

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

*Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису*

БІЛЬКО ВАЛЕРІЯ ВОЛОДИМИРІВНА

УДК: 616.24-007.271:616-097:577.27

ДИСЕРТАЦІЯ

**РОЛЬ ІНТЕРЛЕЙКІНУ – 33 ТА ЙОГО РЕЦЕПТОРА ST2 В РЕГУЛЯЦІЇ
ІМУННОГО ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ
ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ**

222 Медицина

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня *доктора філософії*

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

_____В.В. Білько

(підпис)

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор Кайдашев Ігор Петрович

Полтава – 2026

АНОТАЦІЯ

Білько В.В. Роль інтерлейкіну-33 та його рецептора ST2 в регуляції імунного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина – Полтавський державний медичний університет, МОЗ України, Полтава, 2026.

Актуальність. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) — це поширене та соціально значуще захворювання дихальної системи, яке характеризується стійким, переважно незворотним обмеженням повітряного потоку, що найчастіше є наслідком хронічного бронхіту та/або емфіземи. Провідним патогенетичним механізмом розвитку ХОЗЛ вважається дисфункція імунної відповіді, яка зумовлює підтримання хронічного запалення у дихальних шляхах і легеневій паренхімі. Попри значний прогрес у вивченні етіології та патогенезу захворювання, питання комплексної діагностики ХОЗЛ залишається недостатньо розробленим. Зокрема, у клінічній практиці не завжди враховуються ключові маркери запалення – як системного, так і локального. Це частково пояснюється обмеженою кількістю достовірних біомаркерів, здатних відображати гетерогенність клінічних і молекулярних проявів ХОЗЛ. За даними сучасних досліджень, провідну роль у прогресуванні захворювання відіграє дисрегуляція імунної відповіді, що зумовлює персистування запалення у дихальних шляхах навіть після елімінації первинного ушкоджувального чинника, зокрема тютюнового диму. Встановлено, що одним із пускових елементів патологічного процесу є епітеліальні клітини, які, реагуючи на подразнення, активуються та продукують цитокіни і хемокіни, що сприяють рекрутуванню нейтрофілів і макрофагів. Останніми роками особливу увагу наукової спільноти привертають так звані «аларміни» — епітеліальні цитокіни, які відіграють ключову роль у ініціації та підтриманні запальної відповіді.

Оцінка рівня цитокінів як маркерів запалення в різноманітних біологічних матеріалах (сироватка крові, мокроти) пацієнтів дає можливість отримати

інформацію про інтенсивність запального процесу, прогноз та ефективність лікування, яке проводилось. Одним з таких маркерів запалення може бути інтерлейкін-33 (ІЛ-33), який здійснює свою функцію через гетеродимерний рецептор, який складається з однієї молекули ST2 та одного додаткового білка IL-1R (IL-1RAcP). Розуміння ролі даного цитокіна у запальних фенотипах хронічної обструктивної хвороби легень може допомогти у створенні нових діагностичних і терапевтичних підходів.

Дизайн дослідження. У обсерваційне Real life study дослідження було включено 23 особи контрольної групи та 46 пацієнтів: 23 з верифікованим діагнозом ХОЗЛ II ст., група Е, 23 – ХОЗЛ III ст., група Е. Усім суб'єктам проводили загальноклінічні методи обстеження (збір скарг, анамнезу, фізикальний огляд) та антропометричні дослідження (маса тіла, зріст). Лабораторні методи дослідження: клінічний аналіз крові, де визначались показники лейкоцитів та еозинофілів для хворих з діагнозом ХОЗЛ ручним та автоматизованим підрахунками. Інструментальні методи дослідження: спірометрія на апараті Vitalograph (IRELAND), Spirodoc® (ITALY), де кінцевому аналізу підлягають ОФВ1 (FEV1) – об'єм форсованого видиху за першу секунду, ЖЕЛ (VC) – життєва ємкість легень, ОФВ1/ ФЖЕЛ (FEV1/FVC) – модифікований індекс Тифно, МОШ 25%-75% (MEF 25-75) – максимальна об'ємна швидкість при видиху на рівні 25%- 75% форсованої життєвої ємності легень. Функціональні методи дослідження: тест з 6-ти хвилинною ходьбою (6 minute walking distance – 6 MWD) для визначення толерантності до фізичного навантаження. Оцінка якості життя була проведена по неспецифічному опитувальнику Medical Outcomes Study 36 - Item Short-Form Health Status (SF-36), респіраторному опитувальнику шпиталю Святого Георгія (Saint George's Respiratory Questionnaire - SGRQ), оцінка перебігу хвороби - CAT-тест, тяжкість задишки була оцінена за допомогою mMRC шкали, обчислення індексу BODE, включаючи розрахунок прогнозованої 4-х річної виживаності пацієнтів. Рівень ІЛ-33 та його рецептора ST2 в конденсаті видихуваного повітря та мокротинні,

сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу. Застосовані методи математико-статистичного аналізу: для представлення даних – методи описової статистики; для порівняння груп та оцінки даних в динаміці – параметричні та непараметричні методи порівняння груп; для виявлення взаємозв'язків – кореляційний аналіз; для оцінки впливу факторів – дисперсійний аналіз; для класифікації кластерів – кластерний аналіз методом змінних; для оцінки прогностичних моделей перебігу захворювання – регресійний аналіз.

Результати дослідження. Вивчено, що середній вік пацієнтів контрольної групи становив $45,35 \pm 0,81$ років, переважали пацієнти чоловічої статі ($n=14$) – 60,9%, в той час як частка жінок – 39,1% ($n=9$). У осіб з підтвердженим діагнозом ХОЗЛ II стадії, група E, середній вік хворих становив $55,96 \pm 1,775$ років, більшість хворих – жінки ($n=14$), що складає 60,9% від загальної кількості, чоловіки ($n=9$) – 39,1%. Стаж захворювання та індекс пачко-років (ІПР) у пацієнтів з ХОЗЛ II стадії склали $8,739 \pm 5,437$ та $8,913 \pm 1,527$ відповідно ($p < 0,05$). Середній вік пацієнтів з верифікованим діагнозом ХОЗЛ III стадії, група E $58,35 \pm 8,77$, 52,2% ($n=12$) склали жінки, чоловіки – 47,8% ($n=11$).

Аналізуючи оцінювання показників зовнішнього дихання, можемо подавати такі вірогідні результати ($p < 0,0001$): FEV1 у відсотковому співвідношенні в контрольній групі становив $(94,96 \pm 1,76)$ %, у групі пацієнтів ХОЗЛ II стадії - $68,8 \pm 2,84$ %; ХОЗЛ III стадії – $39,187 \pm 6,006$ %, що відповідає критеріям оцінки важкості перебігу хронічного обструктивного захворювання легень згідно GOLD, отже, пацієнти з ХОЗЛ в обох групах мали достовірно знижені показники порушення функції зовнішнього дихання у порівнянні зі здоровими особами.

За шкалою mMRC у пацієнтів першої групи показник задишки склав $2,609 \pm 0,1749$ балів, у хворих другої групи – $3,043 \pm 0,706$ відповідно. Визначення симптомів ХОЗЛ за даними САТ-тесту вказує на суттєву вираженість симптомів в обох групах: особи з діагностованим ХОЗЛ II ст. – $26,96 \pm 0,72$ бали, ХОЗЛ III

ст. $26,130 \pm 0,594$ бали відповідно. Тест з 6-хвилинною ходьбою для оцінки толерантності до фізичних навантажень, вказує, що пацієнти з ХОЗЛ в обох групах продемонстрували значно меншу пройдену відстань порівняно зі здоровими особами ($370 \pm 14,68$ м проти $563 \pm 8,165$ м і $300 \pm 10,10$ м проти $563 \pm 8,165$ м). Спостерігаємо високі значення індексу BODE в обох групах, але у пацієнтів ХОЗЛ III стадії вони вищі в 2,3 рази.

Під час оцінювання якості життя за респіраторним опитувальником лікарні Святого Георгія виявилось, що пацієнти з ХОЗЛ II стадії мали достовірно гірші показники порівняно з пацієнтами з ХОЗЛ III стадії. Отримані результати оцінки якості життя згідно з опитувальниками SF-36 показують, що психоемоційний стан та фізична активність тісно пов'язані із загальним рівнем життя у пацієнтів з ХОЗЛ.

Показано, що концентрація аларміну ІЛ-33 у сироватці крові пацієнтів з ХОЗЛ обох груп є вищою в 3,5 рази від значень контрольної групи, у той час як концентрація цієї молекули між групами хворих на ХОЗЛ демонструє в 1,2 рази вищі показники в групі ХОЗЛ III стадії ($p=0,109$). Результат дослідження конденсату видихуваного повітря обстежуваних показує, що суттєвої різниці між показниками в групах ХОЗЛ II та III стадій не виявлено ($5,156 \pm 0,166$; $5,478 \pm 0,195$), але у 2,3 рази вищі, якщо порівнювати з контрольною групою. У групах обстежуваних з ХОЗЛ II та III стадій у всіх досліджуваних субстратах спостерігається збільшення концентрації розчинного рецептора ІЛ-33 – ST2 у порівнянні з контрольною групою.

Порівняння груп за показником ІЛ-33 показує достовірні міжгрупові відмінності у сироватці, конденсаті між групами ХОЗЛ II, ХОЗЛ III та контрольною групою ($p<0,0001$), у мокротинні – між групами ХОЗЛ II і ХОЗЛ III ($p=0,0003$). За показником ST2 виявлено достовірні міжгрупові відмінності у сироватці, конденсаті між групами ХОЗЛ II, ХОЗЛ III та контрольною групою ($p<0,0001$), у мокротинні – між групами ХОЗЛ II і ХОЗЛ III ($p=0,019$).

ROC-аналіз встановив, що показник ІЛ-33 у сироватці та мокротинні має найвищу діагностичну інформативність у порівнянні пацієнтів із ХОЗЛ II та

ХОЗЛ ІІІ ($AUC=1,0$; $p<0,0001$), меншу інформативність виявили за цим показником у конденсаті видихуваного повітря ($AUC=0,089$; $p=0,044$). Причому за показником ІІ-33 у мокротинні ROC-крива показує високу чутливість цього діагностичного критерію (СІ 85,18-100,0%), що свідчить про здатність тесту правильно визначати більшу частку хворих (позитивні результати). Показник ST2 у сироватці має найвищу діагностичну інформативність у порівнянні пацієнтів із ХОЗЛ ІІ та ХОЗЛ ІІІ ($AUC=1,0$; $p<0,0001$), Показник ST2 у конденсаті видихуваного повітря має нижчу діагностичну інформативність ($AUC=0,941$; $p<0,0001$), проте є чутливим (СІ 85,18-100,0%). Показник ST2 у мокротинні має дещо нижчу інформативність ($AUC=0,845$; $p=0,017$) і також є чутливим (СІ 54,01-100,0%). Граничні значення ІІ-33 в сироватці крові та конденсаті видихуваного повітря згідно з ROC-аналізом були такими: ІІ-33 в сироватці крові – мінімум 16,34 пг/мл, максимум 22,28 пг/мл, Q1-Q3 18,96 – 20,05 пг/мл; ІІ-33 у конденсаті видихуваного повітря – мінімум 24,79 пг/мл, максимум 28,99 пг/мл, Q1-Q3 26,16 – 26,92 пг/мл.

Крім того, метод головних компонент, застосований для аналізу даних контрольної групи та пацієнтів із ХОЗЛ ІІ і ІІІ стадій (група Е), дозволив виокремити 22 головні компоненти. Встановлено, що 79,4% загальної дисперсії у трьох групах пояснюється трьома компонентами. Було встановлено, що 86,4% загальної дисперсії у трьох групах пояснюється трьома компонентами. Перша головна компонента найбільшою мірою асоційована з показниками Symptom score, Activity score, Total score, SF-36, прогнозованою 4-х річною виживаністю, CAT, mMRC, ІІ-33 в конденсаті видихуваного повітря.

Для детальнішого аналізу проведено кластерний аналіз отриманих результатів пацієнтів із ХОЗЛ ІІ та ІІІ стадій (група Е) і контрольної групи. Результати продемонстрували, що за сукупністю показників групи ХОЗЛ утворюють два кластери, чітко диференційовані за ступенем. Пацієнти контрольної групи при цьому склали окремий кластер. Кластер 1 за досліджуваними показниками склали лише пацієнти із ХОЗЛ ІІ. Кластер 2 склали переважно пацієнти з ХОЗЛ ІІІ стадії та 4 пацієнти з ХОЗЛ ІІ ст. Оскільки

пацієнти II стадії мали подібні отримані результати до ХОЗЛ III стадії, це дало нам додаткову можливість більш точно формулювати діагноз ХОЗЛ, а біомаркери дали можливість виділити правильність оцінки стану пацієнта. Кластер 3 склали лише пацієнти з ХОЗЛ III, причому розділені на 2 підкластери. Ці підкластери характеризувалися значними відмінностями за вказаними показниками ($p < 0,0001$).

За допомогою регресійного моделювання було отримано рівняння за результатами якого було створено калькулятор кластеру ХОЗЛ:

$$Y = 0.01 * x_1 + 0.005 * x_2 + 0.122 * x_3 - 0.02 * x_4 - 0.16 * x_5 + 0.14 * x_6 - 0.24 * x_7 + 0.039 * x_8 - 0.101 * x_9 + 0.199 * x_{10} + 0.054 * x_{11} + 0.08 * x_{12}$$

Наукова новизна отриманих результатів. Отримано нові наукові дані щодо діагностичної цінності ІЛ-3 та його рецептора ST2 у пацієнтів із ХОЗЛ II, III стадій (група E) шляхом порівняльного аналізу з іншими цитокінами, залученими у взаємодію бронхоальвеолярного епітелію з імунною системою. Встановлено наявність прямих кореляційних взаємозв'язків між рівнями ІЛ-33/ST2 та клінічними показниками тяжкості захворювання (CAT, mMRC, SGRQ, SF-36, BODE-індекс), що дозволяє розглядати ІЛ-33 як потенційний біомаркер для удосконалення стратифікації пацієнтів за ступенем тяжкості та прогнозування перебігу ХОЗЛ. Обґрунтовано доцільність включення ІЛ-33 до системи додаткових критеріїв оцінки стану хворих на ХОЗЛ. Доведено, що саме клінічна тяжкість перебігу захворювання, а не лише ступінь порушення функції зовнішнього дихання, є визначальним чинником комплексної оцінки стану пацієнтів із ХОЗЛ. Вперше на основі регресійного моделювання було розроблено калькулятор кластеру ХОЗЛ. Також вперше проведена стандартизація концентрації даних цитокінів у сироватці крові та конденсаті видихуваного повітря.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані результати розширюють можливості оцінки тяжкості перебігу ХОЗЛ шляхом включення до діагностичного алгоритму рівня ІІ-33 та його рецептору ST2 як додаткового біомаркера. Виявлені високі та вельми високі кореляції між рівнем ІІ-33 та клінічними індикаторами (CAT, mMRC, SGRQ, SF-36, BODE-індекс) можуть бути використані для індивідуалізації прогнозу та стратифікації пацієнтів. Це сприяє більш точному визначенню ризику прогресування захворювання, покращенню контролю за станом хворих та обґрунтованому вибору лікувальної тактики і мають теоретичне й практичне значення в наступних галузях медицини: терапії, пульмонології, сімейній медицині. Окрему увагу варто зосередити на показниках MMEF 25-75%, адже одержані величини (ХОЗЛ II стадії, група E - 1,170; CI, ХОЗЛ III стадії, група E - $0,717 \pm 0,486$ $p < 0,0001$) свідчать про залучення в патологічний процес дрібних дихальних шляхів, що важливо враховувати як недооцінений критерій під час оцінювання тяжкості ХОЗЛ. Для цього пацієнтам із ХОЗЛ рекомендується використовувати «Калькулятор кластеру», за підрахунками якого можна визначити, до якого саме типу (кластер 1 — ХОЗЛ II стадії або кластер 2 — ХОЗЛ III стадії, група E) належить пацієнт.

Обмеження дослідження. Важливо зазначити, що збір мокротиння був можливий лише у 20 пацієнтів з діагнозом ХОЗЛ (14 учасників із ХОЗЛ II стадії та 6 учасників із ХОЗЛ III стадії, група E). Досліджувана вибірка була нечисленною, водночас у контрольній групі більшість осіб становили некурці. Усунення цих обмежень у майбутніх дослідженнях підвищить надійність і узагальнюваність результатів.

Висновки. За результатами нашого дослідження констатовано, що внаслідок невідповідного до GOLD медикаментозного лікування виявлено достовірне зниження показників зовнішнього дихання та якості життя, а також вищий рівень вираженості симптомів. Окрему увагу варто зосередити на показниках MMEF 25-75%, адже отримані результати досліджень свідчать про

залучення в патологічний процес дрібних дихальних шляхів, що важливо враховувати як недооцінений діагностичний критерій оцінки тяжкості ХОЗЛ.

Можемо стверджувати, що серед досліджених інтерлейкінів тільки алармін ІЛ-33 є ключовим у процесі формування епітеліального бар'єру, процесі ремоделювання сполучної тканини при ХОЗЛ, найвищі показники ІЛ-33 серед інших досліджуваних молекул доводять необхідність залучення його в діагностичний та лікувальний процес та підтверджують, що тип 1 запалення є одним із найважливіших механізмів розвитку імунної відповіді при ХОЗЛ.

Результати нашого дослідження демонструють, що ІЛ-33 тісно корелює з показником тяжкості, демонструє високу специфічність з достатньою чутливістю і може бути діагностичним критерієм для комплексної оцінки тяжкості ХОЗЛ.

Отримані граничні результати спонукали стандартизувати концентрацію цієї молекули, яка має діагностичне значення для оцінки тяжкості у пацієнтів з ХОЗЛ: ІЛ-33 у сироватці крові – мінімум 16,34 пг/мл, максимум 22,28 пг/мл, Q1-Q3 18,96 – 20,05 пг/мл; ІЛ-33 у конденсаті видихуваного повітря – мінімум 24,79 пг/мл, максимум 28,99 пг/мл, Q1-Q3 26,16 – 26,92 пг/мл.

Аналіз показників пацієнтів із ХОЗЛ засвідчив необхідність комплексного підходу до оцінювання якості життя, тяжкості перебігу захворювання, вираженості задишки та іншої симптоматики. Особливої уваги потребує питання спільного аналізу зазначених компонентів для подальшого класифікування пацієнтів. Це дослідження продемонструвало тісні зв'язки між фізичними аспектами життя та їхній вплив на психоемоційну складову хворих на ХОЗЛ.

Ключові слова. Хронічне обструктивне захворювання легень, якість життя, тяжкість перебігу, виживаність, ІЛ-33, ST2, запалення, цитокіни, фіброз, біомаркер.

ABSTRACT

Bilko V.V. The role of interleukin-33 and its ST2 receptor in the regulation of immune inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thesis for the degree of Doctor of Philosophy in the discipline 222 – Medicine – Poltava State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Poltava, 2026.

Background. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common and socially significant respiratory condition characterised by persistent, predominantly irreversible airflow limitation, which is most often the result of chronic bronchitis and/or emphysema. The leading pathogenetic mechanism in the development of COPD is considered to be immune response dysfunction, which leads to the maintenance of chronic inflammation in the airways and pulmonary parenchyma. Despite significant progress in the study of the aetiology and pathogenesis of the disease, the issue of comprehensive diagnosis of COPD remains underdeveloped. In particular, key markers of inflammation—both systemic and local—are not always taken into account in clinical practice. This is partly explained by the limited number of reliable biomarkers capable of reflecting the heterogeneity of the clinical and molecular manifestations of COPD. According to recent studies, dysregulation of the immune response plays a leading role in disease progression, leading to persistent inflammation in the airways even after the elimination of the primary damaging factor, in particular tobacco smoke. It has been established that one of the triggering elements of the pathological process is epithelial cells, which, in response to irritation, become activated and produce cytokines and chemokines that promote the recruitment of neutrophils and macrophages. In recent years, the scientific community has focused particular attention on so-called ‘alarmins’—epithelial cytokines that play a key role in initiating and sustaining the inflammatory response. Assessing cytokine levels as markers of inflammation in various biological samples (blood serum, sputum) from patients provides information on the intensity of the inflammatory process, the prognosis, and the effectiveness of the treatment administered. One such marker of inflammation is interleukin-33 (IL-33), which functions via a heterodimeric receptor consisting of a

single ST2 molecule and a single IL-1R accessory protein (IL-1RAcP). Understanding the role of this cytokine in the inflammatory phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease may help in the development of new diagnostic and therapeutic approaches.

Study design. The observational real-life study included 23 individuals in the control group and 46 patients: 23 with a confirmed diagnosis of stage II COPD (group E) and 23 with stage III COPD (group E). All subjects underwent: general clinical examinations: collection of complaints, medical history, physical examination; anthropometric measurements: body weight, height. Laboratory tests: complete blood count, in which white blood cell and eosinophil counts were determined for patients diagnosed with COPD using manual and automated counting methods. Instrumental examination methods: spirometry using the Vitalograph (IRELAND) and Spirodoc® (ITALY) devices, where the final analysis included FEV1 (forced expiratory volume in the first second), VC (vital capacity), FEV1/ FVC – modified Tiffeneau index, MEF 25–75 – maximum expiratory flow rate at 25–75% of forced vital capacity. Functional assessment methods: 6-minute walk test (6-minute walking distance – 6 MWD) to determine exercise tolerance. Quality of life was assessed using the non-specific Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Status (SF-36) questionnaire, the Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), and an assessment of disease progression - FEV1 test; the severity of dyspnoea was assessed using the mMRC scale; calculation of the BODE index, including the calculation of the predicted 4-year survival rate of patients. IL-33 and its ST2 receptor levels in exhaled air condensate, sputum and blood serum were determined using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The following methods of mathematical and statistical analysis were applied: for data presentation – descriptive statistics; for comparing groups and assessing data over time – parametric and non-parametric methods of group comparison; for identifying relationships – correlation analysis; for assessing the influence of factors – analysis of variance; for cluster classification – variable-based

cluster analysis; for evaluating prognostic models of disease progression – regression analysis.

Results. An analysis of the general characteristics of patients in the control group revealed that the mean age of patients was 45.35 ± 0.81 years; male patients predominated ($n = 14$) – 60.9%, whilst the proportion of women was 39.1% ($n = 9$). In individuals with a confirmed diagnosis of stage II COPD, group E, the mean age of patients was found to be 55.96 ± 1.775 years; the majority of patients were women ($n = 14$), accounting for 60.9% of the total, whilst men ($n = 9$) accounted for 39.1%. The duration of the disease and the pack-year index (PYI) in patients with stage II COPD were 8.739 ± 5.437 and 8.913 ± 1.527 , respectively ($p < 0.05$). When analysing the indicators of the group of patients with a verified diagnosis of stage III COPD, group E, it was found that the mean age of the subjects was 58.35 ± 8.77 ; 52.2% ($n=12$) were women, and 47.8% ($n=11$) were men.

Analysing the assessment of respiratory function parameters, we can present the following statistically significant results ($p < 0.0001$): FEV1 as a percentage in the control group was (94.96 ± 1.76) %, in the group of patients with stage II COPD – 68.8 ± 2.84 %; and in the group of patients with stage III COPD – 39.187 ± 6.006 %, which corresponds to the criteria for assessing the severity of chronic obstructive pulmonary disease according to GOLD; consequently, patients with COPD in both groups had significantly reduced indicators of impaired respiratory function compared with healthy individuals.

On the mMRC scale, the dyspnoea score was 2.609 ± 0.1749 points in patients in the first group and 3.043 ± 0.706 points in patients in the second group, respectively. The assessment of COPD symptoms based on the CAT test indicates a significant severity of symptoms in both groups: individuals diagnosed with stage II COPD – 26.96 ± 0.72 points, and stage III COPD – 26.130 ± 0.594 points, respectively. The 6-minute walk test to assess exercise tolerance indicates that patients with COPD in both groups covered a significantly shorter distance compared with healthy individuals (370 ± 14.68 m versus 563 ± 8.165 m and 300 ± 10.10 m versus 563 ± 8.165 m). High BODE

index values were observed in both groups, but in patients with stage III COPD they were 2.3 times higher.

When assessing quality of life using the St George's Hospital Respiratory Questionnaire, it was found that patients with stage II COPD had significantly worse scores compared with patients with stage III COPD. The results of the quality of life assessment using the SF-36 questionnaires show that psychological and emotional state and physical activity are closely linked to the overall quality of life in patients with COPD.

It was shown that the concentration of the alarmin IL-33 in the blood serum of patients with COPD in both groups is 3.5 times higher than the values in the control group, whilst the concentration of this molecule among COPD patient groups is 1.2 times higher in the stage III COPD group ($p=0.109$). The results of the analysis of exhaled air condensate from the study participants show that no significant difference was found between the values in the stage II and stage III COPD groups (5.156 ± 0.166 ; 5.478 ± 0.195), but they were 2.3 times higher when compared with the control group. The results for the soluble IL-33 receptor – ST2 showed that in the groups of subjects with stage II and III COPD, an increase in the concentration of the molecule was observed in all studied substrates compared with the control group.

A comparison of the groups based on IL-33 levels reveals statistically significant differences in serum and sputum between the COPD Group II, COPD Group III and control groups ($p<0.0001$), and in sputum – between the COPD II and COPD III groups ($p=0.0003$). For the ST2 marker, significant intergroup differences were found in serum and condensate between the COPD II, COPD III and control groups ($p<0.0001$), and in sputum – between the COPD II and COPD III groups ($p=0.019$).

The results of the ROC analysis showed that the IL-33 level in serum and sputum had the highest diagnostic predictive value when comparing patients with COPD II and COPD III ($AUC = 1.0$; $p<0.0001$), whilst lower predictive value was observed for this marker in exhaled air condensate ($AUC=0.089$; $p=0.044$). Moreover, for the IL-33 indicator in sputum, the ROC curve demonstrates high sensitivity of this diagnostic criterion (CI 85.18–100.0%), indicating the ability to identify a larger proportion of

individuals with the disease whom the test correctly classifies as positive. The ST2 level in serum has the highest diagnostic value when comparing patients with COPD Stage II and COPD Stage III (AUC=1.0; $p<0.0001$). The ST2 level in exhaled air condensate has a lower diagnostic value (AUC=0.941; $p<0.0001$), but is sensitive (CI 85.18–100.0%). The ST2 level in sputum has slightly lower predictive value (AUC=0.845; $p=0.017$) and is also sensitive (CI 54.01–100.0%). The cut-off values for IL-33 in serum and exhaled air condensate according to the ROC analysis were as follows: IL-33 in serum – minimum 16.34 pg/ml, maximum 22.28 pg/ml, Q1–Q3 18.96–20.05 pg/ml; IL-33 in exhaled breath condensate – minimum 24.79 pg/ml, maximum 28.99 pg/ml, Q1–Q3 26.16–26.92 pg/ml.

A statistical analysis of data from patients with stage II and III COPD, group E and the control group was also performed using the principal component method, resulting in the identification of 22 principal components, among which it was found that 79.4% of the total variance across the three groups is explained by three components. It was established that 86.4% of the total variance across the three groups is explained by three components. The first principal component is most strongly associated with the Symptom score, Activity score, Total score, SF-36, predicted 4-year survival, SBP, mMRC, and IL-33 in exhaled air condensate.

For a more detailed analysis, a cluster analysis was performed on the results obtained from the stage II and III COPD groups, group E, and the control group of patients, which demonstrated that, based on the set of indicators, the COPD groups form two clusters, clearly differentiated by severity. Patients in the control group, meanwhile, formed a separate cluster 1. Cluster 1, based on the indicators studied, consisted solely of patients with stage II COPD. Cluster 2 consisted mainly of patients with stage III COPD and 4 patients with stage II COPD. Since stage II patients had results similar to those with stage III COPD, this gave us an additional opportunity to formulate the COPD diagnosis more accurately, whilst the biomarkers enabled us to verify the correctness of the patient's condition assessment. Cluster 3 consisted solely of patients with stage III COPD, divided into two subclusters. These subclusters were characterised by significant differences in the specified indicators ($p<0.0001$).

Using regression modelling, an equation was derived, based on which a COPD cluster calculator was created:

$$Y=0.01*x_1+0.005*x_2+0.122*x_3-0.02*x_4-0.16*x_5+0.14*x_6-0.24*x_7+0.039*x_8 - \\ 0.101 *x_9 + 0.199 *x_{10} + 0.054 *x_{11} +0.08*x_{12}$$

Scientific novelty of the findings. New scientific data have been obtained regarding the diagnostic value of IL-3 and its ST2 receptor in patients with stage II and III COPD, group E, through a comparative analysis with other cytokines involved in the interaction between the bronchoalveolar epithelium and the immune system. Direct correlations have been established between IL-33/ST2 levels and clinical indicators of disease severity (CAT, mMRC, SGRQ, SF-36, BODE index), which allows IL-33 to be considered as a potential biomarker for improving patient stratification by severity and predicting the course of COPD. The feasibility of including IL-33 in the system of additional criteria for assessing the condition of COPD patients has been substantiated. It has been demonstrated that it is the clinical severity of the disease, and not merely the degree of impaired respiratory function, that is the determining factor in the comprehensive assessment of patients with COPD. For the first time, a COPD cluster calculator has been developed based on regression modelling. Furthermore, for the first time, standardisation of cytokine concentrations in blood serum and exhaled air condensate was carried out.

Clinical significance of the findings. The findings expand the possibilities for assessing the severity of COPD by incorporating IL-33 levels and its ST2 receptor into the diagnostic algorithm as an additional biomarker. The high and very high correlations identified between IL-33 levels and clinical indicators (CAT, mMRC, SGRQ, SF-36, BODE index) can be used to individualise prognosis and stratify patients. This facilitates a more accurate assessment of the risk of disease progression, improved monitoring of patients' condition, and an evidence-based selection of treatment strategies, and has theoretical and practical significance in the following fields of medicine: therapy, pulmonology, and family medicine. Particular attention

should be paid to MMEF values of 25–75%, as the obtained figures (stage II COPD, group E – 1.170; CI, stage III COPD, group E – 0.717 ± 0.486 , $p < 0.0001$) indicate the involvement of the small airways in the pathological process, which is important to consider as an under-recognised diagnostic criterion for assessing the severity of COPD. It is recommended to use the ‘Cluster Calculator’ to assess severity in patients with COPD; based on its calculations, it is possible to determine which cluster (Cluster 1 – Stage II COPD, Cluster 2 – Stage III COPD, Group E) a patient belongs to.

Limitations of the study. It is important to note that sputum collection was only possible in 20 patients diagnosed with COPD (14 participants with stage II COPD and 6 participants with stage III COPD, group E). The study group consisted of a small number of patients. In the control group, the majority of patients were non-smokers. Addressing these limitations in future studies will enhance the reliability and generalisability of the results.

Conclusions. Based on the results of our study, we can conclude that due to inappropriate medication treatment according to GOLD guidelines, a significant reduction in respiratory function and quality of life, as well as a higher severity of symptoms, was observed.

Particular attention should be paid to MMEF values of 25–75%, as the study results indicate the involvement of the small airways in the pathological process, which is important to consider as an underestimated diagnostic criterion for assessing the severity of COPD.

We can state that the alarmin IL-33 alone is key in the formation of the epithelial barrier and the remodelling of connective tissue in COPD; the highest IL-33 levels among the other molecules studied demonstrate the need to incorporate it into the diagnostic and therapeutic process and confirm that type 1 inflammation is one of the most important mechanisms in the development of the immune response in COPD.

The results of our study demonstrate that IL-33 correlates closely with the severity score, exhibits high specificity with sufficient sensitivity, and may serve as a diagnostic criterion for the comprehensive assessment of COPD severity.

The threshold values obtained have prompted the standardisation of the concentration of this molecule, which is of diagnostic significance for assessing severity in patients with COPD: IL-33 in serum – minimum 16.34 pg/ml, maximum 22.28 pg/ml, Q1–Q3 18.96–20.05 pg/ml; IL-33 in exhaled air condensate – minimum 24.79 pg/ml, maximum 28.99 pg/ml, Q1–Q3 26.16–26.92 pg/ml.

Analysis of the indicators in patients with COPD demonstrated the need for a comprehensive approach to assessing quality of life, disease severity, dyspnoea and symptoms. Particular attention should be paid to the joint assessment of the severity of dyspnoea and COPD symptoms for the subsequent classification of patients. This study demonstrated close links between the physical aspects of life and the impact on the psycho-emotional component in patients diagnosed with COPD.

Keywords. Chronic obstructive pulmonary disease, quality of life, disease severity, survival, IL-33, ST2, inflammation, cytokines, fibrosis, biomarker.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Список праць, у яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Bilko VV, Kaidashev IP. The IL33/ST2 system regulates inflammation in bronchopulmonary pathology. Ukrainian Pulmonology Journal. 2020;(1):59-64. DOI: 10.31215/2306-4927-2020-107-1-59-64 *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, аналіз та інтерпретація отриманих результатів, оформлення статті до друку).*
2. Bilko VV. The severity of the disease, rather than impaired external respiration, determines the outcome of COPD treatment. Problems of Ecology and Medicine. 2024; 28(3):5-11. DOI:10.31718/меп.2024.28.3.01 *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, підбір хворих, аналіз та інтерпретація отриманих результатів , оформлення статті до друку).*
3. Bilko VV, Kaidashev IP. Assessment of COPD management compliance with GOLD 2024 requirements in Poltava region. Problems of Ecology and Medicine. 2024; 28(2):5-12. DOI: 10.31718/меп.2024.28.2.01 *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, підбір хворих, аналіз та інтерпретація отриманих результатів , оформлення статті до друку).*
4. Bilko VV, Kaidashev IP. The Role of Alarmins IL-25, IL-33, TSLP in the Pathogenesis and Treatment of Bronchopulmonary Pathology (Review). Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2026;2:71- 78. DOI:10.30978/TB2026-2-71 *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, аналіз та інтерпретація отриманих результатів , оформлення статті до друку).*
5. Bilko VV, Izmailova OV, Shlykova OA, Kaidashev IP. Assessment of interleukin-33 levels in blood and exhaled air condensate improves the determination of copd severity. Karazin Immunological Journal. 2026;9(1(18)):7-22. DOI: 10.26565/3083-5615-2026-18-01 *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, аналіз та інтерпретація отриманих результатів, оформлення статті до друку).*

Матеріали, які засвідчують апробацію дисертаційної роботи:

1. Всеукраїнська науково-практична конференція «Медична наука 2024» м. Полтава, Україна 5.12.2024 (*публікація*).
2. Міжнародна конференції Американської академії алергії, астми та імунології та Всесвітньої організації алергії «AAAAI/WAO Joint Congress 2025» Сан-Дієго, США, 28.02-3.03.2025 (*публікація, стендова доповідь*).
3. Щорічний конгрес Європейської академії алергії та клінічної імунології «EAACI Congress» Глазго, Великобританія, 13-16.06.2025 (*публікація*).
4. Міжнародна науково-практична конференція “Мультидисциплінарний підхід в медицині: сучасні наробки та виклики в імунології, алергології та ревматології (Різдвяні читання у Львові) Львів, Україна, 26 - 27.11 2025 (*усна доповідь*).
5. Всеукраїнська науково-практична конференція «Медична наука 2025» м. Полтава, Україна, 4.12.2025 (*публікація*).
6. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Сучасні дослідження імунології та алергології», м. Полтава, Україна, 17-18.03.2026 (*публікація*).

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень.....	22
Вступ.....	23
Розділ 1 Огляд літератури.....	30
1.1 Регуляція імунного запалення при ХОЗЛ.....	30
1.2 Роль інтерлейкіну-33 в формуванні імунної відповіді при хронічному запаленні.....	32
1.3 Аналіз клінічного перебігу та оцінка тяжкості ХОЗЛ за допомогою опитувальників і функціональних тестів.....	40
Розділ 2 Матеріали та методи дослідження.....	51
2.1 Методологія дослідження та характеристика обстежених.....	51
2.2 Методи дослідження.....	54
2.3 Методи статистичної обробки результатів.....	60
Розділ 3 Показники перебігу хронічного обструктивного захворювання легень II, III стадій, група E.....	61
3.1 Оцінка тяжкості перебігу ХОЗЛ у пацієнтів II,III стадії, група E...61	
3.2 Оцінка імунного запалення у сироватці крові, конденсаті видихуваного повітря та мокротинні хворих на ХОЗЛ II, III стадії, група E.....	73
3.3. Статистичний зв'язок перебігу захворювання з імунним запаленням.....	80
Розділ 4 Аналіз та узагальнення результатів дослідження.....	89
Висновки.....	108
Практичні рекомендації.....	110
Список використаних джерел.....	111

Додаток А Список наукових праць за темою дисертації.....	126
Додаток Б Апробація результатів дисертації.....	127
Додаток В Акти впровадження за результатами дисертації, копія авторського свідчення на комп'ютерну програму.....	128
Додаток Г Кореляційні зв'язки між показниками пацієнтів ХОЗЛ ІІ, ІІІ стадії, група Е.....	139
Шаблон оцінки симптоматики за допомогою САТ-тесту.....	162

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

BODE-індекс — інтегральний показник прогнозу (індекс маси тіла, обструкція, задишка, толерантність до фізичного навантаження)

CAT - COPD Assessment Test (оцінка симптомів ХОЗЛ)

ОФВ1 - об'єм форсованого видиху за першу секунду

ФЖЄЛ - форсована життєва ємність легень

ФН1 - фібрoneктин-1

GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

ІЛ-1 β - інтерлейкін-1 бета

ІЛ-10 - інтерлейкін-10

ІЛ-33- інтерлейкін-33

МОШ 25–75 - максимальна об'ємна швидкість видиху на рівні 25–75% ФЖЄЛ

MMP-2 - матриксна металопротеїназа-2

MMP-9 - матриксна металопротеїназа-9

mMRC - модифікована шкала задишки

SGRQ - респіраторний опитувальник госпіталю Святого Георгія (Saint George's Respiratory Questionnaire)

SF-36 - опитувальник якості життя (Short Form-36)

ST2 - рецептор інтерлейкіну-33

ФНП- α - фактор некрозу пухлин альфа

ЖЄЛ - життєва ємність легень

ІМТ - індекс маси тіла

ІПР - індекс пачко-років

ОФВ1/ФЖЄЛ - індекс Тіффно

ХОЗЛ - хронічне обструктивне захворювання легень

6MWD - тест із 6-хвилинною ходьбою

АХТД - антихолінергетики тривалої дії

БАТД - бета-агоністи тривалої дії

ІКС - інгаляційні кортикостероїди

ВСТУП

Актуальність теми. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) — це поширене та виснажливе дихальне захворювання, яке характеризується незворотним обмеженням потоку повітря, здебільшого внаслідок хронічного бронхіту та емфіземи [1]. Центральним механізмом розвитку даної патології виступає дисфункція імунної відповіді, яка підтримує хронічне запалення в дихальних шляхах та легеневій паренхімі [2].

