клінічні прояви синдрому холестази, який був зареєстрований у 23,1 % хворих 1 групи, 55,1 % хворих 2 групи і 86,3 % хворих 3 групи, що свідчить про вплив БА та ожиріння на прояви холестази ($OR=3,74$; 95% CI [1,04-13,38]). Мезенхімально-запальний синдром у хворих 3 групи був у 2,58 рази частішим та інтенсивнішим ніж у хворих 1 групи ($OR=2,39$; 95% CI [0,84-6,88]). Маркери ПКН виникали з різною частотою: у хворих 1 групи – у 7,7%, 2 групи – 23,1 %, 3 групи - 20,2 % (див. табл. 3.3).

Аналіз показників біохімічного дослідження маркерів функціонального стану печінки та маркерів пошкодження печінки у крові хворих з МАСХП у хворих на БА, виявило наступні зміни показників залежно від маси тіла хворих (табл. 3.4).

Таблиця 3.4 – Показники функціонального стану та маркерів пошкодження печінки у хворих на БА із коморбідною стеатотичною хворобою печінки залежно від маси тіла у порівнянні з групою практично здорових осіб ($M \pm m$).

Показники, Вимірювання	од.	ПЗО, n=20	Групи обстежених хворих		
			Хворі на БА з МАСХП норм ІМТ, n=13	Хворі на БА з МАСХП НадІМТ, n=78	Хворі на БА з МАСХП та ожирінням, n=168
Білірубін заг., мкмоль/л		18,31±1,25	28,52±1,23 *	37,74±1,41 */**	42,58±1,35 */**
Білірубін прямий, мкмоль/л		4,45± 0,21	7,93±0,27 *	9,45±0,42 */**	11,74±0,24 */**/**
Білірубін непрямий мкмоль/л		13,86±0,47	20,59±1,39 *	28,29±1,46 */**	30,84±1,43 */**
АсАТ, мкмоль/год×л		0,36± 0,013	0,78±0,021 *	1,07±0,023 */**	1,25±0,026 */**/**
АлАТ, мкмоль/год×л		0,35± 0,015	0,99±0,018 *	1,35±0,015 */**	1,54±0,013 */**/**
Коеф.де Рітіса		1,03± 0,011	0,78±0,005 *	0,79±0,006 *	0,81±0,007 */**
γГТ, ммоль/год×л		5,20± 0,13	6,43±0,15*	6,79±0,13*	7,21±0,18 */**
ЛФ, ммоль/год×л		1,23±0,01	1,47±0,01 *	1,64±0,02 */**	1,69±0,02 */**
Тимолова проба, у.о.		2,71± 0,15	4,24±0,12*	4,98±0,13 */**	5,85±0,17 */**
Фібриноген, г/л		3,25± 0,11	2,78±0,14*	2,31±0,10 *	1,63±0,12 */**/**
HSI		23,32±1,19	39,22±1,28 *	47,35±1,34 */**	54,71±1,13 */**/**

LFS	-0,32±0,01	1,15±0,01*	2,51±0,02*/**	4,18±0,03 */**/*
NAFLD FS	-1,16±0,01	0,28±0,01*	0,49±0,01 */**	0,68±0,01 */**/*
Примітки: 1.* - різниця вірогідна у порівнянні з показником у практично здорових осіб (p <0,05); 2.** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на БА з нормальною масою тіла (1 гр.) (p<0,05); 3. *** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на БА з надмірною масою тіла (2 гр.) (p<0,05)				

Активність АлАТ у хворих 1 групи перевищила показник у ПЗО у 2,8 рази (p<0,05), а активність АсАТ – у 2,2 рази (p<0,05), що вказує на наявний синдром цитолізу гепатоцитів м'якої активності у 1 групі і свідчить або про стеатоз гепатоцитів, або про стеатогепатит м'якої активності. Зважаючи на наведені у таблиці 3.3 дані, у хворих 1 групи виявлено зниження коефіцієнта де Рітиса (АсАТ/АлАТ) у 1,3 рази (p<0,05), що, за відсутності позитивних маркерів вірусів гепатиту В та С у сироватці крові, вказує на присутність МАСХП.

У хворих 2 групи активність цитолітичного синдрому була вірогідно вищою у порівнянні з хворими 1 групи. Так, активність АлАТ у хворих 2 групи перевищила показник у ПЗО у 3,9 рази (p<0,05), а активність АсАТ – у 2,9 рази (p<0,05), і, водночас, вірогідно відрізнялися від показників у 1 групі (p<0,05). За цих умов коефіцієнт де Рітиса (АсАТ/АлАТ) теж був нижчим від показника ПЗО у 1,3 рази (p<0,05) і вказував на розвиток дисметаболічного та запального захворювання.

У хворих 3 групи активність АлАТ перевищила показник у ПЗО у 4,4 рази (p<0,05), а активність АсАТ – у 3,5 рази (p<0,05), що вказує на наявний синдром цитолізу гепатоцитів помірної активності у 3 групі і свідчить про МА стеатогепатит. У хворих 3 групи виявлено зниження коефіцієнта де Рітиса (АсАТ/АлАТ) у 1,4 рази (p<0,05), що вказує на присутність МАСХП (див. табл. 3.4).

При аналізі показників пігментного обміну встановлено вірогідне підвищення вмісту загального білірубіну у хворих 3 групи – у 2,3 рази, 2-ї групи - у 2,1 рази ($p<0,05$) проти 1,5 рази у хворих 1-ї групи ($p<0,05$) у порівнянні з групою ПЗО. Необхідно відмітити, що зростали обидві фракції загального білірубіну: кон'югований – відповідно у 2,6 рази (3 група), 2,1 рази (2 група) ($p<0,05$) проти 1,8 рази ($p<0,05$) у 1-й групі. Вміст в крові некон'югованого білірубіну перевищував показник у ПЗО відповідно у 2,2 рази, 2,0 та 1,5 рази ($p<0,05$) (див. табл. 3.4). Таким чином, порушення пігментного обміну у хворих на БА із МАСХП також залежало від маси тіла хворих і прогресувало із зростанням ІМТ.

На присутність мезенхімально-запального синдрому при МАСХП у поєднанні з БА вказувало збільшення показника тимолової проби, яка була максимальною також у 3 групі порівняння: тимолова проба зростала у порівнянні з ПЗО відповідно у 2,2 рази, 1,8 рази та 1,6 рази – відповідно у 3, 2, 1 групах порівняння ($p<0,05$) (табл. 3.4). У хворих на БА із МАСХП було встановлено синдром холестази. Підвищення активності ЛФ у 3, 2, 1 групах відповідно у 1,4 рази, 1,3 рази та 1,2 рази ($p<0,05$) у порівнянні з показником у ПЗО, а також паралельне зростання активності γ -ГТ - відповідно у 1,4 рази, 1,3 рази та 1,2 рази ($p<0,05$), у порівнянні з показником у ПЗО свідчить про наявність холестатичного синдрому, який також у хворих 3 групи був виражений максимально ($p<0,05$). У хворих на БА із МАСХП було встановлено прояви синдрому ПКН. Так вміст в крові фібриногену був вірогідно нижчий від показника у ПЗО відповідно в 1,2 рази, 1,4 рази та 2,0 рази відповідно в 1,2 та 3 групах ($p<0,05$) (див. табл. 3.4).

Обчислення біохімічних індексів на присутність стетозу гепатоцитів та фіброзу печінки, затверджених асоціацією гепатологів, наведені в табл. 3.4, вказують на присутність стеатозу гепатоцитів у хворих 1 групи з нормальною масою тіла, в яких була діагностована БА. При цьому показник HIS перевищив показник у ПЗО в 1,7 рази ($p<0,05$) (див. табл. 3.4) і свідчить про легкий стеатоз гепатоцитів, що підтверджує LFS, який перевищив референтні значення у 3,6 рази ($p<0,05$). Аналізуючи ці дані ми дійшли висновку, що саме БА у осіб з нормальним ІМТ впливає на ліпідний обмін та розвиток МАСХП. Аналіз індексу фіброзу печінки

вказує на його істотне зростання у хворих 1 групи, що відповідає F1-2 стадії фіброзу печінки (див. табл. 3.4).

У хворих 2 групи показник HIS перевищив показник у ПЗО в 2,0 рази ($p<0,05$) (див. табл. 3.4) і свідчить про легкий-помірний стеатоз гепатоцитів, що співзвучне зростанню показника LFS, який перевищив референтні значення у 7,8 рази ($p<0,05$). Аналізуючи ці дані ми дійшли висновку, що на тлі надлишкової маси тіла, саме БА сприяє розвитку ліпідного дистрес-синдрому, розвитку та прогресуванню МАСХП. Аналіз індексу фіброзу печінки вказує на його істотне зростання у хворих 2 групи, що відповідає F2 стадії фіброзу печінки (див. табл. 3.4).

У хворих на БА 3 групи з ожирінням показник HIS перевищив показник у ПЗО в 2,3 рази ($p<0,05$) (див. табл. 3.4) і свідчить про тяжкий стеатоз гепатоцитів, що підтверджує LFS, який перевищив референтні значення у 13,1 рази ($p<0,05$). Аналізуючи ці дані ми дійшли висновку, що БА та фонове ожиріння сприяють тяжкому ліпідному дистрес-синдрому та прогресуванню МАСХП. Зміни індексу фіброзу печінки вказують на його істотне зростання у хворих 3 групи, що відповідає F3-4 стадії фіброзу печінки (див. табл. 3.4).

Отже, у хворих на БА і МАСХП та ожирінням спостерігаються більш виражені синдроми цитолізу та холестазу, мезенхімального запалення та ПКН, більш суттєві стеатотичні зміни в печінці, про що свідчать показники індексу де Рітиса менше 1,0, істотне зростання HIS, LFS, а також дифузне фіброзування печінки за індексом NAFLD FS, які зростають із збільшенням ІМТ.

Аналіз показників УСГ дослідження розмірів печінки вказує на те, що вони у всіх групах спостереження перевищували показник у ПЗО (табл. 3.5), тобто було встановлено синдром гепатомегалії.

Таблиця 3.5 – Результати ультрасонографічного дослідження печінки хворих на БА та МА СХП залежно від ІМТ ($M \pm m$)

Показник, од. вимір.	ПЗО, n=25	Хворі на БА з МАСХП	Хворі на БА з МАСХП	Хворі на БА з МАСХП та

		норм ІМТ, n=13	НадІМТ, n=78	ожирінням, n=168
Розмір правої частки печінки, мм	115,8 ± 2,4	168,5 ± 2,6*	174,2 ± 2,4 *	189,5 ± 2,5 */**/**
Розмір лівої частки печінки, мм	75,9 ± 1,3	101,6 ± 1,8	107,8 ± 1,6 */**	114,8 ± 1,5 */**/**
ГРІ, у.о.	1,17 ± 0,15	2,12 ± 0,18	2,47 ± 0,11 *	2,81 ± 0,09 */**/**
Примітки: 1.* - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (p<0,05); 2.** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на СХП із НП (p<0,05)				

Так, розмір правої частки печінки перевищив показник у ПЗО відповідно в групах 1, 2, 3 – у 1,4 рази, 1,5 рази та 1,6 рази (p<0,05), із наявністю вірогідної різниці між показниками в 1 та 3 групах (p<0,05). Показник вертикального розміру лівої частки печінки також перевищив показник у ПЗО відповідно – у 1,3 рази, 1,4 рази та 1,5 рази (p<0,05) в групах 1, 2, 3, із наявністю вірогідної різниці між усіма групами (p<0,05). Показник гепато-ренального індексу перевищив показник у ПЗО відповідно в групах 1, 2, 3 – у 1,8 рази, 2,1 рази та 2,4 рази (p<0,05), із наявністю вірогідної різниці між показниками в 1 та 3 групах (p<0,05). УСГ картина печінки із істотним дорзальним згасанням УСГ сигналу відповідає картині МАСХП із істотним стеатозом гепатоцитів, який збільшується із зростанням ІМТ. Максимальний ГРІ встановлено у хворих на БА із ожирінням (табл. 3.5).