Питання комплексної діагностики ХОЗЛ залишається остаточно невивченим, оскільки недостатньо оцінюються головні маркери запалення — як системний, так і місцевий. Це може пояснюватися браком ключових біомаркерів для виявлення неоднорідної клінічної та молекулярної природи ХОЗЛ [3]. Сучасні дослідження свідчать, що ключову роль у прогресуванні ХОЗЛ відіграє дисрегуляція імунної відповіді, яка зумовлює персистуюче запалення у дихальних шляхах навіть після усунення первинного ушкоджувального чинника, зокрема тютюнового диму [4,5]. Доведено, що у запуску патологічних процесів беруть участь епітеліальні клітини, які активуються у відповідь на подразники, виділяючи цитокіни та хемокіни, що рекрутують нейтрофіли й макрофаги [6].

Натепер активно вивчається група цитокінів, яка отримала назву «аларміни» - епітеліальні цитокіни, які ініціюють і підтримують запальну реакцію - інтерлейкін-33 (ІЛ-33), інтерлейкін-25 (ІЛ-25), тимічний стромальний лімфопоедин (TSLP). Одним із найважливіших серед них є інтерлейкін-33 (ІЛ-33) [7]. Дослідження останніх років показали, що ІЛ-33 може виступати ключовим медіатором запалення при ХОЗЛ. У хворих виявляють підвищену експресію ІЛ-33 у бронхіальному епітелії та збільшення його концентрації у плазмі та бронхоальвеолярному лаважі, особливо під час загострень [8]. В експериментальних моделях надмірна активація осі ІЛ-33/ST2 асоціюється з інтенсивним залученням нейтрофілів, посиленням продукції прозапальних цитокінів та ремоделюванням дихальних шляхів [9].

З іншого боку, ІЛ-33 має подвійну функцію. Моделі на тваринах довели, що його дефіцит призводить до посилення ушкодження легень після впливу

еластази чи тютюнового диму, що свідчить про його потенційну роль у репаративних процесах [10]. Це підкреслює складність його дії та можливе існування фенотипів ХОЗЛ, де ІЛ-33 відіграє протилежні ефекти. Таким чином, вивчення ролі ІЛ-33 у регуляції імунного запалення при ХОЗЛ відкриває нові горизонти для розуміння патогенезу хвороби та пошуку інноваційних підходів до її лікування. Подальші дослідження у цьому напрямку дозволять визначити місце ІЛ-33 серед ключових біомаркерів і цільових точок терапії ХОЗЛ.

Поза тим, попри поступ у підходах до фармакологічного лікування та реабілітації, залишається нагальна потреба в комплексних стратегіях, спрямованих на вирішення багатогранної проблеми ХОЗЛ, зокрема оцінювання вираженості симптоматики, толерантності до фізичного навантаження, наявності супутніх захворювань, а також урахування психоемоційного стану та якості життя пацієнта [11,12,13].

Крім того, питання комплексної діагностики ХОЗЛ залишається невивченим, оскільки недостатньо оцінюються головні маркери запалення – як системного, так і місцевого. Це може пояснюватися браком ключових біомаркерів для виявлення неоднорідної клінічної та молекулярної природи ХОЗЛ [3].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментами науково-дослідних проєктів «Розробка методів лікування та профілактики легеневого фіброзу шляхом активації PPARgamma-рецепторів», ДР: 0122U201686 та розробка нових методів діагностики, персоніфікованого лікування респіраторних та коморбідних захворювань у воєнний і післявоєнний часи», ДР: 0126U000355, що фінансується Міністерством охорони здоров'я України.

Мета дослідження. Оцінити ступінь тяжкості та прогноз перебігу хронічного обструктивного захворювання легень шляхом визначення діагностичної та прогностичної значущості ІЛ-33 та його рецептора ST2 у

регуляції імунного запалення у пацієнтів із ХОЗЛ II,III стадії, групи E, у порівнянні з іншими маркерами запалення (ІЛ-1 β , ІЛ-10, ФНП- α , MMP-9, MMP-2, фібронектин-1).

Завдання дослідження:

1. Вивчити клінічні характеристики пацієнтів, оцінити показники функції зовнішнього дихання та відповідність лікування рекомендаціям GOLD у пацієнтів з ХОЗЛ II та III стадій група E.
2. Оцінити особливості показників якості життя, прогноз чотирирічної виживаності, а також вираженість симптоматики та задишки у пацієнтів із ХОЗЛ II та III стадій (група E).
3. Визначити активність імунного запалення, оцінивши концентрації цитокінів ІЛ-33 та його рецептора ST2, ІЛ-1 β , ІЛ-10, ФНП- α , MMP9, MMP2, фібронектину 1 в сироватці крові, конденсаті видихуваного повітря та мокротинні у пацієнтів з ХОЗЛ II, III стадії, група E.
4. Провести порівняльний аналіз вмісту цитокінів ІЛ-33 та його рецептора ST2, ІЛ-1 β , ІЛ-10, ФНП- α , MMP9, MMP2, фібронектину 1 в сироватці крові, конденсаті видихуваного повітря та мокротинні з показниками клінічного перебігу, даними оцінки якості життя, прогнозу 4-х річної виживаності, вираженості симптоматики та задишки у пацієнтів ХОЗЛ II,III стадії, група E.
5. Розробити та обґрунтувати прогностичні моделі перебігу ХОЗЛ у пацієнтів II, III стадії, група E.

Об'єкт дослідження. Системні та локальні імунозапальні процеси у пацієнтів з ХОЗЛ II,III стадій, група E.

Предмет дослідження. Визначення діагностичної та прогностичної ролі біомаркерів імунного запалення (ІЛ-33, рецептора ST2, ІЛ-1 β , ІЛ-10, ФНП- α , MMP-9, MMP-2, фібронектину-1) при ХОЗЛ II, III стадії, групи E.

Методи дослідження. До обсерваційного Real life study дослідження було включено 23 особи контрольної групи та 46 пацієнтів: 23 особи з верифікованим діагнозом ХОЗЛ II ст., група Е, 23 особи – ХОЗЛ III ст., група Е. Для оцінювання клінічних характеристик пацієнтів усім суб'єктам проводили: збір скарг та анамнезу, фізикальний огляд, антропометричні дослідження (вимірювання маси тіла та зросту), а також клінічний аналіз крові. Функцію зовнішнього дихання оцінювали шляхом використання спірометрії. Оцінка якості життя була проведена методами опитування, оцінка перебігу хвороби – методами тестування та розрахунку індексів. Активність інтерлейкінів оцінювалась методом імуноферментного аналізу. Зв'язок між одержаними показниками та їх вплив визначали методами параметричної та непараметричної статистики, системного аналізу.

Наукова новизна одержаних результатів. Отримано нові наукові дані щодо діагностичної цінності ІЛ-3 та його рецептора ST2 у пацієнтів із ХОЗЛ II, III стадій, група Е шляхом порівняльного аналізу з іншими цитокінами, залученими у взаємодію бронхоальвеолярного епітелію з імунною системою. Встановлено наявність прямих кореляційних взаємозв'язків між рівнями ІЛ-33/ST2 та клінічними показниками тяжкості захворювання (CAT, mMRC, SGRQ, SF-36, BODE-індекс), що дозволяє розглядати ІЛ-33 як потенційний біомаркер для удосконалення стратифікації пацієнтів за ступенем тяжкості та прогнозування перебігу ХОЗЛ. Отримано нове підтвердження доцільності включення ІЛ-33 до системи додаткових критеріїв оцінки стану хворих на ХОЗЛ. Підтверджено, що саме клінічна тяжкість перебігу захворювання, а не лише ступінь порушення функції зовнішнього дихання, є визначальним чинником комплексної оцінки стану пацієнтів із ХОЗЛ. Вперше на основі регресійного моделювання було розроблено калькулятор кластера ХОЗЛ. Також уперше проведено комплексну оцінку концентрації зазначених цитокінів у сироватці крові та конденсаті видихуваного повітря.

Практичне значення одержаних результатів. В умовах дослідження в реальному житті продемонстрована низька прихильність лікарів та пацієнтів до керівних принципів GOLD, що вимагає підсилення уваги до практичної підготовки лікарів. Отримані результати обґрунтовують оцінку тяжкості перебігу ХОЗЛ шляхом включення до діагностичного алгоритму і визначення рівня ІЛ-33 та його рецептору ST2 як додаткових біомаркерів. Виявлені високі та вельми високі кореляції між рівнем ІЛ-33 та клінічними індикаторами (CAT, mMRC, SGRQ, SF-36, BODE-індекс) можуть бути використані для індивідуалізації прогнозу та стратифікації пацієнтів. Це сприяє більш точному визначенню ризику прогресування захворювання, покращенню контролю за станом хворих та обґрунтованому вибору лікувальної тактики та мають теоретичне й практичне значення в наступних галузях медицини: терапії, пульмонології, сімейній медицині. Окрему увагу варто зосередити на необхідності рутинного оцінювання показника MMEF 25-75%, адже одержані величини (ХОЗЛ II стадії, група E - 1,170; CI, ХОЗЛ III стадії, група E - $0,717 \pm 0,486$ $p < 0,0001$) свідчать про залучення в патологічний процес дрібних дихальних шляхів, що важливо враховувати як недооцінений діагностичний критерій оцінки тяжкості ХОЗЛ. Для оцінювання тяжкості перебігу захворювання в пацієнтів із ХОЗЛ рекомендується використовувати «Калькулятор кластера», за допомогою якого можна визначити належність хворого до певного типу (кластер 1 — ХОЗЛ II стадії або кластер 2 — ХОЗЛ III стадії, група E).

Впровадження результатів досліджень у практику. Результати дисертаційного дослідження впроваджені в практику роботи терапевтичних та пульмонологічного відділень: КП «2-А міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», «1-А міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», ДУ «ТМО МВС України по Сумській області», КНП «Смілянська міська лікарня Смілянської міської ради», КНМ «Третя Черкаська міська лікарня швидкої медичної допомоги», КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради». Результати дослідження

впроваджені в навчальний процес на кафедрі внутрішньої медицини №3 з фтизіатрією Полтавського державного медичного університету, у науковий процес кафедри внутрішньої медицини №3 з фтизіатрією Полтавського державного медичного університету, кафедри внутрішньої медицини №2, клінічної імунології та алергології ім. академіка Л.Т.Малої Харківського національного медичного університету, кафедри внутрішньої та сімейної медицини медичного факультету Волинського національного університету ім. Лесі Українки.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням, яке виконано на базі кафедри внутрішньої медицини №3 Полтавського державного медичного університету. Здобувачкою проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз сучасної наукової літератури за досліджуваною темою та узагальнено отримані літературні дані; виконано клініко-анамнестичне дослідження. Здобувачкою виконано клінічне обстеження хворих із діагнозом ХОЗЛ, оцінені особливості клінічного перебігу захворювання. Здобувачкою створена комп'ютерна база даних, проведені систематизація та математико-статистичний аналіз даних. Імуноферментні дослідження виконані у науковій лабораторії на базі Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики (НДІ ГІОРПФ) Полтавського державного медичного університету. У співпраці з науковим керівником розроблено дизайн дослідження, сформульовані його мета та завдання, підібрані відповідні методичні підходи для виконання роботи. На підставі отриманих результатів написано усі розділи дисертаційної роботи, сформульовано висновки та практичні рекомендації. У друкованих працях, підготовлених у співавторстві, особистий вклад полягає у пошуку літературних джерел, проведенні клінічних досліджень, аналізі та систематизації отриманих результатів. Здобувачем не були використані результати та ідеї співавторів публікацій.

Апробація результатів дисертації. Результати досліджень і основні положення роботи оприлюднено на Всеукраїнській науково-практичній конференції «Медична наука 2024» (м.Полтава, 5.12.2024), Міжнародній конференції Американської академії алергії, астми та імунології та Всесвітньої організації алергії «AAAAI/WAO Joint Congress 2025» (Сан-Дієго, США, 28.02-3.03.2025), щорічному конгресі Європейської академії алергії та клінічної імунології (Глазго, Великобританія, 13-16.06.2025), міжнародній науково-практичній конференції “Мультидисциплінарний підхід в медицині: сучасні нароби та виклики в імунології, алергології та ревматології (Різдвяні читання у Львові) (Львів, Україна, 26-27.11 2025), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Медична наука 2025» (м.Полтава, 4.12.2025), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Сучасні дослідження імунології та алергології» (м.Полтава, 17-18.03.2026).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 12 наукових праць, зокрема 5 статей, із яких 3 статті – у фахових наукових виданнях України, що входять до міжнародних наукометричних баз, 2 статті – у виданнях Scopus, а також 7 публікацій у збірниках матеріалів науково-практичних конференцій і конгресів та 1 свідоцтво про реєстрацію авторського права на комп’ютерну програму.

Обсяг і структура дисертації. Дисертацію викладено українською мовою на 162 сторінках загального обсягу. Робота складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, що містить 181 найменування латиницею. Роботу ілюстровано 9 таблицями та 8 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Регуляція імунного запалення при ХОЗЛ

Хронічна обструктивна хвороба легень є мультифакторним прогресуючим захворюванням дихальної системи, яке характеризується не лише обструкцією повітряного потоку, а й складною імунною дисрегуляцією. Регуляція імунної відповіді при ХОЗЛ є центральною темою сучасних досліджень, оскільки саме хронічне запалення, стійке до кортикостероїдної терапії, визначає прогресування захворювання, частоту загострень та тяжкість перебігу. Вроджений імунітет при ХОЗЛ активується через численні механізми, зокрема шляхом стимуляції Toll-подібних рецепторів (TLR2, TLR4), які експресуються на епітеліальних клітинах і фагоцитах дихальних шляхів [14]. Надмірна активація цих рецепторів запускає продукцію прозапальних цитокінів — TNF- α , IL-1 β , IL-6 — і підтримує хронічне запалення. Також активуються сигнальні шляхи, пов'язані з інтерферон-регуляторними факторами (IRF), STING, RIG-I, що мають особливе значення при вірусних інфекціях, котрі часто загострюють перебіг ХОЗЛ [15].

Особливу роль відіграють альвеолярні макрофаги, які в нормі забезпечують гомеостаз легень, однак при ХОЗЛ набувають прозапального фенотипу, знижують фагоцитарну активність і сприяють активації нейтрофілів [16]. Нейтрофіли, у свою чергу, продукують еластазу й мієлопероксидазу та утворюють позаклітинні пастки (NETs), що спричиняє ушкодження тканин. [17]. Крім того, знижена активність антиоксидантних систем та підвищення оксидативного стресу сприяють постійному залученню імунних клітин [18].

Адаптивна імунна відповідь також зазнає значної трансформації при ХОЗЛ. У перші стадії захворювання переважає Th1-тип відповіді, який характеризується високим рівнем IFN- γ , але з часом активуються й інші лінії, зокрема Th17, що продукують IL-17, залучають нейтрофіли і стимулюють продукцію муцину [19]. У тяжких випадках спостерігається збільшення кількості CD8⁺ Т-клітин у слизовій оболонці бронхів, які продукують перфорин і

гранзи́ми, сприяючи апоптозу епітеліоцитів [7]. Регуляторні Т-клітини (Tregs), які у здорових осіб контролюють надмірну імунну відповідь, у пацієнтів з ХОЗЛ мають знижену кількість і функціональну активність. Метааналіз 12 досліджень показав статистично значуще зменшення Treg-клітин у крові хворих на ХОЗЛ [20]. Аналогічно, кількість регуляторних В-клітин (Bregs), основним імуномодулювальним механізмом яких є секреція ІЛ-10, також суттєво знижена в пацієнтів, особливо в курців, що може бути наслідком прямого впливу компонентів тютюнового диму на ці клітини [21].

Зростає інтерес до ролі вроджених лімфоїдних клітин (ILC), особливо ILC1 і ILC3, кількість яких підвищена в легеневій тканині при ХОЗЛ, що свідчить про їхню участь у хронічному запаленні [22]. Навпаки, ILC2, які продукують ІЛ-5, ІЛ-13 та підтримують еозинофільне запалення, демонструють знижену активність або пластичність — здатність змінювати фенотип під дією цитокінового мікрооточення [23]. Залучення прозапальних цитокінів, таких як ІЛ-18, ІЛ-1 β , ІЛ-17, TNF- α , а також хемокінів (CXCL8, CCL2), підтримує циркуляцію і накопичення імунних клітин у легеневій тканині [24]. Порухення функції протизапальних медіаторів, таких як ІЛ-10 і TGF- β , є ще одним важливим елементом патогенезу. У пацієнтів з ХОЗЛ рівень ІЛ-10 знижений у крові та легенях, що призводить до втрати імунної толерантності та неконтрольованого запалення [25].

Клінічні дослідження підтверджують зв'язок між імунологічними маркерами та проявами ХОЗЛ: зокрема, зменшення Treg-клітин корелює з частотою загострень, рівень ІЛ-17 — з тяжкістю обструкції (FEV1), а кількість CD8⁺ Т-клітин — із розвитком емфіземи. Сучасні дослідження показують, що індивідуальні особливості імунної відповіді можуть варіюватися залежно від фенотипу ХОЗЛ. Наприклад, пацієнти з еозинофільним варіантом захворювання мають вищий рівень ІЛ-5 і кращу відповідь на інгаляційні кортикостероїди [26]. Це відкрило шлях до персоніфікованої медицини у ХОЗЛ, де імунні біомаркери використовуються для підбору терапії.

Зовнішні фактори, зокрема тютюновий дим і забруднення повітря, мають безпосередній імуномодуючий ефект. Вони не лише стимулюють продукцію прозапальних цитокінів, а й знижують функцію регуляторних клітин, змінюють легеневу мікробіоту, сприяючи колонізації патогенними мікроорганізмами [27]. У контексті терапевтичного регулювання імунної відповіді активно вивчаються препарати, спрямовані на цитокіни ІЛ-5, ІЛ-13, ІЛ-17, а також агенти, що відновлюють функцію Treg або інгібують сигнальні шляхи TLR [28]. Перспективними також є комбіновані терапії, які поєднують протизапальну та антиоксидантну дію, або використовують модуляцію епітеліальних "алармінів" — ІЛ-33, TSLP, ІЛ-25 [29].

Отже, регуляція імунної відповіді при ХОЗЛ — це багаторівневий процес, який охоплює зміни у вродженому й адаптивному імунитеті, порушення функцій регуляторних клітин, дисбаланс цитокінів, а також вплив факторів навколишнього середовища. Глибше розуміння цих механізмів дозволить розробити більш ефективні терапевтичні стратегії, орієнтовані не лише на зменшення симптомів, а й на відновлення імунного гомеостазу.

1.2 Роль інтерлейкіну-33 у формуванні імунної відповіді при хронічному запаленні

Вивчення патогенетичних особливостей розвитку легеневої патології на клітинному рівні залишається в теперішній час досить актуальним. У небагатьох дослідженнях вивчалися зв'язки біомаркерів з прогресуванням хронічних респіраторних захворювань. Прогностична сила біомаркерів впливу на респіраторні захворювання варіюється залежно від функцій біомаркерів. Через обмеження включених досліджень є мало даних про біомаркери впливу на хронічні респіраторні захворювання. Основними компонентами, які беруть безпосередню участь в розвитку імунного запалення, являються цитокіни.

Оцінка рівня цитокінів як маркерів запалення в різноманітних біологічних матеріалах (сироватка крові, мокрота, конденсат видихуваного повітря) пацієнтів дає можливість отримати інформацію про інтенсивність запального

процесу, прогноз та ефективність лікування, яке проводилось. Одним з таких маркерів запалення може бути ІЛ-33 [30], який відіграє значну роль у різноманітних як фізіологічних, так і патофізіологічних процесах формування імунної відповіді. Розуміння ролі даного цитокіна у запальних фенотипах хронічної обструктивної хвороби легень може допомогти у створенні нових діагностичних і терапевтичних підходів.

Доведено, що саме прозапальні цитокіни являються ключовими компонентами в розвитку та підтримці запального процесу. Системна запальна реакція, або системне запалення з'являється на початкових стадіях ХОЗЛ, коли клінічні прояви мінімальні або відсутні цілком. Це підтверджує підвищений рівень індикаторів запалення в сироватці крові, конденсаті видихуваного повітря, мокротинні зокрема: високомолекулярного адгезивного глікопротеїну - фібронектину 1, прозапальних цитокінів ІЛ-1 β , TNF- α , аларміну ІЛ-33 з розчинним рецептором ST2, зниження концентрації протизапального ІЛ-10, а також підвищення концентрацій матриксних металопротеїназ MMP9, MMP2. Пошкодження епітелію, його відновлення та ремоделювання є ключовими ознаками хронічних захворювань дихальних шляхів, включно з хронічною обструктивною хворобою легень. Дослідження вперше демонструють, що ІЛ-33 діє в ST2-незалежному шляху в епітелії дихальних шляхів і регулює аномальне ремоделювання епітелію та мукообструктивні ознаки при ХОЗЛ [31].

Попри важливість вивчення цього цитокіну в патогенезі бронхолегеневої патології, на сьогодні недостатньо з'ясовано особливості запалення дихальних шляхів, пов'язаного з підвищеним рівнем ІЛ-33 у пацієнтів із ХОЗЛ. Понад те, попередні дослідження повідомляли про можливий вплив статусу куріння на рівні білка ІЛ-33 [9].

Аналіз кількості публікацій за останні 5 років показує, що інтерес до цієї проблематики в науковій спільноті поступово зростає. ІЛ-33 є епітеліальним плейотропним цитокіном, який керує імунними реакціями типу 1 і типу 2. Клінічні випробування засвідчили перспективну ефективність моноклональних антитіл, націлених на ІЛ-33 та його гетеродимерний рецептор, який складається

з однієї молекули ST2 та одного додаткового білка IL-1RAcP (IL-1R), при астмі та ХОЗЛ [32,33,34].

На основі ґрунтовних досліджень цитокіну було проведено низку сучасних рандомізованих клінічних досліджень, які вивчали фармакокінетику моноклональних антитіл до ІЛ-33 при бронхолегеневій патології. Reid F, Singh D et al. виявили, що тозоракімаб значно знизив рівні сироваткового ІЛ-33 у пацієнтів з ХОЗЛ порівняно з плацебо. Загалом тозоракімаб добре переносився, дослідження продемонстрували доказ механізму фармакокінетики препарату [7]. З іншого боку, Yousuf AJ, Mohammed S дійшли до висновку, що у пацієнтів із ХОЗЛ середнього та дуже тяжкого ступеня тяжкості астеґолімаб не призвів до значного зниження частоти загострень, але поліпшив стан здоров'я порівняно з плацебо [35].

Результати показують, що націлювання на ІЛ-33 може бути сприятливим для колишніх курців з ХОЗЛ. Однак у пацієнтів з тяжкою ХОЗЛ вплив статусу куріння, мабуть, переважає тяжкість самого захворювання, що потенційно призводить до різних підходів до виявлення відповідних пацієнтів на основі тяжкості захворювання. Крім того, у пацієнтів з тяжкою астмою націлювання на ІЛ-33 може бути потенційним новим варіантом лікування незалежно від статусу Th2-клітин [36].

Запалення при ХОЗЛ в основному характеризується збільшенням кількості альвеолярних макрофагів, нейтрофілів, Т-лімфоцитів (клітини Th1 і Th17) і вроджених лімфоцитів, рекрутованих з кровообігу, що є протилежністю запальним характеристикам астми. Таким чином, сигнальний механізм ІЛ-33 є складним. Примітно, що експресія ІЛ-33 і ST2 була підвищена в зразках легенів, сироватки і плазми у пацієнтів з ХОЗЛ, але підвищені рівні білка ІЛ-33 спостерігалися тільки у пацієнтів з тяжкою ХОЗЛ на стадії GOLD 3,4. Було показано, що клітини бронхіального епітелію людини в дихальних шляхах і лімфоцити периферичної крові є клітинними джерелами ІЛ-33 [37].

У іншому дослідженні виявлено, що як ракові фібробласти, так і пухлинні клітини, оброблені агентами, що викликають пошкодження ДНК, експресували

і секретували високі рівні ІЛ-33, що згодом призводило до підвищення ефективності відновлення пошкоджень ДНК. Механістично ядерний ІЛ-33 у першу чергу функціонує як транскрипційний коактиватор генів гомологічної рекомбінаційної репарації, тоді як активна форма ІЛ-33 може керувати шляхом негомологічного з'єднання кінців через канонічну вісь ІЛ-33/ST2. У цілому продемонстровано, що ІЛ-33 відіграє ключову роль в опосередкуванні, резистентного до пошкоджень ДНК при ракові легень, що може представляти потенційну терапевтичну вразливість у хіміорезистентних ракових клітинах [38]. Проте є дані, що дефіцит ІЛ-33 пом'якшує ушкодження легень у пацієнтів із ГРДС, що тісно пов'язано з пригніченням відповідей Th17 та регулюванням балансу Th17/Treg. Розширення клітин Th17 і дисбаланс в клітинах Th17/Treg можуть бути пов'язані з ІЛ-6 і ІЛ-23, що секретуються з активованих ІЛ-33 дендритних клітин [39].

ІЛ-33 – це цитокін, що вивільняється під час пошкодження тканин. Тканинні імунні клітини конститутивно експресують рецептори ST2 і є основними мішенями ІЛ-33 *in vivo*. Крім того, ІЛ-33 активує підгрупи, важливі для імунітету 2-го типу та алергічного запалення, такі як Th2-клітини, базофіли, еозинофіли, M2-макрофаги та дендритні клітини; інші імунні клітини, такі як НК-клітини та нейтрофіли, експресують ST2, і їх рівень ще більше підвищується при стимуляції. Таким чином, ІЛ-33 є багатогранним цитокіном, який відіграє важливу роль в імунітеті 2-го і 1-го типів, алергічному і неалергічному запаленні та регуляторних реакціях [40].

Критична функція сигналізації ІЛ-33 / ST2 при алергічних запаленнях ілюструється тим, що ІЛ-33 та ST2 є одними з найбільш високо копійованих локусів сприйнятливості для запальних захворювань. Модулюючи ріст і функцію мієлоїдних і лімфоїдних клітин, ІЛ-33 управляє вродженими запальними реакціями і формує адаптивний імунітет, сприяючи імунному гомеостазу та відновленню тканин у відповідь на стреси навколишнього середовища (рис.1.1) [41].

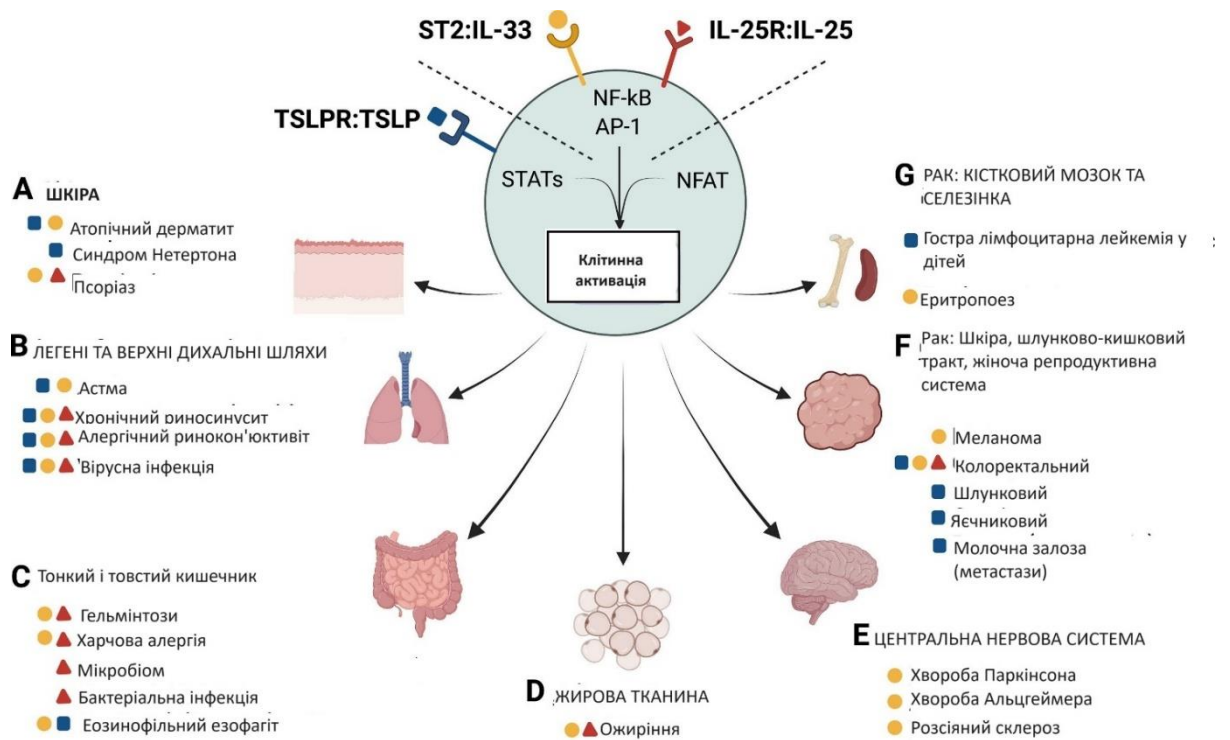


Рисунок 1.1 Роль цитокіну ІЛ-33 та його рецептора ST2 в патогенезі запальних захворювань органів та систем

Слід зазначити, що ІЛ-33 може впливати на системний метаболізм, зокрема регулюючи обмін ліпідів і збільшуючи продукування інсуліну, що корелює зі змінами імунологічних параметрів. [42]. Ці дані підтверджують ідею про те, що сигнали, індуковані цитокінами, можуть також впливати на метаболічні шляхи; паралельно є чіткі докази важливості цитокінів у зміні метаболічних властивостей імунних клітин, тобто деякі цитокіни чинять протизапальну або прозапальну дію частково за допомогою метаболічного перепрограмування [43].

ІЛ-33 розвинув ряд складних регуляторних механізмів для контролю своєї активності, включаючи ядерну секвестрацію та протеолітичну обробку; ІЛ-33 був залучений до ряду захворювань, включаючи алергічні, запальні та інфекційні захворювання і є перспективною терапевтичною мішенню у лікуванні багатьох захворювань бронхолегеневої патології [44]. ІЛ-33 функціонує як сигнальна молекула, яка виявляє наявність пошкодження тканин і сигналізує місцевим

імунним клітинам. Конститутивна експресія ІЛ-33 в ендотеліальному та епітеліальному бар'єрах забезпечує швидку відповідь на пошкодження патогенами (вірусними або паразитарними), алергенами або пошкодженнями внутрішніх органів. Збільшення кількості досліджень свідчить про те, що ІЛ-33 регулює низку фізіологічних процесів залежно від контексту та мікрооточення. [45, 46].

Нещодавно було показано, що епітеліальні клітини дихальних шляхів секретують прозапальні цитокіни, зокрема ІЛ-33, завдяки чому вони відіграють важливу роль у регуляції вродженого та адаптивного імунітету на ділянках слизової оболонки [47]. Клінічні дослідження інгібування ІЛ-33 проводилися переважно при захворюваннях, спричинених запаленням типу 2, найчастіше у пацієнтів з астмою. Експресія ініціює алергічні механізми, такі як еозинофільне запалення, перемикання класів імуноглобуліну Е (IgE), проліферацію В-клітин і трансформацію келихоподібних клітин [48].

Сучасні дослідження продемонстрували, що попередня активація запальної відповіді 2-го типу за допомогою ІЛ-33 сприяє виживанню при пневмонії, спричиненій *S. aureus*, шляхом пригнічення легеневого запалення та гіпоксемії. Важливо відзначити, що індукція еозинофілії ІЛ-33 мала вирішальне значення для захисту від смертності, викликаной *S. Aureus*, що демонструє нову і потенційно корисну роль цих клітин [35].

Клінічні дослідження лікування пацієнтів з помірною та тяжкою астмою, хронічним обструктивним захворюванням легень та хронічним бронхітом за допомогою нейтралізуючих анти-ІЛ-33 mAb тривають або нещодавно завершилися; анти-ІЛ-33 mAb, які блокують сигналізацію ІЛ-33, нещодавно були протестовані у 2 фазі дослідження при хронічному обструктивному захворюванні легень і знизили частоту загострень у колишніх курців, але у теперішніх курців частота не зменшилася, і дослідження буде продовжено у 3-й фазі [49].

Повідомлялося, що за хронічного обструктивного захворювання легень епітеліальні клітини-попередники експресують ІЛ-33, тоді як при запаленні дихальних шляхів (зокрема при астмі) експресія цього цитокіну посилюється в епітеліоцитах та гладком'язових клітинах. За даними дослідження, рівень сироваткового ІЛ-33 у пацієнтів з раком легенів був аналогічним, вищим або нижчим у порівнянні зі здоровими добровольцями в різних дослідженнях, що відображає складність ролі ІЛ-33 при раку легенів [50].

Респіраторна інфекція є характерною рисою основних захворювань дихальних шляхів людини, зокрема астми та хронічного обструктивного захворювання легень, проте точний зв'язок між гострою інфекцією та хронічною патологією легень досі не з'ясовано. Було продемонстровано в експериментальних дослідженнях, що вірус парагрипу спонукав певну популяцію епітеліальних клітин дихальних шляхів стійко продукувати ІЛ-33. Отримані результати можуть слугувати новою парадигмою для пояснення ролі вірусної інфекції та вродженої імунної системи при хронічних захворюваннях легень, заснованої на впливі довгострокових епітеліальних клітин-попередників, запрограмованих на надмірне продукування ІЛ-33. Подальші дослідження потрібні для того, щоб усунути підґрунтя такого перепрограмування після пологів та розробити способи корекції і тим самим відновити імунну функцію слизової оболонки дихальних шляхів [51].

При цьому важливу роль займає вплив сигаретного диму. Дим та інфекція являються основними факторами хронічного обструктивного захворювання легень, впливають на мікрооточення легень, що призводить до загострення прозапальних захворювань, викликаних ІЛ-33. Показано, що шлях ІЛ-33/ST2 також є важливим при неалергічному запаленні. Дійсно, виявлено вирішальну роль ІЛ-33 у пацієнтів, які страждають на хронічну обструктивну хворобу легень [52].

Щодо впливу риновірусної інфекції було продемонстровано, що у хворих на астму ІЛ-33 стимулює запальні реакції 2-го типу, але мало впливає на імунні реакції 1-го типу, імовірно, внаслідок диференціальної регуляції рецептора ІЛ-

33 з підвищеною експресією ST2, що формуються в астматичних клітинах. Крім того, риновірус та ІЛ-33 діють разом, збільшуючи продукцію IFN γ NK-клітинами. Дані підтверджують кореляцію між рівнями ІЛ-33 і тяжкістю захворювання. Це можна пояснити тим, що ІЛ-33 є ключовим медіатором не тільки в гострій фазі інфекції SARS-CoV-2, а й під час загоєння ран та відновлення легень, які часто характеризуються фіброзом тканин. З іншого боку, альтернативні теорії зосереджені на ролі рецептора ІЛ-33, оскільки рівні sST2 можуть знижувати активність ІЛ-33, тим самим спричиняючи дисфункцію Т-клітин і найгірший прогноз [53]. Цікавим прикладом специфічної функції молекули є те, що ІЛ-33, отриманий з кишкового епітелію, індукуює захисний імунітет 2-го типу до гельмінтної інфекції, в той час як ІЛ-33, отриманий CD11c+ ДК, призводить до експансії ST2+ Treg-клітин, які підтримують гомеостаз тканин [54,55].

ІЛ-33 має важливе значення для стійкості до паразитарної гельмінтозної інфекції, індукуючи цитокіни типу 2 та активуючи клітини, які мають вирішальне значення для вигнання глистів, а також сприяючи фіброзу в контексті хронічного запалення. Під час алергічних захворювань ІЛ-33 може бути прозапальним, ініціювати та загострювати захворювання, впливаючи на різні типи клітин. Наприклад, ІЛ-33 сприяє проалергічним функціям ILC2 і базофілів при бронхіальній астмі, інфільтрації епітелію дихальних шляхів штучними клітинами, ключовим ефекторним процесам у моделях алергічного маршу, керованих TSLP, а також експресії OX40L на ILC2 для сприяння адаптивним реакціям на алергени та запалення [56].

На основі аналізу даних літератури встановлено, що ІЛ-33 є ключовим медіатором імунної регуляції при ХОЗЛ, що бере участь у розвитку як вродженого, так і адаптивного запалення. Його активація сприяє структурному ремоделюванню дихальних шляхів, посиленню продукції слизу, ушкодженню епітеліального бар'єру та, ймовірно, запуску автоімунних механізмів. Підвищені рівні ІЛ-33 асоціюються з тяжкістю перебігу ХОЗЛ, зокрема частотою загострень, зниженням легеневої функції та прогресуванням хвороби. У зв'язку

з цим IL-33 і його рецептор ST2 розглядаються як перспективні мішені для таргетної терапії, зокрема з використанням моноклональних антитіл. Водночас деякі дані свідчать, що IL-33 може виконувати захисні функції за певних умов, зокрема у фазі відновлення тканин. Це підкреслює необхідність індивідуалізованого підходу до терапевтичного блокування IL-33 з урахуванням перебігу захворювання та фенотипу пацієнта.

1.3 Аналіз клінічного перебігу та оцінка тяжкості ХОЗЛ за допомогою опитувальників і функціональних тестів

ХОЗЛ – це гетерогенний стан легень, що характеризується хронічними респіраторними симптомами (задишка, кашель, виділення мокротиння) через аномалії дихальних шляхів та/або альвеол, що викликають стійку, часто прогресуючу обструкцію повітряного потоку [57]. Особливу увагу привертає тенденція до зростання частоти виявлення ХОЗЛ серед осіб молодого віку. У попередніх дослідженнях продемонстровано, що тютюновий дим та дрібнодисперсні частинки є провідними факторами ризику розвитку цієї патології, на яку страждає переважно доросле населення. Водночас доведено, що зазначені патологічні зміни можуть ініціюватися ще в антенатальному періоді та клінічно маніфестувати вже в зрілому віці [58].

Прогресування даної бронхолегеневої патології залежить від великої кількості факторів, які визначають окремі фенотипи ХОЗЛ, зумовлюючи помітне зменшення працездатності, потребу в госпіталізації. Особливої актуальності набуває проблема супутньої патології, яка тісно взаємопов'язана спільними механізмами, а саме, порушеннями з боку серцево-судинної системи, розвитком остеопорозу, метаболічного синдрому і депресії, раку легень [59]. Зокрема, актуальними та малодослідженими є інтерферуючі синтропії, при яких захворювання, що розвинулось на тлі попереднього, ускладнює його перебіг, враховуючи, що системні прояви і супутні захворювання є важливою складовою частиною ХОЗЛ. Разом ці фактори знижують пов'язану зі здоров'ям якість життя і підвищують смертність порівняно із загальною популяцією [60], а також

ускладнюються низкою супутніх захворювань, які часто асоціюються з ХОЗЛ [61].

Дійсно припускається, що майже всі пацієнти з ХОЗЛ мають ≥ 1 супутню патологію, а половина — ≥ 4 [62]. Найпоширенішими супутніми захворюваннями є серцево-судинна патологія (артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, застійна серцева недостатність), остеопороз, депресивні розлади, особливо в пацієнтів з ожирінням, де поширеність становить від 10 % до 50 % і є незалежним фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань, раку, метаболічного синдрому та діабету 2 типу [63]. Слід зауважити, що ХОЗЛ та ожиріння – два взаємно обтяжливі стани, що мають спільну ланку патогенезу – хронічне системне запалення [64].

Виявлено, що в пацієнтів, які хворіють на ХОЗЛ у поєднанні з абдомінальним ожирінням, була частково збережена функція легень у порівнянні з пацієнтами без ожиріння. У хворих з абдомінальним ожирінням також підтверджено менше загострень у попередньому році, попри більший стаж куріння в анамнезі. Дослідники також спостерігали збільшену м'язову масу та часткове збереження функції скелетних та дихальних м'язів, а також достатній рівень фізичної активності. Отже, наявність абдомінального ожиріння, мабуть, має деяку клінічну користь для пацієнтів із ХОЗЛ. Вчені виявили, що ожиріння покращує прогноз хронічних захворювань, включаючи хронічну серцеву недостатність (ХСН) і ХОЗЛ, явище, відоме як «парадокс ожиріння». Ці результати показали, що люди з надмірною вагою та ожирінням із встановленими захворюваннями отримали найбільш значні переваги в порівнянні з загальною популяцією. Особи з ХОЗЛ з надмірною вагою або ожирінням I типу мали кращі результати з меншою кількістю загострень, у той час як пацієнти з нижчим індексом маси тіла мають високий рівень смертності. Крім того, хворі з надмірною вагою та ожирінням з низьким об'ємом форсованого видиху 1 мають сприятливий прогноз, що означає кращий результат при тяжкому перебігу хвороби [65, 66].

На конгресі Європейського респіраторного товариства серед підстав високої смертності від ХОЗЛ експерти вказували на виникнення загострень цієї патології. Саме загострення ХОЗЛ, яке згідно клінічної настанови GOLD 2025 року визначається як патологія, що характеризується задишкою, кашлем з мокротою, які посилились у межах останніх 14 днів, та є одним із ключових факторів прогресування хвороби. Загострення часто асоційоване із посиленням місцевого та системного запалення внаслідок інфекції респіраторного тракту, забруднення повітря або інших пошкоджень легень. Його слід вважати якісно новим станом пацієнта, що вимагає призначення додаткової терапії. Дискусія у фаховому середовищі з приводу невідповідності подібного підходу до причинно-наслідкового зв'язку призвела до зміни критеріїв оцінки ступеню важкості загострення ХОЗЛ, яка тепер враховує клініко-лабораторні показники пацієнта [67].

Важливо відзначити, що дослідження, проведене в когорті осіб, які живуть з ХОЗЛ, продемонструвало значний вплив цієї хвороби на фізичні складові їхнього життя та її вплив на психічне самопочуття. Це створює значний тягар для пацієнтів і суспільства, зокрема зниження повсякденної фізичної активності, безпосередній вплив на роботу та соціальну ізоляцію, що часто призводить до таких психологічних станів, як тривога та депресія.

Визначено декілька аспектів захворювання ХОЗЛ як факторів, що визначають низьку самооцінку якості життя, включаючи задишку та часті загострення. Життя з діагнозом ХОЗЛ впливає на фізичну та соціальну активність людини у повсякденному житті та її добробут. І в міру прогресування хвороби задишка часто стає головним симптомом, що призводить до зниження регулярної фізичної активності і соціальної взаємодії, що значно знижує якість життя пацієнта. Задишка визнана найбільш властивою ознакою ХОЗЛ з зареєстрованою поширеністю до 93% [68, 69]. Сучасні дані свідчать про те, що показники задишки, зазвичай, тісно корелюють із загальним станом здоров'я при ХОЗЛ [70].

Задишка є провідним чинником, що визначає якість життя пацієнтів. Вимірювання легеневих об'ємів та швидкості повітряних потоків у дихальних шляхах не дає цілковитої оцінки функціонального стану пацієнта, оскільки вентиляційні показники надзвичайно низько корелюють з виразністю задишки [71]. Задишка є проблемою не тільки у пацієнтів з тяжким захворюванням, але й у пацієнтів з легким або середнім ступенем тяжкості захворювання, у яких симптоми можуть проявлятися тільки під час фізичних вправ.

Не дивлячись на значний вплив симптомів ХОЗЛ на життя пацієнтів, існують відомості про те, що найбільш поширені респіраторні симптоми, як-от задишка, кашель і виділення мокротиння, недооцінюються [72].

Відомо, що переважна частина наявних свідчень одержана з гострих епізодів, які з'являються здебільшого в амбулаторних хворих, колишніх чи теперішніх курців з анамнезом (5–10 років), з хронічних респіраторних симптомів, в основному задишки, пов'язаної з хронічним кашлем та мокротинням у 20%–40% осіб. У більшості пацієнтів із ХОЗЛ такі епізоди виникають рідше ніж один раз на рік, хоча їхня частота є дещо вищою, порівняно з групою курців без обмеження прохідності дихальних шляхів. У реальній клінічній практиці зазначена гостра симптоматика становить лише частину випадків посилення респіраторних проявів у хворих на ХОЗЛ і часто зумовлена декомпенсацією супутніх захворювань. [73,74]

Зокрема, нічні симптоми та порушення сну часто применшуються [75]. Деякі пацієнти з ХОЗЛ можуть адаптувати свій спосіб життя, щоб компенсувати симптоми, і часто звертаються до лікаря лише тоді, коли їхній стан значно погіршується. У звіті щодо оцінки тягаря та впливу ХОЗЛ у Північній Америці та Європі наголошується, що навіть пацієнти з вираженим диспное та значним обмеженням повсякденної фізичної активності, які потребують стороннього догляду, схильні недооцінювати важкість свого стану, характеризуючи його як легкий або помірний [76]. Крім того, нещодавно проведене дослідження Medical Investigation of Respiratory COPD Perception (MIRROR) підтвердило, що є відмінності між сприйняттям своєї хвороби пацієнтами з ХОЗЛ і сприйняттям їх

лікарями. Зокрема, пацієнти з тяжким або вкрай тяжким перебігом ХОЗЛ відзначали суттєвіший негативний вплив захворювання на якість життя, що виявлялося насамперед у суттєвому обмеженні повсякденної діяльності та професійної працездатності [77].

Продемонстровано, що десатурація, спричинена фізичним навантаженням під час фізичної активності, є поширеним явищем серед пацієнтів із ХОЗЛ, причому дослідження показують, що приблизно 20% або більше цієї популяції пацієнтів відчують значну задишку під час навантаження [78,79]. У сучасній літературі наголошується на важливості оцінки задишки при фізичному навантаженні, як показника тяжкості захворювання та предиктора несприятливих наслідків, таких як збільшення госпіталізації та рівня смертності [80]. Незважаючи на це, критерії діагностики цього показника є гетерогенними в різних дослідженнях, оскільки автори часто спираються на одноразові вимірювання у стані спокою або суб'єктивну оцінку толерантності до фізичних навантажень. Результати сучасного дослідження показали, що задишка впливає на психологічний стрес через тягар симптомів, стилі подолання та сприйняття стресу. Сприйнята соціальна підтримка пом'якшувала дистрес, зменшуючи тягар симптомів і вираженість задишки, одночасно посилюючи позитивне та знижуючи негативне подолання стресу [81].

Дуже часто пацієнти з різкими порушеннями бронхіальної прохідності не відповідають ступеню фізичної активності – найважливішому критерію якості життя. У зв'язку з цим нині все більша увага приділяється методам кількісної оцінки задишки з допомогою різних шкал і опитувальників. Існує низка опитувальників для оцінки симптомів, проте їх застосування в клінічній практиці нерідко обмежене, найімовірніше, через поєднання обізнаності, складності включення опитувальників у практику чи відсутності підтримки електронних медичних записів для опитувальників. Задишка є одним з основних фокусів дослідження за допомогою опитувальників, таких як SGRQ, CAT, SF-36 та шкали mMRC, і співвідноситься з погіршенням стану у даних пацієнтів [82].

Використання для оцінки ХОЗЛ САТ-тесту – це корисна і практична анкета для клінічної практики. САТ спрямований на швидку оцінку впливу ХОЗЛ на якість життя, пов'язану зі здоров'ям, та на полегшення спілкування пацієнта з лікарем. Пункти, що охоплюються, містять фізичні симптоми, такі як кашель, мокротиння, стиснення в грудях, задишка при підйомі вгору і сходами, обмеження активності вдома і енергії, а також супутні фактори, які впливають на якість життя пацієнтів, включаючи впевненість при виході з дому та якість сну. Також було продемонстровано, що САТ реагує на легеневу реабілітацію і оцінку відновлення після загострення [3]. Тест складається з восьми предметів, кожен з яких оцінюється за 6-бальною шкалою від 0 до 5, що призводить до загальної оцінки від 0 до 40. За цією шкалою вищі бали відображають більший тягар симптомів. САТ пройшов широку валідацію, демонструючи хорошу надійність, і схвалений рекомендацією GOLD [83].

Шкала задишки mMRC (0–4 бали) є зручним інструментом для визначення ступеня обмеження повсякденної діяльності пацієнта; проте до її недоліків належать низька чутливість до динамічних змін (зокрема у відповідь на терапію) та неврахування того, що хворі часто модифікують свій поведінковий стереотип і рівень фізичних зусиль задля нівелювання задишки. [84]. Також складно відрізнити справжнє посилення симптомів від сприйняття симптомів пацієнтом. Повідомлялося, що відчуття задишки посилюється у пацієнтів з ХОЗЛ, які відчувають часті загострення, і притупляється у тих, хто страждає від загострень нечасто [85]. Сучасні дані зазначають, що шкали mMRC та САТ потрібно оцінювати спільно, щоб зарахувати пацієнтів до груп з низьким рівнем симптомів. Отже, можна запобігти хибній класифікації пацієнтів із симптомами високого рівня через недооцінку симптомів низького рівня [86].

Аналіз наукової літератури щодо хронічного кашлю при ХОЗЛ свідчить про наявність надмірної чутливості кашльового рефлексу при ХОЗЛ, особливо пов'язаного з наявністю клінічно значущого кашлю. Оскільки гіперчутливість кашльового рефлексу не виявлено за відсутності хронічного кашлю, зазначений феномен, імовірно, не є універсальною ознакою ХОЗЛ. Хоча попередні

дослідження сповіщали про надмірну чутливість кашльового рефлексу за ХОЗЛ, проте вони не характеризували учасників відповідно до наявності або відсутності хронічного кашлю. Було виявлено слабкий зв'язок між чутливістю кашльового рефлексу та об'єктивно оціненою частотою кашлю [87]. Спостережні дослідження показали, що пацієнти повідомляють про погіршення кашлю протягом декількох днів до початку лікування. Вперше підтверджується, що збільшення об'єктивно виміряної частоти кашлю відбувається з використанням системи моніторингу кашлю, яка аналізує навколишній звук за допомогою статичного мікрофона, розташованого в спальних приміщеннях людей. На додаток до сприятливих показників прогнозування загострення на основі моніторингу кашлю, слуховий моніторинг кашлю є пасивним процесом, що не вимагає прямого введення даних користувачем [88].

Анкета SF-36 пропонує більш комплексну оцінку здоров'я, аналізуючи загальний вплив захворювання на різні аспекти життя, включаючи психічне здоров'я і фізичне функціонування. Більш того, загальні інструменти оцінки дозволяють проводити порівняння між різними станами здоров'я і з загальною популяцією. Дослідження показують, що SF-36 є дійсним інструментом для оцінки якості життя у людей з діагнозом ХОЗЛ [89]. Існує обмежена кількість досліджень з оцінки індивідуальних шкал SF-36 при ХОЗЛ. Водночас встановлено, що серед складових фізичного компонента якості життя найбільших негативних змін зазнають загальне самопочуття та рівень фізичного функціонування. У сфері психічного здоров'я найбільш порушеним аспектом являється життєздатність. Шкала фізичного функціонування вимірює різні аспекти активності, такі як ходьба, лазіння або підйом важких предметів. У нещодавніх дослідженнях показано, що частота легеневих загострень пов'язана з гіршими показниками, виміряними за допомогою SGRQ, а також має довгостроковий вплив на стан здоров'я у пацієнтів з помірною ХОЗЛ. Зазначається, що більш часті загострення мають значно нижче сприйняття фізичного здоров'я. Психічне здоров'я осіб залишалося стабільним і не демонструвало погіршення з плином часу у всіх групах [90].

Тест на 6-хвилинну ходу (6MWT) – це проста та безпечна оцінка, котра не вимагає дорогого оснащення чи поглибленої підготовки для техніків. Тест оцінює витривалість до фізичних навантажень і передбачає прохання до пацієнта пройти якомога більшу відстань за визначений період у 6 хвилин. 6MWT вважається індексом серцевої функції у комплексній оцінці толерантності до фізичного навантаження. Деякі науковці припустили, що на 6MWT впливають численні фізіологічні та патологічні фактори, зокрема зріст, вік, вагу тіла, стать, регіон, раса, координацію, серцево-судинні захворювання, респіраторні захворювання, захворювання скелетних м'язів, ефект навчання та вживання ліків перед тестом [91]. Доведено, що у осіб з ХОЗЛ програми легеневої реабілітації з використанням мінімального устаткування викликають клінічно важливі покращення показників 6MWD [92]. Отримані дані ще одного сучасного дослідження свідчать про те, що більша кількість кроків і швидший темп ходьби пов'язані з нижчим ризиком ХОЗЛ. Як простий і легко вимірюваний показник фізичної активності, щоденний підрахунок кроків може служити ефективною стратегією громадського здоров'я для зниження ризику ХОЗЛ. Збільшення щоденної кількості кроків та вища їх частота були пов'язані зі зниженням ризику ХОЗЛ. Ці результати свідчать про те, що вищі рівні фізичної активності на основі кроків пов'язані з нижчим ризиком ХОЗЛ, що підкреслює потенційну цінність заохочення фізичної активності в популяціях із групою ризику [79].

Золотим стандартом для діагностики функції зовнішнього дихання при ХОЗЛ є спірометрія. Найбільш часто використовуваними діагностичними критеріями є фіксоване відношення або індекс Тіффно, яке говорить, що наявність відношення об'єму форсованого видиху за одну секунду (ОФВ1) до форсованої життєвої ємності легенів (ФЖЕЛ) після бронходилататора менше 0,70 підтверджує обструкцію, а також ураховується критерій нижньої межі норми, за якого верифікація діагнозу базується на зіставленні спірометричних показників із належними величинами, що були визначені для когорти здорових осіб, які не курять. [93]. Доведено, що обмежене застосування спірометрії та превалювання суб'єктивної клінічної оцінки часто призводять до помилкової

діагностики обструктивного синдрому. Зокрема, за даними наукової літератури, проведення стандартизованого дослідження функції зовнішнього дихання виявило некоректність первинного діагнозу у 43,8% пацієнтів [94].

Нещодавно комісія журналу Lancet знову підкреслила, що спірометрія є першим підтверджувальним тестом для діагностики ХОЗЛ, але її постійне недовикористання залишається глобальною проблемою. Для багатьох пацієнтів з ХОЗЛ діагноз вперше ставиться після надходження до лікарні під час гострого загострення, коли вже є істотне ушкодження легенів, а хронічне лікування малоефективне [95,96]. Водночас цільова група профілактичних служб США радить не здійснювати скринінг ХОЗЛ за допомогою спірометрії через брак даних, які свідчать про те, що це впливає на довгострокові результати [97].

Одним з основних факторів процесу захворювання при ХОЗЛ є тривале хронічне запалення дрібних дихальних шляхів, відоме як бронхіоліт. Окрему увагу треба приділити величинам показників ММЕФ 25-75%, оскільки зниження даного показника при спірометрії свідчить про залучення в патологічний процес дрібних дихальних шляхів. Дослідники у власному вивченні підтверджують істинність тези, що в жодного з пацієнтів не було по-справжньому «зарезервованої функції легень», на що вказує наявність змінних аномально низьких показників МЕФ 25-75 за малих об'ємів легень у всіх випадках. Це також включало помітне зниження специфічної провідності дихальних шляхів [98].

Інше дослідження показало, що поширеність хронічного бронхіту була схожою на всіх стадіях ХОЗЛ. Проте співвідношення між ММЕФ 25-75% у всій популяції при першій спірометрії показало, що 65% суб'єктів без верифікованого діагнозу ХОЗЛ мали аномальний ММЕФ (<80% від прогнозованого), що вказує на обструкцію повітряного потоку, вторинну по відношенню до аномалій дрібних дихальних шляхів або зниження еластичної тяги. Як і очікувалося, значення ОФВ1, ММЕФ 25-75% були нижчими при ХОЗЛ, ніж при відсутності ХОЗЛ. Це доводить, що вивчення окремих показників оцінки дрібних легеневих шляхів має високий вплив на подальшу тактику лікування та оцінку тяжкості ХОЗЛ [99].

Індекс BODE (BODE index – індекс маси тіла, обструкція дихальних шляхів, задишка і толерантність до фізичного навантаження) часто використовується для оцінки прогнозів при хронічній обструктивній хворобі легень. BODE продемонстрував свою точність у прогнозуванні госпіталізації та смертності від ХОЗЛ. Він найчастіше використовується як клінічний інструмент для прогнозування загострень, пов'язаних з ХОЗЛ, відвідувань відділень невідкладної допомоги, госпіталізацій та смертей [100, 101].

За даними сучасних досліджень показано, що індекс BODE був розділений на квартилі, його передбачення щодо госпіталізації були точнішими, ніж прогноз золотої системи класифікації стадій, визначеної в рекомендаціях щодо ХОЗЛ [102], а література вказує на те, що BODE пов'язаний з медичними витратами і що у пацієнтів з більшими показниками індексу BODE була більша кількість госпіталізацій та днів у лікарні [103]. Ще одне дослідження візуалізує, що індекс BODE та його варіації передбачали смертність. Нещодавно запропоновані показники, сконструйовані з використанням загальних змінних і відкоригованих оцінок на основі виявлених ризиків небезпеки, демонстрували відповідну ефективність для пацієнтів і включали деякі модифіковані чинники, які могли б зробити їх корисними для моніторингу пацієнтів з ХОЗЛ. Це дослідження підтвердило прогностичну корисність кількох часто використовуваних складових прогностичних індексів, зокрема варіантів BODE, у прогнозуванні смертності серед пацієнтів. Індекси продемонстрували помірну, але статистично значущу прогностичну здатність, підкреслюючи надійність індикаторів, інтегрованих у BODE та його похідні індекси [104].

Таким чином, аналіз наукових джерел засвідчує актуальність прогнозування ризику летального наслідку та об'єктивізації ступеня тяжкості перебігу захворювання. У цьому процесі важливе значення має не лише системне, але й локальне запалення. Серед чинників, що сприяють розвитку локального запального процесу, провідну роль відіграє ІЛ-33. Це підкреслює доцільність подальшого вивчення даної молекули з метою забезпечення патогенетичного лікування та комплексного підходу до ведення пацієнтів, що

включає оцінку коморбідної патології, ранню верифікацію діагнозу, а також аналіз психоемоційного стану для більш точної оцінки тяжкості перебігу ХОЗЛ.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Методологія дослідження та характеристика обстежених

Дослідження проводилось на базі терапевтичного відділення КП «1-А міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», яке є клінічною базою кафедри внутрішньої медицини №3 з фтизіатрією Полтавського державного медичного університету, пульмонологічного відділення КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради». Дослідження виконано з дотриманням основних біоетичних норм та вимог Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини в якості суб'єкта дослідження» (1964–2013 рр.), отримано дозвіл комісії з етичних питань Полтавського державного медичного університету (протокол №169 від 12.12.2018 року), а також письмову інформовану згоду на обробку даних та проведення необхідних маніпуляцій у всіх учасників дослідження. Робота є фрагментом науково-дослідних проєктів «Розробка методів лікування та профілактики легеневого фіброзу шляхом активації PPARgamma-рецепторів», що фінансується Міністерством охорони здоров'я України. Державний реєстраційний номер: 0122U201686, «Розробка нових методів діагностики, персоналізованого лікування респіраторних та коморбідних захворювань у воєнний і післявоєнний часи». Державний реєстраційний номер: 0126U000355.

Дизайн дослідження: поперечне крос-секційне, обсерваційне одноразове (моментальне) збирання клініко-лабораторних і анкетних даних у умовах реальної клінічної практики з метою оцінки діагностичної значущості ІЛ-33 у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень (real life study).

Об'єкт дослідження: діагностична цінність ІЛ-33 у пацієнтів з ХОЗЛ в контексті взаємодії бронхоальвеолярного епітелію з імунною системою, а також його зв'язок із клінічними показниками тяжкості захворювання та індивідуальним прогнозом (BODE-індекс, опитувальники та шкали).

Суб'єкт дослідження: пацієнти з діагнозом ХОЗЛ II,III стадії, група Е.

Критеріями включення в дослідження були:

- верифікований (встановлений) діагноз ХОЗЛ II, III ст. (згідно GOLD) з групою ризику Е;
- $>50\%$ ОФВ1 $< 70\%$, ОФВ1/ФЖЄЛ $< 0,7$ після проведення проби з бронхолітиком короткої дії;
- кількість балів за шкалами mMRC > 2 балів та САТ-тесту > 10 балів;
- вік від 40 до 70 років;
- тривалість ХОЗЛ > 1 року (від 1 до 10 років);
- частота загострень ХОЗЛ від 0 до 2 разів протягом року;
- анамнез куріння ≥ 10 пачко-років (ІПР);
- супутнє аліментарно-конституційне ожиріння I та II ступеню з ІМТ (30,0-39,9) кг/м^2 ;
- пацієнти з нормальним ІМТ (18,5-24,99) кг/м^2 .

Критерії виключення з дослідження:

- гостра та хронічна дихальна недостатність, яка потребує штучної вентиляції легень;
- туберкульоз легень (активна форма);
- наявність гострих форм ІХС;
- перенесений інфаркт міокарду;
- вроджені та набуті вади серця;
- хронічна серцева недостатність вище II-го функціонального класу;
- злаякісна артеріальна гіпертензія;
- порушення ритму і провідності серця;
- гостра і хронічна печінкова недостатність;
- гостра і хронічна ниркова недостатність;
- цереброваскулярні захворювання;
- аутоімунні захворювання;
- цукровий діабет в стадії декомпенсації;

- морбідне ожиріння ($IMT > 40 \text{ кг/м}^2$);
- наявність захворювань або патологічних станів, які потребують прийом високих доз глюкокортикостероїдних препаратів;
- наявність або підозра злоякісних новоутворень.

У дослідження було включено 23 особи контрольної групи та 46 пацієнтів: 23 особи з верифікованим діагнозом ХОЗЛ II ст., група Е, 23 особи – ХОЗЛ III ст., група Е. Для вирішення поставлених задач сформовані дві основні групи (рис. 2.1).

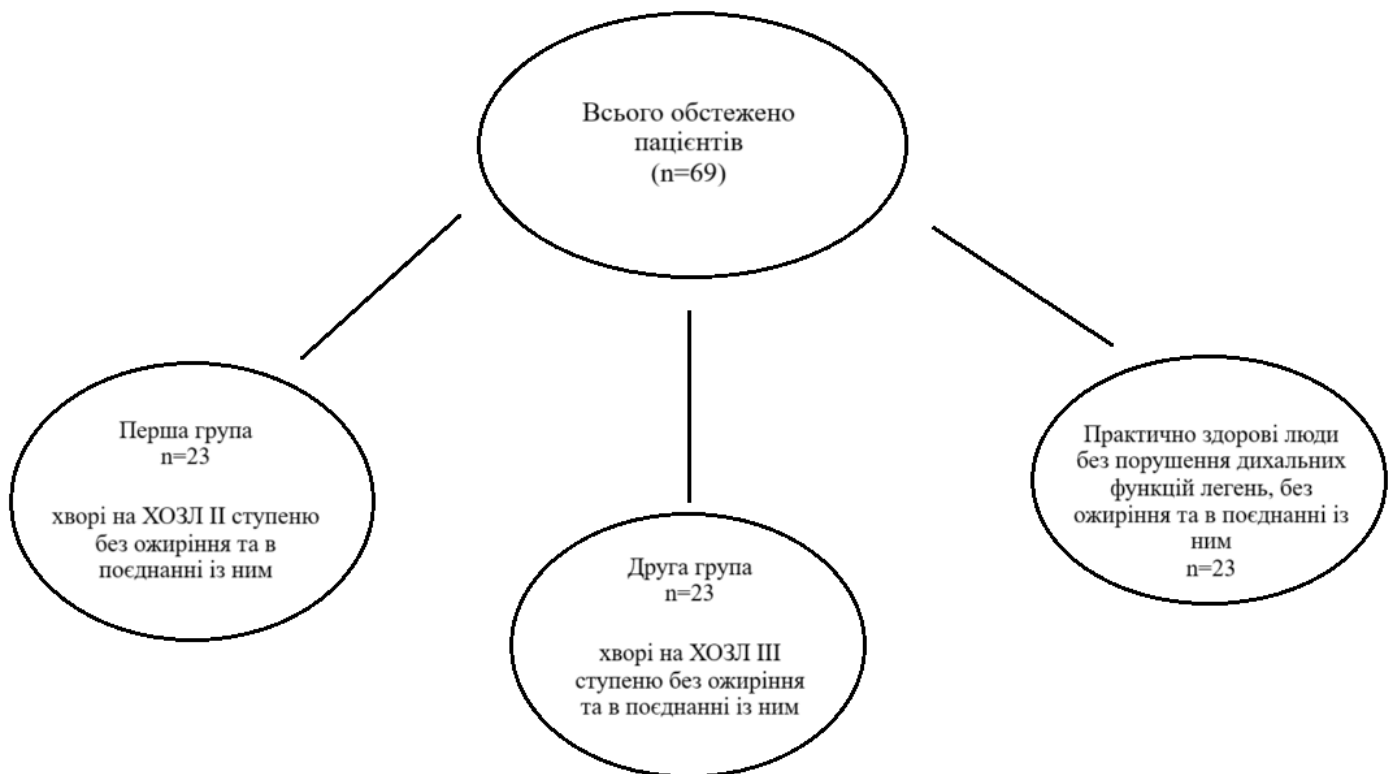


Рисунок 2.1 – Дизайн дослідження

2.2 Методи дослідження

Верифікація діагнозу ХОЗЛ відбувалась відповідно до положень, викладених у Наказі МОЗ України № 555 (27.06.13) та документі GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) на підставі комплексного обстеження, включаючи збір скарг та анамнезу хвороби, фізикального обстеження, оцінки тяжкості перебігу та якості життя, інструментальних та лабораторних методів дослідження.

Всім суб'єктам для оцінки клінічних даних проводились збір скарг, анамнезу, фізикальний огляд; антропометричні дослідження (маса тіла, зріст). Антропометричні вимірювання проводилися з точністю до 0,5 см для зросту, 0,1 кг для ваги (кг). На основі вимірів розраховували ІМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$) за формулою Кетле, яка являє собою відношення ваги (кг) до зросту (м) у квадраті. Результати були використані для визначення ступеня ожиріння та оцінки фізичного розвитку пацієнтів. Стандартний ІМТ для людей віком від 18 років і старше, за винятком вагітних жінок, становить (18,5-24,9) $\text{кг}/\text{м}^2$; $\text{ІМТ} < 16 \text{ кг}/\text{м}^2$ - надмірний дефіцит маси тіла; $\text{ІМТ} < 18,5 \text{ кг}/\text{м}^2$ - дефіцит маси тіла; $\text{ІМТ} (25-29,9) \text{ кг}/\text{м}^2$ - надмірна маса тіла (переожиріння); $\text{ІМТ} (30,0-34,9) \text{ кг}/\text{м}^2$ - ожиріння I ступеня; $\text{ІМТ} (35,0-39,9) \text{ кг}/\text{м}^2$ - ожиріння II ступеня; $\text{ІМТ} > 40,0 \text{ кг}/\text{м}^2$ - ожиріння III ступеня (морбідне) [105]. Діагноз ожиріння встановлювався на підставі збільшення маси тіла за рахунок жирової тканини відповідно до Наказу Міністерства охорони здоров'я України № 124 від 5 вересня 2011 року.

Вивчення стажу паління проводилося з визначенням індексу пачко-років (ІПР), який розраховувався за відповідною формулою: $\text{ІПР} = \text{кількість випалених цигарок за день} \times \text{кількість років куріння} / 20$. Тривалість захворювання, частоту загострень ХОЗЛ протягом останнього року оцінювали за рахунок ретроспективного вивчення анамнезу. Діагноз ожиріння встановлювався на підставі збільшення маси тіла за рахунок жирової тканини відповідно до Наказу Міністерства охорони здоров'я України № 124 від 5 вересня 2011 року. Тривалість захворювання ХОЗЛ оцінювали за даними ретроспективного вивчення анамнезу.

Оцінка результатів функції зовнішнього дихання виконували згідно зі стандартами American Thoracic Society (ATS) і European Respiratory Society (ERS) [135] на апаратах Vitalograph (IRELAND), Spirodoc® (ITALY) в положенні пацієнта сидячи. До початку дослідження пацієнти не приймали агоністи β 2-адренорецепторів тривалої дії протягом щонайменше 12 годин та агоністи β 2-адренорецепторів короткої дії (сальбутамол) протягом щонайменше 6 годин. Спірографи були відкалібровані. Спочатку проводилося базове спірографічне обстеження. Потім проводився бронхолітичний тест для визначення оборотності бронхіальної обструкції. Сальбутамол інгалювали в дозі 400 мкг і через 20 хвилин проводили спірометрію; $ОФВ_1 \leq 12\%$ або менше ніж на 200 мл від значення до бронходилатації, свідчило про незворотність бронхіальної обструкції і підтверджувало діагноз ХОЗЛ. Кінцевому аналізу підлягають $ОФВ_1$ (FEV1) – об'єм формованого видиху за першу секунду, ЖЕЛ (VC) – життєва ємність легень, $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$ (FEV1/FVC) – модифікований індекс Тифно, МОШ 25%-75% (MEF 25-75) – максимальна об'ємна швидкість при видосі на рівні 25%- 75% форсованої життєвої ємності легень.

Для виключення патологічних змін у міокарді всім пацієнтам було проведено електрокардіографічне обстеження у 12 стандартних відведеннях. ЕКГ-дослідження проводили за допомогою апарату UKARD 200 (Україна) зі швидкістю запису 50 мм/с. Вимірювали частоту серцевих скорочень, наявність порушень ритму та провідності, наявність загальних ознак гіпертрофії лівого та правого шлуночків та наявність ознак ішемії міокарда [106].

Для оцінки толерантності до фізичного навантаження використовувався тест з 6-ти хвилинною ходьбою (6 minute walking distance – 6 MWD) [107], який полягає у вимірюванні відстані, яку пацієнт проходить у комфортному темпі протягом шести хвилин. Перед проведенням тесту всі пацієнти були проінструктовані про необхідність припинити ходьбу, якщо вони відчували певні симптоми (посилення задишки, запаморочення) під час проведення тесту. У здорових людей пройдена відстань коливається від 400 до 700 м, основними предикторними змінними є стать, вік і зріст [108].

Оцінка якості життя була проведена за неспецифічним опитувальником Medical Outcomes Study 36 - Item Short-Form Health Status (SF-36), який складається з 36 запитань, які дозволяють оцінити зв'язок між якістю життя та соціальним статусом, психічним здоров'ям і загальним самопочуттям. Всі питання згруповані у вісім шкал. Фізична активність оцінює самообслуговування, підйом по сходах, підняття важких предметів та рівень фізичної активності; роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності характеризує ступінь обмеження повсякденної діяльності через фізичні проблеми; інтенсивність болю відображає ступінь больових відчуттів та їх вплив на нормальну діяльність; загальний стан здоров'я; повсякденна активність - характеризує фізичну та розумову придатність; соціальна активність - спілкування, задоволеність часом, проведенням з друзями та родиною; емоційний стан - оцінює, наскільки емоційний стан заважає виконанню роботи, психічне здоров'я характеризує настрій, депресію та тривогу. Максимальне значення становить 100, якщо немає обмежень або проблем зі здоров'ям. Чим вищий індекс, тим краща якість життя [109].

Додатково, для оцінки тяжкості перебігу використовували респіраторний опитувальник шпиталю Святого Георгія (Saint George's Respiratory Questionnaire - SGRQ) складається з 76 запитань і відповідей на питання про респіраторні захворювання, фізичну активність, психосоціальну адаптацію, вплив стану здоров'я на повсякденну роботу, емоційне сприйняття хвороби, необхідність лікування та прогноз захворювання. Для параметрів оцінки використовуються чотири шкали: «Симптоми» – суб'єктивна оцінка пацієнтом тяжкості клінічної картини. «Активність» – суб'єктивна оцінка пацієнтом ступеня обмеження фізичної активності. «Вплив» – суб'єктивна оцінка пацієнтом тяжкості психологічних і соціальних проблем, пов'язаних із захворюванням. «Загальна кількість» є загальним показником для характеристики загального негативного впливу ХОЗЛ на здоров'я. Анкета оцінюється за 100-бальною шкалою. Чим вище значення, тим більше негативних наслідків для захворювання [139].

Оцінка вираженості симптоматики визначалась за допомогою САТ-тесту [110], результат якого ≥ 10 балів (діапазон 0–40 бали) вказує на значну вираженість симптомів (Додаток А рис.1).

Тяжкість задишки була оцінена за допомогою mMRC шкали [147], де виділяють 4 ступені тяжкості (0-немає, 1- легкий, 2 – середній, 3 – важкий, 4 – дуже важкий), достовірні вважаються результати ≥ 2 бали обчислення індексу BODE, включаючи розрахунок прогнозованої 4-х річної виживаності пацієнтів.

Індекс BODE представляє собою мультипараметричну систему бальної оцінки стану хворого. Прогностичний індекс було запропоновано Celli B.R. та колегами у 2004 році. Індекс BODE містить оцінку індексу маси тіла (body mass index - B), об'єму форсованого видиху за першу секунду (obstruction - O), ступеня задишки (dyspnea-D) та результатів шестихвилинного тесту з ходьбою (exercise capacity index - E). За кожний параметр, крім індексу маси тіла (ІМТ), нараховується від 0 до 3 балів. $ІМТ > 21$ кг/м² відповідає 0 балів, $ІМТ \leq 21$ кг/м² відповідає 1 балу. Зі збільшенням індексу BODE зростає ризик несприятливих подій та тяжкість прогнозу хворого. Максимально можлива кількість балів - 10, асоційована із найнесприятливішим прогнозом хворого [153]. Подальший розрахунок індексу BODE дозволяє точно оцінити відсоток прогнозованої 4-х річної виживаності пацієнта з діагнозом ХОЗЛ [111].