Таким чином, у хворих на БА і МАСХП та ожирінням спостерігаються найбільш виражені синдроми цитолізу та холестазу, мезенхімального запалення та ПКН, суттєвіші стеатотичні зміни в печінці, про що свідчать показники індексу де Рітиса менше 1,0, істотне зростання HIS, LFS, ступінь непатомегалії, а також дифузне фіброзування печінки за індексом NAFLD FS, які зростають із збільшенням ІМТ.

3.3 Аналіз показників ліпідограми у хворих на бронхіальну астму та метаболічно асоційовану стеатотичну хворобу печінки залежно від індексу маси тіла

Аналіз показників ліпідограми у хворих на БА з ізольованим перебігом свідчить про наявність розладів ліпідного метаболізму (табл. 3.6). Так, середні показники вмісту в крові загальних ліпідів перевищували показник у ПЗО на 12,3 % ($p<0,05$), загального ХС – на 10,1 % ($p<0,05$), ТГ – на 34,5 % ($p<0,05$), вмісту ХС ЛПНЩ – на 24,4 % ($p<0,05$), а вміст ХС ЛПВЩ – був нижчий від показника у ПЗО на 13,2 % ($p<0,05$). Ці результати свідчать про те, що у хворих на БА істотно порушений ліпідний обмін і є метаболічні передумови для формування МА СХП.

Таблиця 3.6 – Показники ліпідограми у хворих на бронхіальну астму та коморбідну МАСХП залежно від ІМТ та практично здорових осіб ($M\pm m$)

Показники, од. вимір.	ПЗО, n=20	Групи обстежених хворих			
		Хворі на БА n=241	Хворі на БА з МАСХП норм ІМТ, n=13	Хворі на БА з МАСХП НадМТ, n=78	Хворі на БА з МАСХП та ожирінням, n=168
Заг. ліпіди, ммоль/л	5,83±0,11	6,55±0,12 *	7,15±0,14 */#	8,28±0,15 */**	9,19±0,17 */**/**
Загальний ХС, ммоль/л	4,76±0,10	5,24±0,11 *	5,78±0,17 */#	6,45±0,13 */**	7,40±0,19 */**/**
ТГ, ммоль/л	1,45±0,03	1,95±0,05 *	2,25±0,07 */#	2,95±0,02 */**	3,67±0,04 */**/**
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,58±0,02	3,21±0,05 *	3,92±0,05 */#	4,13±0,09 *	4,61±0,05 */**/**
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,29±0,05	1,14±0,08 *	0,83±0,06 */#	0,96±0,07 *	1,10±0,05 */**
ІА	2,68±0,03	3,60±0,02*	5,96±0,03*/#	5,72±0,04	5,73±0,03

				*/**/#	*/**/#
Примітки: 1.* - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$); 2.** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на БА та МАСХП з нормальною масою тіла ($p < 0,05$); 3.*** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на БА з МАСХП з надмірною масою тіла ($p < 0,05$); 4. # - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на БА без МАСХП ($p < 0,05$).					

Дослідження ліпідного спектру крові у пацієнтів з БА та МАСХП показало ряд подібних змін (див. табл. 3.6), які відрізнялися за ступенем вірогідності залежно від ІМТ. Показники концентрації у крові загальних ліпідів у пацієнтів з БА та МАСХП з нормальною, підвищеною масою тіла та ожирінням перевищували норму відповідно у 1,2 рази, 1,4 рази та 1,6 рази ($p < 0,05$), із наявністю вірогідної статистичної різниці між групами ($p < 0,05$). Вірогідно зростав у порівнянні з ПЗО також вміст у крові загального ХС – у 1,2 рази та 1,4 рази ($p < 0,05$) у хворих 1-ї та 2-ї груп, однак максимально підвищений показник спостерігався у хворих 3-ї групи із перевищенням референтних значень у 1,5 рази ($p < 0,05$) (див. табл. 3.6).

Аналіз вмісту ТГ в крові хворих на БА та МА СХП теж залежав від ІМТ: встановлено достовірне зростання показника (відповідно у 1,6 рази, 2,0 рази та 2,5 рази ($p < 0,05$)) зареєстровані нами у 1-й, 2-й та 3-й групах хворих (див. табл. 3.6). Тобто вміст у крові ТГ за коморбідного перебігу БХ, ожирінням та МА СХП був вірогідно вищим, ніж у хворих на БА з нормальною масою та надмірною масою тіла. Дослідження концентрації в крові проатерогенних фракцій ліпопротеїнів вказує на ряд вірогідних змін: концентрація ХС ЛПНЩ у пацієнтів 1-ї групи була вірогідно вищою від показника у контролі в 1,5 раза ($p < 0,05$), а у пацієнтів 2-ї групи встановлено вірогідне зростання ХС ЛПНЩ в 1,6 ($p < 0,05$), у хворих 3 групи - у 1,8 рази ($p < 0,05$) відповідно із наявністю вірогідної статистичної різниці між групами ($p < 0,05$). Водночас, вміст у крові ХС ЛПВЩ був істотно нижчим від показника у ПЗО – відповідно у 1, 2, 3 групах - у 1,6 рази, 1,3 та 1,2 рази ($p < 0,05$) (див. табл. 3.6), тобто

максимально знижені були у хворих на БА із нормальною масою тіла, а мінімально знижені – у хворих на ожиріння. Зазначена метаболічна ситуація сприяла істотному зростанню індексу атерогенності у усіх групах порівняння (див. табл. 3.6). Так у хворих на БА без коморбідної МАСХП ІА перевищив показник цу ПЗО в 1,3 рази ($p<0,05$). Водночас, максимальний ІА був зареєстрований у хворих на БА та МАСХП із нормальною масою тіла, який перевищив показник у ПЗО у 2,2 рази ($p<0,05$). У групах хворих на БА та МАСХП із надлишковою масою та ожирінням ІА перевищив показник у ПЗО у 2,1 рази ($p<0,05$). Високу концентрацію ТГ при низькому вмісті ХС ЛПВГ із одночасним зростанням ІА, можна розглядати як важливий компонент метаболічного синдрому і патогенетичне підґрунтя щодо розвитку МА СХП та атеросклерозу.

Таким чином, у хворих на БА як при нормальній масі тіла, так і при супутньому ожирінні встановлено гіпер- та дисліпідемію, яка зростає залежно від збільшення ІМТ. У хворих на БА, МАСХП та ожиріння встановлено декомпенсований ліпідний дистрес-синдром, який став причиною прогресування МАСХП.

3.4. Особливості клінічного перебігу бронхіальної астми за коморбідності з метаболічно асоційованою стеатотичною хворобою печінки залежно від індекс у маси тіла

Результати дослідження функції зовнішнього дихання у хворих на БА легкого персистуючого перебігу із коморбідною МА СХП залежно від ІМТ показали статистично значущі розбіжності показників форсованої життєвої ємності легенів (ФЖЄЛ) і об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1), ПОШвид. Так, у хворих 1-ї групи ОФВ1 до інгаляції сальбутамолу був вірогідно нижчим на 8,6 % від показника у ПЗО, що вказує на наявність БА легкого персистуючого перебігу (таб. 3.7). Однак, у хворих на БА із надмірною масою тіла середні показники ОФВ1 перевищували показник у ПЗО на 10,5 % ($p<0,05$). У хворих з БА із ожирінням показник перевищив дані у ПЗО на 13,1 % ($p<0,05$) із наявністю вірогідної різниці із 1 групою хворих ($p<0,05$).

Приріст показника ОФВ1 після інгаляції сальбутамолу у хворих на легку персистуючу БА із нормальною масою тіла склав 12,9 %, що вказує на зворотній бронхоспазм (таб. 3.7). Однак, у хворих на БА із надмірною масою тіла та ожиріння приріст показників ОФВ1 склав відповідно 11,2 % та 7,8 % ($p<0,05$).

Таблиця 3.7 – Зміни показників функції зовнішнього дихання у хворих на легку персистуючу бронхіальну астму залежно від ІМТ

Показник, %	Групи обстежених			
	ПЗО, n=20	Хворі на БА з норм ІМТ, n=61	Хворі на БА з НадІМТ n=73	Хворі на БА та ож n=42
ЖЄЛ, %	89,58±1,27	93,31±1,05	91,87±2,15	87,25±1,09**
ОФВ1 до ІС, %	88,78±1,97	81,15±1,23 *	79,45±2,31 */**	77,12±1,33 */**
ОФВ1 після ІС, %	98,23±1,54	91,68±1,22 *	88,33±2,27 *	83,16±1,30 */**
ФЖЄЛ, %	83,31 ± 2,56	77,47±2,05 *	74,18±1,02*	72,23±2,11*
ОФВ1 /ФЖЄЛ, %	105,37 ±1,39	104,75±2,70	107,10±3,42	106,77±2,62
Примітки: 1.* - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$); 2.** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на БА та МАСХП з нормальною масою тіла ($p<0,05$); 3. *** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на БА з МАСХП з надмірною масою тіла ($p<0,05$)				

Таким чином, ми дійшли висновку, що перебіг БА із ожирінням має вищий ступінь обструкції ніж у пацієнтів з нормальною масою тіла ($p<0,05$) із зниженням ступеня зворотності БОС ($p<0,05$). Аналіз цих показників вказує на вклад ожиріння та МАСХП у формування бронхообструктивного синдрому при БА.

Аналіз результатів дослідження ФЗД у хворих на БА середньої тяжкості персистуючого перебігу із МА СХП залежно від ІМТ показали інтенсивніші, ніж при легкому перебігу, статистично значущі зниження швидкісних показників ФЗД (табл. 3.8). Зокрема, у хворих на БА з нормальним ІМТ ОФВ1 до інгаляції сальбутамолу був вірогідно нижчим на 18,5 % від показника у ПЗО ($p<0,05$) (таб. 3.8). Однак, у хворих на БА із надмірною масою тіла середні показники ОФВ1 перевищували показник у ПЗО на 20,8 % ($p<0,05$). У хворих з БА із ожирінням показник перевищив дані у ПЗО на 26,2 % ($p<0,05$) із наявністю вірогідної різниці із 1 групою хворих ($p<0,05$).

Приріст показника ОФВ1 після інгаляції сальбутамолу у хворих на середньої тяжкості персистуючу БА із нормальною масою тіла склав 20,1 %, що вказує на зворотній бронхоспазм (таб. 3.8). Однак, у хворих на БА із надмірною масою тіла та ожирінням приріст показників ОФВ1 склав відповідно 19,1 % та 17,9 % ($p<0,05$).

Таблиця 3.8 – Зміни показників функції зовнішнього дихання у хворих на середньої важкості персистуючу бронхіальну астму залежно від ІМТ

Показник, %	Групи обстежених			
	ПЗО, n=20	Хворі на БА з норм ІМТ, n=43	Хворі на БА з НадІМТ n=80	Хворі на БА та ож n=95
ЖЄЛ, %	89,58±1,27	90,45±1,14	87,86±2,29	85,25±1,09
ОФВ1 до ІС, %	88,78±1,97	72,38±1,18 *	70,32±1,24 *	65,54±1,13 */**/*
ОФВ1 після ІС, %	98,23±1,54	86,95±1,27 *	83,74±1,39 *	77,31±1,19 */**/*
ФЖЄЛ, %	83,31 ± 2,56	73,83±2,11 *	71,18±1,58*	68,23±1,35*
ОФВ1 /ФЖЄЛ, %	105,37±1,39	98,04±1,22*	98,79±1,41*	96,06±1,73*
Примітки: 1.* - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$);				

- 2.** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на БА та МАСХП з нормальною масою тіла ($p<0,05$);
3. *** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на БА з МАСХП з надмірною масою тіла ($p<0,05$)

Показник ФЖЄЛ знижувався істотніше, як у хворих на БА легкого ступеня, зокрема, у хворих 1, 2, 3 груп – знизився на 11,4 %, 14,6 % та 18,1 % відповідно ($p<0,05$). Зважаючи на зниження показника ОФВ1, аналогічно знизився і показник індекс Генслера, що склало відповідно в 1, 2, 3 групах – 6,9 %, 6,8%, 8,8 % ($p<0,05$) (див. табл. 3.8).