Загальноклінічні лабораторні методи діагностики включали в себе клінічний аналіз крові, де визначались показники лейкоцитів та еозинофілів для хворих з діагнозом ХОЗЛ ручним та автоматизованим підрахунками.

Активність імунного запалення оцінювалась за допомогою визначення цитокінів ІЛ-33 та його рецептора ST2, ІЛ-1 β , ІЛ-10, ФНП- α , MMP9, MMP2, фібронектину 1 в сироватці крові, конденсаті видихуваного повітря та мокротинні.

Збір конденсату видихуваного повітря проводився за допомогою використання саморобного пристрою, перед процедурою пацієнти не вживали їжу протягом щонайменше 8 годин, не палили та не вживали алкоголь, не приймали лікарські засоби за 12 годин. Проводилось дослідження в спокої,

заздалегідь проінформувавши щодо техніки проведення, в одязі, який не тисне на грудну клітину, звільнивши ротову порожнину від сторонніх предметів. Перед початком пацієнтам пропонувалось прополоскати рот тричі теплою кип'яченою водою. Важливо, що дослідження проводилося з використанням носового затискача під час видиху; пацієнт повинен знімати затискач щоразу, коли він вдихає через ніс. Під час дослідження пацієнт повинен не закривати загубник язиком або зубами, також не закривати загубник язиком або зубами під час видиху. У середньому для отримання (1-2) мл конденсату потрібно (10-15) хвилин. Це за умови, що пацієнт правильно, рівномірно і не надто повільно видихає через рот і вдихає тільки через ніс, не втомлюючись. Під час збору струмінь видиху спрямовувалась безпосередньо в охолоджувальну камеру, де він збирається у вигляді конденсату. При необхідності пацієнт може бути протестований повторно. Далі зразки концентрували (до 4 разів) шляхом центрифугування з використанням відцентрових фільтрів Amicon® Ultra 4 мл (3.000 MWCO) за максимального навантаження $4.000 \times g$ впродовж близько (30-40) хвилин. Зразки зберігали при температурі -70°C для подальшого аналізу. Ця процедура була стандартизована відповідно до рекомендацій ATS/ERS Task [112, 113, 114].

Збір мокротиння проводився в стерильний пластиковий контейнер, натще, після полоскання рота теплою водою, в об'ємі (3-5) мл та був доставлений в лабораторію протягом 1 години після забору для подальшого аналізу. Перед проведенням подальшого дослідження мокротиння попередньо розріджували за протоколом: до вимірюваного об'єму зразка мокротиння додавали рівний об'єм 0,1 % дитіотреїтолу (DDT) Sigma-Aldrich, Канада, далі додавали рівний об'єм PBS до суміші, яку потім відфільтровували через дротяну сітку і центрифугували протягом 10 хвилин при 1500 обертів/хвилину.

Забір венозної крові проводили зранку натще, після 12-годинного голодування в об'ємі 5 мл із ліктьової вени у вакуумні пробірки. Потім центрифугували зі швидкістю 3000 об/хв протягом 15 хвилин. Отриману сироватку зберігали при температурі -70°C для подальшого дослідження.

Рівень інтерлейкіну-33 та його рецептора ST2 в конденсаті видихуваного повітря, мокротинні, сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу на мікропланшетному фотометрі для імуноферментного аналізу LabLine-026 (West Medica Produktions-und Handels-GmbH, Австрія) з використанням термошейкери PST-60HL (Biosan, Латвія), методом ELISA kit RayBiotech® (США), твердофазного імуноферментного аналізу, оснований по принципу «sandwich»-варіанту. Перед використанням доводять всі реагенти та зразки до кімнатної температури (18 – 25) °C. Додають по 100 мкл кожного стандарту і зразка у відповідні лунки, далі інкубують протягом 2,5 години при кімнатній температурі або протягом ночі при 4 °C при легкому струшуванні. Після цього промивають 4 рази 1х промивним розчином, заповнюючи кожен лунку промивним буфером (300 мкл) за допомогою багатоканальної піпетки або автошайби. Після останнього промивання видаляють залишки промивного буфера шляхом аспірації або декантації. Додають 100 мкл 1х підготовлених антитіл для виявлення в кожен лунку, інкубують протягом 1 години при кімнатній температурі при легкому струшуванні. Додають 100 мкл підготовленого розчину стрептавідину в кожен лунку. Після додають по 100 мкл однокрокового реагенту для субстрату ТМВ (елемент Н) в кожен лунку. Додають 50 мкл стоп-розчину в кожен лунку. негайно зчитують абсорбцію при 450 нм.

Реактиви, які використовувались в дослідженні: Human IL-33 ELISA Kit Catalog Number RAB0297, Millipore, Sigma-Aldrich, США; Human ST2 / IL-33R ELISA Kit, Catalog Number RAB0281, Millipore, Sigma-Aldrich, США; Human MMP9 ELISA Kit Catalog Numbers BMS2016-2, Thermo Fisher Scientific Inc., США; Human TNF alpha ELISA Kit Catalog Numbers KAC1751, Invitrogen, США; Human MMP2 (Matrix Metalloproteinase 2) ELISA Kit Catalog Numbers EH0017, Wuhan Fine Biotech Co., Ltd, Китай; Human FN1 (Fibronectin) ELISA Kit Catalog Numbers EH0134, Wuhan Fine Biotech Co., Ltd, Китай; Human IL-10 (Interleukin 10) ELISA Kit Catalog Numbers EH0173, Wuhan Fine Biotech Co., Ltd, Китай; Human IL-1 β (Interleukin 1 Beta) ELISA Kit Catalog Numbers EH0185, Wuhan Fine Biotech Co., Ltd, Китай.

2.3 Методи статистичної обробки результатів

Статистична обробка отриманих результатів проводилася за допомогою програмних пакетів Prism 5 (version5/03) та Microsoft Excel 2010, методів описової статистики та статистичного аналізу. Для аналізу нормальності розподілу величин у вибірках використовували модуль описової статистики (Descriptive Statistics), шляхом визначення критерію Д'Агостіно і Пірсона. У випадку нормального розподілу результати представляли у вигляді середнього $\pm$ стандартної помилки середнього ($M \pm m$). У випадку ненормального розподілу – у вигляді медіани (Me) і інтерквартильного розмаху [25-й; 75-й процентилі]. Значення досліджуваних показників між групами порівнювали за допомогою тесту Краскела-Уоліса (одностороннього ANOVA). Відмінності вважали статистично значимими при $p < 0,05$. Кореляційні зв'язки визначали шляхом обрахунку коефіцієнтів кореляції Пірсона (r) та Спірмена (R). Відмінності вважали статистично значимими при $p < 0,05$. Для обрахунку площ під кривими (AUC) та побудови ROC-кривих використовували метод Ханлі. Метод головних компонент, у результаті якого було виділено 22 головні компоненти, кластерний аналіз проводили за методом ієрархічного аналізу (Hierarchical Cluster Analysis) з розрахунком Евклідових відстаней та побудови дендрограм, використовували регресійне моделювання, у якому якість регресійної моделі визначали з допомогою критерію Фішера.

РОЗДІЛ 3

ПОКАЗНИКИ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ II,III СТАДІЙ, ГРУПА Е

3.1 Оцінка тяжкості перебігу ХОЗЛ у пацієнтів II,III стадії, група Е

За аналізом загальних характеристик контрольної групи дослідили, що середній вік пацієнтів $45,35 \pm 0,81$, більшість пацієнтів чоловіки ($n=14$) – 60,9%, в той час як відсоток жінок - 39,1% ($n=9$), у осіб з верифікованим діагнозом ХОЗЛ II стадії, група Е дослідили, що середній вік хворих склав $55,96 \pm 1,775$ років, більшість хворих – жінки ($n=14$), що складає 60,9% від загальної кількості хворих, чоловіки ($n=9$) – 39,1 %. Важливо зазначити, що пацієнти групи ХОЗЛ II, група Е мають індекс маси тіла – $32,31 \pm 1,813$, що свідчить про наявність ожиріння I ступеню, у той час як показники контрольної групи входять в показник передожиріння ($IMT=28,11 \pm 0,8573$). Кількість лейкоцитів та еозинофілів у пацієнтів з діагнозом ХОЗЛ II стадії, групи Е знаходяться в межах норми - $8,100 \pm 2,103/\text{л}$ та $127,009 \pm 1,793/\text{мкл}$ відповідно. Стаж захворювання та індекс пачко-років (ІПР) у пацієнтів з ХОЗЛ II стадії склали $8,739 \pm 5,437$ та $8,913 \pm 1,527$ відповідно ($p < 0,05$).

Проводячи аналіз показників групи пацієнтів з верифікованим діагнозом ХОЗЛ III стадії, група Е виявили, що середній вік обстежуваних склав $58,35 \pm 8,77$, 52,2% ($n=12$) склали жінки, чоловіки – 47,8% ($n=11$). Індекс маси тіла пацієнтів ХОЗЛ III стадії, група Е - $28,45 \pm 5,211$, що характеризується як надмірна маса тіла (передожиріння). Кількість виявлених лейкоцитів та еозинофілів у периферичній крові склала $9,816 \pm 3876$ та $132,268 \pm 1,760$ відповідно. Стаж захворювання та ІПР даної обстежуваної групи відзначились значними підвищеннями, порівняно з пацієнтами ХОЗЛ II стадії, групи Е - $12,957 \pm 8,855$ та $11,818 \pm 1,575$ ($p < 0,05$) у роках відповідно. Важливим було проведення аналізу лікування пацієнтів ХОЗЛ II та III стадій, групи Е з урахуванням даних тривалості захворювання. Аналіз одержаних даних свідчить про такі результати: рекомендовану комбінацію лікарських засобів не отримував

жоден пацієнт, натомість поєднання БАТД+ІКС використовувала більшість осіб в обох обстежуваних групах. Результати статистичного аналізу антропометричних даних, які включали в себе показники віку, статі, індексу маси тіла (ІМТ), зросту, ваги наведені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1. Загальна характеристика обстежуваних груп

	ХОЗЛ стадії, Е n=23	II група Е n=23	III група n=23	Контрольна група n=23	p
Вік	55,96±1,775	58,35±8,77	45,35±0,81		<0,000 1
Стать:					
Жінки	n=14 (60,9%)	n=12 (52,2%)	n=9 (39,1%)		
Чоловіки	n=9 (39,1%)	n=11 (47,8%)	n=14 (60,9%)		
ІМТ	32,31±1,813	28,45±5,211	28,11±0,8573		>0,05
Зріст	1,720±0,0161	1,732±0,079	1,792±0,0184		>0,05 2
Вага	95,13±5,112	80±2,011	90,22±2,907		>0,05
Стаж захворювання (роки)	8,739±5,437	12,957±8,855	-		<0,05
Індекс пачко-років (ІПР)	8,913±1,527	11,818±1,575	-		<0,001
Кількість лейкоцитів в крові (/л)	8,100±2,103	9,816±3,876	-		<0,05
Кількість еозинофілів в крові (клітин/мкл)	127,009±1,79 3	132,268±1,76 0	-		<0,001
БАТД+МАТД			-		
	2 (8.7%)	1 (9.1%)			

Формотерол+аклідинію

бромід

БАТД+ІКС

21

22

-

Формотерол+будесонід (91.3%)

(90.9%)

Оцінюючи скарги хворих обох обстежуваних груп, які включали в себе аналіз задишки, кашлю з та без виділення мокротиння, швидку втомлюваність, дійшли до висновку, що лише 1 пацієнт з діагнозом ХОЗЛ II стадії, група Е не мав задишки, кашель наявний у 20 пацієнтів в кожній групі, мокротиння виділялось у 14 хворих з ХОЗЛ II стадії та у 6 осіб з ХОЗЛ III стадії, група Е. Швидку втомлюваність відмічали 15 пацієнтів ХОЗЛ II стадії, ХОЗЛ III стадії- 21 пацієнта з 23-х. Оцінка скарг пацієнтів обох досліджуваних груп, які включали в себе аналіз задишки, кашлю, кашлю з виділенням мокротиння, а також швидку втомлюваність, візуалізується в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2. Структура скарг хворих на ХОЗЛ

Факторна ознака	Результативна ознака		p
	ХОЗЛ II стадії, група Е n=23	ХОЗЛ III стадії, група Е n=23	
Задишка	22	23	
Без задишки	1	0	
Всього	23	23	p>0,05
Кашель	20	20	
Немає кашлю	3	3	
Всього	23	23	p>0,05
Кашель з виділенням мокротиння	14	6	

Без виділення мокроти	9	17	
Всього	23	23	p>0,05
Швидка втомлюваність	15	21	
Немає швидкої втомлюваності	8	2	
Всього	23	23	p>0,05

Аналізуючи медичну документацію обстежуваних пацієнтів з верифікованим діагнозом ХОЗЛ II стадії, група Е (n=23) було виявлено, що у 16 хворих (69,55%) була присутня супутня серцево-судинна патологія, серед якої діагностована ішемічна хвороба серця у 3 пацієнтів (13,04%), артеріальна гіпертензія – 13 пацієнтів (56,51%), серед яких першої стадії 1 хворий (4,34%), другої – 12 (52,17%), недостатність мітрального клапану діагностована у 2-х пацієнтів (8,69%). Щодо захворювання травної системи, можемо аналізувати, що хронічний панкреатит та холецистит у стадії ремісії були діагностовані у 1 пацієнта (4,34%). Патологія ендокринної системи спостерігалася у 5 хворих (21,72%), з яких аліментарно-конституційне ожиріння II ступеню мали 2 особи (8,69%), III ступеню – 2 (8,69%), гіпотиреоз – 1 особа (4,34%). Захворювання вушної системи мало місце у 2 обстежуваних (8,68%).

Досліджуючи структуру супутньої патології у пацієнтів з ХОЗЛ III стадії, група Е, виявили що у 10 пацієнтів (43,5%) з 23-х наявна ішемічна хвороба серця (ІХС), гіпертонічна хвороба II стадії – 9 (39,1%), серцева недостатність I ст. – 5 (21,7%), II ст- 7 (30,4%). Окрім цього, діагностували цукровий діабет 2 типу у 3 пацієнтів (13,04%), ожиріння I ступеню – 5 (21,7%), II ступеню – 3 (13,04%). Результати дослідження показали, що пацієнти обох груп мали виражену серцево-судинну супутню патологію, а також супутні захворювання ендокринної системи. Деталі виявлення супутньої патології у пацієнтів з діагнозом ХОЗЛ II, III стадій, група Е представлені в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3 – Супутня патологія пацієнтів з діагнозом ХОЗЛ

Показники	ХОЗЛ II стадії, група Е n=23	ХОЗЛ III стадії, група Е n=23
Серцево-судинні захворювання:		
ІХС	3 (13,04%)	10 (43,5%)
АГ:		
I стадія	1 (4,34%)	-
II стадія	12 (52,17%)	9 (39,1%)
Недостатність мітрального клапану	2 (8,69%)	-
СН I	-	5 (21,7%)
СН II	-	7 (30,4%)
Захворювання травної системи:		
Панкреатит	1 (4,34%)	-
Холецистит	1 (4,34%)	-
Захворювання ендокринної системи:		
Ожиріння:		
I ступінь	-	5 (21,7%)
II ступінь	2 (8,69%)	3 (13,04%)
III ступінь	2 (8,69%)	-
Цукровий діабет 2тип	-	3 (13,04%)
Гіпотериоз	1 (4,34%)	-
Захворювання вуха:		
Отит	1 (4,34%)	-
Приглухуватість	1 (4,34%)	-

Аналізуючи результати оцінки показників зовнішнього дихання, можемо демонструвати такі достовірні результати ($p < 0,0001$): показник ОФВ1 (FEV1) у відсотковому співвідношенні після інгаляції бронхолітика в контрольній групі склав $(94,96 \pm 1,76) \%$, у групі пацієнтів ХОЗЛ II стадії - $(68,8 \pm 2,84) \%$; ХОЗЛ III стадії - $39,187 \pm 6,006$, що відповідає критеріям оцінки ступеня тяжкості хронічного обструктивного захворювання легень за GOLD; показник ОФВ1 (FEV1) у літрах після інгаляції бронхолітика в контрольній групі склав $3,682 \pm 0,1535$ л, у обстежуваних ХОЗЛ II стадії - 1,400 л, ХОЗЛ III стадії - $1,22 \pm 0,408$ л, індекс Генслера (модифікований індекс Тифно) становить $0,81 \pm 0,008$ в контрольній групі, $0,7104 \pm 0,029$ – ХОЗЛ II стадії, $0,519 \pm 0,107$ – ХОЗЛ III стадії. Показник ЖЕЛ (VC) у відсотковому співвідношенні – $(93,43 \pm 1,66) \%$ контрольна група, $(62,32 \pm 2,95) \%$ – пацієнти групи ХОЗЛ II стадії, $48,539 \pm 1,645$ – пацієнти групи ХОЗЛ III стадії. відповідно; максимальна середня об'ємна швидкість видиху (МСОШ [ММЕF 25-75%]) – середня максимальна швидкість видиху, визначена між 75 % і 25 % ФЖЄЛ – контрольна група – $3,687 \pm 0,21$ L/s, ХОЗЛ II стадії – 1,170 L/s, ХОЗЛ III стадії – $0,717 \pm 0,486$. Таким чином, пацієнти з ХОЗЛ в обох групах мали суттєві порушення функції зовнішнього дихання (за рахунок зниження ОФВ1, ЖЄЛ, МОШ, ОФВ1/ФЖЄЛ) порівняно зі здоровими особами. Однак порушення функції зовнішнього дихання було більш вираженим у пацієнтів ХОЗЛ III стадії порівняно з пацієнтами групи ХОЗЛ II стадії. Основні показники зовнішнього дихання досліджених осіб за даними проведеної спірометрії наведені в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4. Дані оцінки показників зовнішнього дихання

	ХОЗЛ II стадії, група E n=23	ХОЗЛ стадії, група E n=23	III Контрольна група n=23	p
ОФВ1	1,400; CI [1,1-	1,22±0,408	3,682±0,153	$p_1 < 0,0001$
(FEV1) L	1,7]			$p_2 < 0,0001$
				$p_3 < 0,0001$

ОФВ1	68,8±2,84	39,187±6,006	94,96±1,764	p ₁ < 0,0001
(FEV1) %				p ₂ <0,0001
				p ₃ <0,0001
ЖЕЛ (VC) %	62,32±2,955	48,539±1,645	93,43±1,667	p ₁ < 0,0001
				p ₂ <0,0001
				p ₃ <0,0001
ЖЕЛ (VC) L	2,379±0,803	2,173±0,846	3,713±0,932	p ₁ < 0,0001
				p ₂ <0,0001
				p ₃ <0,0001
ОФВ1/		0,519±0,107		p ₁ < 0,0001
ФЖЕЛ	0,7104±0,02909		0,81±0,008364	p ₂ <0,0001
(FEV1/FVC)				p ₃ <0,0001
МОШ	1,170; CI	0,717±0,486	3,687±0,2170	p ₁ < 0,0001
(MEF) 25-	[0,81-1,6]			p ₂ <0,0001
75% L/s				p ₃ <0,0001

Примітка 1. Тут і далі. p₁ - вірогідність різниці між групою хворих на ХОЗЛ II стадії та контрольною групою, p₂ - вірогідність різниці між групою хворих на ХОЗЛ III стадії та контрольною групою, p₃ - вірогідність різниці між I та II групами хворих на ХОЗЛ.

При загально-клінічному обстеженні основною скаргою у хворих обох груп була задишка. За mMRC шкалою в хворих першої групи рівень задишки становив 2,609±0,1749 балів, у хворих другої групи – 3,043±0,706 відповідно. Визначення симптоматики ХОЗЛ за даними САТ-тесту вказує на значну вираженість симптомів в обох групах: особи з діагностованим ХОЗЛ II ст. – 26,96±0,72 бали, ХОЗЛ III ст. 26,130±0,594 бали відповідно. Ступінь вираженості задишки та симптоматики за шкалою mMRC та САТ-тесту показаний в таблиці 3.5.

Таблиця 3.5 Ступінь вираженості задишки та симптоматики за шкалою mMRC,
CAT-тест

	ХОЗЛ стадії, Е n=23	II група ХОЗЛ стадії, Е n=23	III група Контрольна група n=23	p
mMRC, бали	2,609±0,1749	3,043±0,706	0,2609±0,09362	p ₁ < 0,0001 p ₂ <0,0001 p ₃ <0,0001
CAT, бали	26,96±0,7209	26,130±0,594	0	p ₁ < 0,0001 p ₂ <0,0001 p ₃ <0,0001

Аналіз результатів функціонального обстеження, а саме тесту із 6-хвилинною ходьбою (6MWD) для оцінювання толерантності до фізичного навантаження продемонстрував, що пацієнти з ХОЗЛ в обох групах подолали достовірно меншу відстань порівняно зі здоровими особами контрольної групи (370,0 ± 14,7 м проти 563,0 ± 8,2 м та 300,0 ± 10,1 м проти 563,0 ± 8,2 м відповідно). Отже, супутнє ожиріння суттєво впливає на толерантність до фізичного навантаження, що може бути зумовлено вираженістю абдомінального відкладення жиру та наявністю серцево-судинної патології. Результати проведення тесту 6MWD наведено в табл. 3.6.

Таблиця 3.6. Дані проведення тесту 6 MWD

	ХОЗЛ стадії, Е n=23	II група Е n=23	ХОЗЛ стадії, Е n=23	III група n=23	Контрольна група n=23	p
Пройдено за 6 хвилин, м	370±14,68	300±10,10	563,0±8,165			p ₁ < 0,0001 p ₂ <0,0001 p ₃ <0,0001

Під час оцінювання якості життя за допомогою респіраторного опитувальника шпиталю Святого Георгія встановлено, що пацієнти з ХОЗЛ II стадії мали статистично достовірно нижчі бальні показники за всіма шкалами порівняно з хворими на ХОЗЛ III стадії.

Так, показник «симптоми» був у 1,04 рази вищим за даними пацієнтів ХОЗЛ II стадії, «активність» - у 1,05 рази вища у осіб з діагнозом ХОЗЛ III стадії, «вплив» 1,3 рази вищі значення у групи ХОЗЛ III стадії та «загальна якість життя» - у 1,12 рази нижче у респондентів з діагнозом ХОЗЛ II стадії, групи Е. Показники якості життя у хворих на ХОЗЛ в залежності від наявності супутнього ожиріння за опитувальником шпиталю Святого Георгія наведено в табл.3.7.

Таблиця 3.7. Показники якості життя за опитувальником шпиталю Святого Георгія

	ХОЗЛ стадії, Е n=23	II група Е n=23	ХОЗЛ стадії, Е n=23	III група n=23	Контрольна група n=23	p
Активність, бали	66,73±2,679	69,80±1,872	6,32±0			p ₁ < 0,0001 p ₂ <0,0001 p ₃ >0,05

Вплив, бали	44,49±4,284	56,42±2,209	0	$p_1 < 0,0001$ $p_2 < 0,0001$ $p_3 > 0,05$
Симптоми, бали	73,43±2,446	70,60±1,458	6,32±0	$p_1 < 0,0001$ $p_2 < 0,0001$ $p_3 > 0,05$
Загальна кількість, бали	56,03±2,896	62,84±1,741	1,05±0	$p_1 < 0,0001$ $p_2 < 0,0001$ $p_3 > 0,05$

Дослідження якості життя у хворих на ХОЗЛ дозволяє оцінити взаємозв'язки між досліджуваними показниками якості життя, інтегровано оцінити стан пацієнта. За даними проведеного опитування між пацієнтами обох груп маємо практично однакові результати: ХОЗЛ II ст. – 34,09±2,14 бали, ХОЗЛ III ст. – 34,435±1,407 бали ($p < 0,0001$), що демонструє низький рівень можливості якості життя. Таким чином, отримані результати свідчать про те, що психоемоційний статус, фізична активність тісно пов'язані з загальною якістю життя у хворих на ХОЗЛ. Оцінка якості життя згідно з опитувальниками SF-36 пацієнтів обох груп представлена в таблиці 3.8.

Таблиця 3.8. Дані оцінки якості життя згідно з опитувальника SF-36

	ХОЗЛ II стадії, група Е n=23	ХОЗЛ III стадії, група Е n=23	Контрольна група n=23	p
SF-36, бали	34,09±2,147	34,435±1,407	88,0; [81,0-91,0]	$p_1 < 0,0001$ $p_2 < 0,0001$ $p_3 < 0,0001$

Доцільно наголосити на результатах розрахунку індексу BODE для пацієнтів обстежених груп: у хворих на ХОЗЛ II стадії цей показник становив $2,435 \pm 1,2$ бала, тоді як за ХОЗЛ III стадії - $5,522 \pm 1,997$ бала.

Демонструються високі показники індексу в обох групах, проте у пацієнтів ХОЗЛ III стадії у 2,3 рази вищі, з чого можемо зробити висновок, що чим більше пошкоджений морфологічний субстрат, тим вище показник індексу, що безпосередньо впливає на прогнозовану 4-х річну виживаність: особи з діагнозом ХОЗЛ II стадії мали в 1,5 рази вищий відсоток виживаності в порівнянні з пацієнтами ХОЗЛ III стадії, групи E. Дані аналізу показників BODE індексу та прогнозованої 4-х річної виживаності у пацієнтів з діагнозом ХОЗЛ представлені в таблиці 3.9.

Таблиця 3.9. Показники BODE індексу та прогнозованої 4-х річної виживаності у пацієнтів з діагнозом ХОЗЛ

	ХОЗЛ II стадії, група E n=23	ХОЗЛ III стадії, група E n=23	p
BODE індекс , бали	$2,435 \pm 1,2$	$5,522 \pm 1,997$	$< 0,05$
Прогнозована 4-х річна виживаність, %	$73,217 \pm 6,640$	$49,174 \pm 2,181$	$< 0,001$

Аналіз отриманих даних свідчить, що кореляційний зв'язок між активністю, балами SGRQ та результатами за шкалою mMRC становить 0,587 ($p < 0,05$), що є помірним та статистично значущим; кореляційний зв'язок між індексом BODE та прогнозованою 4-річною виживаністю хворих на ХОЗЛ є статистично значущим з високим зворотним кореляційним зв'язком $r = -0,874$ ($p < 0,0001$). Чим нижчий індекс BODE, тим вища прогнозована 4-річна

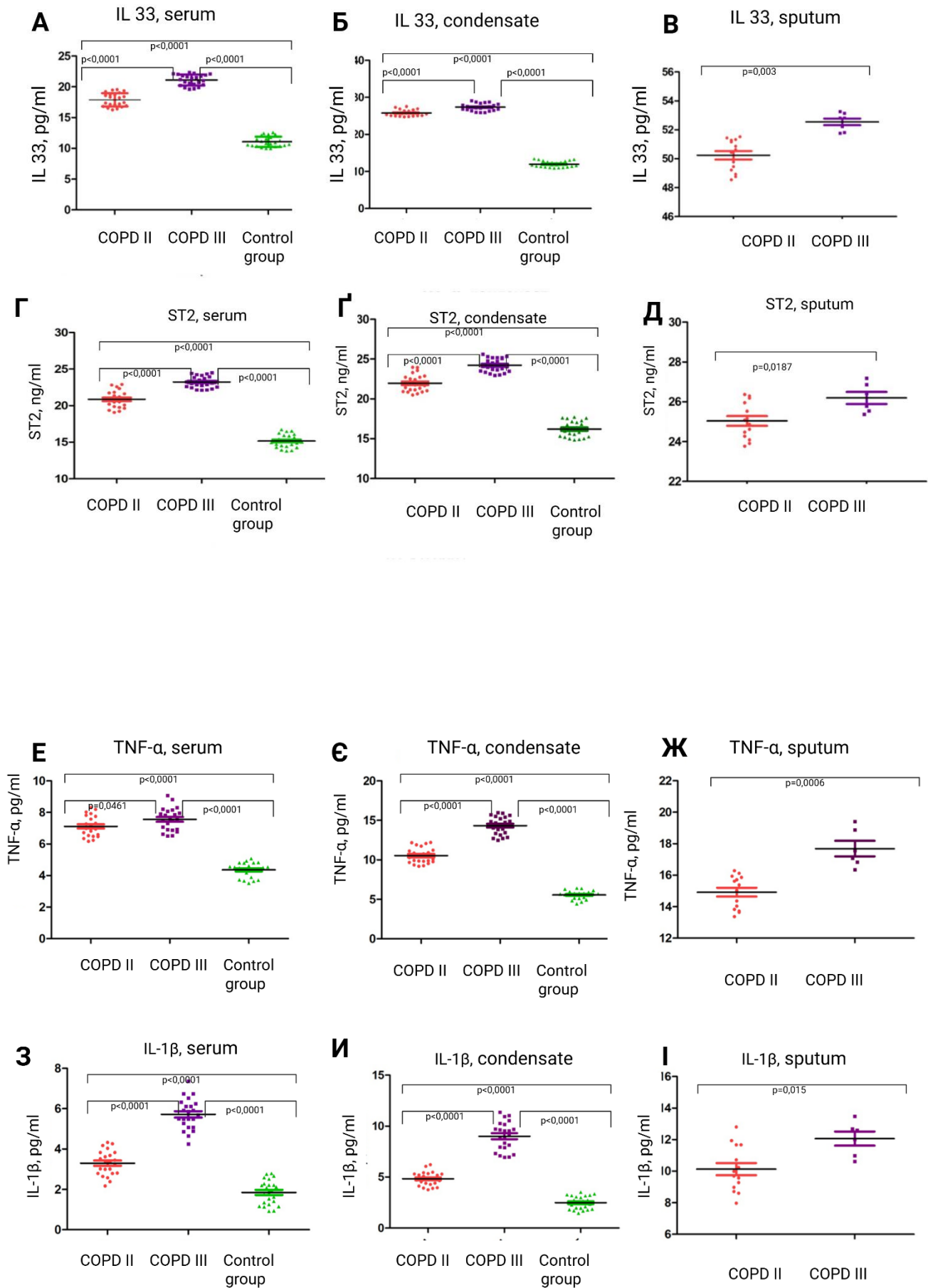
виживаність пацієнтів, причому індекс BODE та оцінка за шкалою mMRC демонструють високу кореляцію $r=0,809$ ($p<0,0001$), що підкреслює сильну взаємозалежність даних. Оцінка за шкалою mMRC та прогноз 4-річної виживаності пацієнтів демонструють зворотний кореляційний зв'язок $r=-0,710$ ($p<0,0001$), який був статистично значущим на рівні $r=-0,874$ ($p<0,0001$).), що свідчить про зворотну кореляцію, яка вказує на обернену залежність цих результатів. Таким чином, результати опитувальника якості життя взаємопов'язані з результатами оцінки тяжкості ХОЗЛ, а результати оцінки тяжкості задишки високо корелюють з прогностичною цінністю 4-річного виживання пацієнтів з діагнозом ХОЗЛ II стадії E групи.

При вивченні показників у групі пацієнтів ХОЗЛ III стадії, групи E відмічалась висока і помірна оцінка коефіцієнтів кореляції між показниками опитувальників SGRQ, загальна кількість балів та SF-36 $R=-0,781$ $p<0,001$, SGRQ загальна кількість балів та BODE index - $r=0,554$ ($p=0,006$). Згідно з проаналізованими даними SGRQ загальна кількість балів та CAT-тесту, маємо помірний кореляційний зв'язок між показниками. У даній обстежуваній групі спостерігається помірний обернений кореляційний зв'язок між результатами опитувальника SF-36 та BODE індексу, CAT-тест ($r=-0,691$; $r=-0,581$ $p<0,005$). Відмічається важливість кореляції помірних показників ОФВ1 з BODE індексом, CAT-тестом, що також демонструє обернену залежність. Аналогічно вище описаній групі пацієнтів ХОЗЛ II стадії, особи з групи ХОЗЛ III стадії показали результати кореляції між індексом BODE та показниками прогнозованої 4-річної виживаності з вельми високим зв'язком та статистично значимим результатом, має обернену залежність $r=-0,965$ ($p<0,0001$), результати кореляції між індексом BODE та результатами 4-х річної прогнозованої виживаності візуалізують високий зв'язком з шкалою mMRC ($r=0,898$; $R=-0,834$ $p<0,001$). Дані взаємозв'язку ОФВ1 та BODE індексу ($r=-0,659$ $p<0,001$), ОФВ1 і 4-річної прогнозованої виживаності ($R=0,588$ $p<0,003$), ОФВ1 і CAT-тесту ($r=-0,527$ $p=0,10$) демонструють помірні кореляційні зв'язки. Кореляційні зв'язки,

визначені шляхом обрахунку коефіцієнтів кореляції Пірсона (r) та Спірмена (R), обох обстежуваних груп представлені в Додатку Г.

3.2 Оцінка імунного запалення у сироватці крові, конденсаті видихуваного повітря та мокротинні хворих на ХОЗЛ II,III стадії, група Е

Показано, що концентрація ІЛ-33 у сироватці крові хворих на ХОЗЛ в обох групах у 3,5 рази вища, ніж у контрольній групі, тоді як порівняння концентрації цієї молекули між групами хворих на ХОЗЛ демонструє в 1,2 рази вищі значення в групі ХОЗЛ III стадії ($p < 0,0001$). Результати дослідження конденсату повітря, що видихається обстежуваними, свідчать про достовірну різницю між показниками в групах ХОЗЛ II та III стадії ($5,156 \pm 0,166$; $5,478 \pm 0,195$), результати в 2,3 рази вищі порівняно з контрольною групою (рис. 3.1. А,Б,В). Результати дослідження розчинного рецептора ІЛ-33 - ST2 показали, що в групах обстежених з ХОЗЛ II та III стадії спостерігається збільшення концентрації молекули у всіх досліджуваних субстратах порівняно з контрольною групою (рис.3.1. Г,Г,Д). Аналіз концентрації прозапальних цитокінів ІЛ-1 β та ФНП- α показав, що вміст ІЛ-1 β у сироватці крові хворих на ХОЗЛ III стадії був у 3,1 рази вищим порівняно з контрольною групою та в 1,74 рази вищим порівняно з групою з ХОЗЛ II стадії. У конденсаті повітря, що видихається, концентрація цієї молекули у хворих на ХОЗЛ III стадії була вищою ($1,834 \pm 0,278$) порівняно з іншими групами ($0,965 \pm 0,136$; $0,498 \pm 0,128$, $p = 0,234$). Результати дослідження ФНП- α в групах ХОЗЛ II та III стадії майже однакові ($7,122 \pm 0,902$ та $7,564 \pm 0,843$; $2,107 \pm 0,198$ та $2,869 \pm 0,224$ відповідно), але в 2 рази вищі, ніж в контрольній групі (рис.3.1. Е,Є,Ж,З,И,І). Щодо концентрації протизапального ІЛ-10, то у хворих на ХОЗЛ II та III стадій спостерігалось поступове зниження концентрації порівняно з контрольною групою (рис.3.1. Ї,Й,К).



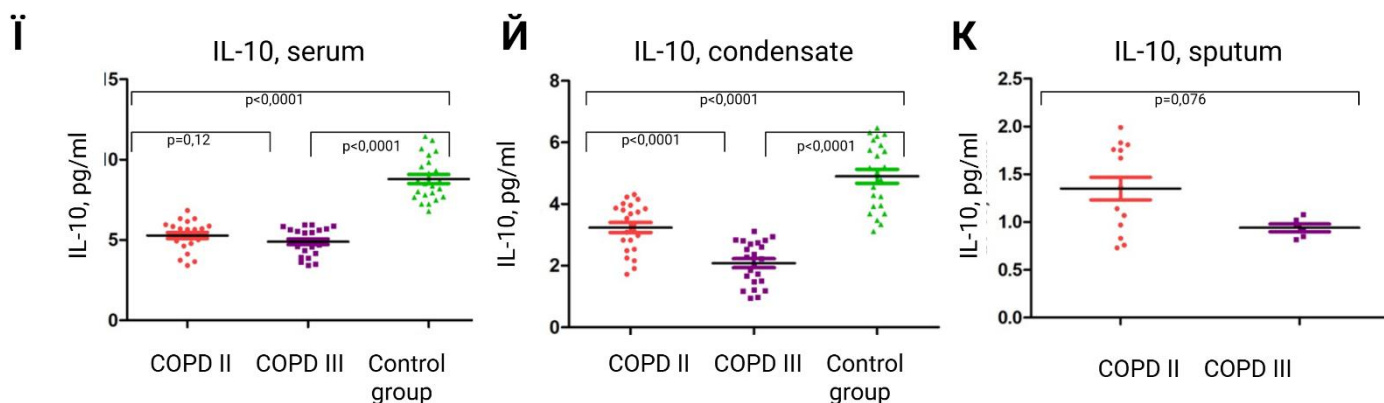


Рисунок 3.1. Концентрації інтерлейкінів та IL33R (ST2) у сироватці крові, конденсаті видихуваного повітря та мокротинні хворих на ХОЗЛ II, III стадії, групи E та в контрольній групі

Концентрація MMP9 у сироватці крові була в 1,04 рази вищою при III стадії ХОЗЛ порівняно з II стадією та в 1,72 рази вищою, ніж у контрольній групі. У конденсаті повітря, що видихається, показники у хворих на ХОЗЛ III стадії були в 2,6 рази вищими, ніж у контрольній групі. У мокротинні концентрація MMP9 становила $89,863 \pm 7,485$ при II стадії та $38,776 \pm 6,736$ при III стадії ($p < 0,001$) (рис. 3.2. А, Б, В). Дані дослідження демонструють, що концентрація MMP2 в сироватці крові зростає в 1,2 рази у хворих на ХОЗЛ III стадії порівняно з ХОЗЛ II стадії та в 4,7 рази порівняно з контрольною групою, у конденсаті повітря, що видихається - в 17,5 разів вище при ХОЗЛ III стадії порівняно з контрольною групою, у 1,14 разів вище порівняно з хворими на ХОЗЛ II стадії (рис. 3.2. Г, І, Д). Оцінюючи дані, отримані при дослідженні високомолекулярного фібронектину 1 в сироватці крові хворих на ХОЗЛ обох стадій, можна констатувати, що концентрація молекули збільшилася в 2,2 рази при ХОЗЛ III стадії, в конденсаті повітря, що видихається - показники в групі ХОЗЛ III стадії в 1,5 рази вищі в порівнянні з ХОЗЛ II стадії, в 3,4 рази вищі в порівнянні з контрольною групою (рис.3.2. Е,Є,Ж).