Аналіз результатів дослідження ФЗД у хворих на БА тяжкого персистуючого перебігу із МА СХП залежно від ІМТ показали інтенсивніші, ніж при легкому та середньоважкому перебігу, статистично значущі зниження швидкісних показників ФЗД (табл. 3.9). Зокрема, у хворих на БА з нормальним ІМТ ОФВ1 до інгаляції сальбутамолу був вірогідно нижчим у 1,4 рази від показника у ПЗО ($p<0,05$) (таб. 3.9). Однак, у хворих на БА із надмірною масою тіла середні показники ОФВ1 перевищували показник у ПЗО у 1,5 рази ($p<0,05$). У хворих з БА із ожирінням показник перевищив дані у ПЗО у 1,7 рази ($p<0,05$) із наявністю вірогідної різниці між групами хворих ($p<0,05$).

Приріст показника ОФВ1 після інгаляції сальбутамолу у хворих на тяжку персистуючу БА склав 11,1 % ($p<0,05$), що вказує на незворотній бронхоспазм (таб. 3.9). Показник ОФВ1 після інгаляції сальбутамолу був нижчим від показника ПЗО відповідно у 1, 2, 3 груп – у 1,4 рази, 1,5 та 1,6 рази ($p<0,05$). Показник ФЖЄЛ знижувався істотніше, як у хворих на БА середнього ступеня, зокрема, у хворих 1, 2, 3 груп – знизився у 1,2 рази, 1,3 рази та 1,4 рази відповідно ($p<0,05$).

Таблиця 3.9 – Зміни показників функції зовнішнього дихання у хворих на тяжку персистуючу бронхіальну астму залежно від ІМТ

Показник, %	Групи обстежених
-------------	------------------

	ПЗО, n=20	Хворі на БА з норм ІМТ, n=43	Хворі на БА з НадІМТ n=80	Хворі на БА та ож n=95
ЖЄЛ, %	89,58±1,27	88,25±1,32	82,54±1,13 */**	80,68±1,73*/**
ОФВ1 до ІС, %	88,78±1,97	64,23±1,48 *	58,32±1,34 */**	51,22±1,45 */**/**
ОФВ1 після ІС, %	98,23±1,54	71,37±1,24 *	69,18±1,27 *	63,55±1,32 */**/**
ФЖЄЛ, %	83,31 ± 2,56	67,12±1,21 *	63,57±1,44*	61,35±1,17*
ОФВ1 /ФЖЄЛ, %	105,37±1,39	95,69±1,35*	91,74±1,29*	83,48±1,52 */**/**
Примітки: 1.* - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (p < 0,05); 2.** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на БА та МАСХП з нормальною масою тіла (p<0,05); 3.*** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на БА з МАСХП з надмірною масою тіла (p<0,05)				

Аналогічно знизився і показник індексу Генслера, що склало відповідно в 1, 2, 3 групах – 9,1 %, 12,6 %, 20,5 % (p<0,05). Показник ПОШ видиху був найнижчий від показника у ПЗО серед груп порівняння і відповідно склав зниження у 1,3 рази, 1,4 рази та 1,5 рази (див. табл. 3.9).

Показники пікфлоуметрії хворих на БА, визначені при надходженні хворих у стаціонар, упродовж дня вказують на зниження показників відносно належних величин та більший розмах показників від ранку до вечора із зростанням тяжкості БА, а також залежно від ІМТ (табл. 3.10, 3.11, 3.12).

Таблиця 3.10 – Показники пікфлоуметрії (у % від належних величин) в обстежених осіб, хворих на бронхіальну астму та МАСХП з нормальним ІМТ ($M \pm m$)

Групи обстежених	ПОШ _{вид} вранці, %	ПОШ _{вид} увечері, %	Добовий розмах, %
БА, легка 1гр	82,11 ± 2,61	97,87 ± 3,27*	15,76 ± 1,18
БА, сер. тяж. 1 гр	74,13 ± 2,53	98,12 ± 2,61*	23,99 ± 2,35
БА, тяжка 1 гр	67,03 ± 2,17	97,21 ± 3,53*	30,18 ± 2,33
Примітка: * - зміни вірогідні у порівнянні з показником ПОШ вид вранці (p<0,05)			

Таблиця 3.11 – Показники пікфлоуметрії (у % від належних величин) в обстежених осіб, хворих на бронхіальну астму з надлишковим ІМТ (М ± m)

Групи обстежених	ПОШ _{вид} вранці, %	ПОШ _{вид} увечері, %	Добовий розмах, %
БА, легка 2гр	80,45 ± 2,72	98,92 ± 3,22*	18,47 ± 1,12
БА, сер.тяжк. 2 гр	71,58 ± 2,33	96,40 ± 3,22*	24,82 ± 1,53
БА, тяжка 2 гр	62,12 ± 2,54	92,36 ± 3,59*	30,24 ± 2,11
Примітка: * - зміни вірогідні у порівнянні з показником ПОШ вид вранці (p<0,05)			

Таблиця 3.12 – Показники пікфлоуметрії (у % від належних величин) в обстежених осіб, хворих на бронхіальну астму з ожирінням (М ± m)

Групи обстежених	ПОШ _{вид} вранці, %	ПОШ _{вид} ввечері, %	Добовий розмах, %
БА, легка 3гр	80,12 ± 2,54	95,34 ± 2,48*	15,22 ± 1,19
БА, сер.тяж. 3 гр	63,27 ± 2,25	93,88 ± 2,41*	30,61 ± 1,33
БА, тяжка 3 гр	54,61 ± 2,18	84,75 ± 3,03*	30,14 ± 2,55
Примітка: * - зміни вірогідні у порівнянні з показником ПОШ вид вранці (p<0,05)			

Показник ЖЄЛ у пацієнтів із БА тяжкого ступеня 2 та 3 груп був вірогідно нижчим у порівнянні з ПЗО відповідно на 7,7 % та 9,9 %, водночас він вірогідно відрізнявся від такого у пацієнтів 1 групи (p<0,05). Тобто, зміни об'ємних показників ФЗД вказують на наявність рестриктивних змін як у хворих на БА із підвищеною масою тіла так і ожирінням. Підвищення внутрішньочеревного тиску внаслідок

надмірного накопичення жиру в черевній порожнині сприяє високому стоянню купола діафрагми і зниженню пневматизації нижніх відділів легень, обмеженню респіраторної площі легень, що істотно вірогідно знижує інтенсивність газообміну при БА.

Проведений кореляційний аналіз між ЖЄЛ та ІМТ у хворих показав наявність зворотного середньої сили зв'язку між даними показниками: коефіцієнт кореляції становив $r = -0,39$ ($p < 0,001$). Кореляційна залежність між ОФВ1 та ІМТ в обстежених хворих склала ($r = -0,31$; $p < 0,05$), між ПОШ вид та ІМТ в обстежених хворих склала ($r = -0,29$; $p < 0,05$).

Як показують результати нашого дослідження, у хворих на БА виявлені характерні для БА порушення ФЗД, а наявність надмірної маси тіла та ожиріння та МАСХП сприяла поглибленню цих зрушень у вигляді вірогідного зниження ЖЄЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1 порівняно із хворими на БА із нормальною масою тіла, що співзвучно із даними інших дослідників щодо впливу надлишкової маси тіла та функціонального стану печінки на ступінь вентиляційних порушень. Отже, зважаючи на вище наведені дані, можна стверджувати, що коморбідні патології: БА та МА СХП на тлі ожиріння обтяжують перебіг один одного.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОДЕРЖАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Істотне зростання захворюваності на БА, ожиріння та МАСХП в останнє десятиліття сприяло підвищенню уваги науковців до вивчення цієї тематики і визначенню нових ланок патогенезу [9,11,12,16]. Проблема коморбідного перебігу стеатотичної хвороби печінки, асоційованої з метаболічною дисфункцією (МАСХП), на тлі ожиріння з бронхіальною астмою (БА) у теперішній час є однією із важливих проблем внутрішньої медицини [6,11,28,65]. Частота розвитку МАСХП у популяції становить 25-30% [2]. Доведено, що МАСХП є патологією, що може прогресувати до цирозу печінки [2,9]. Щорічно в світі здійснюється понад 1,5 млн. оперативних втручань для трансплантації печінки у хворих на МАСХП. За останні 20 років в Україні захворюваність на МАСХП зросла на 30,2% [65]. Захворювання, яке також створює передумови для погано контрольованого та тяжчого перебігу МАСХП та БА, знижує якість життя хворих є ожиріння [1,2,10,37].

Стрімке зростання частоти ожиріння відбувається паралельно зростанню частоти БА [1,11]. Воно спостерігається в середньому у 80% хворих на ендокринну патологію та у 15-40% дорослого населення Європи та Америки [1]. ВООЗ визнала ожиріння новою неінфекційною епідемією нашого часу, за даним Х Міжнародного конгресу ожиріння (Сідней,2006) [1,31].

Бронхіальна астма (БА) є глобальною проблемою пульмонології та внутрішньої медицини в цілому, займає одне з провідних місць у структурі захворюваності на патологію органів дихання і тому залишається актуальною науковою проблемою як в Україні, так і в світі [3,4,36]. За даними епідеміологічних досліджень, на БА хворіють від 3 до 15% населення [3,36]. Несприятлива епідеміологічна ситуація в останні роки у зв'язку з епідемією COVID-19, з відсутністю своєчасного виявлення хворих, значним впливом алергенів, ксенобіотиків, наявності хронічних вогнищ вірусної та бактеріальної інфекції, паразитарних інвазій, використання консервантів, емульгаторів, ферментних хімічних засобів у побуті, безсистемне вживання значної кількості медикаментів,

антибіотиків, активне і пасивне тютюнопаління та стреси сприяли зростанню частоти тяжкого, неконтрольованого перебігу БА [10,12,25,36,38].

Згідно зі статистичними даними, сьогодні у світі налічується близько 400 млн. хворих на БА [36]. БА є причиною кожної 250-ї смерті у світі та 1,0 % втрати працездатності [3]. В Європі за останні 20 років смертність від БА зростає майже у 3 рази, збільшилася й частота звернень за екстреною допомогою [3,36]. При цьому 82% хворих у Європі та 75% у США зареєстрований недостатній контроль захворювання [10]. Особливістю БА останнього десятиріччя є формування тяжких, погано контрольованих форм [10,36], зростання розповсюдженості коморбідної з БА патології [25,35,67], збільшення летальності [36]. Тривалий перебіг БА зумовлює не лише її часте поєднання з іншими хворобами, а й потребує тривалого лікування [63,67,77,79].

Поєднання БА із патологією шлунково-кишкового тракту (ШКТ) – одне з найбільш частих проявів коморбідності, клінічно різноманітних і тяжких, яке ускладнює їх перебіг і робить істотний внесок у формування синдрому взаємного обтяження [46,65]. Згідно з даними літератури, поєднаний перебіг БА і ШКТ спостерігається у 8-50% випадків, причому при атопічній БА гастроентерологічні захворювання спостерігаються у 2 рази частіше, ніж при інфекційно-залежній [36].

Актуальність теми поєднаного перебігу БА та МАСХП на тлі ожиріння визначна, оскільки ці захворювання є поширеною запальною та дисметаболічною патологією, мають хронічний прогресуючий перебіг, істотно знижують якість життя хворих і потребують пильної уваги щодо менеджменту таких пацієнтів [51,52,55].