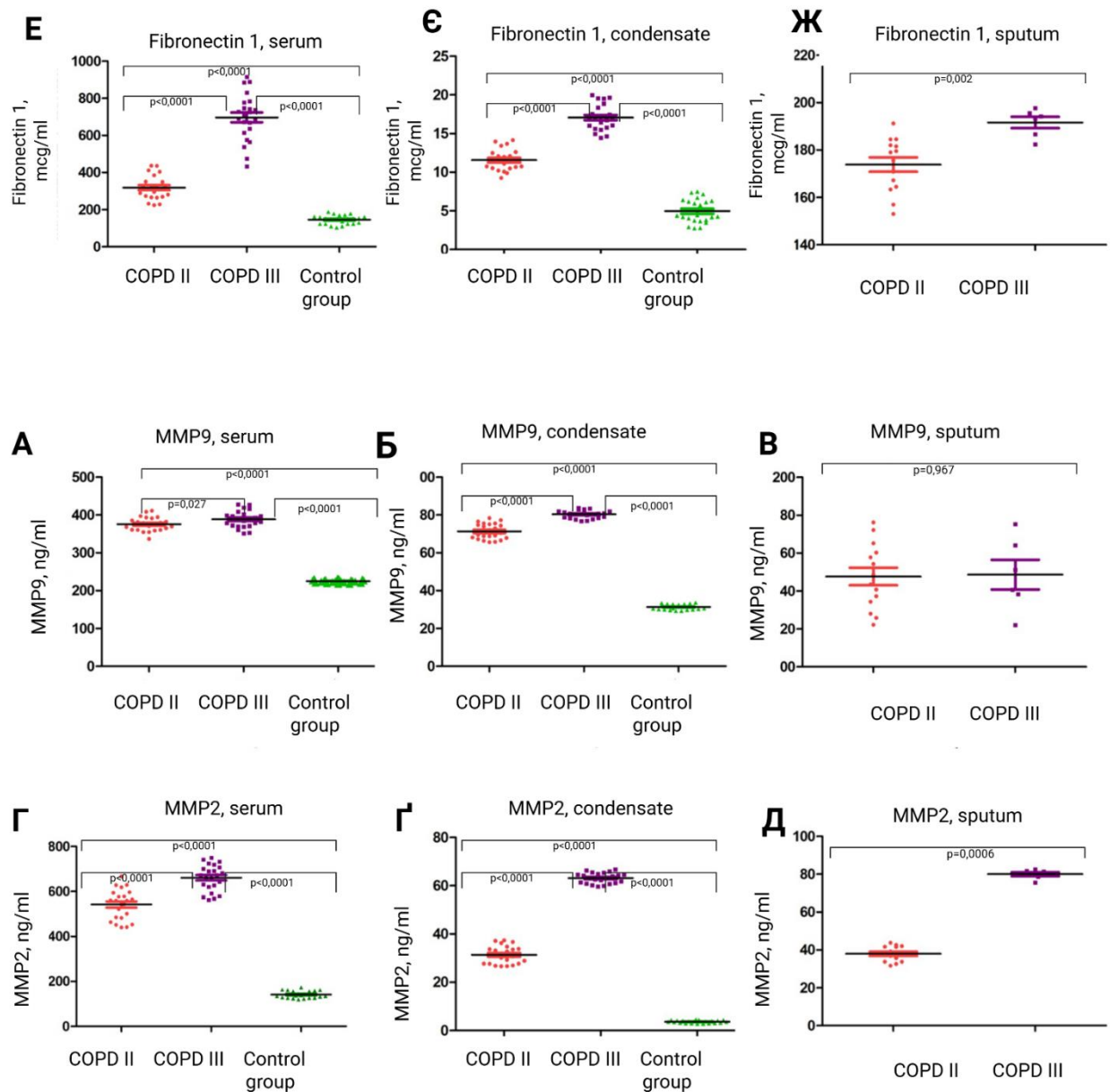


Рисунок 3.2. Концентрації MMP9, MMP2 та фібронектину 1 у сироватці крові, конденсаті видихуваного повітря та мокротинні хворих на ХОЗЛ II, III стадії, групи Е та контрольної групи

Загальна характеристика отриманих результатів концентрацій інтерлейкінів, IL33R (ST2), MMP9, MMP2 та фібронектину 1 у сироватці крові, конденсаті видихуваного повітря та мокротинні хворих на ХОЗЛ II, III стадії, групи Е та контрольної групи представлена в таблиці 3.10.

Таблиця 3.10. Рівня концентрацій інтерлейкінів, IL33R (ST2) MMP9, MMP2 та фібронектину 1 у сироватці крові, конденсаті видихуваного повітря та мокротинні хворих на ХОЗЛ II, III стадії, групи E

	Контрольна група n=23	ХОЗЛ стадії, E n=23	II група	ХОЗЛ стадії, E n=23	III група	p
ІЛ-33, пг/мл						
Сироватка крові	11,066 ±0,843	17,89 ±1,069		21,108 ±0,880		p ₁ =0,054 p ₂ =0,135 p ₃ =0,109
Конденсат видихуваного повітря	2,393 ±0,168	5,156 ±0,166		5,478 ±0,195		p ₁ =0,054 p ₂ =0,065 p ₃ =0,458
Мокротиння	-	30,58 ±2,508		13,697±2,357		p ₃ <0,001
ST2, нг/мл						
Сироватка крові	15,166±0,892	20,868±1,148		23,239±0,793		p ₁ =0,449 p ₂ =0,519 p ₃ =0,128
Конденсат видихуваного повітря	3,241±0,198	4,395±0,214		4,844±0,172		p ₁ =0,057 p ₂ =0,136 p ₃ =0,072

Мокроти	-	15,242±2,515	6,833±1,766	p ₃ <0,001
ння				

ІЛ-1β, пг/мл

Сироватк	1,85±0,610	3,3±0,614	5,723±0,750	p ₁ =0,136
а крові				p ₂ =0,754
				p ₃ =0,998

Конденса	0,498±0,128	0,965±0,136	1,834±0,278	p ₁ =0,117
т				p ₂ =0,532
видихува				p ₃ =0,234

ного

повітря

Мокроти	-	6,167±5,176	3,174±5,441	p ₃ <0,001
ння				

ІЛ-10, пг/мл

Сироватк	8,799±1,345	5,276±0,902	4,891±0,843	p ₁ =0,220
а крові				p ₂ =0,356
				p ₃ =0,053

Конденса	0,98±0,217	0,647±0,156	0,416±0,140	p ₁ =0,123
т				p ₂ =0,178
видихува				p ₃ =0,084

ного

повітря

Мокроти	-	0,823±0,756	0,245±0,425	p ₃ <0,001
ння				

ФНП-α, пг/мл

Сироватк	4,359±1,345	7,122±0,902	7,564±0,843	p ₁ =0,220
а крові				p ₂ =0,356
				p ₃ =0,053

Конденсат видихуваного повітря	1,1±0,119	2,107±0,198	2,869±0,224	p ₁ =0,420 p ₂ =0,062 p ₃ =0,216
Мокротиння ММР9, нг/мл	-	9,083±7,490	4,615±7,963	p ₃ <0,001
Сироватка крові	225,25±4,158	373,07±18,489	388,24±21,910	p ₁ =0,561 p ₂ =0,888 p ₃ =0,725
Конденсат видихуваного повітря	6,268±0,289	14,084±0,815	16,096±0,417	p ₁ =0,067 p ₂ =0,087 p ₃ =0,506
Мокротиння ММР2, нг/мл	-	89,863±7,485	38,776±6,736	p ₃ <0,001
Сироватка крові	141,689±15,3	542,076±66,675	661,155±58,092	p ₁ =0,166 p ₂ =0,288 p ₃ =0,258
Конденсат видихуваного повітря	0,722±0,111	6,273±0,729	12,635±0,434	p ₁ =0,356 p ₂ =0,068 p ₃ =0,335
Мокротиння	-	23,109±1,916	20,874±3,594	p ₃ <0,001

Фібронектин 1,

мкг/мл

Сироватк	146,527±24,217	318,774±63,2	697,243±12,	p ₁ =0,276
а крові		59	581	p ₂ =0,255
				p ₃ =0,837
Конденса	0,992±0,307	2,314±0,269	3,414±0,327	p ₁ =0,058
т				p ₂ =0,476
видихува				p ₃ =0,317
ного				
повітря				
Мокроти	-	105,83±8,720	49,999±8,60	p ₃ <0,001
ння			9	

3.3. Статистичний зв'язок перебігу захворювання з імунним запаленням

Кореляційний аналіз

Проводячи кореляційний аналіз лабораторних даних пацієнтів з діагнозом ХОЗЛ II стадії, група Е важливо відмітити наявність високого кореляційного зв'язку між показниками ІЛ-33 в конденсаті видихуваного повітря та ІЛ-33 в сироватці крові ($r=0,822$ $p<0,001$), а також з ІЛ-1 β в сироватці ($r=0,806$ $p<0,001$). ST2 в сироватці крові корелюється високим зв'язком з ІЛ-33 в сироватці крові ($r=0,894$ $p<0,001$), вельми високий зв'язок з ST2 в конденсаті видихуваного повітря ($r=0,997$ $p<0,001$). ІЛ-33 в мокротинні вельми високо корелює з ST2 в мокротинні ($r=1,000$ $p<0,001$), з ІЛ-11 β в мокротинні ($r=0,978$ $p<0,001$), висока кореляція відмічається з показниками ІЛ-10 в мокротинні ($r=0,893$ $p<0,001$), вельми високий зв'язок з показниками ФНП-а в мокротинні ($r=0,994$ $p<0,001$). Показники ІЛ-33 в конденсаті видихуваного повітря мають високу кореляцію з ІЛ-33 в сироватці хворого ($r=0,822$ $p<0,001$), а також з ІЛ-1 β в сироватці крові ($r=0,806$ $p<0,001$). Концентрація ІЛ-33 в мокротинні має вельми високий зв'язок зі всіма іншими досліджуваними молекулами в мокротинні хворих.

Кореляційний зв'язок ST2 в мокротинні хворих демонструють високий та вельми високий результат з усіма досліджуваними молекулами в мокротинні хворих ХОЗЛ II стадії. ФНП-а в сироватці крові має вельми високий зв'язок з ФНП-а в конденсаті видихуваного повітря ($r=0,953$ $p<0,001$). Молекули MMP9 в сироватці та конденсаті прокорелювали з високим зв'язком ($r=0,707$ $p<0,001$). Отримані дані продемонстрували наявність вельми високих кореляційних зв'язків між кожними досліджуваними молекулами в мокротинні хворих ($r=0,9-1,000$ $p<0,001$).

При вивченні показників у групі пацієнтів ХОЗЛ III стадії, групи E відмічалась висока і вельми висока оцінка коефіцієнтів кореляції між показниками IL-33 в сироватці та ST2 в сироватці крові та конденсаті видихуваного повітря ($r=0,879$; $r=0,825$ $p<0,001$), а також між IL-33 та IL-1 β в сироватках крові ($r=0,933$ $p<0,001$). IL-33 в конденсаті видихуваного повітря високо корелюється з результатами ST2 в конденсаті ($r=0,860$ $p<0,001$), рівнем IL-1 β в сироватці крові ($r=0,873$ $p<0,001$). IL-1 β в сироватці крові пов'язаний високим зв'язком з ST2 в сироватці ($r=0,830$ $p<0,001$), ST2 у конденсаті видихуваного повітря ($r=0,778$ $p<0,001$). IL-10 у сироватці крові високо корелює з IL-10 у конденсаті ($r=0,848$ $p<0,001$). Згідно з проаналізованими даними ФНП-а в сироватці крові та ФНП-а в конденсаті видихуваного повітря, маємо високий кореляційний зв'язок між показниками ($r=0,758$ $p<0,001$). У даній обстежуваній групі спостерігається високий кореляційний зв'язок між MMP9 в сироватці крові та MMP9 в конденсаті ($r=0,822$ $p<0,001$), а також вельми високий між MMP2 в сироватці та MMP2 у конденсаті видихуваного повітря ($r=0,965$ $p<0,001$). Відмічається важливість кореляції показників фібронектину 1 в сироватці крові пацієнтів та фібронектину 1 в конденсаті видихуваного повітря ($r=0,934$ $p<0,001$). Аналогічно вище описаній групі пацієнтів ХОЗЛ II стадії, особи з групи ХОЗЛ III стадії показали вельми високі результати кореляції між кожними досліджуваними молекулами в мокротинні хворих ($r=0,9-1,000$ $p<0,001$), що є статистично значимими результатами. При здійсненні загального кореляційного аналізу між здобутими даними інструментальних, лабораторних методів

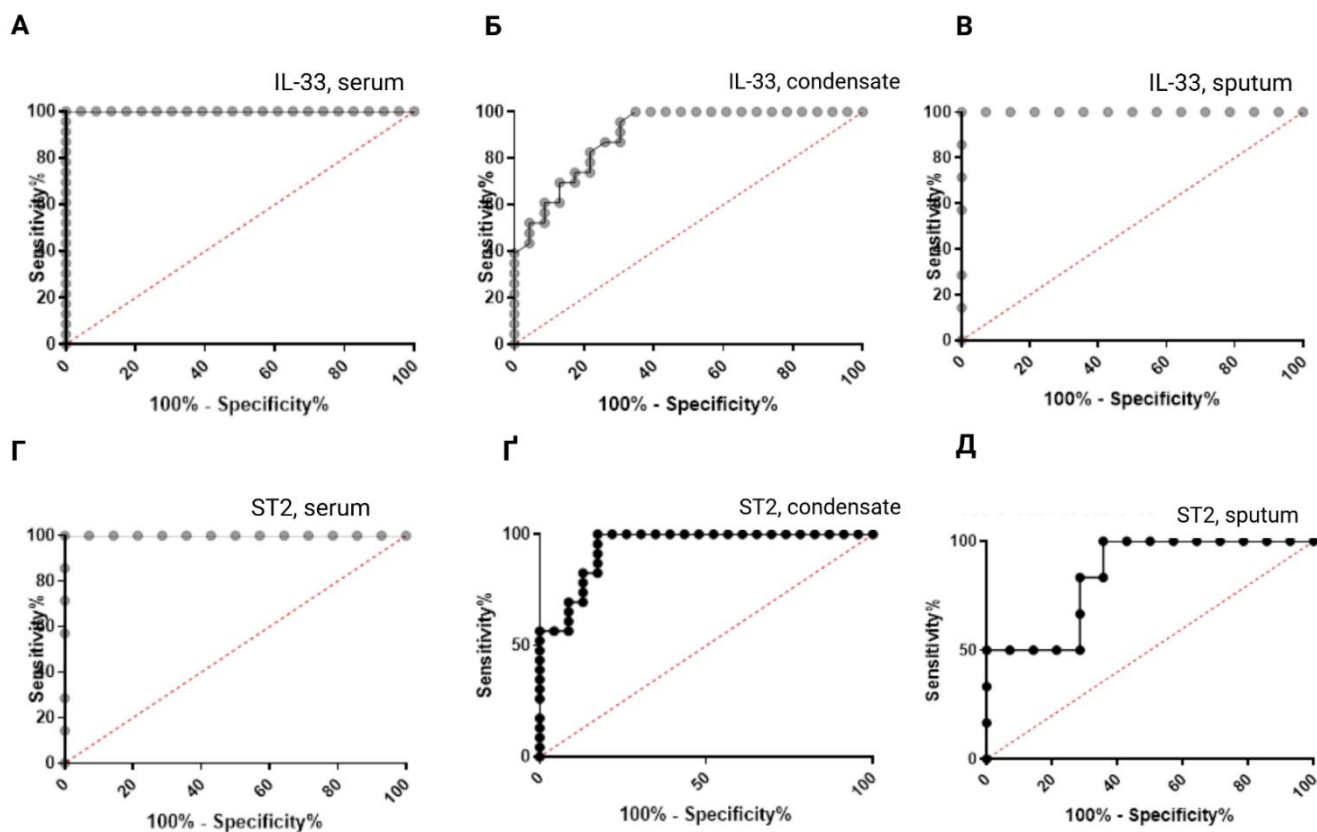
обстеження, інформацією з опитувальників та шкал, показниками загальної характеристики обстежених пацієнтів можна констатувати, що взаємозв'язок між цими показниками є доволі слабким та статистично незначущим.

Кореляційні зв'язки, визначені шляхом обрахунку коефіцієнтів кореляції Пірсона (r) та Спірмена (R) обох обстежуваних груп представлені в Додатку Г.

ROC-аналіз цитокінів, MMP та фібронектину I у різних субстратах

За результатами ROC-аналізу встановлено, що ІЛ-33 у сироватці крові та мокротинні має найвищу діагностичну інформативність порівняно з хворими на ХОЗЛ II та ХОЗЛ III ($AUC=1,0$; $p<0,0001$), меншу інформативність виявлено для цього показника в конденсаті повітря, що видихається ($AUC=0,089$; $p=0,044$). Крім того, для ІЛ-33 у мокротинні ROC-крива свідчить про високу чутливість цього діагностичного критерію (СІ 85,18-100,0%), що вказує на можливість виявлення більшої частки осіб із захворюванням, яких тест правильно ідентифікує як позитивних (рис. 3.3. А,Б,В). Сироватковий ST2 має найвищу діагностичну інформативність порівняно з хворими на ХОЗЛ II та ХОЗЛ III ($AUC=1,0$; $p<0,0001$), ST2 у конденсаті видихуваного повітря має нижчу діагностичну інформативність ($AUC=0,941$; $p<0,0001$), але є чутливим (СІ 85,18-100,0%). ST2 мокротиння має дещо нижчу інформативність ($AUC=0,845$; $p=0,017$) та чутливість порівняно з сироваткою та концентратом повітря, що видихається (СІ 54,01-100,0%) (рис.3.3. Г,Г,Д). ІЛ-1- β , отриманий з конденсату, має найвищу діагностичну інформативність у диференціації хворих на ХОЗЛ II та ХОЗЛ III ($AUC=1,0$; $p<0,0001$), дещо нижчу інформативність у сироватці крові ($AUC=0,996$; $p=0,005$) та нижчу інформативність у мокротинні ($AUC=0,857$; $p=0,013$). Як діагностичні критерії, значення ІЛ-1- β , отримані з сироватки та мокротиння, є специфічними (СІ 85,18-100,0% та 76,84-100,0% відповідно) (рис.3.3.Е,Є,Ж). Показник ФНП- α , отриманий з конденсату та мокротиння відповідно, є інформативним діагностичним критерієм для диференціації хворих на ХОЗЛ II та ХОЗЛ III ($AUC=1,0$; $p<0,0001$) (рис.3.3 З,И). MMP9 в конденсаті є інформативним для диференціації хворих на ХОЗЛ II та ХОЗЛ III ($AUC=0,987$;

$p < 0,0001$) (рис. 3.3. І). MMP2 в конденсаті та мокротинні також є достовірно інформативним ($AUC=1,0$; $p < 0,0001$) (рис. 3.3. Ї,Й,К). Фібронектин-1 найбільш інформативний ($AUC=1,0$; $p < 0,0001$) з конденсату, менш інформативний з сироватки ($AUC=0,996$; $p < 0,0001$) та мокротиння ($AUC=0,952$; $p < 0,0001$) (рис.3.3. Л,М,Н). Значення відсікання ІЛ-33 в сироватці крові та конденсаті повітря, що видихається, за даними ROC-аналізу становили ІЛ-33 у сироватці крові – min 16,34 пг/мл, max 22,28 пг/мл, 1-й квартал 18,96 - 20,05 пг/мл; ІЛ-33 у конденсаті викуваного повітря - min 24,79 пг/мл, max 28,99 пг/мл, 1-й квартал 26,16 - 26,92 пг/мл.



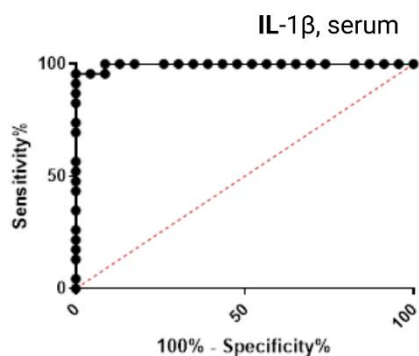
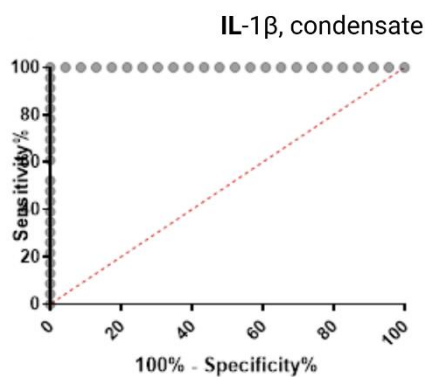
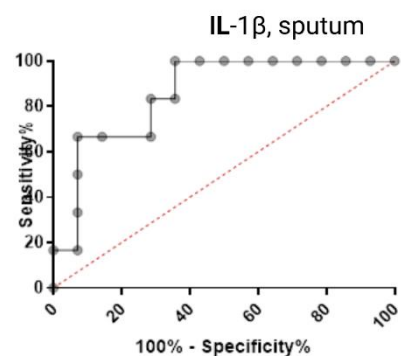
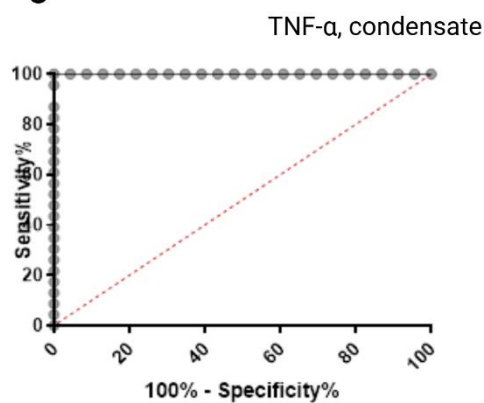
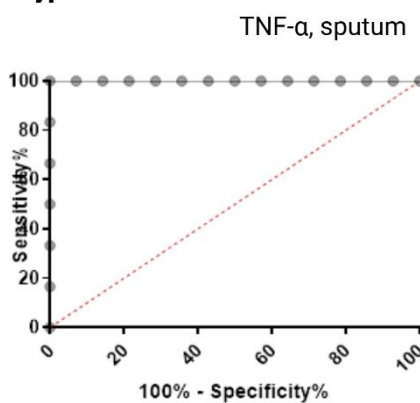
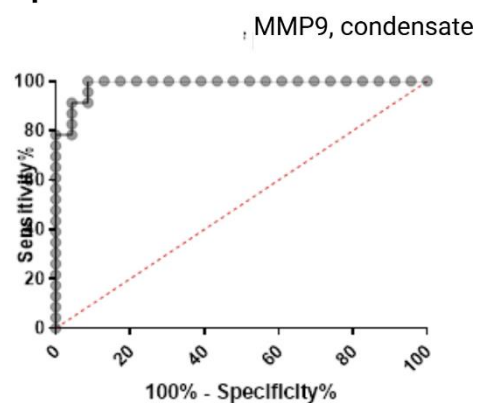
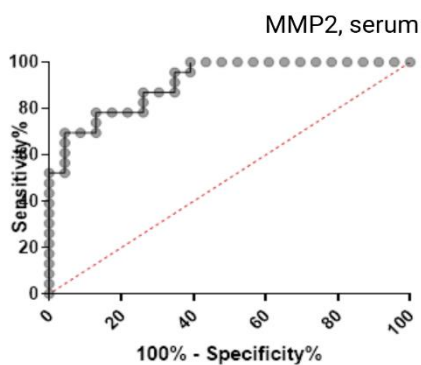
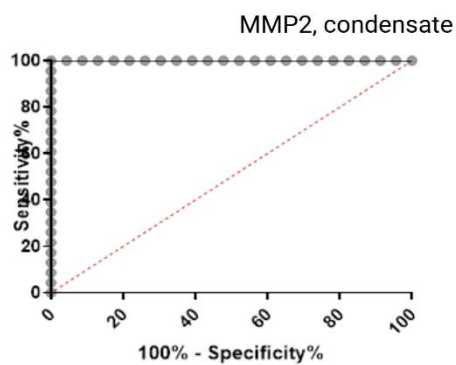
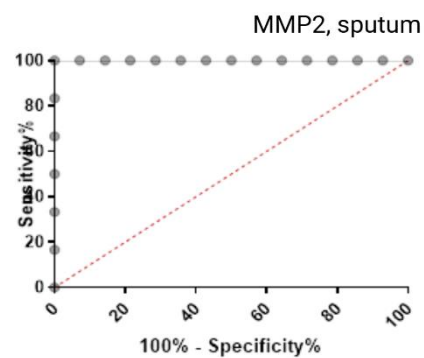
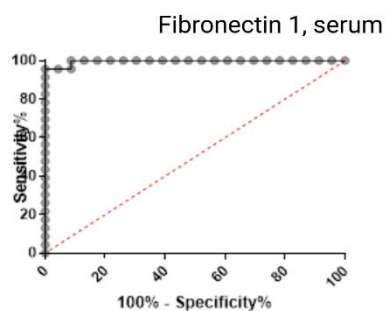
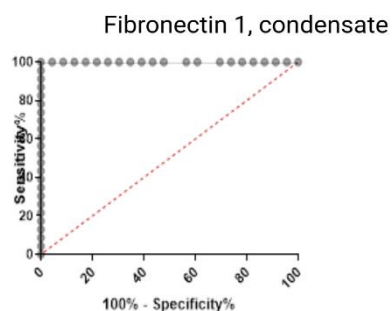
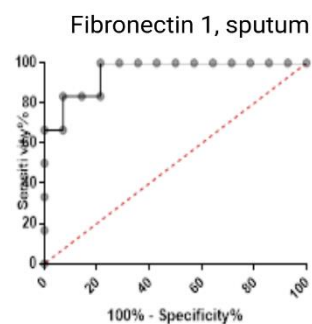
Е**Є****Ж****З****И****І****Ї****Й****К****Л****М****Н**

Рисунок 3.3. ROC-криві, що демонструють діагностичну здатність досліджуваних молекул у сироватці крові, конденсаті повітря, що видихається, та мокротинні хворих на ХОЗЛ II, III стадії, групи E та в контрольній групі

Метод головних компонент

Статистичний аналіз даних хворих на ХОЗЛ II та III стадій, групи E та контрольної групи також проводився за допомогою методу головних компонент, у результаті якого було виділено 22 головні компоненти, серед яких було виявлено, що 79,4% загальної дисперсії в трьох групах пояснюються трьома компонентами. Перша головна компонента найсильніше асоціюється з балом за шкалою симптомів = -0,917, балом за шкалою активності = -0,894, загальним балом = -0,8727 опитувальника St. George, SF-36 - 0,884, прогнозованим 4-річним виживанням - 0,930, CAT = 0,932, mMRC = 0,833, ІЛ-33 в конденсаті = 0,885, ІЛ-33 в сироватці = 0,758. Для більш детального дослідження було проведено аналіз головних компонент за показниками в групах ХОЗЛ II та III стадії, групі E за показниками Активність, SF-36, прогнозоване 4-річне виживання, CAT, mMRC, ІЛ-33 в сироватці, ІЛ-33 в конденсаті, ST2 в сироватці, ST2 в конденсаті, ІЛ-1 β в сироватці, ІЛ-1 β в конденсаті, індекс BODE. Було виявлено, що 86,4% загальної дисперсії в трьох групах пояснюється трьома компонентами. Перша головна компонента найсильніше пов'язана з оцінкою симптомів, оцінкою активності, загальною оцінкою, SF-36, прогнозованою 4-річною виживаністю, CAT-тестом, mMRC, ІЛ-33 у конденсаті видихуваного повітря. Розподіл статистично начущих факторів у групах ХОЗЛ II та ХОЗЛ III, а також їхній відносний кумулятивний внесок у загальну варіацію показано на рисунку 3.4.

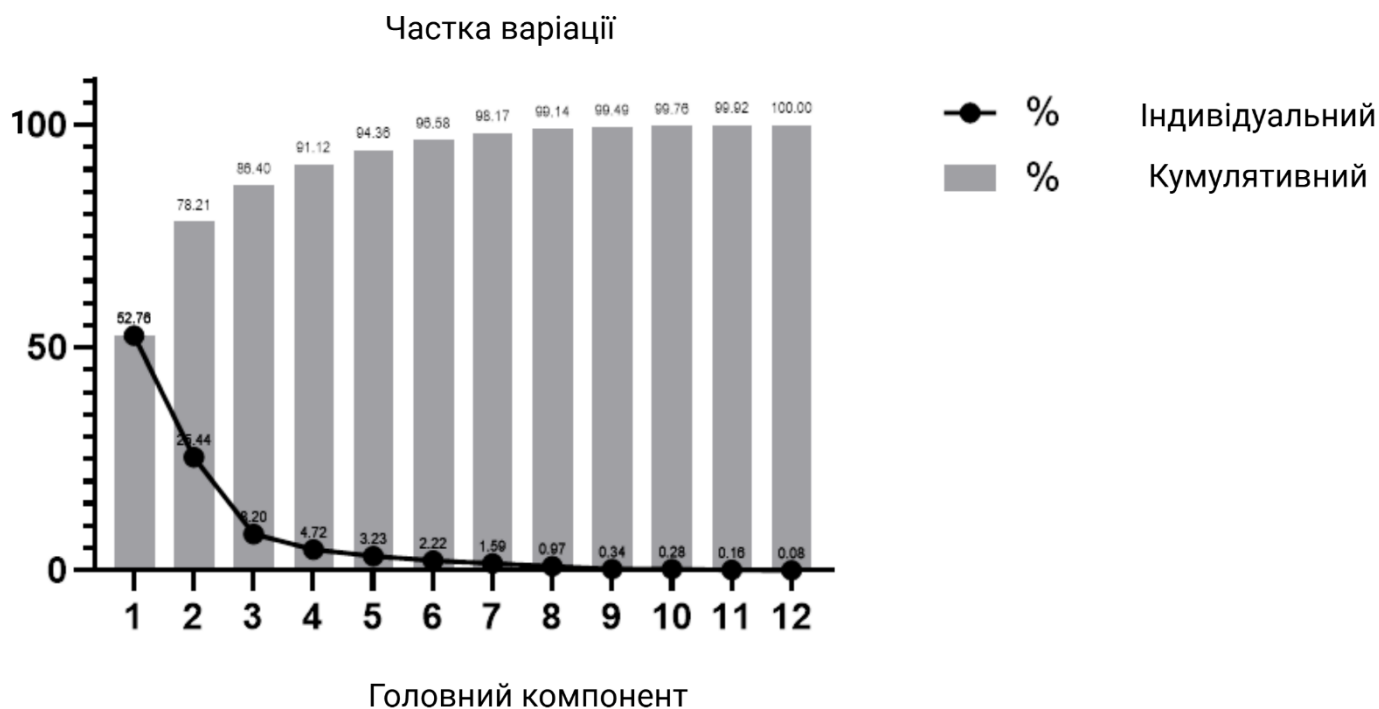


Рисунок 3.4. Статистична оцінка результатів, досягнутих за аналізом
ГОЛОВНИХ КОМПОНЕНТ

Кластерний аналіз

Для більш детального аналізу ми провели кластерний аналіз результатів груп хворих на ХОЗЛ II та III стадії, групи Е та контрольної групи пацієнтів. На рисунку видно, що групи хворих на ХОЗЛ утворюють два кластери (ХОЗЛ II - кластер 2, ХОЗЛ III - кластер 3), чітко диференційовані за ступенем, за набором показників. Пацієнти контрольної групи сформували окремий кластер 1 (рис.3.5).

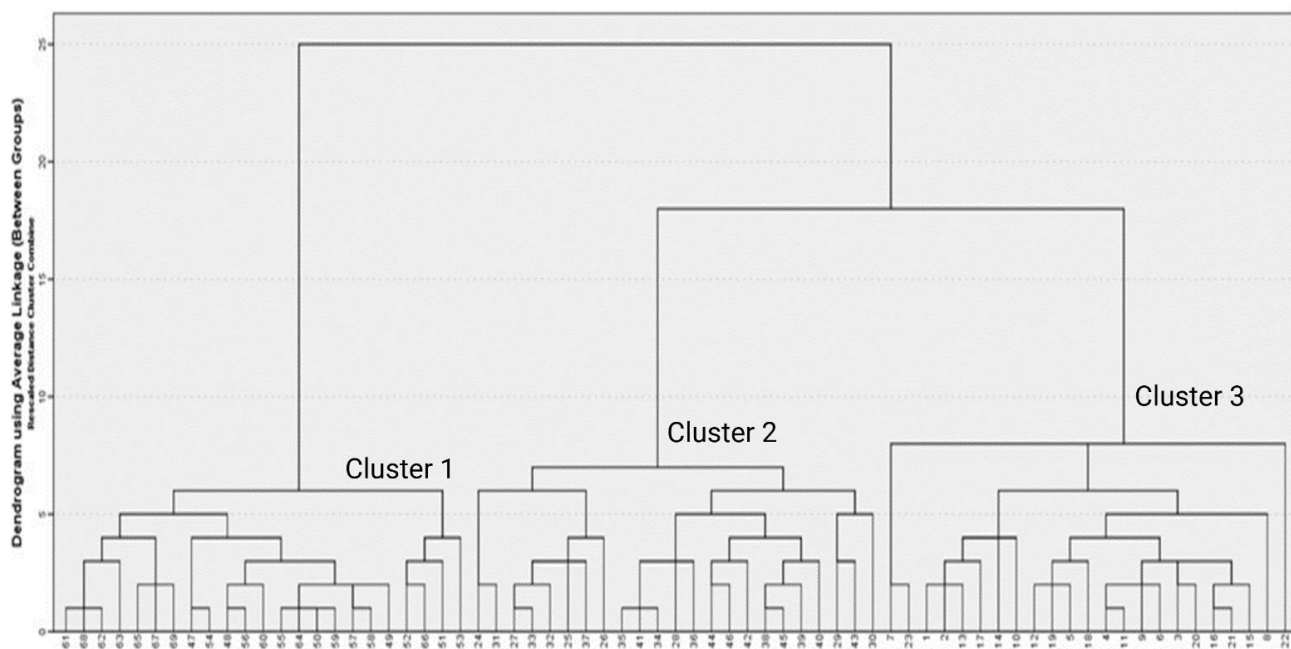


Рисунок 3.5. Кластерний аналіз даних пацієнтів обох груп та контрольної групи. Вісь X - номер пацієнта, вісь Y - дендрограма з використанням середнього зв'язку (між групами), об'єднаних кластерів з перемасштабуванням відстані. Здорові особи (47-69, кластер 1). Нумерація пацієнтів: 1-23 - ХОЗЛ ІІ (кластер 2), 24-46 - ХОЗЛ ІІІ (кластер 3)

Для більш детального вивчення пацієнтів з ХОЗЛ було проведено кластерний аналіз за допомогою методу головних компонент для показників, які продемонстрували високі та дуже високі кореляційні зв'язки. За допомогою методу головних компонент ми змогли виділити окремі групи пацієнтів. Кластер 1а склали пацієнти з ХОЗЛ ІІ, кластер 1б - переважно пацієнти з ХОЗЛ ІІІ, причому до цієї групи було додано 4 пацієнти з ХОЗЛ ІІ, оскільки їх результати обстеження були подібними до результатів обстеження пацієнтів з ХОЗЛ ІІІ, що сформувало окрему групу хворих або з ХОЗЛ ІІ з більш тяжким перебігом, або з ХОЗЛ ІІІ з менш тяжким перебігом, кластер 2 - лише пацієнти з ХОЗЛ ІІІ. Ця інформація підтверджує необхідність детального вивчення та підбору показників для більш точної діагностики захворювання. Важливо відзначити, що кластер 2 сформував 2 підкластери, які характеризуються достовірними відмінностями за цими показниками ($p < 0,0001$) (рис. 3.6).

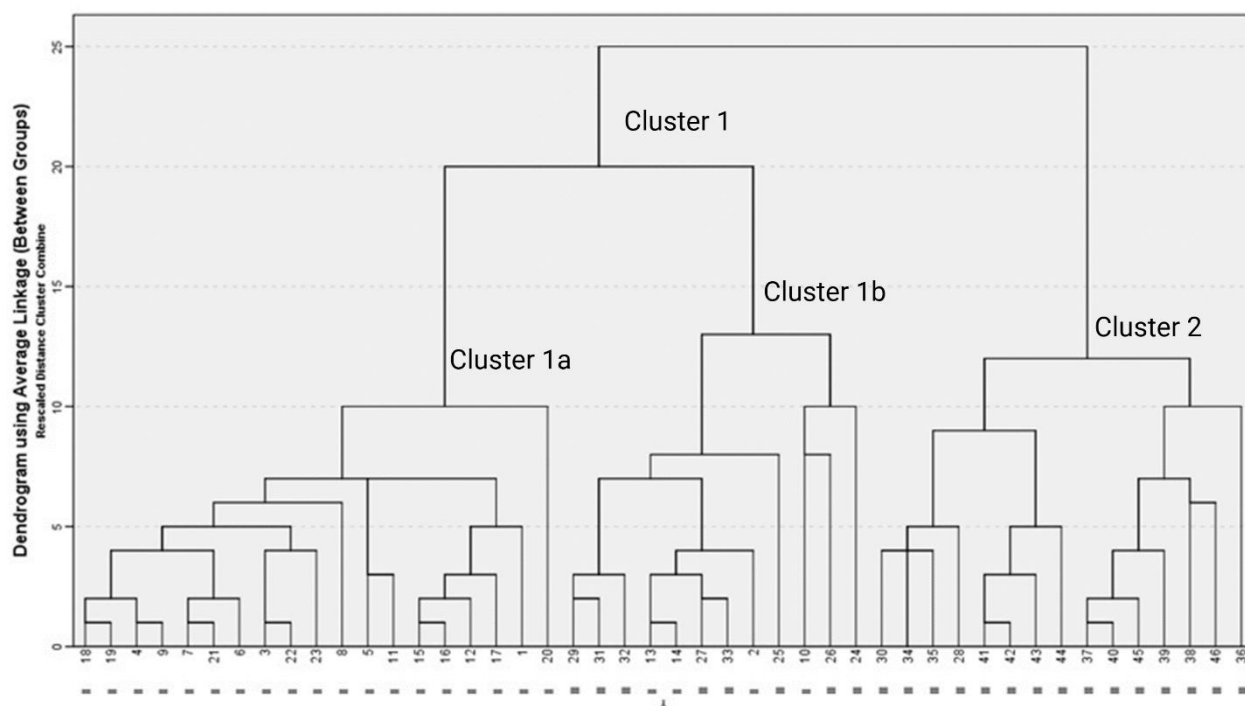


Рисунок 3.6. Кластерний аналіз за показниками ХОЗЛ II та III стадії. Кластерний аналіз даних пацієнтів обох груп та контрольної групи. Вісь X - номер пацієнта, вісь Y - дендрограма з використанням комбінованого перемасштабування відстані між кластерами за середнім зв'язком (між групами). Нумерація пацієнтів: 1-23 - ХОЗЛ II (кластер 1a), ХОЗЛ III+4 пацієнти ХОЗЛ II (кластер 1б), 24-46 - ХОЗЛ III (кластер 2)

Регресійне моделювання

У якості залежної змінної (Y) обрано тяжкість ХОЗЛ, а в якості незалежних - показники активності SGRQ (x_1), SF-36 (x_2), 4-річне виживання (x_3), САТ-тест (x_4), mMRC (x_5), ІЛ-33 в сироватці крові (x_6), ІЛ-33 в конденсаті видихуваного повітря (x_7), ST2 в сироватці крові (x_8), ST2 в конденсаті видихуваного повітря (x_9), ІЛ-1 β в сироватці крові (x_{10}), ІЛ-1 β в конденсаті видихуваного повітря (x_{11}), індекс BODE (x_{12}), як незалежні змінні (вектор X), була розрахована лінійна регресійна модель. Отримана модель мала такі параметри: коефіцієнт множинної кореляції $R=0,91$ (дуже добрий показник); коефіцієнт детермінації, що характеризує якість моделі $=0,84$ (дуже добрий результат); надійність Фішера $F=14,62$; $p<0,0001$; коефіцієнт залежності Y від змінних X - 6.088464661 ; $p=0.00204692$. Ми побачили, що коефіцієнти для змінних Оцінка активності, САТ, ІЛ-33 в конденсаті є достовірними, у той час як інші коефіцієнти не демонструють достатньої достовірності і можуть бути статистичними нулями. Однак високе значення $R^2=0,84$ свідчить про адекватність отриманої моделі та спільну високу пояснювальну цінність набору змінних окремо з їх гіршою пояснювальною здатністю. Таким чином, ми отримали рівняння регресійної моделі:

$$Y=0.01*x_1+0.005*x_2+0.122*x_3-0.02*x_4-0.16*x_5+0.14*x_6-0.24*x_7+0.039*x_8 - 0.101 *x_9 + 0.199 *x_{10} + 0.054 *x_{11} +0.08*x_{12}$$

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях [115,116,117].

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Наразі комплексна оцінка тяжкості перебігу ХОЗЛ залишається складним клінічним завданням. Незважаючи на численні профільні дослідження, питання якісного верифікування ступеня тяжкості та функціональних порушень за хронічних патологій легень досі не розв'язане остаточно. Очевидно, що тяжкість стану пацієнта тісно пов'язана з рівнем системного та місцевого запалення. Хоча в багатьох дослідженнях підкреслюється участь різних прозапальних та протизапальних молекул у патогенезі ХОЗЛ, консенсусу щодо того, які біомаркери є найбільш придатними для цієї мети, все ще немає. Тому було проведено дослідження, щоб визначити, які біомаркери надають найбільш інформативні дані щодо комплексної оцінки тяжкості перебігу ХОЗЛ.

Проведене дослідження дозволило отримати цілісне уявлення про клінічні характеристики, якість життя, функціональний стан, виживаність та імунозапальні маркери у пацієнтів з ХОЗЛ II та III стадій, групи E згідно з класифікацією GOLD. Одним із важливих аспектів роботи стало поєднання оцінки традиційних клініко-функціональних параметрів із вивченням ролі цитокінів, зокрема IL-33, у формуванні системного та локального запалення характерного для ХОЗЛ.

Відповідно до першочергового завдання дослідження, дійшли висновку, що оцінка тяжкості ХОЗЛ має бути комплексною, з урахуванням особливостей перебігу в кожній групі. Отримані результати нашого дослідження підтверджують актуальні дані і демонструють, що відмінностей в показнику віку між пацієнтами ХОЗЛ II стадії ($55,96 \pm 1,775$) та ХОЗЛ III стадії ($58,18 \pm 3,244$) особливо не прослідковується, у той час як показник у контрольній групі склав $45,35 \pm 0,81$. Тож можемо констатувати, що розвиток ХОЗЛ характерний все ж таки для людей середньої вікової групи, що відповідає даним попередніх досліджень [118].

Сучасні дослідження серед пацієнтів з ХОЗЛ доводять, що відсоток хворих на ожиріння значно вищий у порівнянні з показниками в загальній популяції.

Наприклад, частота ожиріння серед пацієнтів з ХОЗЛ в США складає 54,1 %, що суттєво вище ніж в загальній популяції 23% [127]. Виявлено, що люди з ХОЗЛ із надмірною вагою або ожирінням I типу мали кращі результати з меншою кількістю загострень, у той час як пацієнти з нижчим індексом маси тіла мають високий рівень смертності. Крім того, пацієнти з надмірною вагою та ожирінням із низьким об'ємом форсованого видиху 1 (ОФВ1) мають сприятливий прогноз, що означає кращий результат при тяжкому перебігу захворювання [67]. Важливо зазначити, що пацієнти групи ХОЗЛ II, група E мали індекс маси тіла – $32,31 \pm 1,813$, що свідчить про наявність ожиріння 1 ступеню, ХОЗЛ III стадії, група E - $28,45 \pm 5,211$, що характеризується як надмірна маса тіла (передожиріння), що узгоджується з висновками досліджень.

За висновками аналізу лікування пацієнтів ХОЗЛ II та III стадій, групи E з урахуванням даних тривалості захворювання, можемо спостерігати наступні результати, серед яких комбінацію препаратів БАТД+МАТД не отримав жоден пацієнт, проте комбінацію БАТД+ІКС використовувало більшість осіб з обох обстежуваних груп. Ці результати підкреслюють ефективність адекватного лікування ХОЗЛ та необхідність дотримання рекомендацій GOLD. В іншому дослідженні підтверджуються отримані результати, оскільки за висновками встановлено, що лікування пацієнтів з ХОЗЛ відповідно до рекомендацій GOLD становило 26,47% у позалікарняних умовах, а фактори, пов'язані з тяжкістю ХОЗЛ, були пов'язані з призначенням невідповідного лікування [119]. З іншого боку, два рандомізованих контрольованих дослідження ETHOS та SUMMIT вивчили ефекти інгаляційної потрійної терапії у пацієнтів з підвищеним ризиком загострень і показали зниження смертності від усіх причин у групі лікування БАТД+МАТД+ІКС порівняно з комбінованою терапією БАТД+МАТД без ІКС [120,121]. Таким чином, дослідження підтвердили раніше спостережувані позитивні ефекти ІКС у вигляді зниження системного запалення і гіперінфляції легенів разом з поліпшенням серцевої функції.

Оцінюючи скарги хворих обох обстежуваних груп, які включали в себе аналіз задишки, кашлю з та без виділення мокротиння, швидку втомлюваність, дійшли до висновку, що лише 1 пацієнт з діагнозом ХОЗЛ II стадії, група Е не мав задишки, кашель наявний у 20 пацієнтів в кожній групі, мокротиння виділялось у 14 хворих з ХОЗЛ II стадії та у 6 осіб з ХОЗЛ III стадії, група Е. Швидку втомлюваність відмічали 15 пацієнтів ХОЗЛ II стадії, ХОЗЛ III стадії- 21 пацієнта з 23-х. Дослідження, проведені серед групи людей з ХОЗЛ, виявили вагомий вплив цієї хвороби на фізичні аспекти їхнього життя та відбиток на психічний стан. Визначено декілька чинників ХОЗЛ, що впливають на низьку самооцінку якості життя, зокрема задишку та часті загострення. Життя з ХОЗЛ впливає на фізичну та соціальну активність людини у щоденному житті та її загальне самопочуття, у міру прогресування захворювання задишка часто стає основним симптомом, що призводить до зниження регулярної фізичної активності і соціальної взаємодії, що значно знижує якість життя пацієнта. Література свідчить про те, що показники задишки, як правило, тісно корелюють із загальним станом здоров'я при ХОЗЛ [72]. Диспное є одним з основних фокусів дослідження за допомогою опитувальників, таких як SGRQ та SF-36 та шкали mMRC, і корелює з погіршенням стану здоров'я у людей з ХОЗЛ [122]. Наші результати узгоджуються з дослідженням, яке виявило помірний зв'язок між задишкою та компонентом фізичного здоров'я SF-36 у групі ХОЗЛ III стадії, група Е і помітний зв'язок з його компонентом у групі ХОЗЛ II стадії, група Е, що підтверджує важливість вивчення даного питання [123].

Основним методом діагностики, що визначає тяжкість та оцінку ефективності лікування ХОЗЛ є спірометрія. За отриманими показниками оцінки функції зовнішнього дихання важливо відмітити, що всі отримані дані обстеження відповідають європейським критеріям щодо постановки та верифікування діагнозу ХОЗЛ [124]. Пацієнти з ХОЗЛ в обох групах мали суттєві порушення функції зовнішнього дихання (за рахунок зниження ОФВ1, ЖЄЛ, МОШ, ОФВ1/ФЖЄЛ) порівняно зі здоровими особами. Особливу увагу слід приділити значенням показників MMEF 25-75%, оскільки отримані значення в

групі пацієнтів ХОЗЛ III ст. вказують на залучення в патологічний процес малих дихальних шляхів. Gelb A.F., Yamamoto A (2021) у своєму дослідженні підтвердили істинність твердження, що у жодного з пацієнтів не було посправжньому «збереженої функції легень», на що вказує наявність змінних аномально низьких значень показників MEF 25-75 за низьких об'ємів легень у всіх випадках. Це також включало значне зниження питомої провідності дихальних шляхів [102]. Численні дослідження показали, що симптоми, патологія та пов'язані з ними несприятливі наслідки ХОЗЛ можуть виникати, незважаючи на нормальні дані спірометрії. Хоча спірометрія відіграє важливу роль у діагностиці, рішення про лікування в першу чергу визначаються тяжкістю перебігу та історією загострень [102].

Вивчення параметрів якості життя у хворих на ХОЗЛ дає змогу оцінити їхній взаємозв'язок з інтегральним статусом пацієнта, а в подальшому – визначити безпосередній вплив патології на повсякденну активність та соціальну адаптацію хворих. Анкета SF-36 складається з 36 питань, які дозволяють оцінити взаємозв'язок між якістю життя та соціальним статусом, психічним здоров'ям і загальним самопочуттям. Найбільше значення складає 100, якщо відсутні обмеження або проблеми зі здоров'ям. Чим вищий показник, тим ліпша якість життя [125]. При порівняльній оцінці показників якості життя за опитувальником SF-36 підтверджено, що пацієнти обох груп мали значно нижчі показники у порівнянні з обстежуваними контрольної групи. (ХОЗЛ II стадії – $34,09 \pm 2,14$ бали, ХОЗЛ III стадії – $34,435 \pm 1,407$ бали, контрольна група - 88,0 $p < 0,0001$).

Респіраторний опитувальник шпиталю Святого Георгія містив 76 пунктів, розподілених за трьома основними доменами: респіраторні симптоми, фізична активність та психосоціальний вплив хвороби (зокрема, обмеження повсякденної діяльності, емоційне сприйняття патології, ставлення до лікування та її прогноз). Ця анкета оцінюється за 100-бальною шкалою. Чим вище значення, тим більше негативних наслідків захворювання [115]. За даними нашого дослідження виявлено, що при оцінці якості життя за респіраторним опитувальником шпиталю Святого Георгія суттєвих відмінностей у загальній

кількості балів не спостерігається, в обох групах обстежуваних наявні високі показники, у порівнянні з контрольною групою, що свідчить про знижену якість життя ($56,03 \pm 2,896$ - ХОЗЛ II стадії, $62,84 \pm 1,741$ - ХОЗЛ III стадії, $p < 0,0001$). Таким чином, отримані показники демонструють тісний взаємозв'язок між психоемоційним станом, фізичною активністю та загальною якістю життя. Установлено, що пацієнти з ХОЗЛ характеризуються зниженням рівня фізичної активності, а також суттєвим зростанням значущості фізичних і психоемоційних проблем у їхньому повсякденному житті. Значення фізичних та психологічних проблем зростає. Доведено, що особи з ХОЗЛ мають вади, які обмежують їхню соціальну активність, повсякденне життя може бути сильно порушене через хронічний психологічний стрес, біль, часті госпіталізації [126].

Подальший розбір функціонального методу обстеження, а саме тесту 6-MWT для встановлення толерантності до фізичного навантаження показує, що у пацієнтів спостерігається клінічно значуще відхилення показників толерантності до фізичної активності, що дає вичерпну інформацію стосовно незадовільного виконання щоденної життєдіяльності, пацієнти ХОЗЛ II стадії показник склав $370 \pm 14,68$ метрів, ХОЗЛ III стадії - $300 \pm 10,10$ метрів $p < 0,0001$. Однак є дані досліджень, що вказують на те, що в багатьох пацієнтів із ХОЗЛ відмічалася невідповідність між мірою обмеження об'єму повітряного потоку та фізичною працездатністю. У дослідженні 40% хворих на ХОЗЛ з легким та помірним обмеженням об'єму повітряного потоку ($\text{ОФВ}_1 > 50\%$) мали низький показник 6-MWT (≤ 350 м). На противагу цьому, 36% хворих на ХОЗЛ з важким або дуже важким обмеженням об'єму повітряного потоку ($\text{ОФВ}_1 \leq 50\%$) мали вищий показник 6-MWT (> 350 м) [127]. Agarwal M et al. (2023) дійшли до висновку, що ранню десатурацію, яку можливо виявити за допомогою проведення 6 MWT, можна використовувати як скринінговий інструмент для оцінки ризику госпіталізації пацієнтів з ХОЗЛ [140].

Висновки ще одного дослідження вказують на те, що бали САТ були вищими у пацієнтів з ХОЗЛ із ознаками депресії у порівнянні з тими, у кого їх не було [128, 129]. При визначенні симптомів ХОЗЛ за допомогою САТ-тесту,

результат якого ≥ 10 (діапазон 0–40) вказує на значну вираженість симптомів, тяжкість симптомів була достовірно вищою в обох групах.

У нашому дослідженні показники САТ-тесту становили $26,96 \pm 0,174$ в групі ХОЗЛ ІІ, група Е та $26,130 \pm 0,594$ у ХОЗЛ ІІІ, група Е, підтвердження значущості високих показників наведено в наступних висновках досліджень. Основним підсумком одного з сучасних дослідження є те, що пацієнти, які були обстежені за допомогою САТ-тесту і мали результат ≥ 20 балів, частіше зверталися до відділення невідкладної допомоги та потрапляли до лікарні, ніж пацієнти з меншою кількістю балів, водночас не спостерігалось відмінностей у кількості подій або виживаності [130]. У ще одному дослідженні показано, що медіана зниження бала за шкалою САТ під час загострення ХОЗЛ, що вимагає госпіталізації, порівняно зі стабільною фазою становила 9 балів. Цей висновок підкреслює корисність цього опитувальника під час загострень, оскільки зміну > 2 бали зазвичай вважають клінічно значущою [131].

Одержані нами результати частково збігаються з даними попередніх дослідників, проте додатково засвідчують наявність різного ступеня тяжкості стану пацієнтів у межах когорти з тяжкими загостреннями ХОЗЛ.

Ступінь вираженості задишки оцінюється шкалою mMRC, де виділяють 4 ступені тяжкості, достовірні вважаються результати ≥ 2 бали [132]. Шкала mMRC у нашому дослідженні виявила значну вираженість симптомів в обох групах, також особи обох груп відчували ознаки задишки навіть при незначному фізичному навантаженні, мали потребу зупинятися та/або уповільнювати швидкість ходьби рівниною, що негативно впливало на виконання повсякденних справ. Проте сучасне дослідження виявило значну нерівномірність в оцінці учасниками дескрипторів mMRC, особливо для показників 0, 2 та 3, що свідчить про те, що mMRC може не бути добрим розрізнявачем відмінностей чи змін у важкості задишки [118]. Більш того, науковці констатували, що хоча висока оцінка mMRC або САТ могла бути достатньою для зарахування пацієнтів до груп з високими симптомами, необхідно оцінювати mMRC та САТ разом, щоб віднести пацієнта до групи з низькими симптомами. Отже, можна запобігти

неправильній класифікації пацієнтів з вираженими симптомами через недостатню оцінку ознак, ніби у них низькі симптоми [133]. Однак результати іншого дослідження продемонстрували, що хоча GOLD радив оцінку CAT ≥ 10 , що відповідає шкалі mMRC ≥ 2 під час оцінки симптомів для класифікації пацієнтів з ХОЗЛ на групи з меншою або більшою кількістю симптомів, декілька досліджень засвідчили, що розподіл по групах ХОЗЛ, зроблений за цими контрольними точками, не був ідентичним. Більше того, не було отримано істотної або майже ідеальної узгодженості між балом CAT ≥ 10 і балом mMRC. Згідно з дослідженням доведено, що розподіл пацієнтів з ХОЗЛ по групах з використанням методів оцінки симптомів (CAT або mMRC), запропонованих GOLD, не був узгодженим, що може бути пов'язано з тим, що mMRC оцінює лише інвалідність через задишку, тоді як CAT має ширше охоплення впливу ХОЗЛ на щоденне життя пацієнта. Застосовуючи ці два опитувальники, два попередні дослідження показали, що 53,7% (890/1659) і 27,2% (77/283) зареєстрованих учасників мали розбіжні розподіли по групах ХОЗЛ, відповідно [134]. Були отримані дані, що шкалу mMRC і CAT-тест необхідно оцінювати спільно, щоб віднести пацієнтів до груп з низьким рівнем симптомів. Таким чином, можна запобігти помилковій класифікації пацієнтів із симптомами високого рівня через недостатню оцінку симптомів як симптомів низького рівня [135]. Вищезгадані підсумки підтверджуються отриманими результатами: кореляційний зв'язок між CAT-тестом та шкалою mMRC є високим у групі ХОЗЛ III стадії, проте в групі ХОЗЛ II стадії він слабкий.

Наразі задля оцінки важкості та прогнозу ХОЗЛ застосовуються численні методи [149]. Індекс маси тіла, обструкції дихальних шляхів, задишки та фізичної працездатності (BODE) було запроваджено Челлі та співавторами та широко визнано як корисний інструмент для оцінки важкості ХОЗЛ та прогнозування смертності [136]. Індекс BODE враховує кілька факторів, включно з індексом маси тіла, обструкцією дихальних шляхів, оціненою за об'ємом форсованого видиху за одну секунду, шкалою задишки, оціненою за модифікованою шкалою Медичної дослідницької ради та фізичною

працездатністю, оціненою за допомогою тесту на дистанцію 6-хвилинної ходьби [119]. У пацієнтів з ХОЗЛ індекс BODE виявився більш надійним індикатором тяжкості, гострих загострень та смертності у зіставленні з ОФВ1 [137]. Оскільки ОФВ1 не ідентифіковано як предиктор якості життя, пов'язаного зі здоров'ям, у пацієнтів з ХОЗЛ, було використано індекс BODE, який являє собою комплексну багатоступеневу систему оцінки. Важливо звернути увагу на дослідження закордонних колег, які дійшли висновку, що 18% пацієнтів з когорти BODE індексу не відповідали критеріям Глобальної ініціативи щодо поліпшення функції легень (Global Lung Function Initiative). У визначеній когорті пацієнти мали високе клінічне навантаження (BODE ≥ 3 :9%; mMRC ≥ 2 :16%; загострення попереднього року: 31%; 6MWD < 350 м: 15%). Вони також мали високий рівень довгострокової смертності-33%. Значний відсоток пацієнтів з ХОЗЛ, виявлених згідно з вимогами GOLD, не відповідали критеріям Глобальної ініціативи щодо поліпшення функції легень при включенні в дослідження, але мали важкий перебіг захворювання. Слід бути обережними при застосуванні стандартів Глобальної ініціативи щодо поліпшення функції легень у клінічній практиці [138].

Показник індексу ІМТ, обструкції, задишки та фізичної працездатності застосовується в клініці для вимірювання виживаності пацієнтів із ХОЗЛ. За даними сучасного дослідження, виявлено, що у більшості хворих (61,2%) була І стадія за індексом BODE (0-2 бали), і саме він продемонстрував значущу кореляцію з тяжкістю GOLD ($p=0,001$). Встановлено статистично значущу кореляцію між індексом BODE та ступенем важкості ХОЗЛ ($p<0,001$). За індексом провісників III стадії (5-6 балів) більшість хворих (56,2%) відносилися до категорії GOLD тяжкого ступеня, а за індексом IV стадії (7-10 балів) більшість хворих (66,7%) відносилися до категорії GOLD дуже тяжкого ступеня [139]. Аналіз окремих складових індексу BODE засвідчив, що зниження функції легень і показника 6MWD, а також зростання ступеня задишки за шкалою mMRC були асоційовані з відповідним підвищенням загального бала SGRQ та його окремих компонентів (симптоми, активність, вплив) [140].

Дослідження Sarkar et al. [136] встановило помірну позитивну кореляцію між шкалою задишки mMRC та оцінкою SGRQ на початковому рівні та помірну негативну кореляцію між активністю в компонентах BODE індексу, що підтверджує наші отримані результати. Кореляція між IMT і загальною оцінкою SGRQ була невираженою та статистично незначною. У той же час дослідження, проведене в Харьяні Шармою К. та співавторами на 120 учасниках, показало, що індекс BODE точно прогнозує смертність [141].

Доведено, що індекс BODE ефективніше за показник ОФВ1 прогнозував летальність у хворих на ХОЗЛ, а також був інтегрований в алгоритми прийняття рішень під час оцінювання стану кандидатів на трансплантацію легень [142]. У нашому дослідженні визначається помірний обернений зв'язок між показником ОФВ1 та BODE індексу ($r=-0,660$ $p=0,027$), що має статистично значущий результат у групі хворих на ХОЗЛ III стадії. Попри свою клінічну корисність, BODE індекс все ще практично не використовується в клінічній практиці і все ще вважається довільною оцінкою для більшості пацієнтів з ХОЗЛ [143]. Проте аналіз отриманих даних показав, що BODE індекс в групі ХОЗЛ II стадії, має високий кореляційний зв'язок з оцінкою тяжкості задишки за шкалою mMRC та вплив на прогнозоване життя пацієнта протягом 4-х років, а в групі обстежуваних ХОЗЛ III стадії показав високий зв'язок з оцінкою якості життя за допомогою опитувальника SGRQ, обернений високий зв'язок з даними опитувальника SF-36, а також вираженість задишки та симптоматики за даними шкали mMRC, САТ-тесту. Дані результати кореляції показують на важливість правильної діагностики та оцінки стану хворого, як предиктора тяжкості захворювання і смертності.

У деяких дослідженнях зазначено, що індекс BODE краще прогнозує смертність, ніж SGRQ [144]. Вищевказану інформацію підтверджують і дані нашого аналізу, які демонстрували ($r=-0,914$ $p<0,001$) високий зв'язок між прогнозованою смертністю протягом 4-х років та BODE індекс у обох обстежуваних групах пацієнтів. Підтверджують отримані результати й дослідження, яке виявило, що серед компонентів індексу BODE зниження ОФВ1

і 6MWD, а також збільшення ступеня задишки mMRC були пов'язані з погіршенням стану здоров'я (збільшення загального SGRQ і підшкал SGRQ) [145].

Попередні дані демонструють, що кожен додатковий бал за шкалою BODE асоціюється зі зростанням ризику летального результату. Згідно з результатами проведеного аналізу, 10-річна виживаність пацієнтів з ХОЗЛ становила орієнтовно 43,2%, тоді як 5-річна виживаність досягала 62,3% [155]. Це узгоджується з даними нашого дослідження, де 4-річна виживаність корелювала з індексом BODE, підтверджуючи його прогностичну цінність для стратифікації пацієнтів групи E ($r=-0,914$ $p<0,001$).

Відповідно до завдань дослідження, вивчено рівень імунного запалення з урахуванням того, що ХОЗЛ є хронічною запальною патологією. Остання характеризується надмірною секрецією цитокінів, що відіграють ключову роль у регуляції прозапальних та протизапальних процесів. Цитокіни, які виділяються Т-клітинами, здебільшого регулюють характер запалення, у той час як прозапальні цитокіни підсилюють запалення, тим самим призводячи до збільшеної експресії декількох запальних генів [146]. Системна запальна відповідь, чи системне запалення з'являється на ранніх стадіях хвороби ХОЗЛ, коли клінічні ознаки незначні або відсутні. Це засвідчує підвищений рівень маркерів запалення в сироватці крові, конденсаті видихуваного повітря, мокротинні зокрема: високомолекулярного адгезивного глікопротеїну - фібронектину 1, прозапальних цитокінів ІЛ-1 β , TNF- α , аларміну ІЛ-33 з розчинним рецептором ST2, зниження концентрації протизапального ІЛ-10, а також підвищення концентрацій матриксних металопротеїназ MMP9, MMP2.

Ми провели оцінку не тільки системного запалення в біологічних рідинах пацієнтів, а й комплексний аналіз локального, яке допомогло дійти висновку, що рівні ІЛ-33 були суттєво підвищеними у пацієнтів з тяжчим перебігом захворювання.

Пошкодження епітелію, його відновлення та ремоделювання є визначальними характеристиками хронічних патологій дихальних шляхів,

включно з хронічною обструктивною хворобою легень. Сучасні дослідження показують, що ІЛ-33 діє в ST2-незалежному шляху в епітелії дихальних шляхів і регулює аномальне ремоделювання епітелію та мукообструктивні прояви при ХОЗЛ. У нашому дослідженні результати аналізу демонструють досить високу кореляцію між ІЛ-33 та ST2 в сироватці крові, конденсаті видихуваного повітря, мокротинні обох груп пацієнтів з діагнозом ХОЗЛ, що вказує на статистично значимий вельми високий взаємозв'язок цитокіну ІЛ-33 з його розчинним рецептором. Ще одне дослідження підтверджує результати проведеного аналізу та демонструє, що ІЛ-33 впливають спільно в ST2-незалежному шляху в епітелії дихальних шляхів і регулюють аномальне ремоделювання епітелію та прояви мукообструкції при ХОЗЛ [147].

При хронічних запальних патологіях легень, ХОЗЛ чи астма [9], існує думка, що підвищені показники ІЛ-33 можуть відігравати певну роль у підтримці тривалої запальної реакції через стале збільшення кількості CD4⁺ Т-клітин та ІLC2 під час взаємодії з алергеном, а також подальше зростання рівня ІЛ-33 в епітелії легень [148]. У цьому контексті виявлено, що ІЛ-33 провокує запалення дихальних шляхів, гіперреактивність та метаплазію келихоподібних клітин без контакту з алергенами, а з таким контактом – посилює реакції, подібні до астми [149].

Підвищені рівні ІЛ-33 і sST2 корелюють із тяжкістю захворювання, частотою загострень та зниженням функції легень. У пацієнтів із ХОЗЛ виявлено підвищення рівнів ІЛ-33 у сироватці, мокротинні та бронхоальвеолярній рідині [150]. Це свідчить про ключову участь ІЛ-33/ST2 у формуванні локального мікрозапалення, ремоделюванні епітелію та гіперреактивності бронхів, що підтверджується результатами нашого дослідження. Дисбаланс між ІЛ-33 і sST2 може сприяти персистуванню запалення, ушкодженню епітелію та прогресуванню обструкції дихальних шляхів. При цьому рівні розчинної форми ST2 часто корелюють із тяжкістю перебігу та частотою загострень [151], проте результати нашого дослідження не узгоджуються з даним твердженням ймовірно через різницю в дизайні дослідження.

Порівняльний аналіз цитокинового профілю, де брали до уваги концентрації про- та протизапальних молекул, таких як ІЛ-1 β , ІЛ-10, ФНП- α , ММР9, ММР2, фібрoneктин 1 вказує, що ІЛ-33 та ST2 можуть виступати більш специфічними маркерами імунного дисбалансу при ХОЗЛ, ніж класичні системні цитокини (рівні яких часто змінюються і при інших хронічних запальних станах). За даними сучасних досліджень доведено, що у пацієнтів з ХОЗЛ лише ІЛ-33 достовірно корелює з функціональними показниками тяжкості перебігу [152], що співпадає з отриманими результатами нашого дослідження.

Варто також відзначити, що інтерпретація рівнів ІЛ-33 у стабільних пацієнтів має певну варіабельність, що відображено у літературі. Результати дослідження свідчать, що рівні ІЛ-33 у плазмі крові можуть залежати від вираженості еозинофільного запалення, клінічного фенотипу ХОЗЛ та наявності коморбідних станів, що необхідно враховувати під час інтерпретації даних у практичній медицині [153].

Як представник прозапальної молекули, ФНП- α , стимулює вивільнення ІЛ-8, що збільшує число нейтрофілів і зрештою руйнує альвеолярну стінку, що властиво нейтрофільному ендотипу ХОЗЛ. Інша функція ФНП- α , полягає в індукції колагенази/желатинази (ММР-9, ММР-12 тощо), що також призводить до руйнування альвеолярної стінки [173]. Це твердження отримало підтвердження після проведеного кореляційного аналізу: в мокротинні обох груп пацієнтів з діагнозом ХОЗЛ визначався дуже високий зв'язок між концентраціями, проте в сироватці крові та конденсаті кореляція була низькою та статистично незначною. Низка сигнальних каскадів спричиняє активацію та диференціювання макрофагів, що згодом продукують велику кількість цитокінів, зокрема ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6, залежно від типу тканини. Макрофаги М2 активуються, навпаки, різними клітинними чинниками ІЛ-10, ІЛ-13 тощо, сприяють ремоделюванню дихальних шляхів, відновлюючи ушкоджені тканини [155,156].

Нові дослідження продемонстрували контакт із запальними клітинами та медіаторами дихальних шляхів; нерозривний зв'язок з переважанням

Haemophilus пов'язаний з нейтрофільним запаленням і підвищеним рівнем ІЛ-1 β і TNF- α у мокротинні [157].

ФНП- α здатний модулювати молекули ендотеліальної адгезії, що спричинить скупчення поліморфноядерних лейкоцитів, які згодом вивільнятимуть великі обсяги еластази зі зруйнованого альвеолярного епітелію. У процесі розвитку ХОЗЛ TNF- α сприятиме запальному каскаду за участю ІЛ-1 β [158]. Це узгоджувалося з результатами кореляційного аналізу: взаємозв'язок вищезазначених молекул був тісним і статистично значущим у мокротинні обстежуваних обох груп, проте в сироватці крові та конденсаті видихуваного повітря подібних закономірностей не виявлено. Наявне запалення дихальних шляхів та загальне запалення організму ще більше загострюють ХОЗЛ [159]. На противагу поодиноким епізодам, за частих загострень реєструється підвищення концентрації ІЛ-1 β в мокротинні, що узгоджується з даними проведеного дослідження [160].

Нейтрофіли активно збираються в дихальних шляхах у значній кількості у хворих на ХОЗЛ під час окисного стресу, і ці клітини здатні виділяти серинові протеази, зокрема матриксну металопротеїназу (ММР9). Рівень ММР9 значно зростає у пацієнтів з емфіземою, впливаючи на позаклітинний матрикс легень, котрий руйнується сериновими протеазами, що своєю чергою призводить до ремоделювання дихальних шляхів [161,162,163]. У нашому дослідженні показники концентрації підтверджують результати даного вивчення, оскільки найвищі показники концентрації даної молекули були у пацієнтів з ХОЗЛ III стадії з більшою тривалістю захворювання.

Є свідчення щодо ролі ММР9, зокрема з огляду на велику кількість альвеолярних макрофагів у невеличких дихальних шляхах, цілком ймовірно, що ММР-9 робить внесок у патогенез ХОЗЛ, а також емфіземи, або коли хвороба дихальних шляхів передуює емфіземі. Численні попередні дослідження засвідчили підвищені рівні ММР-9 в групах ХОЗЛ та обернений зв'язок з ОФВ1 [164].

Дане припущення підтверджувалося наслідками проведеної лабораторної діагностики у обстежених пацієнтів обох груп: підвищені рівні ММР9 в

сироватці крові, конденсаті видихуваного повітря та мокротинні, проте переконливих підтверджень взаємозв'язку між молекулою та даними оцінки показників зовнішнього дихання не з'ясувалось. MMP9 та MMP2 значною мірою залучені до запального ураження дихальних шляхів. Обидва ферменти демонструють підвищену активність у хворих на ХОЗЛ, і встановлено, що їхнє пригнічення дає кращий протизапальний ефект в експериментальних моделях ХОЗЛ. Проте жодних суттєвих результатів у клінічних випробуваннях не було зафіксовано [165,166]. Підтвердження цього задуму є результати лабораторної оцінки хворих обох груп з діагнозом ХОЗЛ, адже справді концентрації збільшені в сироватці, конденсаті та мокротинні порівняно з контрольною категорією.

На початкових стадіях процесу перетворення епітеліальні клітини здебільшого наражаються на різні види стресу, що спричиняє передчасне їх старіння, яке самостійно припиняє безперервне розмноження пошкоджених клітин. Сукупні свідчення свідчать, що підвищена експресія фібронектину 1 (ФН1) зустрічається досить часто в клітинах, що старіють [167]. Логічно пов'язати підвищену експресію ФН1 із передчасним клітинним старінням, яке викликане різними стресами та впливом шкідливих речовин на них. Імовірність того, що надмірна експресія ФН1 відповідає за типові старіння епітелію, викликане різними видами стресів, значною мірою підтримується висновками, згідно з якими пригнічення транскрипції ФН сприяє ознакам прогресування, включно з розмноженням, міграцією, інвазією [168].

При ХОЗЛ клітини епітеліального бар'єру майже постійно в гіпоксичному стані. Гіпоксичне мікросередовище дає потужний імпульс пухлинним клітинам, а також стромальним, впливаючи на метаболізм, що зрештою спричинює апоптоз тих пухлинних клітин, які чутливі до тривалої гіпоксії [169]. Наше вивчення концентрацій ФН1 в сироватці, конденсаті та мокротинні хворих на ХОЗЛ II стадії, група Е вище у 2 рази, а у групи ХОЗЛ III стадії, група Е у 3 рази вище від показників контрольної групи, як підсумок можна констатувати, що ці результати узгоджуються з даними вищезазначених досліджень через взаємодію

з тривалою гіпоксією клітин та, можливо, передчасне старіння клітин епітеліального захисту.

Участь еозинофілів у розвитку ХОЗЛ реалізується через вивільнення цитотоксичних протеїнів та цитокінів; вони підсилюють запалення та структурні зміни респіраторного тракту, що властиво для особливого ендотипу патології. Вплив на окремі цитокіни, пов'язані з еозинофілами, за допомогою моноклональних антитіл або антагоністів рецепторів, може потенційно зменшити число еозинофілів, послабити загострення та покращити результати лікування пацієнтів. Доведено, що при еозинофільному ендотипі ХОЗЛ відігравав важливу роль протизапальний цитокін ІЛ-10 [170].