Останні кілька років в науковій спільноті спостерігається значний інтерес до МАСХП та її прогресуючої стадії – метаболічно асоційованого стеатогепатиту через їх значну поширеність серед населення економічно-розвинених країн світу з тенденцією до зростання і в Україні [2,68]. У США число випадків захворювання на НАЖХП, згідно з прогнозами, сягне 100,9 млн. осіб (35%) до 2030 року, а частка МАСХП серед цих хворих збільшиться до 27% [21]. На жаль, в Україні систематизованих епідеміологічних даних про МАСХП немає, внаслідок чого важко сформулювати прогноз, але, однозначно, можна говорити про важкий економічний тягар, зростання числа пацієнтів з цирозами печінки, гепатоцелюлярною карциномою – термінальними стадіями захворювання, що

потребуватимуть трансплантації печінки [2,9]. У східноазіатських країнах частота МАСХП коливається від 20 – 28%. Доведено, що значна частина хворих на МАСХП має надлишкову масу тіла (60 - 95% пацієнтів), а ожиріння реєструють у більше 35%, ЦД 2 типу – у понад 25% хворих, майже 85% мають порушення ліпідного спектру крові у вигляді гіпер- та дисліпідемії [39]. Поширеність МАСГ як запальної форми МАСХП зустрічається, згідно з даними літератури, у 20% - 35% хворих, у близько 80% - встановлюють стеатоз печінки [29]. Водночас, у 95% хворих на ожиріння спостерігається стеатоз печінки, а у 30 – 45% - МАСГ [39]. МАСХП вважають печінковим проявом метаболічного синдрому та провідною метаболічно-асоційованою причиною хронічних дифузних запальних захворювань печінки [9]. Як системне захворювання МАСХП тісно патогенетично пов'язана з ІР, ожирінням, ліпідним дистрес-синдромом та кардіоваскулярним ризиком [21,26]. МАСХП характеризується високою частотою позапечінкових ускладнень та коморбідністю з іншими захворюваннями, що зумовлено або вторинними впливами ожиріння, або ІР, яка лежить в її основі [39]. У розвитку МАСГ провідну роль відіграють метаболічні порушення, спричинені ожирінням, ІР, дисліпідемією, активацією ВРОЛ та нітрозитивного стресу, порушення в системі антиоксидантного захисту, стеатоз гепатоцитів, що активує асептичний запальний процес в печінкових клітинах із стимуляцією надмірного апоптозу та некрозу гепатоцитів, з індукцією фібробластів, ініціацією порушень метаболізму вуглеводно-білкових компонентів позаклітинного матриксу та запуском фіброзуючих реакцій [46].

Нещодавно з'явилися поодинокі наукові дослідження щодо вивчення механізмів взаємообтяження МАСГ у хворих на БА [46, 65]. Однак даних, які б свідчили про частоту такої коморбідності в доступній літературі ми не знайшли. Наші результати співзвучні науковим даним корейських вчених, які, в рамках профілактичних оглядів осіб чоловічої статі, встановили, що хворі на МАСХП та БА мали нижчі показники ФЗД: ФЖЄЛ та ОФВ1 порівняно з хворими на БА, у яких не виявлено патологічних змін в печінці [22]. Також бронхообструктивний синдром був вищого ступеня: зокрема, ФЖЄЛ та ОФВ1 знижувалися із підвищенням ступеня стеатозу гепатоцитів. Таким чином встановлено, що ФЖЄЛ та ОФВ1 мають патогенетично обернені взаємозв'язки з МАСХП, яка, в свою чергу, незалежно була пов'язана зі зниженням ФЗД, а ступінь її важкості зворотно корелював з

ФЗД [46]. Однак, це поодинокі дослідження, а широкомасштабних контрольованих досліджень щодо епідеміології БА у хворих на ожиріння та із коморбідною МАСХП, відношення змін легеневої функції при БА та МАСГ наразі проведено не було. Хоча ряд науковців разом з ожирінням та ІР, визначають БА як незалежний предиктор стеатозу гепатоцитів [35,54]. Можливо також, що ключову роль відіграє синдром ІР, оскільки він тісно зв'язаний як з МАСХП так і з порушеннями ФЗД [58]. Отже, в основі актуальності проблеми коморбідності МАСХП із ожирінням та БА лежить значна поширеність цих нозологій та швидкі темпи збільшення частоти поєднаного перебігу цих захворювань (24 – 30%) [46]. Однак механізми, частота виникнення МАСХП у хворих на БА досі не вивчалися. Також не існує будь-яких нормативних документів щодо тактики ведення пацієнтів, діагностики, лікування та профілактики такої поєднаної патології. Нез'ясовані механізми асоціації, клініко-функціональні, структурно-патоморфологічні зміни печінки та легень, роль ліпідного дистрес-синдрому у їх прогресуванні за коморбідного перебігу МАСХП за коморбідності БА залежно від маси тіла пацієнтів.

У зв'язку з чим, метою нашого дослідження було встановити епідеміологічні та клінічні особливості коморбідності БА та МАСХП на тлі ожиріння у популяції Чернівецької області.

Для реалізації поставленої мети були поставлені наступні завдання:

- 1) встановити частоту коморбідності БА та МАСХП у популяції Чернівецької області залежно від маси тіла пацієнтів;
- 2) вивчити клінічні особливості перебігу МАСХП у хворих на БА залежно від ІМТ;
- 3) встановити особливості мофо-функціонального стану печінки у хворих із поєднаним перебігом МАСХП та БА залежно від маси тіла пацієнтів;
- 4) дослідити особливості змін ліпідного спектру крові на розвиток та прогресування МАСХП у хворих на бронхіальну астму залежно від ІМТ;
- 5) оцінити особливості змін функції зовнішнього дихання (на підставі показників комп'ютерної спірографії) у хворих на БА, МАСХП залежно від наявності наявнеості нормальної, надлишкової маси тіла та ожиріння.

Для реалізації поставленої мети проведено ретроспективне дослідження із аналізом 500 медичних карт стаціонарних хворих на БА: Основу дослідження складає

ретроспективний аналіз 500 медичних карт стаціонарних хворих на персистуючу БА різного ступеня важкості, які лікувалися в терапевтичному відділенні ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги» та пульмонологічному відділенні ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня» у 2023-2024 рр. Залежно від ІМТ хворих на БА було поділено на 3 групи. 1 групу з ІМТ 16-24,9 кг/м² склали 110 осіб (22,0 %) хворих на БА. 2 групу з ІМТ 25-29,9 кг/м² склали 185 осіб (37,0 %). 3 групу з ІМТ >30 кг/м² склали 205 осіб (41,0 %). У кожній групі хворих виявляли МАСХП за показниками УСГ дослідження (гепатомегалія, дорзальне згасання УС сигналу, підвищення ГРІ), а також за низкою індексів: індексом стеатозу печінки (HSI), шкалою вмісту жиру в печінці (NAFLD liver fat score), індексом оцінки фіброзу НАЖХП (NAFLD fibrosis score).

Вік хворих на БА склав від 35 до 53 років (середній вік 44,2±3,6 роки), з них 55 % чоловіків та 45 % жінок. Тривалість захворювання становила від 2 до 6 років. Група контролю складалась із 20 практично здорових осіб відповідного віку та статі.

Діагноз БА, МАСХП, ожиріння встановлювали на підставі анамнезу захворювань, клінічних та біохімічних даних, а також результатів ультрасонографії (УСГ) із зсувнохвильовою еластографією. Для обчислення даних проводили статистичний аналіз відповідно до виду проведеного дослідження та числових даних, які були отримані.

Проведене дослідження частоти виникнення МАСХП у хворих на БА залежно від маси тіла вказує на наявність наступних закономірностей. Серед проаналізованих 500 медичних карт стаціонарних хворих на БА, які лікувалися в стаціонарі у 2023-2024 рр., нормальну масу (ІМТ=18-24,9 кг/м²) тіла було виявлено в 110 осіб (22,0 %), надмірну масу тіла (ІМТ 25-29,9 кг/м²) мали 185 осіб (37,0 %), ожиріння (ІМТ >30 кг/м²) було виявлено у 205 осіб (41,0 %). Отримані дані свідчать про те, що максимальна кількість хворих на БА мала надмірну масу тіла (37,0 %) та ожиріння (41,0 %). У 62 хворих з нормальним ІМТ (55,9 %) діагностована легка персистуюча БА (II ступінь тяжкості), в 43 хворих (38,7%) - середньої тяжкості персистуюча БА (III ступінь тяжкості). У 6 хворих (5,4 %) - тяжка персистуюча БА (IV ступінь тяжкості). Таким чином, максимальна кількість хворих із нормальною масою тіла мали БА легкого персистуючого перебігу (55,9 %).

Із 185 хворих на БА із надлишковою масою тіла у 73 хворих (39,5 %) діагностована легка персистуюча БА (II ступінь тяжкості), у 80 хворих (43,2 %) - середньої тяжкості персистуюча БА (III ступінь тяжкості). У 32 хворих (17,3 %) - тяжка персистуюча БА (IV ступінь тяжкості). Аналіз отриманих даних свідчить про переважання (43,2 %) у хворих з надмірною масою тіла БА середньої тяжкості.

Серед 205 хворих на БА із супутнім ожирінням у 42 хворих (20,5 %) встановлено легку персистуючу БА (II ступінь тяжкості), у 95 хворих (46,3 %) - середньої тяжкості персистуючу БА (III ступінь тяжкості), у 68 хворих (33,2 %) - тяжку персистуючу БА (IV ступінь тяжкості). Таким чином, максимальна кількість хворих із супутнім ожирінням мали БА середньої тяжкості персистуючого перебігу (46,3 %), а також істотно зросла частка хворих на БА із тяжким персистуючим перебігом (33,2 %). Таким чином, аналізуючи отримані дані, можна дійти висновку, що із зростанням ІМТ зростає ступінь тяжкості БА.

Аналіз показників частоти виявлення МАСХП у осіб, хворих на БА відрізнявся залежно від ІМТ. Так, в 1 групі МАСХП було встановлено у 13 осіб (11,8 %), у 2 групі – відповідно у 78 осіб (42,2%), у 3 групі – у 168 осіб (81,9 %). Згідно з обчисленням ВШ встановлено істотно вищу ймовірність виникнення МАСХП у хворих із БА з надмірною масою тіла у порівнянні з пацієнтами з нормальним ІМТ ($OR = 3,57$ [CI 95% 1,89-6,72]) ($p < 0,05$), а також вищу ймовірність виникнення МАСХП у хворих із БА з ожирінням у порівнянні з особами, що мали надмірну масу тіла ($OR = 1,94$ [CI 95% 1,39-2,72]) ($p < 0,05$) та нормальний ІМТ ($OR = 6,93$ [CI 95% 3,77-12,76]) ($p < 0,05$).

У обстежених хворих на БА з нормальним, підвищеним ІМТ та ожирінням МАСХП клінічно проявлялася низкою синдромів: астено-вегетативним (із максимальною частотою виявлення 92,3% у хворих 1 групи), диспепсичним (нудота, здуття живота, розлади стільця) (з максимальною частотою у хворих 2 групи - 88,5%), абдомінально-больовим (важкістю чи відчуттям дискомфорту у правій підреберній ділянці) (із максимальною частотою у хворих 1 групи - 92,3%), холестатичним (гіркота в роті, свербіж шкіри, ксантоми, ксантелазми на повіках) (із максимальною частотою у хворих 1 групи 100,0 %), гепатомегалією (100,0 % в усіх групах спостереження), спленомегалією (у межах 23,1-29,5%). При аналізі клінічних проявів МАСХП у хворих 1-ї та 3-ї груп слід зазначити вірогідно вищу їх частоту та

інтенсивність астено-вегетативного синдрому у пацієнтів 1 групи: психоемоційна лабільність, безсоння, дратівливість, біль голови, загальна слабкість, зниження фізичної та розумової активності, турбували хворих обох груп. Зазначені симптоми у хворих 1 групи спостерігалися у 2,6 рази частіше ($p < 0,05$) ($OR = 2,63$; 95% CI [1,14-6,08]) у порівнянні з хворими 3-ї групи, що, ймовірно, зумовлено зростанням токсичних не знешкоджених печінкою метаболітів в крові за умов БА у фазі загострення. Прояви диспепсичного синдрому, а саме: важкість та дискомфорт в правій підреберній ділянці, відрижка повітрям, нудота, метеоризм, зниження апетиту у хворих 1 та 3 груп виникали із однаковою частотою ($p > 0,05$) ($OR = 1,01$; 95% CI [0,93-2,37]). У значної кількості хворих 3 групи відзначено клінічні прояви синдрому холестазу. Спостерігались скарги на гіркоту в роті, свербіж шкіри, ксантоми та ксантелазми повік у 86,3 % хворих 3-ї групи та 23,1 % хворих 1 групи ($p < 0,05$) ($OR = 3,74$; 95% CI [1,04-13,38]). Отримані дані свідчать про вплив БА та ожиріння на маніфестацію холестатичного синдрому МАСХП. Прояви абдомінально-больового синдрому: біль або дискомфорт у правому підребер'ї чи епігастрії реєстрували у хворих 1-ї групи із частотою, що перевищувала таку у пацієнтів 3-ї групи у 2,5 рази ($p < 0,05$) ($OR = 2,50$; 95% CI [1,08-5,78]). У хворих на НАСГ гепатомегалія зустрічалась у всіх хворих 1-ї, 2-ї та 3-ї груп (100,0%) ($OR = 1,0$; 95% CI [0,47-2,22]). У 23,1-29,5 % хворих 1-ї, 2 та 3 групи було виявлено спленомегалію ($p < 0,05$) ($OR = 0,82$; 95% CI [0,23-3,02]).

Присутність активних біохімічних синдромів МАСХП в групах дещо відрізнялася. Синдром цитолізу, який свідчить про наявність НАСГ, виявляли майже з однаковою частотою – у межах 61,5 – 68,5 % ($OR = 0,89$; 95% CI [0,36-2,24]). Холестатичний синдром (біохімічні маркери) підтвердив клінічні прояви синдрому холестазу, який був зареєстрований у 23,1 % хворих 1 групи, 55,1 % хворих 2 групи і 86,3 % хворих 3 групи, що свідчить про вплив БА та ожиріння на прояви холестазу ($OR = 3,74$; 95% CI [1,04-13,38]). Мезенхімально-запальний синдром у хворих 3 групи був у 2,58 рази частішим та інтенсивнішим ніж у хворих 1 групи ($OR = 2,39$; 95% CI [0,84-6,88]). Маркери ПЖН виникали з різною частотою: у хворих 1 групи – у 7,7%, 2 групи – 23,1 %, 3 групи - 20,2 %.

Аналіз показників біохімічного дослідження маркерів функціонального стану печінки та маркерів пошкодження печінки у крові хворих з МАСХП у хворих на БА, виявило синдром цитолізу гепатоцитів м'якої активності у 1 групі і свідчить або про

стеатоз гепатоцитів, або про стеатогепатит м'якої активності. У хворих 1 групи виявлено зниження коефіцієнта де Рітіса (АсАТ/АлАТ) у 1,3 рази ($p<0,05$), що, за відсутності позитивних маркерів вірусів гепатиту В та С у сироватці крові, вказує на присутність МАСХП. У хворих 2 групи активність цитолітичного синдрому була вірогідно вищою у порівнянні з хворими 1 групи. За цих умов коефіцієнт де Рітіса (АсАТ/АлАТ) теж був нижчим від показника ПЗО у 1,3 рази ($p<0,05$) і вказував на розвиток дисметаболічного та запального захворювання. У хворих 3 групи активність АлАТ перевищила показник у ПЗО у 4,4 рази ($p<0,05$), а активність АсАТ – у 3,5 рази ($p<0,05$), що вказує на наявний синдром цитолізу гепатоцитів помірної активності і свідчить про МА стеатогепатит. У хворих 3 групи виявлено зниження коефіцієнта де Рітіса (АсАТ/АлАТ) у 1,4 рази ($p<0,05$), що вказує на класичний перебіг МАСХП.

При аналізі показників пігментного обміну встановлено вірогідне підвищення вмісту загального білірубіну – максимальне у хворих 3 групи – у 2,3 рази ($p<0,05$) у порівнянні з групою ПЗО. Необхідно відмітити, що зростали обидві фракції загального білірубіну ($p<0,05$) у 1-й групі. Вміст в крові некон'югованого білірубіну перевищував показник у ПЗО відповідно у 2,2 рази, 2,0 та 1,5 рази ($p<0,05$). Таким чином, порушення пігментного обміну у хворих на БА із МАСХП також залежало від маси тіла хворих і прогресувало із зростанням ІМТ.

На присутність мезенхімально-запального синдрому при МАСХП у поєднанні з БА вказувало збільшення показника тимолової проби, яка була максимальною також у 3 групі порівняння ($p<0,05$). У хворих на БА із МАСХП було встановлено синдром холестазу. Підвищення активності ЛФ у 3, 2, 1 групах відповідно у 1,4 рази, 1,3 рази та 1,2 рази ($p<0,05$) у порівнянні з показником у ПЗО, а також паралельне зростання активності γ -ГТ - відповідно у 1,4 рази, 1,3 рази та 1,2 рази ($p<0,05$), свідчить про наявність холестатичного синдрому, який також у хворих 3 групи був виражений максимально ($p<0,05$). У хворих на БА із МАСХП було встановлено прояви синдрому ПКН. Так вміст в крові фібриногену був вірогідно нижчий від показника у ПЗО відповідно в 1,2 рази, 1,4 рази та 2,0 рази відповідно в 1,2 та 3 групах ($p<0,05$).

Обчислення біохімічних індексів на присутність стеатозу гепатоцитів та фіброзу печінки, затверджених асоціацією гепатологів вказують на присутність стеатозу гепатоцитів у хворих 1 групи з нормальним ІМТ, в яких була діагностована БА. При цьому показник HIS перевищив показник у ПЗО в 1,7 рази ($p < 0,05$) і свідчить про легкий стеатоз гепатоцитів, що підтверджує LFS, який перевищив референтні значення у 3,6 рази ($p < 0,05$). Аналізуючи ці дані ми дійшли висновку, що саме БА у осіб з нормальним ІМТ впливає на ліпідний обмін та розвиток МАСХП. Аналіз індексу фіброзу печінки вказує на його істотне зростання у хворих 1 групи, що відповідає F1-2 стадії фіброзу печінки.

У хворих 2 групи показник HIS перевищив показник у ПЗО в 2,0 рази ($p < 0,05$) і свідчить про легкий-помірний стеатоз гепатоцитів, що співзвучне зростанню показника LFS, який перевищив референтні значення у 7,8 рази ($p < 0,05$). Аналізуючи ці дані ми дійшли висновку, що на тлі надлишкової маси тіла, саме БА сприяє розвитку ліпідного дистрес-синдрому, розвитку та прогресуванню МАСХП. Аналіз індексу фіброзу печінки вказує на його істотне зростання у хворих 2 групи, що відповідає F2 стадії фіброзу печінки.

У хворих на БА 3 групи з ожирінням показник HIS перевищив показник у ПЗО в 2,3 рази ($p < 0,05$) і свідчить про тяжкий стеатоз гепатоцитів, що підтверджує LFS, який перевищив референтні значення у 13,1 рази ($p < 0,05$). Аналізуючи ці дані ми дійшли висновку, що БА та фонове ожиріння сприяють тяжкому ліпідному дистрес-синдрому та прогресуванню МАСХП. Зміни індексу фіброзу печінки вказують на його істотне зростання у хворих 3 групи, що відповідає F3-4 стадії фіброзу печінки.

Отже, у хворих на БА і МАСХП та ожирінням спостерігаються більш виражені синдроми цитолізу та холестазу, мезенхімального запалення та ПКН, більш суттєві стеатотичні зміни в печінці, про що свідчать показники індексу де Рітиса менше 1,0, істотне зростання HIS, LFS, а також дифузне фіброзування печінки за індексом NAFLD FS, які зростають із збільшенням ІМТ.

Аналіз показників УСГ дослідження розмірів печінки вказує на те, що вони у всіх групах спостереження перевищували показник у ПЗО, тобто було встановлено синдром гепатомегалії. Максимальні розміри печінки були встановлені у хворих на

БА із ожирінням. УСГ картина печінки із істотним дорзальним згасанням УСГ сигналу відповідала картині МАСХП із істотним стеатозом гепатоцитів, який збільшується із зростанням ІМТ. Максимальний ГРІ встановлено у хворих на БА із ожирінням.

Таким чином, у хворих на БА і МАСХП та ожирінням спостерігаються найбільш виражені синдроми цитолізу та холестазу, мезенхімального запалення та ПКН, суттєвіші стеатотичні зміни в печінці, про що свідчать показники індексу де Рітіса менше 1,0, істотне зростання HIS, LFS, ступінь непатомегалії, а також дифузне фіброзування печінки за індексом NAFLD FS, які зростають із збільшенням ІМТ.

Аналіз показників ліпідограми у хворих на БА з ізольованим перебігом свідчить про наявність розладів ліпідного метаболізму. Так, середні показники вмісту в крові загальних ліпідів перевищували показник у ПЗО на 12,3 % ($p < 0,05$), загального ХС – на 10,1 % ($p < 0,05$), ТГ – на 34,5 % ($p < 0,05$), вмісту ХС ЛПНЩ – на 24,4 % ($p < 0,05$), а вміст ХС ЛПВЩ – був нижчий від показника у ПЗО на 13,2 % ($p < 0,05$). Ці результати свідчать про те, що у хворих на БА істотно порушений ліпідний обмін і є метаболічні передумови для формування МА СХП.

Дослідження ліпідного спектру крові у пацієнтів з БА та МАСХП показало ряд подібних змін, які відрізнялися за ступенем вірогідності залежно від ІМТ. Показники концентрації у крові загальних ліпідів у пацієнтів з БА та МАСХП з нормальною, підвищеною масою тіла та ожирінням перевищували норму відповідно у 1,2 рази, 1,4 рази та 1,6 рази ($p < 0,05$), із наявністю вірогідної статистичної різниці між групами ($p < 0,05$). Вірогідно зростав у порівнянні з ПЗО також вміст у крові загального ХС – у 1,2 рази та 1,4 рази ($p < 0,05$) у хворих 1-ї та 2-ї груп, однак максимально підвищений показник спостерігався у хворих 3-ї групи із перевищенням референтних значень у 1,5 рази ($p < 0,05$).

Аналіз вмісту ТГ в крові хворих на БА та МА СХП теж залежав від ІМТ: встановлено достовірне зростання показника (відповідно у 1,6 рази, 2,0 рази та 2,5 рази ($p < 0,05$)) зареєстровані нами у 1-й, 2-й та 3-й групах хворих. Тобто вміст у крові ТГ за коморбідного перебігу БА, ожиріння та МА СХП був вірогідно вищим, ніж у хворих на БА з нормальною масою та надмірною масою тіла.

Дослідження концентрації в крові проатерогенних фракцій ліпопротеїнів вказує на ряд вірогідних змін: концентрація ХС ЛПНЩ у пацієнтів 1-ї групи була вірогідно вищою від показника у контролі в 1,5 рази ($p<0,05$), а у пацієнтів 2-ї групи встановлено вірогідне зростання ХС ЛПНЩ в 1,6 ($p<0,05$), у хворих 3 групи - у 1,8 рази ($p<0,05$) відповідно із наявністю вірогідної статистичної різниці між групами ($p<0,05$). Водночас, вміст у крові ХС ЛПВЩ був істотно нижчим від показника у ПЗО – відповідно у 1, 2, 3 групах - у 1,6 рази, 1,3 та 1,2 рази ($p<0,05$), тобто максимально знижені були у хворих на БА із нормальною масою тіла, а мінімально знижені – у хворих на ожиріння. Високу концентрацію ТГ при низькому вмісту ХС ЛПВГ можна розглядати як важливий компонент метаболічного синдрому і патогенетичне підґрунтя щодо розвитку МА СХП. Таким чином, у хворих на БА як при нормальній масі тіла, так і при супутніх МАСХП та ожирінні встановлено гіпер- та дисліпідемію, яка зростає залежно від збільшення ІМТ. У хворих на БА, МАСХП та ожиріння встановлено декомпенсований ліпідний дистрес-синдром, який став причиною прогресування МАСХП.