Вказано, що відсоток ІЛ-10 був помітно меншим у субпопуляціях В-клітин пам'яті, отриманих з крові курців без проблем з диханням та у пацієнтів з ХОЗЛ, як порівняти з тими, хто ніколи не мав звички палити [171]. Попередні дослідження виявили зниження показника ІЛ-10 у бронхіальному секреті й сироватці крові при ХОЗЛ [172], проте велика кількість запальних клітин (моноцити, макрофаги, опасисті клітини та Т- і В-лімфоцити) здатні виробляти ІЛ-10, і тепер автори здатні пояснити виявлене зниження ІЛ-10 зменшенням продукування В-клітинами [173].

У нашому дослідженні концентрації ІЛ-10 в сироватці, конденсаті та мокротинні контрольної групи пацієнтів були в 1,5–2 рази вищими порівняно з показниками пацієнтів з верифікованим діагнозом ХОЗЛ II та III стадії, група Е.

Отримані результати кластерного аналізу в нашому дослідженні свідчили про гетерогенність пацієнтів із ХОЗЛ навіть у межах однієї стадії захворювання. Виділені кластери та підкластери продемонстрували, що традиційна оцінка ХОЗЛ за ступенем бронхообструкції не повністю відображає особливості перебігу захворювання. Наявність у кластері 16 пацієнтів як із ХОЗЛ II, так і III стадії може свідчити про існування перехідних фенотипів із різним ступенем тяжкості та швидкістю прогресування захворювання. Результати узгоджуються з даними дослідження NOVELTY, яке підтверджує перекриття клінічних кластерів та неоднорідність ХОЗЛ [174]. Особливу увагу привертає кластер 2, у

межах якого було виділено два статистично відмінні підкластери ($p < 0,0001$), що вказує на внутрішню неоднорідність пацієнтів навіть з однаковою стадією захворювання. Отримані дані підтверджують доцільність використання багатовимірного статистичного аналізу для більш точної стратифікації пацієнтів та персоналізації підходів до діагностики й лікування ХОЗЛ.

Отримані результати свідчили про тісний взаємозв'язок між клінічними, функціональними та запальними показниками при ХОЗЛ. Метод головних компонент продемонстрував високу інформативність для оцінки структурно-функціональних змін, дозволивши зменшити кількість досліджуваних змінних та виділити найбільш значущі фактори, що характеризували перебіг захворювання. Було встановлено, що більша частина загальної дисперсії пояснювалася трьома головними компонентами, що вказувало на високу узгодженість між основними клінічними та лабораторними показниками. Найбільший внесок у формування першої головної компоненти мали показники якості життя, вираженості симптомів, фізичної активності, прогнозованої виживаності, САТ, mMRC та рівні IL-33, що свідчило про комплексний вплив системного запалення на клінічний стан пацієнтів. Виявлений зв'язок IL-33 з основними клінічними показниками підтверджував його можливу роль у патогенезі ХОЗЛ та перспективність використання біомаркерів для стратифікації пацієнтів і прогнозування перебігу захворювання.

Подібні результати були отримані й в інших дослідженнях, де регресійний аналіз використовувався для вивчення факторів ризику ХОЗЛ. Зокрема, серед сільського населення Північно-Східного Китаю віком понад 40 років було встановлено, що найбільший вплив на поширеність ХОЗЛ мали фактори навколишнього середовища, анамнез захворювання та рівень С-реактивного білка, що додатково підтверджувало значення системного запалення у розвитку та прогресуванні ХОЗЛ [175].

Сучасні моделі прогнозування ризику для пацієнтів із хронічними захворюваннями легень зазвичай демонстрували високу зміщеність, що обмежувало їхню клінічну застосовність. У зв'язку з цим підкреслювалася

необхідність створення більш універсальних клінічних інструментів прогнозування. У проведених дослідженнях також використовувався регресійний аналіз, який показав необхідність стандартизувати методи розробки та валідації моделей, а також розробляти широко використовувані клінічні моделі [176].

Варто підкреслити, що виявлення нових ендотипів захворювань зумовило поступовий перехід від опису патології, що базувався на симптомах, до визначення біомаркерів та складних етіологічних і метаболічних шляхів. Згідно з документом Європейської академії алергології та клінічної імунології пропонується сучасна номенклатура реакцій гіперчутливості, котра суттєво сприятиме обґрунтуванню та розумінню патомеханізмів виникнення недуг. Варто зосередити увагу на дослідженні гіперчутливості IV, V і VII типів для глибшого розуміння концепції патомеханізмів бронхолегеневої патології [177].

Імунна реакція пам'яті при реакціях типу IV посилюється вродженими імунними клітинами, у тому числі вродженими лімфоїдними клітинами 1-го типу (ILC1) і класично активованими макрофагами. Активовані макрофаги виділяють медіатори запалення, такі як активні форми кисню, протеази та прозапальні цитокіни, сприяючи пошкодженню тканин в осередку впливу антигену. Пошкодження тканин призводить до клінічних проявів гіперчутливості типу IVa, які залежать від виду антигену та ураженої тканини. Тип V - дисфункція епітеліального бар'єру. Порушення функції епітеліального бар'єру сприяє активації основних імунних систем і призводить до хронічного запалення. Порушення функцій епітеліального бар'єру зумовлює активацію імунної системи, що, своєю чергою, веде до хронічного запалення. Епітеліальні клітини, що залучають імунну систему до місця пошкодження та учасників T2-відповіді, виділяють здебільшого аларміни, IL-25, IL-33 і TSLP, а також численні прозапальні хемокіни [178]. Попередні реакції надчутливості опосередковані антитілами та виникають негайно, тоді як реакція надчутливості типу IV або гіперчутливість сповільненого типу являє собою імунну відповідь, опосередковану T-клітинами, яка звичайно розвивається через 48-72 години

після впливу антигену, але може проявитися через кілька тижнів. Час появи симптомів залежить від кількості активованих Т-клітин. На відміну від надчутливості, опосередкованої антитілами, ці реакції залежать від Т-клітин CD4⁺ і CD8⁺, спричиняючи вивільнення цитокінів, запалення та пошкодження тканин [179].

Очевидним прикладом хімічної цитотоксичності в людей з нещільними епітеліальними бар'єрами є місцеве запалення епітеліальних клітин, відоме як «епітеліт». Епітеліт – це перша подія, яка приваблює прозапальні клітини до пошкодженої ділянки епітеліального бар'єра. Його розвиток стартує з впливу факторів навколишнього середовища (забруднювачів, тютюнопаління), вірусних інфекцій та ферментів алергенів. Втрата захисного бар'єру може бути результатом дефектів кількох ключових компонентів, включаючи структурні елементи рогового шару шкіри, білки щільних з'єднань в шкірі та на слизових оболонках, захисні антипротеази. [179,180]. Тип VII – це безпосередня клітинна та запальна реакція на хімічні сполуки; дисбаланс між Th2-клітинами та регуляторними Tregs спричинює те, що Th2-клітини виділяють цитокіни, які стимулюють еозинофільне запалення, тоді як Tregs пригнічують надмірну імунну відповідь; ремоделювання епітелію дихальних шляхів охоплює ширше, ніж метаблазію келихоподібних клітин і пов'язане з мережею неконтрольованих запальних шляхів і змінами епітелію слизових, що підтримують T2 запалення. Головна перевага такого підходу розуміння та класифікації імунної відповіді полягає у сприянні переходу до точної та індивідуалізованої медицини. Кінцева ціль – адаптація лікування до потреб конкретних пацієнтів, враховуючи їх унікальну імунну реакцію, чутливість до алергенів та інші чинники [181].

Загалом, результати дослідження підтверджують необхідність інтеграції клінічних шкал (CAT, mMRC), опитувальників (SGQR, SF-36), мультифакторних індексів (BODE) та стандартизованих показників прозапального цитокіну ІЛ-33 у сучасну систему оцінки стану пацієнтів із ХОЗЛ. Комплексний підхід дозволяє не лише краще стратифікувати ризики, але й визначати потенційні мішені для персоналізованої терапії.

Разом з тим, дослідження має певні обмеження. Зокрема, вибірка була обмежена географічно та кількісно, що може впливати на узагальнення результатів. Крім того, одночасне вимірювання рівнів цитокінів без динамічного спостереження не дозволяє остаточно визначити їхню стабільність як прогностичних маркерів. У подальших дослідженнях доцільним є проведення проспективного моніторингу рівнів IL-33 та порівняння з клінічними епізодами (загострення, госпіталізації, летальність), що дозволить створити валідовані прогностичні моделі.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено нове науково обґрунтоване рішення сучасної внутрішньої медицини, що полягає в оцінюванні ступеня тяжкості та прогнозу перебігу ХОЗЛ II, III стадій, група Е на основі визначення ролі ІЛ-33 та його рецептора ST2 у регуляції імунзапального процесу.

1. Виявлено достовірне зниження функції зовнішнього дихання за показниками ОФВ1 у групі пацієнтів ХОЗЛ II стадії - $68,8 \pm 2,84$ %; ХОЗЛ III стадії – $39,187 \pm 6,006$ %, $p < 0,0001$, показник ЖЕЛ у відсотковому співвідношенні у пацієнтів групи ХОЗЛ II стадії $62,32 \pm 2,95$ %, ХОЗЛ III стадії - $48,539 \pm 1,645$ %, $p < 0,0001$, *індекс* Генслера становив $0,7104 \pm 0,029$ – ХОЗЛ II стадії, $0,519 \pm 0,107$ – ХОЗЛ III стадії, $p < 0,0001$. Окрему увагу варто зосередити на показнику ММЕF 25-75% - ХОЗЛ II стадії – $1,170$ L/s, ХОЗЛ III стадії – $0,717 \pm 0,486$, $p < 0,0001$, отже одержані абсолютні величини свідчать про залучення в патологічний процес дрібних дихальних шляхів. Зафіксовано високий показник лікування, яке не відповідає рекомендаціям GOLD (91,3 % в групі ХОЗЛ II стадія, 90,9% - ХОЗЛ III стадія).

2. При оцінці показників якості життя за опитувальником шпиталю Святого Георгія було встановлено, що хворі ХОЗЛ II стадії мали вірогідно нижчі результати за загальними показниками в порівнянні з хворими ХОЗЛ III стадії ($56,03 \pm 2,896$ ХОЗЛ II стадії, $62,84 \pm 1,741$ ХОЗЛ III стадії, $p < 0,0001$), за опитувальником SF-36 пацієнти обох груп отримали тотожно низькі результати (ХОЗЛ II стадії – $34,09 \pm 2,14$ бали, ХОЗЛ III стадії – $34,435 \pm 1,407$ бали, $p < 0,0001$). Встановлено, що прогнозована 4-річна виживаність пацієнтів із ХОЗЛ залежить від стадії захворювання: у хворих із ХОЗЛ II стадії вона є у 1,5 рази вищою порівняно з пацієнтами III стадії, що свідчить про погіршення прогнозу зі збільшенням тяжкості перебігу захворювання. У пацієнтів обох груп провідною скаргою була задишка, більш виражена при ХОЗЛ III стадії (mMRC $3,043 \pm 0,706$ $p < 0,0001$) порівняно з II стадією ($2,609 \pm 0,1749$ $p < 0,0001$). За даними САТ-тесту встановлено високу симптоматичну навантаженість у обох групах без

суттєвих відмінностей між стадіями (ХОЗЛ II стадії – $26,96 \pm 0,72$ бали, ХОЗЛ III стадії – $26,130 \pm 0,594$, $p < 0,0001$).

3. Встановлено підвищення концентрації ІЛ-33 у сироватці крові пацієнтів із ХОЗЛ у 3,5 рази порівняно з контрольною групою, з подальшим зростанням у хворих III стадії (у 1,2 рази відносно II стадії; $p < 0,0001$). Аналогічні зміни спостерігалися у конденсаті видихуваного повітря та мокротинні, де рівні ІЛ-33 та ST2 були підвищені у всіх групах ХОЗЛ.

4. Проведений порівняльний аналіз доводить, що ІЛ-33 є активним медіатором імунозапального процесу при ХОЗЛ, оскільки його рівні прямо корелюють із підвищенням прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ФНП- α $p < 0,0001$) та маркерів ремоделювання (ММР-9, ММР-2 $p < 0,0001$), а також із рецептором ST2 $p < 0,0001$ у всіх досліджуваних біологічних середовищах. У пацієнтів з ХОЗЛ концентрація ІЛ-33 в сироватці крові – мінімум 16,34 пг/мл, максимум 22,28 пг/мл, Q1-Q3 18,96 – 20, 05 пг/мл; ІЛ-33 у конденсаті видихуваного повітря – мінімум 24,79 пг/мл, максимум 28,99 пг/мл, Q1-Q3 26,16 – 26,92 пг/мл.

5. Розроблено прогностичну модель перебігу ХОЗЛ, яка підтвердила, що ІЛ-33 є незалежним маркером для оцінки ризику прогресування захворювання та зниження 4-річної виживаності пацієнтів у складі багатofакторного аналізу.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендовано дотримуватись керівних принципів актуальних рекомендацій GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease).

2. Хворим на ХОЗЛ задля оцінки активності запального процесу доцільно визначати концентрацію ІЛ-33 та його рецептору ST2 в сироватці крові, конденсаті видихуваного повітря з орієнтуванням на показники ІЛ-33 в сироватці крові – мінімум 16,34 пг/мл, максимум 22,28 пг/мл, Q1-Q3 18,96 – 20,05 пг/мл; ІЛ-33 у конденсаті видихуваного повітря – мінімум 24,79 пг/мл, максимум 28,99 пг/мл, Q1-Q3 26,16 – 26,92 пг/мл.

3. Задля підвищення ефективності комплексної діагностики ХОЗЛ необхідно проводити оцінку тяжкості захворювання, якості життя з використанням опитувальників Святого Георгія (SGRQ) та SF-36, вираженості симптоматики за шкалою mMRC та САТ-тесту, визначення толератності до фізичного навантаження за допомогою тесту 6MWD.

4. Доцільно впровадити використання електронного ресурсу «Калькулятор кластеру (ХОЗЛ)» (доступний за посиланням https://e-book.pdmu.edu.ua/copd_calculator_app/copd_calculator.html), який включає в себе оцінку 12 показників (активність SGRQ, загальна сума балів SF-36, відсоток 4-річної виживаності, загальна сума балів САТ, загальна сума балів mMRC, показник концентрації ІЛ-33 (сироватка крові), показник концентрації ІЛ-33 (конденсат видихуваного повітря), показник концентрації ST2 (сироватка крові), показник концентрації ST2 (конденсат видихуваного повітря), показник концентрації ІЛ-1 β (сироватка крові), показник концентрації ІЛ-1 β (конденсат видихуваного повітря), загальна сума балів індексу BODE), порогове значення складає 6.088464661, якщо отриманий результат вищий за пороговий, то показник відноситься до кластеру 2 (ймовірно ХОЗЛ III), якщо нижче - відноситься до кластеру 1 (ймовірно ХОЗЛ II) відповідно ХОЗЛ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Boers E, Barrett M, Su JG, Benjafield AV, Sinha S, Kaye L, Zar HJ, Vuong V, Tellez D, Gondalia R, Rice MB, Nunez CM, Wedzicha JA, Malhotra A. Global Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Through 2050. *JAMA Netw Open*. 2023 Dec 1;6(12):e2346598.
2. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Jul;138(1):16-27.
3. Wang C, Yan J, Ma C. Psychological distress and its associated factors among patients with chronic obstructive pulmonary disease in Hunan, China: a cross-sectional study. *Sci Rep*. 2023 Mar 30;13(1):5199.
4. Joo H, Park SJ, Min KH, et al. Association between plasma interleukin-33 level and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med*. 2021;21:86.
5. Sanina N, Pertseva T, Turlyun T. Blood eosinophil level in COPD patients depending on different risk factors. *European Respiratory Journal*. 2024;64(suppl 68):PA1153.
6. Colarusso C, Terlizzi M, Molino A, Pinto A, Sorrentino R. Role of the inflammasome in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Oncotarget*. 2017 May 13;8(47):81813-81824.
7. Reid F, Singh D, Albayaty M, et al. A Randomized Phase I Study of the Anti-Interleukin-33 Antibody Tozorakimab in Healthy Adults and Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Pharmacol Ther*. 2024 Mar;115(3):565-575.
8. Wei Y, Ling L, Zhu H, Huang Q. Serum IL-33/ST2 Axis Expression in Acute Exacerbations of COPD: Correlation with Pulmonary Function. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2025 Jul 23;20:2581-2587.
9. Strickson S, Houslay KF, Negri VA, et al. Oxidised IL-33 drives COPD epithelial pathogenesis via ST2-independent RAGE/EGFR signalling complex. *Eur Respir J*. 2023 Sep 28;62(3):2202210.

10. Morichika D, Taniguchi A, Oda N, et al. Loss of IL-33 enhances elastase-induced and cigarette smoke extract-induced emphysema in mice. *Respir Res.* 2021 May 15;22(1):150.
11. Agustí A, Br C, Gj C, et al. Global initiative for chronic obstructive lung disease 2023 report: GOLD executive summary. *Arch De Bronconeumol.* 2023;59:232–248.
12. Wang C, Xu J, Yang L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China pulmonary health study): a national cross-sectional study. *Lancet.* 2018;391:1706–1717.
13. Konopkina L, Huba Y, Schudro O, Myronenko O, Krykhtina M. Features of mental status in patients for chronic obstructive lung disease with different levels of compliance. *Reports of Vinnytsia National Medical University.* 2024;28(2):250-254.
14. Hansbro PM, Haw TJ, Starkey MR, Miyake K. Toll-like receptors in COPD. *Eur Respir J.* 2017 May 23;49(5):1700739.
15. Qi Y, Yan Y, Tang D, et al. Inflammatory and Immune Mechanisms in COPD: Current Status and Therapeutic Prospects. *J Inflamm Res.* 2024 Sep 20;17:6603-6618.
16. Labaki WW, Han MK. Chronic respiratory diseases: a global view. *Lancet Respir Med.* 2020 Jun;8(6):531-533.
17. Keir HR, Chalmers JD. Neutrophil extracellular traps in chronic lung disease: implications for pathogenesis and therapy. *Eur Respir Rev.* 2022 Feb 22;31(163):210241.
18. Kirkham PA, Barnes PJ. Oxidative stress in COPD. *Chest.* 2013 Jul;144(1):266-273.
19. Alcorn JF, Crowe CR, Kolls JK. TH17 cells in asthma and COPD. *Annu Rev Physiol.* 2020;72:495-516.
20. Villaseñor-Altamirano AB, Jain D, Jeong Y, et al. Activation of CD8⁺ T Cells in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Lung. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023 Dec 1;208(11):1177-1195.

21. Jalalvand M, Tahermohammadi H, Madreseh E, et al. Regulatory T cells in the blood of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): A systematic review and meta-analysis. *Respir Med*. 2025 Jun;242:108104.
22. Jacobs M, Verschraegen S, Salhi B, et al. IL-10 producing regulatory B cells are decreased in blood from smokers and COPD patients. *Respir Res*. 2022 Oct 17;23(1):287.
23. Blomme EE, Provoost S, De Smet EG, et al. Quantification and role of innate lymphoid cell subsets in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Transl Immunology*. 2021 Jun 5;10(6):e1287.
24. Korchagina AA, Koroleva E, Tumanov AV. Innate Lymphoid Cell Plasticity in Mucosal Infections. *Microorganisms*. 2023 Feb 12;11(2):461.
25. Barnes PJ, Ito K, Adcock IM. Corticosteroid resistance in chronic obstructive pulmonary disease: inactivation of histone deacetylase. *Lancet*. 2004 Feb 28;363(9410):731-3.
26. Akanashi S, Hasegawa Y, Kanehira Y, et al. Interleukin-10 level in sputum is reduced in bronchial asthma, COPD and in smokers. *Eur Respir J*. 1999 Aug;14(2):309-14.
27. David B, Bafadhel M, Koenderman L, De Soyza A. Eosinophilic inflammation in COPD: from an inflammatory marker to a treatable trait. *Thorax*. 2021 Feb;76(2):188-195.
28. Pang X, Liu X. Immune Dysregulation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Immunol Invest*. 2024 May;53(4):652-694.
29. Li S, Yi B, Wang H, Xu X, Yu L. Efficacy and Safety of Biologics Targeting Type 2 Inflammation in COPD: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2025 Jul 3;20:2143-2159.
30. Nouredine N, Chalubinski M, Wawrzyniak P. The Role of Defective Epithelial Barriers in Allergic Lung Disease and Asthma Development. *J Asthma Allergy*. 2022 Apr 18;15:487-504.
31. Bilko V, Kaidashev I. The Il-33/st2 System Regulates Inflammation In Bronchopulmonary Pathology. *Ukr Pulmonol J*. 2020;1:59–64.

32. Abdo M, Pedersen F, Kirsten AM, et al. Association of airway inflammation and smoking status with IL-33 level in sputum of patients with asthma or COPD. *Eur Respir J*. 2024 Sep 26;64(3):2400347.
33. Wechsler ME, Ruddy MK, Pavord ID, et al. Efficacy and safety of itepekimab in patients with moderate-to-severe asthma. *N Engl J Med*. 2021;385:1656–1668.
34. Rabe KF, Celli BR, Wechsler ME, et al. Safety and efficacy of itepekimab in patients with moderate-to-severe COPD: a genetic association study and randomised, double-blind, phase 2a trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9:1288–1298.
35. Yousuf AJ, Mohammed S, Carr L, et al. Astegolimab, an anti-ST2, in chronic obstructive pulmonary disease (COPD-ST2OP): a phase 2a, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2022 May;10(5):469-477.
36. Zhou Y, Xu Z, Liu Z. Role of IL-33-ST2 pathway in regulating inflammation: current evidence and future perspectives. *J Transl Med*. 2023 Dec 11;21(1):902.
37. Luo H, Liu L, Liu X, et al. Interleukin-33 (IL-33) promotes DNA damage-resistance in lung cancer. *Cell Death Dis*. 2025 Apr 11;16(1):274.
38. Cheng L, Jiao Y, Jiang W, et al. IL-33 Deficiency Attenuates Lung Inflammation by Inducing Th17 Response and Impacting the Th17/Treg Balance in LPS-Induced ARDS Mice via Dendritic Cells. *J Immunol Res*. 2022;2022:9543083.
39. Cayrol C, Girard JP. Interleukin-33 (IL-33): A critical review of its biology and the mechanisms involved in its release as a potent extracellular cytokine. *Cytokine*. 2022;156:155891.
40. Liu X, Xiao Y, Pan Y, et al. The role of the IL-33/ST2 axis in autoimmune disorders: Friend or foe? *Cytokine Growth Factor Rev*. 2019;50:60–74.
41. Kai Y, Gao J, Liu H, et al. Effects of IL-33 on 3T3-L1 cells and obese mice models induced by a high-fat diet. *Int Immunopharmacol*. 2021;101(Pt A):108209.

42. Hermans D, Gautam S, Garcia-Canaveras JC, et al. Lactate dehydrogenase inhibition synergizes with IL-21 to promote CD8(+) T cell stemness and antitumor immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(11):6047–55.
43. Cayrol C. IL-33, an Alarmin of the IL-1 Family Involved in Allergic and Non Allergic Inflammation. *Cells*. 2021 Dec 30;11(1):107.
44. Chen Z, Luo J, Li J, et al. Interleukin-33 Promotes Serotonin Release from Enterochromaffin Cells for Intestinal Homeostasis. *Immunity*. 2021;54:151–163.e6.
45. Drake LY, Prakash YS. Contributions of IL-33 in Non-hematopoietic Lung Cells to Obstructive Lung Disease. *Front Immunol*. 2020;11:1798.
46. Borowczyk J, Shutova M, Brembilla NC, Boehncke WH. IL-25 (IL-17E) in epithelial immunology and pathophysiology. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148:40–52.
47. Gauvreau GM, Bergeron C, Boulet LP, et al. Sounding the alarmins-The role of alarmin cytokines in asthma. *Allergy*. 2023 Feb;78(2):402-417.
48. Krishack PA, Hollinger MK, Kuzel TG, et al. IL-33-mediated Eosinophilia Protects against Acute Lung Injury. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2021 May;64(5):569-578.
49. Yang K, Tian C, Zhang C, Xiang M. The Controversial Role of IL-33 in Lung Cancer. *Front Immunol*. 2022 May 12;13:897356.
50. Holtzman J, Byers D, Brett JA, et al. Linking acute infection to chronic lung disease: The Role of IL-33–Expressing Epithelial Progenitor Cells. *Ann Am Thorac Soc*. 2019 Dec;11(5):S287–S291.
51. James SL, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries. *Lancet*. 2018;392(10159):1789–858.
52. Halpin DMG, Criner GJ, Papi A, et al. Global initiative for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(1):24–36.

53. Nugmanova D, Feshchenko Y, Iashyna L, et al. The prevalence, burden and risk factors associated with COPD in Commonwealth of Independent States. *BMC Pulm Med*. 2018;18:26.
54. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD. 2021 report.
55. Ställberg B, Janson C, Larsson K, et al. ARCTIC study shows burden of comorbidities in Swedish COPD patients. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2018;28(1):33.
56. Sandelowsky H, Weinreich UM, Aarli BB, et al. COPD – do the right thing. *BMC Family Practice*. 2021;22:244.
57. Mannino DM, Higuchi K, Yu TC, et al. Economic Burden of COPD in the Presence of Comorbidities. *Chest*. 2019;148(1):138-150.
58. Savchenko L, Mykytiuk M, Cinato M, et al. IL-26 in induced sputum is associated with systemic inflammation in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:2569-2575.
59. Spelta F, Fratta Pasini AM, Cazzoletti L, Ferrari M. Body weight and mortality in COPD. *Eat Weight Disord*. 2018;23:15-22.
60. Ravindran SG, Saha D, et al. The Obesity Paradox in Chronic Heart Disease and COPD. *Cureus*. 2022;14(6):e25674.
61. Dziublyk OY, Dziublyk YO. Today's view on COPD: what is worth focusing on? *Ukr Pulmonol J*. 2024;32(1):18–23.
62. Lee AL, Harrison SL, Goldstein RS, et al. Pain and its clinical associations in individuals with COPD. *Chest*. 2015;147(5):1246–1258.
63. Clarke SY, Williams MT, Johnston KN, Lee AL. Prevalence of pain and dyspnoea in COPD exacerbations. *Chron Respir Dis*. 2022;19:14799731221105518.
64. Gruenberger JB, Vietri J, Keininger DL, Mahler DA. Greater dyspnea is associated with lower quality of life among COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:937–44.
65. Yakovenko OK. Physiology of breathing and pathophysiology of respiratory failure. *Clinical Immunology Allergy Infectology*. 2024;(4):12–18.

66. GOLD. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD. 2020 report.
67. Sapey E, Bafadhel M, Bolton CE, et al. Building toolkits for COPD exacerbations. *Thorax*. 2019;74:898–905.
68. MacLeod M, Papi A, Contoli M, et al. COPD exacerbation fundamentals. *Respirology*. 2021;26(6):532-551.
69. Lange P, Marott JL, Vestbo J. Prevalence of night-time dyspnoea in COPD. *Eur Respir J*. 2014;43:1590-1598.
70. Rennard S, Decramer M, Calverley PM. Impact of COPD in North America and Europe in 2000. *Eur Respir J*. 2002;20:799-805.
71. Celli B, Blasi F, Gaga M. Perception of symptoms and quality of life in COPD MIRROR study. *Int J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2017;12:2189-2196.
72. Perez T, Deslée G, Burgel PR, et al. Predictors of 6-min walking distance in COPD. *Int J Chronic Obstr*. 2019:1399–1410.
73. Chang CH, Lin HC, Yang CH, et al. Exercise-induced desaturation in COPD. *Int J Chronic Obstr*. 2020;15:2643–2652.
74. Kim C, Ko Y, Lee JS, et al. Predicting long-term mortality with exercise-induced desaturation criteria in COPD. *Respir Med*. 2021;182:106393.
75. Tian X, Yi L, Liu X, et al. Relationship between social support and psychological distress in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2025;20:2183-2198.
76. Ekici A, Bulcun E, Karakoc T, et al. Factors associated with quality of life in stable COPD. *Respir Care*. 2015;60(11):1585–91.
77. Van der Molen T, Miravittles M, Kocks JW. COPD management and symptom assessment. *Int J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2013;8:461-471.
78. Vogelmeier CF, Román-Rodríguez M, Singh D, et al. Goals of COPD treatment. *Respir Med*. 2020;166:105938.
79. Agusti A, Faner R, Celli B. Precision medicine in COPD exacerbations. *Lancet Respir Med*. 2018;6:657-659.

80. Finch S, Laska IF, Abo-Leyah H, et al. Validation of COPD Assessment Test in bronchiectasis. *Chest*. 2020;157(4):815-823.
81. Cho PSP, Fletcher HV, Patel IS, et al. Cough hypersensitivity and suppression in COPD. *Eur Respir J*. 2021;57(5):2003569.
82. Crooks MG, den Brinker AC, Thackray-Nocera S, et al. Domiciliary cough monitoring for prediction of COPD exacerbations. *Lung*. 2021;199(2):131-137.
83. Choate R, Holm KE, Sandhaus RA, et al. SF-36 in alpha-1 antitrypsin deficiency-associated COPD. *BMC Pulm Med*. 2024;24(1):138.
84. Zhu J, Liu Y, Jiang H, et al. Factors associated with 6MWD among older patients with chronic heart failure. *J Int Med Res*. 2023;51(4).
85. Cheng SWM, McKeough ZJ, McNamara RJ, Alison JA. Pulmonary rehabilitation using minimal equipment for COPD. *Phys Ther*. 2023;103(5):pzad013.
86. Yuan L, Tian Z, Jia X, Chen Z. Daily step count and COPD risk. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2025;20:2325-2335.
87. Heffler E, Crimi C, Mancuso S, et al. Misdiagnosis of asthma and COPD and underuse of spirometry. *Respir Med*. 2018;142:48–52.
88. Stolz D, Mkorombindo T, Schumann DM, et al. Towards the elimination of COPD. *Lancet*. 2022;400:921–72.
89. O’Sullivan JW, Albasri A, Nicholson BD, et al. Overtesting and undertesting in primary care. *BMJ Open*. 2018;8.
90. Johns DP, Walters JA, Walters EH. Diagnosis and early detection of COPD using spirometry. *J Thorac Dis*. 2019;6(11):1557-69.
91. Gelb AF, Yamamoto A, Verbeken EK, et al. Normal spirometry can mask COPD. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2021;8(1):124-134.
92. Bazzan E, Semenzato U, Turato G, et al. Symptomatic smokers without COPD have physiological changes heralding COPD. *ERJ Open Res*. 2022;8(2):00202-2022.
93. Chen X, Wang Q, Hu Y, et al. A nomogram for predicting severe exacerbations in stable COPD patients. *Int J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2020;15:379.

94. Athlin Å, Giezeman M, Hasselgren M, et al. Prediction of mortality using different COPD risk assessments. *Int J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2021;16:665.
95. Sarker H, Alam M, Vadury S, Hossain L. Use of BODE Index to assess prognosis in COPD. *Mymensingh Med J*. 2022;31:443–448.
96. Ong KC, Earnest A, Lu SJ. BODE index as predictor of hospitalization for COPD. *Chest*. 2005;128:3810–3816.
97. Li CL, Lin MH, Chen PS, et al. Using the BODE index and comorbidities to predict health utilization resources in COPD. *Int J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2020;15:389.
98. Robles-Hernández R, Centeno-Saenz GI, et al. Validation of new predictors of mortality and BODE variants in COPD. *ERJ Open Res*. 2025;11(1).
99. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: WHO; 2000.
100. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-338.
101. Savchak YO, Dziuba DO, Loskutov OA. ECG diagnostics: from Einthoven to modern cardiac monitoring. *Emergency Medicine*. 2018;2(89):121-124.
102. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-117.
103. Chetta A, Zanini A, Pisi G. Reference values for the 6-min walk test. *Respiratory Medicine*. 2006;100(9):1573-1578.
104. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36). *Medical Care*. 1992;30:473-483.
105. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med*. 1991;85 Suppl B:25-31.
106. Gupta N, Pinto L, Morogan A, Bourbeau J. The COPD assessment test: a systematic review. *Eur Respir J*. 2014;44:873-884.
107. Yorke J, Khan N. Evaluation of the mMRC Breathlessness Scale. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:2289–2299.

108. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in COPD. *N Engl J Med*. 2004;350(10):1005-1012.
109. Denekhy L, Hornsby WE, Herndon JE, et al. Prognostic validation of the BODE index in lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2013;8(12):1545-50.
110. Avramenko YM, Borzykh OA. Methodical approaches to the collection and analysis of exhaled air moisture condensation. *Problems of Ecology and Medicine*. 2017;21(5-6):56-58.
111. Avramenko Y, Izmailova O, Shlykova O, Kaidashev I. Interleukin-26 in obese and non-obese asthmatic patients. *Adv Respir Med*. 2022;90:97–108.
112. Horváth I, Hunt J, Barnes PJ, et al. Exhaled breath condensate recommendations. *Eur Respir J*. 2015;26(3):523–548.
113. Bilko VV. Disease severity determines COPD treatment outcome. *Problems of Ecology and Medicine*. 2024;28(3):5-11.
114. Bilko VV, Kaidashev IP. Assessment of COPD management compliance with GOLD 2024. *Problems of Ecology and Medicine*. 2024;28(2):5-12.
115. Beijers RJHCG, Steiner MC, Schols AMWJ. The role of diet and nutrition in COPD. *Eur Respir Rev*. 2023;32(168):230003.
116. Tongdee S, Sawunyavisuth B, et al. Clinical factors predictive of appropriate treatment in COPD. *Drug Target Insights*. 2021;15:21-25.
117. Rabe KF, Ferguson GT, et al. Reduced all-cause mortality in the ETHOS trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203:553–64.
118. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in COPD. *Lancet*. 2016;387:1817–26.
119. Ceyhan Y, Tekinsoy Kartir P. Effects of breathing exercises and inhaler training in COPD. *Trials*. 2022;23(1):707.
120. Calverley PMA, Walker PP. Contemporary review: COPD. *Respirology*. 2023;28(5):428-436.
121. Haynes JM, Kaminsky DA, Ruppel GL. Pulmonary function testing in COPD. *Respir Care*. 2023;68(7):889-913.

122. Kim TH, Heo IR. Factors associated with discrepancy between exercise capacity and airflow limitation in COPD. *Tuberc Respir Dis.* 2024;87(2):155-164.
123. Agarwal M, Anand S, Patro M, Gothi D. Early versus non-early desaturation during 6MWT in COPD. *Lung India.* 2023;40(3):235-241.
124. Beech A, Singh D. COPD Assessment Test and Depression during COVID-19. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2023;18:1187-1195.
125. von Siemens SM, Alter P, Lutter JI, et al. CAT score single item analysis in COPD. *Respir Med.* 2019;159:105810.
126. Correa-Gutiérrez CA, Ji Z, et al. CAT score deterioration as predictor of long-term outcomes in COPD exacerbation. *J Clin Med.* 2025;14:1269.
127. Kon SSC, Canavan JL, Jones SE, et al. Minimum clinically important difference for CAT. *Lancet Respir Med.* 2014;2:195–203.
128. Sunjaya A, Poulos L, Reddel H, Jenkins C. Validation of mMRC dyspnoea scale. *Respir Med.* 2022;203:106984.
129. Ertan Yazar E, Niksarlioglu EY, Yigitbas B, Bayraktaroglu M. How to utilize CAT and mMRC scores in COPD practice. *Medeni Med J.* 2022;37(2):173-179.
130. Huang WC, Wu MF, Chen HC, Hsu JY. Features of COPD patients comparing CAT with mMRC. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2015;25:15063.
131. Wang JM, Han MK, Labaki WW. COPD risk assessment tools. *Curr Opin Pulm Med.* 2022;28:99-108.
132. Kaur A, Goyal A, Pandhi N. Correlation of CAT, CCQ, and BODE index in stable COPD. *Assam J Intern Med.* 2022;12:18-23.
133. Kamath S, Kumar A, Panda SK, Samanta RP. Correlation of BODE index with quality of life in COPD. *J Family Med Prim Care.* 2020;9:5606-5613.
134. de-Torres JP, Casanova C, Marín JM, et al. Impact of applying GLI criteria in GOLD COPD cohorts. *Arch Bronconeumol.* 2024;60(1):10-15.
135. Kumar Shah KP, Bhat HP, Kadam M, et al. BODE index and inflammatory mediators in COPD. *Cureus.* 2024;16(10):e72172.
136. Sarkar SK, Basuthakur S, Das SK, et al. Correlation of BODE index with quality of life in COPD. *Lung India.* 2015;32:24–8.

137. Sharma K, Jain A, Thakar R, et al. Prognostic assessment in COPD patients. *J Assoc Chest Physicians*. 2020;8:6–13.
138. Marchand E. The BODE index as a tool to predict survival in COPD lung transplant candidates. *Eur Respir J*. 2010;36(6):1494-1495.
139. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. GOLD executive summary 2017. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(5):557-582.
140. Marin JM, Cote CG, Diaz O, et al. Prognostic assessment in COPD. *Respir Med*. 2011;105:916–921.
141. Marin JM, Alfageme I, Almagro P, et al. Multicomponent indices to predict survival in COPD. *Eur Respir J*. 2013;42(2):323-32.
142. Brandsma CA, Van den Berge M, Hackett TL, et al. Advances in COPD pathogenesis. *J Pathol*. 2020;250:624–635.
143. Vieira RJ, Leemann L, Briggs A, et al. Poor rhinitis and asthma control associated with decreased quality of life. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12(6):1530-1538.
144. Christianson CA, Goplen NP, Zafar I, et al. Persistence of asthma requires feedback circuits involving ILC2 and IL-33. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:59–68.e14.
145. Riera-Martínez L, Cànaves-Gómez L, Iglesias A, et al. The Role of IL-33/ST2 in COPD. *Int J Mol Sci*. 2023;24:8702.
146. Aizawa H, Koarai A, Shishikura Y, et al. Oxidative stress enhances IL-33 expression. *Respir Res*. 2018;19:52.
147. Xia J, Zhao J, Shang J, et al. Increased IL-33 expression in COPD. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015;308(7):L619-27.
148. Linder R, Ronmark E, Pourazar J, et al. Serum metalloproteinase-9 is related to COPD severity. *Respir Res*. 2015;16:28.
149. Takiguchi H, Yang CX, Yang C, et al. Macrophages in bronchoalveolar lavage fluid exhibit pro-inflammatory signatures. *Sci Rep*. 2021;11(1):8282.
150. Shlykova O, Izmailova O, Kabaliev A, et al. PPAR γ stimulation restored lung mRNA expression in mice. *Physiol Rep*. 2023;11:e15823.