Результати дослідження ФЗД у хворих на БА легкого персистуючого перебігу із коморбідною МА СХП залежно від ІМТ показали статистично значущі розбіжності показників ФЖЄЛ і ОФВ1, ПОШвид. Так, у хворих 1-ї групи ОФВ1 до інгаляції сальбутамолу був вірогідно нижчим на 8,6 % від показника у ПЗО, що вказує на наявність БА легкого персистуючого перебігу. Однак, у хворих на БА із надмірною масою тіла середні показники ОФВ1 перевищували показник у ПЗО на 10,5 % ($p<0,05$). У хворих з БА із ожирінням показник перевищив дані у ПЗО на 13,1 % ($p<0,05$) із наявністю вірогідної різниці із 1 групою хворих ($p<0,05$). Приріст показника ОФВ1 після інгаляції сальбутамолу у хворих на легку персистуючу БА із нормальною масою тіла склав 12,9 %, що вказує на зворотній бронхоспазм. Однак, у хворих на БА із надмірною масою тіла та ожиріння приріст показників ОФВ1 склав відповідно 11,2 % та 7,8 % ($p<0,05$). Таким чином, ми дійшли висновку, що перебіг БА із ожирінням має вищий ступінь обструкції ніж у пацієнтів з нормальною масою тіла ($p<0,05$) із зниженням ступеня зворотності БОС ($p<0,05$). Аналіз цих показників

вказує на вклад ожиріння та МАСХП у формування бронхообструктивного синдрому при БА.

Аналіз результатів дослідження ФЗД у хворих на БА середньої тяжкості персистуючого перебігу із МА СХП залежно від ІМТ показали інтенсивніші, ніж при легкому перебігу, статистично значущі зниження швидкісних показників ФЗД. Зокрема, у хворих на БА з нормальним ІМТ ОФВ1 до інгаляції сальбутамолу був вірогідно нижчим на 18,5 % від показника у ПЗО ($p < 0,05$). Однак, у хворих на БА із надмірною масою тіла середні показники ОФВ1 перевищували показник у ПЗО на 20,8 % ($p < 0,05$). У хворих з БА із ожирінням показник перевищив дані у ПЗО на 26,2 % ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної різниці із 1 групою хворих ($p < 0,05$). Приріст показника ОФВ1 після інгаляції сальбутамолу у хворих на середньої тяжкості персистуючу БА із нормальною масою тіла склав 20,1 %, що вказує на зворотній бронхоспазм. Однак, у хворих на БА із надмірною масою тіла та ожирінням приріст показників ОФВ1 склав відповідно 19,1 % та 17,9 % ($p < 0,05$).

Показник ФЖЄЛ знижувався істотніше, як у хворих на БА легкого ступеня, зокрема, у хворих 1, 2, 3 груп – знизився на 11,4 %, 14,6 % та 18,1 % відповідно ($p < 0,05$). Зважаючи на зниження показника ОФВ1, аналогічно знизився і показник ІТ, що склало відповідно в 1, 2, 3 групах – 6,9 %, 6,8%, 8,8 % ($p < 0,05$).

Аналіз результатів дослідження ФЗД у хворих на БА тяжкого персистуючого перебігу із МА СХП залежно від ІМТ показали інтенсивніші, ніж при легкому та середньоважкому перебігу, статистично значущі зниження швидкісних показників ФЗД. Зокрема, у хворих на БА з нормальним ІМТ ОФВ1 до інгаляції сальбутамолу був вірогідно нижчим у 1,4 рази від показника у ПЗО ($p < 0,05$). Однак, у хворих на БА із надмірною масою тіла середні показники ОФВ1 перевищували показник у ПЗО у 1,5 рази ($p < 0,05$). У хворих з БА із ожирінням показник перевищив дані у ПЗО у 1,7 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної різниці між групами хворих ($p < 0,05$). Приріст показника ОФВ1 після інгаляції сальбутамолу у хворих на тяжку персистуючу БА склав 11,1 % ($p < 0,05$), що вказує на незворотній бронхоспазм. Показник ОФВ1 після інгаляції сальбутамолу був нижчим від показника ПЗО відповідно у 1, 2, 3 груп – у 1,4 рази, 1,5 та 1,6 рази ($p < 0,05$). Показник ФЖЄЛ знижувався істотніше, як у хворих

на БА середнього ступеня, зокрема, у хворих 1, 2, 3 груп – знизився у 1,2 рази, 1,3 рази та 1,4 рази відповідно ($p < 0,05$). Аналогічно знизився і показник ІТ, що склало відповідно в 1, 2, 3 групах – 9,1 %, 12,6 %, 20,5 % ($p < 0,05$). Показник ПОШ видиху був найнижчий від показника у ПЗО серед груп порівняння і відповідно склав зниження у 1,3 рази, 1,4 рази та 1,5 рази.

Показники пікфлоуметрії хворих на БА, визначені при надходженні хворих у стаціонар, упродовж дня вказують на зниження показників відносно належних величин та більший розмах показників від ранку до вечора із зростанням тяжкості БА, а також залежно від ІМТ.

Показник ЖЄЛ у пацієнтів із БА тяжкого ступеня 2 та 3 груп був вірогідно нижчим у порівнянні з ПЗО відповідно на 7,7 % та 9,9 %, водночас він вірогідно відрізнявся від такого у пацієнтів 1 групи ($p < 0,05$). Тобто, зміни об'ємних показників ФЗД вказують на наявність рестриктивних змін як у хворих на БА із підвищеною масою тіла так і ожирінням. Підвищення внутрішньочеревного тиску внаслідок надмірного накопичення жиру в черевній порожнині сприяє високому стоянню купола діафрагми і зниженню пневматизації нижніх відділів легень, обмеженню респіраторної площі легень, що істотно вірогідно знижує інтенсивність газообміну при БА.

Проведений кореляційний аналіз між ЖЄЛ та ІМТ у хворих показав наявність зворотного середньої сили зв'язку між даними показниками: коефіцієнт кореляції становив $r = -0,39$ ($p < 0,001$). Кореляційна залежність між ОФВ1 та ІМТ в обстежених хворих склала ($r = -0,31$; $p < 0,05$), між ПОШ вид та ІМТ в обстежених хворих склала ($r = -0,29$; $p < 0,05$).

Як показують результати нашого дослідження, у хворих на БА виявлені характерні для БА порушення ФЗД, а наявність надмірної маси тіла та ожиріння та МАСХП сприяла поглибленню цих зрушень у вигляді вірогідного зниження ЖЄЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1 порівняно із хворими на БА із нормальною масою тіла, що співзвучно із даними інших дослідників щодо впливу надлишкової маси тіла та функціонального стану печінки на ступінь вентиляційних порушень.

Отже, зважаючи на вище наведені дані, можна стверджувати, що коморбідні патології: БА та МА СХП на тлі ожиріння обтяжують перебіг один одного. З огляду на складність респіраторних захворювань і асоціацію з МАСХП, своєчасне лікування пацієнта може бути складним для клініциста. Оптимальне втручання має складатися з багатьох компонентів, у яких міждисциплінарна команда могла б визначити персоналізовану програму для кожного стану та типу пацієнта, де підхід до лікування та профілактики захворювання полягає в урахуванні генетичної мінливості кожного суб'єкта, навколишнього середовища та способу життя, тим самим покращуючи численні результати.

Оскільки респіраторні захворювання та МАСХП є хронічними захворюваннями, які представляють певні фактори ризику з багатофакторною еволюцією, вони мають значний вплив на самопочуття пацієнтів, а також на витрати, які вони спричиняють для служб охорони здоров'я країни, тому дуже важливо продовжувати дослідження на моделях *in vitro*, *in vivo* та на людях, щоб з'ясувати задіяні молекулярні та генетичні механізми, і таким чином зрозуміти та пояснити процеси прогресування захворювань. Такого роду дослідження є життєво важливими, враховуючи, що в сучасній клінічній практиці немає конкретних рекомендацій щодо лікування респіраторних захворювань та асоціації з МАСХП. Незабаром його можна буде використовувати як інструмент для з'ясування тяжкості різних захворювань і давати набагато кращий і точніший ранній прогноз, полегшуючи роботу лікаря; однак ще потрібно багато досліджень.

ВИСНОВКИ

1. Частота виявлення метаболічно асоційованої стеатотичної хвороби печінки у хворих на БА популяції Чернівецької області із нормальною масою тіла склала 11,8 %, у осіб з надлишковою масою тіла – 42,2 %, у осіб з ожирінням – 81,9 %. Встановлено вищу ймовірність виникнення стеатотичної хвороби печінки у хворих із БА з надмірною масою тіла у порівнянні з пацієнтами з нормальним ІМТ ($OR = 3,57$ [CI 95% 1,89-6,72]) ($p < 0,05$), а також вищу ймовірність виникнення стеатотичної хвороби печінки у хворих із БА з ожирінням у порівнянні з особами, що мали надмірну масу тіла ($OR = 1,94$ [CI 95% 1,39-2,72]) ($p < 0,05$) та нормальний ІМТ ($OR = 6,93$ [CI 95% 3,77-12,76]) ($p < 0,05$).

2. Приєднання до бронхіальної астми метаболічно асоційованої стеатотичної хвороби печінки на тлі ожиріння сприяло вірогідному зростанню частоти та інтенсивності клінічного холестатичного синдрому (у 3,7 рази), активності біохімічних синдромів цитолізу (підвищення активності сироваткових амінотрансфераз, $p < 0,05$), холестазу (у 3,7 рази) (підвищення вмісту у крові загального та прямого білірубину, $p < 0,05$, активності гамаглутамілтрансфери, $p < 0,05$ та лужної фосфатази, $p < 0,05$) та мезенхімального запалення (у 2,6 рази) (зростання показника тимолової проби, $p < 0,05$), ПКН (у 1,6 рази), які зростали у порівнянні з перебігом стеатотичної хвороби печінки на тлі нормальної маси тіла у хворих на БА. Водночас, частота виявлення клінічних синдромів МАСХП астено-вегетативного та абдомінально-больового у хворих на БА із нормальною масою тіла була вищою, ніж за коморбідного ожиріння (у 2,6 рази та 2,5 рази, $p < 0,05$).

3. Ліпідний спектр крові при коморбідному перебігу бронхіальної астми та метаболічно асоційованої стеатотичної хвороби печінки у хворих із надлишковою масою тіла та ожирінням характеризується істотнішим підвищенням вмісту у крові загального холестеролу (у 1,4 та 1,5 рази, $p < 0,05$), ХС ліпопротеїнів низької щільності (у 1,6 та 1,8 рази, $p < 0,05$), триацилгліцеролів (у 2,0 та 2,5 рази, $p < 0,05$) у порівнянні з показниками у хворих на бронхіальну астму із нормальною масою тіла та без коморбідної стеатотичної хвороби печінки ($p < 0,05$). У хворих на БА і МАСХП із

нормальною масою тіла зареєстровано максимальне серед груп порівняння зниження ХС ЛПВЩ (у 1,6 рази, $p<0,05$) та максимальне зростання індексу атерогенності (у 2,2 рази, $p<0,05$), що створює передумови до формування МАСХП та атеросклерозу.

4. Обчислення біохімічних індексів (HIS, LFS), що свідчать про стеатоз гепатоцитів, та індексів, що свідчать про фіброзування печінки (NAFLD FS), вказує на присутність стеатозу гепатоцитів легкого ступеня, прогресуючий фіброз печінки F1-2 ст. у хворих на БА із МАСХП з нормальним ІМТ. У хворих на БА із МАСХП з надлишковою масою тіла індекси стеатозу HIS та LFS свідчать про легкий/помірний стеатоз гепатоцитів, що супроводжується маніфестним ліпідним дистрес-синдромом, та прогресуючим зростанням індексу фіброзу печінки, що відповідає F2 стадії фіброзу печінки. У хворих на БА МАСХП та ожирінням встановлено тяжкий ступінь стеатозу гепатоцитів, що підтверджує зростання HIS, LFS (у 13,1 разів ($p<0,05$)), що зумовлено тяжким ліпідним дистрес-синдромом та зростанням індексу фіброзу печінки, що відповідає F3-4 стадії фіброзу печінки.

5. Наявність надлишкової маси тіла або вісцерального ожиріння та МАСХП у хворих на бронхіальну астму призводить до обтяження її клінічного перебігу, поглиблення змін функції зовнішнього дихання за обструктивним типом (вірогідне зниження ФЖЄЛ, ОФВ1 та ПОШвид, $p<0,05$), формування незворотності бронхообструктивного синдрому, зростання добового розмаху показника ПОШ вид ($p<0,05$). Наявність ожиріння та МАСХП сприяли розвитку рестриктивного типу дихальної недостатності у вигляді вірогідного зниження ЖЄЛ ($p<0,05$) у хворих на тяжку персистуючу БА, що додатково обтяжувало її перебіг.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Клінічна настанова, заснована на доказах «Ожиріння у дорослих». Київ, 2023. 108 с.
2. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 06 листопада 2014 року № 826 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги Неалкогольний стеатогепатит». Київ, 2014.
3. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 08 жовтня 2013 року № 868 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги бронхіальна астма». Київ, 2013.
4. Наказ МОЗ України №128 від 19.03.2007 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія". Київ, 2007. 146 с.
5. Фещенко ЮІ, Полянська МО Сучасні підходи лікування бронхіальної астми згідно GINA 2023. Укр. пульмонол. журнал. 2023;31(4):5–13. doi: 10.31215/2306-4927-2023-31-4-5-13.
6. Abu-Freha N, Cohen B, Gordon M, Weissmann S, Fich A, Munteanu D, Yardeni D, Etzion O. Comorbidities and Malignancy among NAFLD Patients Compared to the General Population, A Nation-Based Study. Biomedicines. 2023; 11(4):1110. doi:10.3390/biomedicines11041110.
7. Abu-Freha N, Cohen B, Weissmann S, Hizkiya R, Abu-Hammad R, Taha G, Gordon M. Comorbidities and Outcomes among Females with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Compared to Males. Biomedicines. 2022; 10(11):2908. doi:10.3390/biomedicines10112908.
8. Al-Hamoudi W, Alsadoon A, Hassanian M, Alkhalidi H, Abdo A, Nour M, et al. Endothelial dysfunction in nonalcoholic steatohepatitis with low cardiac disease risk. Sci Rep. 2020 Jun 1;10(1):8825. doi: 10.1038/s41598-020-65835-y.
9. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, Mills PR, Keach JC, Lafferty HD, Stahler A, Haflidadottir S, Bendtsen F. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-

- term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015 Aug;149(2):389-97.e10. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.043.
10. Arismendi E, Ribo P, García A, Torrego A, Bobolea I, Casas-Saucedo R, et al. Asthma Control According to GINA 2023: Does Changing the Criteria Improve Asthma Control? *J Clin Med*. 2024 Nov 6;13(22):6646. doi: 10.3390/jcm13226646.
 11. Baffi CW, Winnica DE, Holguin F. Asthma and obesity: mechanisms and clinical implications. *Asthma Res Pract*. 2015 Jun 4;1:1. doi: 10.1186/s40733-015-0001-7.
 12. Bartziokas K, Papaioannou AI, Drakopanagiotakis F, Gouveri E, Papanas N, Steiropoulos P. Unraveling the Link between Insulin Resistance and Bronchial Asthma. *Biomedicines*. 2024 Feb 16;12(2):437. doi: 10.3390/biomedicines12020437.
 13. Bellucci E, Chiereghin F, Pacifici F, Donadel G, De Stefano A, Malatesta G, et al. Novel therapeutic approaches based on the pathological role of gut dysbiosis on the link between nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023 Mar;27(5):1921-1944. doi: 10.26355/eurrev_202303_31558.
 14. Bitirim CV, Ozer ZB, Akcali KC. Estrogen receptor alpha regulates the expression of adipogenic genes genetically and epigenetically in rat bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *PeerJ*. 2021 Sep 10;9:e12071. doi: 10.7717/peerj.12071.
 15. Bosy-Westphal A, Braun W, Albrecht V, Müller MJ. Determinants of ectopic liver fat in metabolic disease. *Eur J Clin Nutr*. 2019 Feb;73(2):209-214. doi: 10.1038/s41430-018-0323-7.
 16. Botello-Manilla AE, López-Sánchez GN, Chávez-Tapia NC, Uribe M, Nuño-Lámbarri N. Hepatic steatosis and respiratory diseases: a new panorama. *Ann Hepatol*. 2021 Sep-Oct;24:100320. doi: 10.1016/j.aohep.2021.100320.
 17. Boyraz M, Hatipoğlu N, Sarı E, Akçay A, Taşkın N, Ulucan K, Akçay T. Non-alcoholic fatty liver disease in obese children and the relationship between metabolic syndrome criteria. *Obes Res Clin Pract*. 2014 Jul-Aug;8(4):e356-63. doi: 10.1016/j.orcp.2013.08.003.
 18. Brunt EM, Kleiner DE, Carpenter DH, Rinella M, Harrison SA, Loomba R, et al.; American Association for the Study of Liver Diseases NASH Task Force. NAFLD:

- Reporting histologic findings in clinical practice. *Hepatology*. 2021 May;73(5):2028-2038. doi: 10.1002/hep.31599.
19. Brunt EM. Liver biopsy reliability in clinical trials: Thoughts from a liver pathologist. *J Hepatol*. 2020 Dec;73(6):1310-1312. doi: 10.1016/j.jhep.2020.08.014.
 20. Calco GN, Maung JN, Jacoby DB, Fryer AD, Nie Z. Insulin increases sensory nerve density and reflex bronchoconstriction in obese mice. *JCI Insight*. 2022 Oct 24;7(20):e161898. doi: 10.1172/jci.insight.161898.
 21. Chan WK, Chuah KH, Rajaram RB, Lim LL, Ratnasingam J, Vethakkan SR. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A State-of-the-Art Review. *J Obes Metab Syndr*. 2023 Sep 30;32(3):197-213. doi: 10.7570/jomes23052.
 22. Chen YY, Kao TW, Fang WH, Wang CC, Chang YW, Yang HF, et al. Body fat percentage in relation to lung function in individuals with normal weight obesity. *Sci Rep*. 2019 Jun 20;9(1):3066. doi: 10.1038/s41598-019-38804-3.
 23. Cheng C, Wu H, Wang M, Wang L, Zou H, Li S, Liu R. Estrogen ameliorates allergic airway inflammation by regulating activation of NLRP3 in mice. *Biosci Rep*. 2019 Jan 8;39(1):BSR20181117. doi: 10.1042/BSR20181117.
 24. Cheong CY, Yap P, Gwee X, Chua DQL, Wee SL, Yap KB, et al. Physical and functional measures predicting long-term mortality in community-dwelling older adults: a comparative evaluation in the Singapore Longitudinal Ageing Study. *Aging (Albany NY)*. 2021 Dec 11;13(23):25038-25054. doi: 10.18632/aging.203756.
 25. Chetta A, Calzetta L. Bronchial asthma: an update. *Minerva Med*. 2022 Feb;113(1):1-3. doi: 10.23736/S0026-4806.21.07958-1.
 26. Chung GE, Jeong SM, Cho EJ, Yoo JJ, Cho Y, Lee KN, et al. Association of fatty liver index with all-cause and disease-specific mortality: A nationwide cohort study. *Metabolism*. 2022 Aug;133:155222. doi: 10.1016/j.metabol.2022.155222.
 27. Čolak E, Pap D. The role of oxidative stress in the development of obesity and obesity-related metabolic disorders. *J Med Biochem*. 2021 Jan 26;40(1):1-9. doi: 10.5937/jomb0-24652.
 28. Deng K, Zhang X, Liu Y, Cheng GP, Zhang HP, Wang T, et al. Visceral obesity is associated with clinical and inflammatory features of asthma: A prospective cohort

- study. *Allergy Asthma Proc.* 2020 Sep 1;41(5):348-356. doi: 10.2500/aap.2020.41.200054.
29. Diaz LA, Arab JP, Idalsoaga F, Perelli J, Vega J, Dirchwolf M, et al. Updated recommendations for the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) by the Latin American working group. *Ann Hepatol.* 2025 Mar 13;101903. doi: 10.1016/j.aohep.2025.101903.
 30. DiStefano JK. NAFLD and NASH in postmenopausal women: implications for diagnosis and treatment. *Endocrinology.* 2020 Oct 1;161(10):bqaa134. doi: 10.1210/endocr/bqaa134.
 31. Dixon AE, Que LG. Obesity and asthma. *Semin Respir Crit Care Med.* 2022 Oct;43(5):662-674. doi: 10.1055/s-0042-1742384.
 32. Espírito Santo C, Caseiro C, Martins MJ, Monteiro R, Brandão I. Gut microbiota, in the halfway between nutrition and lung function. *Nutrients.* 2021 May 19;13(5):1716. doi: 10.3390/nu13051716.
 33. García-Escobar E, Valdés S, Soriguer F, Vendrell J, Urrutia-Etxebarria IM, Maldonado-Araque C, et al. Fatty liver index as a predictor for type 2 diabetes in subjects with normoglycemia in a nationwide cohort study. *Sci Rep.* 2021 Aug 12;11(1):16453. doi: 10.1038/s41598-021-95546-x.
 34. 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 Oct 17;396(10258):1204-1222. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
 35. Ghosh N, Choudhury P, Subramani E, Saha D, Sengupta S, Joshi M, et al. Metabolomic signatures of asthma-COPD overlap (ACO) are different from asthma and COPD. *Metabolomics.* 2019 Jun 4;15(6):87. doi: 10.1007/s11306-019-1552-z.]
 36. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2024. Updated May 2024. https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf

37. Gomez-Llorente MA, Romero R, Chueca N, Martinez-Cañavate A, Gomez-Llorente C. Obesity and asthma: a missing link. *Int J Mol Sci.* 2017 Jul 11;18(7):1490. doi: 10.3390/ijms18071490.
38. Grasemann H, Holguin F. Oxidative stress and obesity-related asthma. *Paediatr Respir Rev.* 2021 Mar;37:18-21. doi: 10.1016/j.prrv.2020.05.004.
39. Guo X, Yin X, Liu Z, Wang J. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) Pathogenesis and natural products for prevention and treatment. *Int J Mol Sci.* 2022 Dec 7;23(24):15489. doi: 10.3390/ijms232415489.
40. Holben DH, Marshall MB. Reprint of: Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Food insecurity in the United States. *J Acad Nutr Diet.* 2022 Oct;122(10S):S55-S66. doi: 10.1016/j.jand.2022.07.014.
41. Iwasa T, Matsuzaki T, Mayila Y, Yanagihara R, Yamamoto Y, Kawakita T, et al. Oxytocin treatment reduced food intake and body fat and ameliorated obesity in ovariectomized female rats. *Neuropeptides.* 2019 Jun;75:49-57. doi: 10.1016/j.npep.2019.03.002.
42. Jia Y, Li D, You Y, Yu J, Jiang W, Liu Y, et al. Multi-system diseases and death trajectory of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: findings from the UK Biobank. *BMC Med.* 2023 Oct 20;21(1):398. doi: 10.1186/s12916-023-03080-6.
43. Kahnert K, Jörres RA, Behr J, Welte T. The diagnosis and treatment of COPD and its comorbidities. *Dtsch Arztebl Int.* 2023 Jun 23;120(25):434-444. doi: 10.3238/arztebl.m2023.027.
44. Kaneva AM, Bojko ER. Fatty liver index (FLI): more than a marker of hepatic steatosis. *J Physiol Biochem.* 2024 Feb;80(1):11-26. doi: 10.1007/s13105-023-00991-z.
45. Kaplan A, Hardjojo A, Yu S, Price D. Asthma across age: insights from primary care. *Front Pediatr.* 2019 May 3;7:162. doi: 10.3389/fped.2019.00162.
46. Khukhlina OS, Antoniv AA, Mandryk OY, Hryniuk OY, Kovalenko SV, Drozd VY, Kotsiubiichuk ZI. Clinical and pathogenetic features of nonalcoholic steatohepatitis for comorbidity with bronchial asthma on the background of obesity. *Wiad Lek.* 2018;71(2 pt 1):376-379.

47. Kim JH, Park BY, Choi SH, Kwon HS, Song WJ, Yu J, et al. Comorbidities associated with adult asthma according to severity: analysis of data from the National Health Insurance Sharing Service. *J Thorac Dis.* 2025 Mar 31;17(3):1142-1158. doi: 10.21037/jtd-24-1531.
48. Liu Z, Suo C, Zhao R, Yuan H, Jin L, Zhang T, Chen X. Genetic predisposition, lifestyle risk, and obesity associate with the progression of nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis.* 2021 Nov;53(11):1435-1442. doi: 10.1016/j.dld.2021.07.009.
49. Lonardo A, Beghe B, Fabbri LM. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and metabolic fatty liver syndromes: a dangerous but neglected liaison. *Metab Target Organ Damage* 2022;2:6.
50. Machado MV, Cortez-Pinto H. NAFLD, MAFLD and obesity: brothers in arms? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2023 Feb;20(2):67-68. doi: 10.1038/s41575-022-00717-4.
51. Manikat R, Nguyen MH. Nonalcoholic fatty liver disease and non-liver comorbidities. *Clin Mol Hepatol.* 2023 Feb;29(Suppl):s86-s102. doi: 10.3350/cmh.2022.0442.
52. Mantovani A, Lonardo A, Vinco G, Zoppini G, Lippi G, Bonora E, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and decreased lung function in adults: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab.* 2019 Dec;45(6):536-544. doi: 10.1016/j.diabet.2019.04.008.
53. Marcus C, Danielsson P, Hagman E. Pediatric obesity-Long-term consequences and effect of weight loss. *J Intern Med.* 2022 Dec;292(6):870-891. doi: 10.1111/joim.13547.
54. Maștaleru A, Popescu G, Abdulan IM, Cumpăt CM, Costache AD, Grosu C, Leon MM. Association between serum lipids and asthma in adults-A systematic review. *Nutrients.* 2024 Jun 28;16(13):2070. doi: 10.3390/nu16132070.
55. Miethe S, Karsonova A, Karaulov A, Renz H. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Oct;146(4):685-693. doi: 10.1016/j.jaci.2020.08.011.
56. Mitrovic B, Gluvic ZM, Obradovic M, Radunovic M, Rizzo M, Banach M, Isenovic ER. Non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: where do we stand today? *Arch Med Sci.* 2022 Jun 3;19(4):884-894. doi: 10.5114/aoms/150639.

57. Murphy KR, Zeiger RS, Beuther DA, et al. Assessment of asthma morbidity by US patients, specialists, Asthma Control TestTM, and asthma impairment and risk questionnaire.TM Poster presented at: European Respiratory Society (ERS) International Congress; September 7-9, 2020; Virtual.
58. Muzurović E, Mikhailidis DP, Mantzoros C. Non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, metabolic syndrome and their association with vascular risk. *Metabolism*. 2021 Jun;119:154770. doi: 10.1016/j.metabol.2021.154770.
59. Nabi O, Boursier J, Lacombe K, Mathurin P, de Ledinghen V, Goldberg M, Zins M, Serfaty L. Comorbidities Are Associated with Fibrosis in NAFLD Subjects: A Nationwide Study (NASH-CO Study). *Dig Dis Sci*. 2022 Jun;67(6):2584-2593. doi: 10.1007/s10620-021-07032-z.
60. Narendra DK, Khurana S. Asthma and Hyperglycemia: Exploring the Interconnected Pathways. *Diagnostics (Basel)*. 2024 Aug 26;14(17):1869. doi: 10.3390/diagnostics14171869.
61. Nasr P, Ignatova S, Kechagias S, Ekstedt M. Natural history of nonalcoholic fatty liver disease: A prospective follow-up study with serial biopsies. *Hepatol Commun*. 2017 Dec 27;2(2):199-210. doi: 10.1002/hep4.1134.
62. Park JW. Asthma phenotype with metabolic dysfunction. *Yonsei Med J*. 2022 Jan;63(1):1-7. doi: 10.3349/ymj.2022.63.1.1.
63. Park SH, Park BJ, Jung DH, Kwon YJ. Association between household food insecurity and asthma in Korean adults. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Jun 14;16(12):2115. doi: 10.3390/ijerph16122115.
64. Parlati L, Régnier M, Guillou H, Postic C. New targets for NAFLD. *JHEP Rep*. 2021 Aug 8;3(6):100346. doi: 10.1016/j.jhepr.2021.100346.
65. Pasiieshvili L, Zhelezniakova N, Pasiieshvili T. Clinical and Pathogenetic Features of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Bronchial Asthma and Obesity. *Gastroenterology*, 2022;(4.58),47-52. doi:10.22141/2308-2097.4.58.2015.81545.
66. Pedersen MH, Bøgelund M, Dirksen C, Johansen P, Jørgensen NB, Madsbad S, et al. The prevalence of comorbidities in Danish patients with obesity - A Danish register-

- based study based on data from 2002 to 2018. *Clin Obes.* 2022 Oct;12(5):e12542. doi: 10.1111/cob.12542.
67. Peters MC, Schiebler ML, Cardet JC, Johansson MW, Sorkness R, DeBoer MD, et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program-3. The impact of insulin resistance on loss of lung function and response to treatment in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022 Nov 1;206(9):1096-1106. doi: 10.1164/rccm.202112-2745OC.
 68. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. NAFLD Nomenclature consensus group. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology.* 2023 Dec 1;78(6):1966-1986. doi: 10.1097/HEP.0000000000000520.
 69. Roh JH, Lee H, Yun-Jeong B, Park CS, Kim HJ, Yoon SY. A nationwide survey of the association between nonalcoholic fatty liver disease and the incidence of asthma in Korean adults. *PLoS One.* 2022 Jan 21;17(1):e0262715. doi: 10.1371/journal.pone.0262715.
 70. Saint-Criq V, Lugo-Villarino G, Thomas M. Dysbiosis, malnutrition and enhanced gut-lung axis contribute to age-related respiratory diseases. *Ageing Res Rev.* 2021 Mar;66:101235. doi: 10.1016/j.arr.2020.101235.
 71. Samarasinghe AE, Penkert RR, Hurwitz JL, Sealy RE, LeMessurier KS, Hammond C, et al. Questioning cause and effect: children with severe asthma exhibit high levels of inflammatory biomarkers including beta-hexosaminidase, but low levels of vitamin A and immunoglobulins. *Biomedicines.* 2020 Oct 6;8(10):393. doi: 10.3390/biomedicines8100393.
 72. Shah SA, Tibble H, Pillinger R, McLean S, Ryan D, Critchley H et al. Hormone replacement therapy and asthma onset in menopausal women: National cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2021 May;147(5):1662-1670. doi: 10.1016/j.jaci.2020.11.024.
 73. Sharma M, Joshi S, Banjade P, Ghamande SA, Surani S. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) 2023 guidelines reviewed. *Open Respir Med J.* 2024 Jan 10;18:e18743064279064. doi: 10.2174/0118743064279064231227070344.

74. Song X, Li B, Wang H, Zou X, Gao R, Zhang W, et al. Asthma alleviates obesity in males through regulating metabolism and energy expenditure. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2019 Feb 1;1865(2):350-359. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.10.001.
75. Sun T, Fan K, Han Z, Qiao H. Dose-response relationship between the fatty liver index and asthma risk: NHANES 2001~2018. *Endocr J*. 2025 Feb 3;72(2):229-237. doi: 10.1507/endocrj.EJ24-0248.
76. Sviklāne L, Olmane E, Dzērve Z, Kupčs K, Pīrāgs V, Sokolovska J. Fatty liver index and hepatic steatosis index for prediction of non-alcoholic fatty liver disease in type 1 diabetes. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jan;33(1):270-276. doi: 10.1111/jgh.13814.
77. Tashiro H, Shore SA. Obesity and severe asthma. *Allergol Int*. 2019 Apr;68(2):135-142. doi: 10.1016/j.alit.2018.10.004.
78. Tramunt B, Smati S, Grandgeorge N, Lenfant F, Arnal JF, Montagner A, et al. Sex differences in metabolic regulation and diabetes susceptibility. *Diabetologia*. 2020 Mar;63(3):453-461. doi: 10.1007/s00125-019-05040-3.
79. Trivedi R, Barve K. Gut microbiome a promising target for management of respiratory diseases. *Biochem J*. 2020 Jul 31;477(14):2679-2696. doi: 10.1042/BCJ20200426.
80. Tyrovolas S, Panagiotakos DB, Georgousopoulou EN, Chrysoshoou C, Skoumas J, Pan W, et al. The anti-inflammatory potential of diet and nonalcoholic fatty liver disease: the ATTICA study. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019 Jun 23;12:1756284819858039. doi: 10.1177/1756284819858039.
81. Viglino D, Jullian-Desayes I, Minoves M, Aron-Wisnewskey J, Leroy V, Zarski JP, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2017 Jun 8;49(6):1601923. doi: 10.1183/13993003.01923-2016.
82. Wagih Shaltout S, Abd El-Maksoud M, Abdel Rahman A, Yousef AM, El Sherbiny W. Clinical spectrum of nonalcoholic fatty liver disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Turk Thorac J*. 2022 Nov;23(6):420-425. doi: 10.5152/TurkThoracJ.2022.22002.
83. Wang J, Li H, Wang X, Shi R, Hu J, Zeng X, et al. Association between triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio and nonalcoholic fatty liver disease and liver fibrosis in American adults: an observational study from the National Health and

- Nutrition Examination Survey 2017-2020. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Jul 16;15:1362396. doi: 10.3389/fendo.2024.1362396.
84. Whittle E, Leonard MO, Gant TW, Tonge DP. Multi-method molecular characterisation of human dust-mite-associated allergic asthma. *Sci Rep*. 2019 Jun 20;9(1):8912. doi: 10.1038/s41598-019-45257-1.
 85. Wright A, Vioix H, de Silva S, Langham S, Cook J, Capstick T, et al. Cost-consequence analysis of COPD treatment according to NICE and GOLD recommendations compared with current clinical practice in the UK. *BMJ Open*. 2022 Jun 3;12(6):e059158. doi: 10.1136/bmjopen-2021-059158.
 86. Wu T, Jahangir MR, Mensink-Bout SM, Klein S, Duijts L, Oei EHG. Visceral adiposity and respiratory outcomes in children and adults: a systematic review. *Int J Obes (Lond)*. 2022 Jun;46(6):1083-1100. doi: 10.1038/s41366-022-01091-6.
 87. Wu TD. Diabetes, insulin resistance, and asthma: a review of potential links. *Curr Opin Pulm Med*. 2021 Jan;27(1):29-36. doi: 10.1097/MCP.0000000000000738.
 88. Younossi Z, Aggarwal P, Shrestha I, Fernandes J, Johansen P, Augusto M, Nair S. The burden of non-alcoholic steatohepatitis: A systematic review of health-related quality of life and patient-reported outcomes, *JHEP Reports*, 2022.4(9):100525. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2022.100525>.
 89. Yu Y, Yu Y, Wang Y, Chen Y, Wang N, Wang B, Lu Y. Nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: an observational and Mendelian randomization study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 May 8;14:1156381. doi: 10.3389/fendo.2023.1156381.
 90. Zachou K, Azariadis K, Lytvyak E, Snijders RJALM, Takahashi A, Gatselis NK, et al. Treatment responses and outcomes in patients with autoimmune hepatitis and concomitant features of non-alcoholic fatty liver disease. *JHEP Rep*. 2023 Apr 22;5(8):100778. doi: 10.1016/j.jhepr.2023.100778.
 91. Zeng Z, Wang L, Ma W, Zheng R, Zhang H, Zeng X, et al. Inhibiting the Notch signaling pathway suppresses Th17-associated airway hyperresponsiveness in obese asthmatic mice. *Lab Invest*. 2019 Dec;99(12):1784-1794. doi: 10.1038/s41374-019-0294-x.

- 92.Zhang JZ, Cai JJ, Yu Y, She ZG, Li H. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Update on the Diagnosis. *Gene Expr.* 2019 Nov 4;19(3):187-198. doi: 10.3727/105221619X15553433838609.
- 93.Zheng D, Liu X, Zeng W, Zhou W, Zhou C. Association of hepatic steatosis and liver fibrosis with chronic obstructive pulmonary disease among adults. *Sci Rep.* 2024 May 11;14(1):10822. doi: 10.1038/s41598-024-61696-x.
- 94.Zhou F, Zhou J, Wang W, Zhang XJ, Ji YX, Zhang P, et al. Unexpected rapid increase in the burden of NAFLD in China from 2008 to 2018: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2019 Oct;70(4):1119-1133. doi: 10.1002/hep.30702.