151. Wang Z, et al. Airway host-microbiome interactions in COPD. *Respir Res*. 2019;20(1):113.
152. Wang Z, et al. Inflammatory endotype-associated airway microbiome in COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(12):1488–1502.
153. Chen TT, Chen KY, et al. SV39H1 impairment and systemic inflammation in COPD. *BMC Pulm Med*. 2021;21(1):276.
154. McDonald VM, Baines KJ, Gibson PG. Airway IL-1 β and systemic inflammation as predictors of exacerbation. *Chest*. 2015;148(3):618–629.
155. Benjamin JT, Plosa EJ, Sucre JM, et al. Neutrophilic inflammation disrupts elastin assembly. *J Clin Invest*. 2021;131(1):e139481.
156. Wells JM, Parker MM, Oster RA, et al. Elevated circulating MMP-9 and COPD exacerbation risk. *JCI Insight*. 2018;3(22):e123614.
157. Chukowry PS, Spittle DA, Turner AM. Small Airways Disease, Biomarkers and COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:351-365.
158. Uysal P, Uzun H. Serpina3g, MMP-9 and TIMP in COPD severity. *Biomolecules*. 2019;9(2):62.
159. Dahl R, Titlestad I, Lindqvist A, et al. Effects of AZD1236 on biomarkers in COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2012;25(2):169–177.
160. Guo P, Li R, Piao TH, et al. Pathological Mechanism and Targeted Drugs of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:1565-1575.
161. Hoare M, Narita M. Senescence and the hallmarks of cancer. *Annu Rev Cancer Biol*. 2018;2:175–194.
162. Lin TC, Yang CH, Cheng LH, et al. Fibronectin in Cancer. *Cells*. 2019;9(1):27.
163. Xie H, Simon MC. Oxygen availability and metabolic reprogramming in cancer. *J Biol Chem*. 2017;292:16825–16832.
164. Lee YL, Heriyanto DS, Yuliani FS, et al. Eosinophilic inflammation in COPD pathogenesis. *Ann Med*. 2024;56(1):2408466.
165. Silva BSA, Lira FS, Ramos D, et al. Severity of COPD and relationship with IL-10. *Cytokine*. 2018;106:95–100.

166. Hughes R, Rapsomaniki E, Bansal AT, et al. Cluster analyses from the NOVELTY study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(9):2803-2811.
167. Wang R, Zhang W, Li Y, et al. Risk factors for COPD in rural population of Northeast China. *Risk Manag Healthc Policy.* 2022;15:1717-1726.
168. Xu Z, Li F, Xin Y, et al. Prognostic risk prediction model for AECOPD. *Respir Res.* 2024;25(1):410.
169. Jutel M, Agache I, Zemelka-Wiacek M, et al. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions. *Allergy.* 2023;78(11):2851-2874.
170. Akdis CA. Does the epithelial barrier hypothesis explain chronic conditions? *Nat Rev Immunol.* 2021;21(11):739-751.
171. Marwa K, Goldin J, Kondamudi NP. Type IV Hypersensitivity Reaction. *StatPearls.* 2025.
172. Schleimer RP, Berdnikovs S. Etiology of epithelial barrier dysfunction. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(6):1752-1761.
173. Kohanski MA, Cohen NA, Barrett NA. Epithelial dysregulation in CRSwNP and AERD. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148(5):1161-1164.
174. Jutel M, Mosnaim GS, Bernstein JA, et al. The One Health approach for allergic diseases and asthma. *Allergy.* 2023;78(7):1777-1793.
175. Xu Z, Li F, Xin Y, Wang Y, Wang Y. Prognostic risk prediction model for patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD): a systematic review and meta-analysis. *Respir Res.* 2024 Nov 14;25(1):410.
176. Jutel M, Agache I, Zemelka-Wiacek M, Akdis M, Chivato T, Del Giacco S, Gajdanowicz P, Gracia IE, Klimek L, Lauerma A, Ollert M, O'Mahony L, Schwarze J, Shamji MH, Skypala I, Palomares O, Pfaar O, Torres MJ, Bernstein JA, Cruz AA, Durham SR, Galli SJ, Gómez RM, Guttman-Yassky E, Haahtela T, Holgate ST, Izuhara K, Kabashima K, Larenas-Linnemann DE, von Mutius E, Nadeau KC, Pawankar R, Platts-Mills TAE, Sicherer SH, Park HS, Vieths S, Wong G, Zhang L, Bilò MB, Akdis CA. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity

reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper. *Allergy*. 2023 Nov;78(11):2851-2874

177. Akdis CA. Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions? *Nat Rev Immunol*. 2021; 21(11): 739-751.

178. Marwa K, Goldin J, Kondamudi NP. Type IV Hypersensitivity Reaction. 2025 May 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 32965899.

179. Schleimer RP, Berdnikovs S. Etiology of epithelial barrier dysfunction in patients with type 2 inflammatory diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139(6): 1752-1761.

180. Kohanski MA, Cohen NA, Barrett NA. Epithelial dysregulation in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis (CRSwNP) and aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD). *J Allergy Clin Immunol*. 2021; 148(5): 1161-1164.

181. Jutel M, Mosnaim GS, Bernstein JA, Del Giacco S, Khan DA, Nadeau KC, Pali-Schöll I, Torres MJ, Zemelka-Wiacek M, Agache I. The One Health approach for allergic diseases and asthma. *Allergy*. 2023 Jul;78(7):1777-1793

ДОДАТОК А

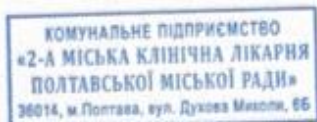
СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Bilko VV, Kaidashev IP. The IL33/ST2 system regulates inflammation in bronchopulmonary pathology. Ukrainian Pulmonology Journal. 2020;(1):59-64. DOI: 10.31215/2306-4927-2020-107-1-59-64 *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, підбір хворих, аналіз та інтерпретація отриманих результатів , оформлення статті до друку).*
2. Bilko VV. The severity of the disease, rather than impaired external respiration, determines the outcome of COPD treatment. Problems of Ecology and Medicine. 2024; 28(3):5-11. DOI:10.31718/меп.2024.28.3.01 *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, підбір хворих, аналіз та інтерпретація отриманих результатів , оформлення статті до друку).*
3. Bilko VV, Kaidashev IP. Assessment of COPD management compliance with GOLD 2024 requirements in Poltava region. Problems of Ecology and Medicine. 2024; 28(2):5-12. DOI: 10.31718/меп.2024.28.2.01 *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, підбір хворих, аналіз та інтерпретація отриманих результатів , оформлення статті до друку).*
4. Bilko VV, Kaidashev IP. The Role of Alarmins IL-25, IL-33, TSLP in the Pathogenesis and Treatment of Bronchopulmonary Pathology (Review). Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2026;2:71- 78. DOI:10.30978/TB2026-2-71 *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, аналіз та інтерпретація отриманих результатів , оформлення статті до друку).*
5. Bilko VV, Izmailova OV, Shlykova OA, Kaidashev IP. Assessment of interleukin-33 levels in blood and exhaled air condensate improves the determination of copd severity. Karazin Immunological Journal. 2026;9(1(18)):7-22. DOI: 10.26565/3083-5615-2026-18-01 *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, аналіз та інтерпретація отриманих результатів, оформлення статті до друку).*

ДОДАТОК Б
МАТЕРІАЛИ, ЯКІ ЗАСВІДЧУЮТЬ АПРОБАЦІЮ
ДИСЕРТАЦІЙНОЇ РОБОТИ

1. Всеукраїнська науково-практична конференція «Медична наука 2024» м. Полтава, Україна 5.12.2024 (*публікація*).
2. Міжнародна конференція Американської академії алергії, астми та імунології та Всесвітньої організації алергії «AAAAI/WAO Joint Congress 2025» Сан-Дієго, США, 28.02-3.03.2025 (*публікація, стендова доповідь*).
3. Щорічний конгрес європейської академії алергії та клінічної імунології «ЕААСІ Congress» Глазго, Великобританія, 13-16.06.2025 (*публікація*).
4. Міжнародній науково-практична конференція “Мультидисциплінарний підхід в медицині: сучасні наробки та виклики в імунології, алергології та ревматології (Різдвяні читання у Львові) Львів, Україна, 26 - 27.11 2025 (*усна доповідь*).
5. Всеукраїнська науково-практична конференція «Медична наука 2025» м. Полтава, Україна, 4.12.2025 (*публікація*).
6. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Сучасні дослідження імунології та алергології», м. Полтава, Україна, 17-18.03.2026 (*публікація*).

ДОДАТОК В
АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ДИСЕРТАЦІЇ, КОПІЯ
АВТОРСЬКОГО СВІДОЦТВА



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Медичний директор КП «2-а міська клінічна
лікарня Полтавської міської ради»
О.Г. Карлінська
« 10 » 10 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів науково-дослідницької роботи у практичну охорону здоров'я

1. **Назва впровадження:** Оцінка відповідності менеджменту ХОЗЛ вимогам GOLD 2024 в Полтавській області.
2. **Установа розробник:** Полтавський державний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини №3 з фтизіатрією, м. Полтава, вул. Шевченка, 23, 36011.
3. **Автори:** Кайдашев І.П., Білько В.В.
4. **Джерело інформації:** Bilko VV, Kaydashev IP. Assessment of COPD management compliance with GOLD 2024 requirements in Poltava region. Problems of ecology and medicine. 2024; 28(2):5-12.
5. **Впроваджено у лікувально-діагностичний процес:** м. Полтава, КП «2-а міська клінічна лікарня ПМР», терапевтичне відділення стаціонару.
6. **Результати впровадження:** Впровадження покращує ефективність лікування та якість життя, дозволяє зменшити строки стаціонарного лікування хворих на ХОЗЛ.
7. **Термін впровадження:** 2024р.
8. **Зауваження:** рекомендується широке впровадження в роботу лікувально-профілактичних закладів.

Відповідальний за впровадження
зав. терапевтичним відділенням

« 10 » 10 2024 р.

Шевченко М.О.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Медичний директор КНП
«Третя Черкаська міська лікарня
швидкої медичної допомоги»
О.В. Найда
Вересень 2025р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів науково-дослідницької роботи у практичну охорону здоров'я

1. **Назва впровадження:** Тяжкість перебігу, а не порушення функції зовнішнього дихання, визначає результати лікування ХОЗЛ.
2. **Установа розробник:** Полтавський державний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини №3 з фтизіатрією, м. Полтава, вул. Шевченка, 23, 36011.
3. **Автори:** Білько В.В.
4. **Джерело інформації:** Bilko VV. The severity of the course, rather than impaired external respiratory function, determines the outcome of COPD treatment, Problems of ecology and medicine, 2024; 28(3):5-11.
5. **Впроваджено у лікувально-діагностичний процес:** м. Черкаси, КНП «Третя Черкаська міська лікарня швидкої медичної допомоги», відділення невідкладної терапії.
6. **Результати впровадження:** впровадження покращує комплексний підхід до оцінки якості життя, тяжкості захворювання, задишки і симптомів у пацієнтів з ХОЗЛ, подальшу класифікацію пацієнтів, оцінку тяжкості задишки та компонентів симптомів ХОЗЛ.
7. **Термін впровадження:** 2025-2026р.
8. **Зауваження:** рекомендується широке впровадження в роботу лікувально-профілактичних закладів.

Відповідальний за впровадження
зав. відділенням невідкладної терапії



Савченко Ю.В.

« 17 » Вересень 2025 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів науково-дослідницької роботи у практичну охорону здоров'я

1. **Назва впровадження:** Тяжкість перебігу, а не порушення функцій зовнішнього дихання, визначає результати лікування ХОЗЛ.
2. **Установа розробник:** Полтавський державний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини №3 з фтизіатрією, м. Полтава, вул. Шевченка, 23, 36011.
3. **Автори:** Білько В.В.
4. **Джерело інформації:** Bilko VV. The severity of the course, rather than impaired external respiratory function, determines the outcome of COPD treatment. Problems of ecology and medicine. 2024; 28 (3):5-11.
5. **Впроваджено у лікувально-діагностичний процес:** м. Сміла, КНП «Смілянська міська лікарня» Смілянської міської ради, терапевтичне відділення №2.
6. **Результати впровадження:** впровадження покращує комплексний підхід до оцінки якості життя, тяжкості захворювання, задишки і симптомів у пацієнтів з ХОЗЛ, подальшу класифікацію пацієнтів, оцінку тяжкості задишки та компонентів симптомів ХОЗЛ.
7. **Термін впровадження:** 2025 р.
8. **Зауваження:** рекомендується широке впровадження в роботу лікувально-профілактичних закладів.

Відповідальний за впровадження
зав. терапевтичного відділення №2

Ірина КУЦА

18.09.2025 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів науково-дослідницької роботи у науковий процес

1. **Назва впровадження:** Оцінка відповідності менеджменту ХОЗЛ вимогам GOLD 2024 в Полтавській області.
2. **Установа розробник:** Полтавський державний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини №3 з фтизіатрією, м. Полтава, вул. Шевченка, 23, 36011.
3. **Автори:** Кайдашев І.П., Білько В.В.
4. **Джерело інформації:** Bilko VV, Kaydashev IP. Assessment of COPD management compliance with GOLD 2024 requirements in Poltava region. Problems of ecology and medicine. 2024; 28(2):5-12.
5. **Впроваджено у:** науковий процес Полтавський державний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини №3 з фтизіатрією.
6. **Результати впровадження:** Впровадження покращує ефективність лікування та якість життя, дозволяє зменшити строки стаціонарного лікування хворих на ХОЗЛ.
7. **Термін впровадження:** 2024р.
8. **Зауваження:** рекомендується широке впровадження в роботу наукових і лікувально-профілактичних закладів.

Відповідальний за впровадження
зав.кафедри внутрішньої медицини №3 з фтизіатрією

« 10 » _____ 2024р.

 Оксана БОРЗИХ

Державна установа
«Територіальне медичне об'єднання
МВС України по Сумській області»
м. Суми, вул. Герасима Кочеряєва, буд. 23
Код ЄДРПОУ 08733899

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Медичний директор
ДУ «ТМО МВС України по Сумській області»
І.І. Подуян
20__ р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів науково-дослідницької роботи у практичну охорону здоров'я

1. **Назва впровадження:** Оцінка відповідності менеджменту ХОЗЛ вимогам GOLD 2024 в Полтавській області.
2. **Установа розробник:** Полтавський державний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини №3 з фтизіатрією, м. Полтава, вул. Шевченка, 23, 36011.
3. **Автори:** Кайдашев І.П., Білько В.В.
4. **Джерело інформації:** Bilko VV, Kaydashev IP. Assessment of COPD management compliance with GOLD 2024 requirements in Poltava region. Problems of ecology and medicine. 2024; 28(2):5-12.
5. **Впроваджено у лікувально-діагностичний процес:** м. Суми, ДУ «ТМО МВС України по Сумській області», терапевтичне відділення.
6. **Результати впровадження:** Впровадження покращує ефективність лікування та якість життя, дозволяє зменшити термін стаціонарного лікування хворих на ХОЗЛ.
7. **Термін впровадження:** 2025р.
8. **Зауваження:** рекомендується широке впровадження в роботу лікувально-профілактичних закладів.

Відповідальний за впровадження
зав. терапевтичним відділенням

« » _____ 2025 р.



Ковалець О.М.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор КП «1-а міська клінічна лікарня
Полтавської міської ради»
« 10 » _____ 2024 р.
Ідентифікаційний код 01991653

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів науково-дослідницької роботи у практичну охорону здоров'я

1. **Назва впровадження:** Оцінка відповідності менеджменту ХОЗЛ вимогам GOLD 2024 в Полтавській області.
2. **Установа розробник:** Полтавський державний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини №3 з фтизіатрією, м. Полтава, вул. Шевченка, 23, 36011.
3. **Автори:** Кайдашев І.П., Білько В.В.
4. **Джерело інформації:** Bilko VV, Kaydashev IP. Assessment of COPD management compliance with GOLD 2024 requirements in Poltava region. Problems of ecology and medicine. 2024; 28(2):5-12.
5. **Впроваджено у лікувально-діагностичний процес:** м. Полтава, КП «1-а міська клінічна лікарня ПМР», терапевтичне відділення стаціонару.
6. **Результати впровадження:** Впровадження покращує ефективність лікування та якість життя, дозволяє зменшити строки стаціонарного лікування хворих на ХОЗЛ.
7. **Термін впровадження:** 2024р.
8. **Зауваження:** рекомендується широке впровадження в роботу лікувально-профілактичних закладів.

Відповідальний за впровадження
зав. терапевтичним відділенням

« 10 » 10 2024 р.

Озарчук І.П.



З А Т В Е Р Д Ж У Ю
Перший проректор факультету вищої освіти з науково-педагогічної роботи
Полтавського державного медичного університету
Валентин ДВОРНИК
« 16 » 09 2025р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ в навчальний процес

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Оцінка відповідності менеджменту ХОЗЛ вимогам GOLD 2024 в Полтавській області.
2. **Установа, її адреса та виконавці:** Полтавський державний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини №3 з фтизіатрією, м. Полтава, вул. Шевченка, 23, 36011. Кайдашев І.П., Білько В.В.
3. **Джерело інформації:** Bilko VV, Kaydashev IP. Assessment of COPD management compliance with GOLD 2024 requirements in Poltava region. Problems of ecology and medicine. 2024; 28(2):5-12.
4. **Установа, в якій здійснено впровадження:** кафедра внутрішньої медицини №3 з фтизіатрією Полтавського державного медичного університету.
5. **Термін впровадження:** 2025 р.
6. **Ефективність впровадження:** даний метод впроваджений в учбовий процес при вивченні предмету: «Внутрішня медицина» на 3 курсі, змістовний модуль 1, тема практичного заняття № 5. «Бронхіальна астма. ХОЗЛ. Клініка. Діагностика. Лікування.»
7. **Пропозиції до впровадження:** обговорені на засіданні кафедри внутрішньої медицини №3 з фтизіатрією (протокол № 1 від 26.08.2025).
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження
зав. кафедри внутрішньої медицини №3
з фтизіатрією

Наталія ДІГТЯР

« 16 » 09 2025р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової
роботи Волинського національного
університету ім. Лесі Українки,
доктор економічних наук, професор
Ольга Слісєєва

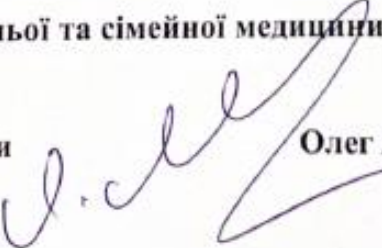


АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів науково-дослідницької роботи у науковий процес

1. **Назва впровадження:** Оцінка відповідності менеджменту ХОЗЛ вимогам GOLD 2024 в Полтавській області.
2. **Установа розробник:** Полтавський державний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини №3 з фтизіатрією, м. Полтава, вул. Шевченка, 23, 36011.
3. **Автори:** Кайдашев І.П., Білько В.В.
4. **Джерело інформації:** Bilko VV, Kaydashev IP. Assessment of COPD management compliance with GOLD 2024 requirements in Poltava region. Problems of ecology and medicine. 2024; 28(2):5-12.
5. **Впроваджено:** у науковий процес кафедри внутрішньої та сімейної медицини медичного факультету Волинського національного університету ім. Лесі Українки.
6. **Результати впровадження:** Впровадження покращує ефективність лікування та якість життя, дозволяє зменшити строки стаціонарного лікування хворих на ХОЗЛ.
7. **Термін впровадження:** 2026 р.
8. **Зауваження:** рекомендується широке впровадження в роботу наукових і лікувально-профілактичних закладів.

Відповідальний за впровадження

**Завідуючий кафедри внутрішньої та сімейної медицини
медичного факультету
Волинського національного
університету ім. Лесі Українки**


Олег ЯКОВЕНКО

«_____» _____ 2026 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Медичний директор «КОМУНАЛЬНЕ
ПІДПРИЄМСТВО "ПОЛТАВСЬКА ОБЛАСНА
КЛІНІЧНА ЛІКАРНЯ ІМ. М.В.
СКЛІФОВСЬКОГО ПОЛТАВСЬКОЇ
ОБЛАСНОЇ РАДИ»

Ворошилова Т.А.

2026р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів науково-дослідницької роботи у практичну охорону здоров'я

1. **Назва впровадження:** Оцінка відповідності менеджменту ХОЗЛ вимогам GOLD 2024 в Полтавській області.
2. **Установа розробник:** Полтавський державний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини №3 з фтизіатрією, м. Полтава, вул. Шевченка, 23, 36011.
3. **Автори:** Кайдашев І.П., Білько В.В.
4. **Джерело інформації:** Bilko VV, Kaydashev IP. Assessment of COPD management compliance with GOLD 2024 requirements in Poltava region. Problems of ecology and medicine. 2024; 28(2):5-12.
5. **Впроваджено у лікувально-діагностичний процес:** м. Полтава, КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського», пульмонологічне відділення.
6. **Результати впровадження:** Впровадження покращує ефективність лікування та якість життя, дозволяє зменшити строки стаціонарного лікування хворих на ХОЗЛ.
7. **Термін впровадження:** 2026р.
8. **Зауваження:** рекомендується широке впровадження в роботу лікувально-профілактичних закладів.

Відповідальний за впровадження
зав. пульмонологічного відділенням

« 4 » 06 2026 р.

Моторна Н.М.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор з наукової роботи
д.мед.н, професор Наконечна Оксана Анатоліївна
26 жовтня 2024 р.
ХАРКІВСЬКИЙ
МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ
№01/2024

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів науково-дослідницької роботи у науковий процес

1. **Назва впровадження:** Оцінка відповідності менеджменту ХОЗЛ вимогам GOLD 2024 в Полтавській області.
2. **Установа розробник:** Полтавський державний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини №3 з фтизіатрією, м. Полтава, вул. Шевченка, 23, 36011.
3. **Автори:** Кайдашев І.П., Білько В.В.
4. **Джерело інформації:** Bilko VV, Kaydashev IP. Assessment of COPD management compliance with GOLD 2024 requirements in Poltava region. Problems of ecology and medicine. 2024; 28(2):5-12.
5. **Впроваджено:** у науковий процес кафедри внутрішньої медицини №2, клінічної імунології та алергології ім. академіка Л.Т.Малої Харківського національного медичного університету.
6. **Результати впровадження:** Впровадження покращує ефективність лікування та якість життя, дозволяє зменшити строки стаціонарного лікування хворих на ХОЗЛ.
7. **Термін впровадження:** 2026 р.
8. **Зауваження:** рекомендується широке впровадження в роботу наукових і лікувально-профілактичних закладів.

Відповідальний за впровадження

Завідуючий кафедри внутрішньої медицини №2,
клінічної імунології
та алергології ім. академіка Л.Т.Малої
Харківського національного медичного університету

 Павло КРАВЧУН

« 22 » травня 2026 р.

УКРАЇНА



СВІДОЦТВО

про реєстрацію авторського права на твір

№ 144498

Комп'ютерна програма «Калькулятор кластеру (ХОЗЛ)»

(вид, назва твору)

Автор (співавтори) Кайдашев Ігор Петрович, Білько Валерія Володимирівна

(прізвище, ім'я, по батькові (за наявності), псевдонім (за наявності))

Авторські майнові права належать спільно Кайдашев Ігор Петрович, вул. В. Чорновола, 2-Б, кв. 133, м. Полтава; Білько Валерія Володимирівна, вул. Героїв АТО, 116, кор. 2, кв. 100, м. Полтава

(прізвище, ім'я, по батькові (за наявності) фізичної особи / займувannya юридичної особи, адреса)

Дата реєстрації 18 березня 2026 р.

Виконувач обов'язків
Директора Державної
організації «Український
національний офіс
інтелектуальної власності та
інновацій»



М.П.

Ігор ПАРЕНЧУК

ДОДАТОК Г

Таблиця 1. Кореляційні зв'язки між показниками пацієнтів ХОЗЛ II,
група Е

	SGQ R Симп томи, бали	SGQR Актив ність, бали	SGQR Вплив , бали	SGQR Заг .к-ть, бали	SF-36	BOD Е індек с	4-х річн а вижи ваніс ть	CAT	mMR С	ОФ В1 (FE V1) %	МО Ш (ME F) 25- 75% L/s	Індек с пачко -років	Лікув ання
SGQR Симптоми, бали		r=0,072 p=0,745	r=0,141 p=0,521	r=0,270 p=0,213	r=0,237 p=0,276	r=-0,005 p=0,982	r=0,161 p=0,464	r=0,380 p=0,073	r=-0,194 p=0,376	r=-0,171 p=0,464	r=-0,145 p=0,510	r=0,027 p=0,868	r=0,305 p=0,157
SGQR Активність, бали	r=0,072 p=0,745		r=0,569 p=0,005	r=0,737 p<0,0001	r=-0,441 p=0,035	r=0,310 p=0,150	r=-0,291 p=0,178	r=0,396 p=0,062	r=0,587 p=0,003	r=0,002 p=0,178	r=-0,130 p=0,554	r=-0,137 p=0,557	R=-0,024 p=0,948
SGQR Вплив, бали	r=0,141 p=0,521	r=0,569 p=0,005		r=0,964 p<0,0001	r=-0,420 p=0,046	r=-0,224 p=0,303	r=0,209 p=0,339	r=0,385 p=0,070	r=0,048 p=0,827	r=0,062 p=0,339	r=-0,072 p=0,743	r=-0,066 p=0,417	r=-0,100 p=0,649
SGQR Загальна кількість, бали	r=0,270 p=0,213	r=0,737 p<0,0001	r=0,964 p<0,0001		r=-0,421 p=0,046	r=-0,088 p=0,688	r=0,103 p=0,639	r=0,468 p=0,024	r=0,177 p=0,419	R=0,229 p=0,639	r=-0,073 p=0,741	r=-0,085 p=0,410	r=-0,040 p=0,857
SF-36	r=0,237 p=0,276	r=-0,441 p=0,035	r=-0,420 p=0,046	r=-0,421 p=0,046		r=-0,390 p=0,066	r=0,329 p=0,098	r=-0,354 p=0,098	r=-0,570 p=0,005	R=-0,135 p=0,125	r=-0,129 p=0,557	r=0,038 p=0,890	r=0,074 p=0,737

							p=0, 125						
BODE індекс	r=- 0,005 p=0,9 82	r=0,31 0 p=0,15 0	r=- 0,224 p=0,30 3	r=- 0,088 p=0,68 8	r=- 0,390 p=0,06 6		r= - 0,874 p<0,0001	r=0,2 68 p=0, 217	r=0,809 p<0,001	r=- 0,38 5 p<0, 0001	r=0, 079 p=0, 719	r=0,1 55 p=0,4 68	r=0,0 17 p=0,9 38
4-х річна виживаність	r=0,1 61 p=0,4 64	r=- 0,291 p=0,17 8	r=0,20 9 p=0,33 9	r=0,10 3 p=0,63 9	r=0,32 9 p=0,12 5	r= - 0,874 p<0,0001		r=- 0,27 1 p=0, 211	r=- 0,710 p<0,001	r=0,3 59 p<0, 0001	R=- 0,18 3 p=0, 403	r=0,0 11 p=0,9 06	r=0,0 13 p=0,9 52
CAT	r=0,3 80 p=0,0 73	r= 0,396 p=0,06 2	r= 0,385 p=0,07 0	r=0,46 8 p=0,02 4	r= - 0,354 p=0,09 8	r= 0,268 p=0,2 17	r=- 0,27 1 p=0, 211		r=0,24 5 p=0,2 61	R=- 0,06 1 p=0, 211	R=- 0,00 3 p=0, 988	r=0,1 12 p=0,6 57	r= 0,187 p=0,3 94
mMRC	r=- 0,194 p=0,3 76	r= 0,587 p=0,003	r=0,04 8 p=0,82 7	r=0,17 7 p=0,41 9	r= - 0,570 p=0,005	r=0,809 p<0,0001	r=- 0,710 p<0,0001	r=0,2 45 p=0, 261		R=- 0,04 3 p<0, 0001	r=0, 092 p=0, 676	r=- 0,128 p=0,8 75	r=- 0,41 p=0,8 53
ОФВ1 (FEV1) %	r=- 0,171 p=0,4 64	r=0,00 2 p=0,17 8	r=0,06 2 p=0,33 9	r=0,02 7 p=0,63 9	r=- 0,074 p=0,12 5	r=- 0,385 p<0,0 001	r=0,3 59 p<0, 0001	r=- 0,06 1 p=0, 211	r=- 0,043 p<0,0 001		r=- 0,669 p=0,403	R=- 0,111 p=0,9 06	R=0,0 47 p=0,9 52
МОШ (MEF) 25- 75% L/s	r=0,1 45 p= 0,510	r=- 0,130 p= 0,554	r=- 0,072 p= 0,743	r=- 0,073 p= 0,741	r=- 0,129 p= 0,557	r=0,0 79 p=0,7 19	r=- 0,18 3 p=0, 403	r=- 0,03 p= 0,98 8	r= - 0,092 p= 0,676	r=- 0,05 7 p= 0,40 3		r=- 0,145 p= 0,002	R=- 0,070 p= 0,757
Індекс пачко-років	r=0,0 27 p=0,8 68	r=- 0,137 p=0,55 7	r=- 0,245 p=0,41 7	r=- 0,085 p=0,41 0	r=0,03 8 p=0,89 0	r=0,1 55 p=0,4 68		r=0,0 12 p=0, 657	R=- 0,128 p=0,8 75	r=- 0,11 1 p=0, 906	r=- 0,14 5 p=0, 002		R=- 0,142 p=0,4 00

							p=0, 906						
Лікування	r=0,3 05 p=0,1 57	r=- 0,014 p=0,94 8	r=- 0,100 p=0,64 9	r=- 0,040 p=0,85 7	r=0,07 4 p=0,73 7	r=0,0 17 p=0,9 38	r=0,0 13 p=0, 952	r=0,1 87 p=0, 394	r=- 0,041 p=0,8 53	R=0, 095 p=0, 952	r=- 0,06 8 p=0, 757	r=- 0,142 p=0,4 00	

Примітка 1. Тут і далі.

Для якісної оцінки коефіцієнтів кореляції застосовують різні шкали, найбільш часто – шкала Чеддока. У залежності від значень зв'язок може мати одну з оцінок:

0,5-0,7 – помірний; 0,7-0,9 – високий; 0,9 -1,0 вельми високий.

Таблиця 2. Кореляційні зв'язки між показниками пацієнтів ХОЗЛ III,
група Е

	Симптомні, бали	Активність, бали	Вплив, бали	Загальні, бали	SF-36	BOD Е індекс	4-х річна виживаність	CAT	mMR С	ОФВ 1 (FEV 1) %	МО Ш (ME F) 25- 75% L/s	Індекс пачко- років	Лікування
Симптомні, бали		$r=0,634$ $p=0,036$	$r=0,711$ $p=0,014$	$r=0,826$ $p=0,002$	$r=-0,531$ $p=0,093$	$r=0,494$ $p=0,123$	$r=-0,454$ $p=0,161$	$r=0,802$ $p=0,003$	$r=0,445$ $p=0,170$	$r=-0,503$ $p=0,115$	$r=-0,440$ $p=0,176$	$R=0,526$ $p=0,101$	$R=0,400$ $p=0,364$
Активність, бали	$r=0,634$ $p=0,036$		$r=0,587$ $p=0,058$	$r=0,799$ $p=0,003$	$r=-0,843$ $p=0,001$	$r=0,725$ $p=0,012$	$r=-0,786$ $p=0,004$	$r=0,875$ $p<0,0001$	$r=0,613$ $p=0,045$	$r=-0,482$ $p=0,133$	$r=-0,393$ $p=0,231$	$R=0,19$ $p=0,734$	$R=0,462$ $p=0,273$
Вплив, бали	$r=0,711$ $p=0,014$	$r=0,587$ $p=0,058$		$r=0,948$ $p<0,001$	$r=-0,692$ $p=0,018$	$r=0,521$ $p=0,101$	$r=-0,507$ $p=0,111$	$r=0,694$ $p=0,018$	$r=0,262$ $p=0,436$	$r=-0,526$ $p=0,097$	$r=0,096$ $p=0,780$	$R=0,305$ $p=0,365$	$r=0,203$ $p=0,727$
Загальна кількість, бали	$r=0,826$ $p=0,002$	$r=0,799$ $p=0,003$	$r=0,948$ $p<0,001$		$r=-0,799$ $p=0,003$	$r=0,646$ $p=0,032$	$r=-0,650$ $p=0,030$	$r=0,857$ $p=0,001$	$r=0,437$ $p=0,179$	$r=-0,575$ $p=0,064$	$r=-0,137$ $p=0,688$	$R=0,295$ $p=0,380$	$R=0,300$ $p=0,545$
SF-36	$r=-0,531$ $p=0,093$	$r=-0,843$ $p=0,001$	$r=-0,692$ $p=0,018$	$r=-0,799$ $p=0,003$		$r=-0,716$ $p=0,013$	$r=0,871$ $p<0,0001$	$r=0,725$ $p=0,012$	$r=-0,618$ $p=0,043$	$r=0,445$ $p=0,170$	$r=0,170$ $p=0,736$	$R=-0,317$ $p=0,341$	$R=-0,401$ $p=0,364$
BODE індекс	$r=0,494$ $p=0,123$	$r=0,725$ $p=0,012$	$r=0,521$ $p=0,101$	$r=0,646$ $p=0,032$	$r=-0,716$ $p=0,013$		$r=-0,914$ $p<0,0001$	$r=0,817$ $p=0,002$	$r=0,862$ $p=0,001$	$r=-0,660$ $p=0,027$	$r=-0,078$ $p=0,670$	$R=0,302$ $p=0,367$	$R=0,417$ $p=0,364$

											p=0,820		
4-х річна виживаність	r= - 0,454 p=0,161	r= - 0,786 p=0,004	r= - 0,507 p=0,111	r= - 0,650 p=0,030	r= 0,871 p<0,0001	<u>r= - 0,914</u> <u>p<0,0001</u>		r= - 0,775 p=0,005	r= - 0,830 p=0,002	r= 0,595 p=0,054	r= 0,148 p=0,664	R=- 0,346 p=0,306	R=- 0,469 p=0,364
CAT	r= 0,802 p=0,003	r= 0,875 p<0,0001	r= 0,694 p=0,018	r= 0,857 p=0,001	r= - 0,725 p=0,012	r= 0,817 p=0,002	r= - 0,775 p=0,005		r= 0,706 p=0,015	r= - 0,624 p=0,40	r= - 0,456 p=0,159	R=0,450 p=0,166	R=0,402 p=0,364
mMRC	r= 0,445 p=0,170	r= 0,613 p=0,045	r= 0,262 p=0,436	r= 0,437 p=0,179	r= - 0,618 p=0,043	r= 0,862 p=0,001	r= - 0,830 p=0,002	r= 0,706 p=0,015		r= - 0,323 p=0,333	r= - 0,319 p=0,339	R=0,436 p=0,182	r=0,625 p=0,040
ОФВ1 (FEV1) %	r= - 0,503 p=0,115	r= - 0,482 p=0,133	r= - 0,526 p=0,097	r= - 0,575 p=0,064	r= 0,445 p=0,170	r= - 0,660 p=0,027	r= 0,595 p=0,054	r= - 0,624 p=0,40	r= - 0,323 p=0,333		r= - 0,100 p=0,770	R=- 0,313 p=0,41	R=- 0,051 p=0,182
МОШ (MEF) 25-75% L/s	r= - 0,440 p=0,176	r= - 0,393 p=0,231	r= 0,096 p=0,780	r= - 0,137 p=0,688	r= 0,115 p=0,736	r= - 0,078 p=0,820	r= 0,148 p=0,664	r= - 0,456 p=0,159	r= - 0,319 p=0,339	r= - 0,100 p=0,770		R=- 0,293 p=0,369	R=- 0,232 p=0,182
Індекс пачко-років	r= 0,389 p=0,237	r= 0,142 p=0,678	r= 0,446 p=0,169	r= 0,397 p=0,226	r= - 0,284 p=0,397	r= 0,000 p=1	r= - 0,114 p=0,740	r= 0,299 p=0,371	r= 0,116 p=0,735	r= 0,032 p=0,925	r= - 0,302 p=0,367		R=0,463 p=0,364
Лікування	r= 0,346 p=0,297	r= 0,524 p=0,098	r= 0,203 p=0,550	r= 0,354 p=0,286	r= - 0,363 p=0,272	r= 0,469 p=0,146	r= - 0,421 p=0,197	r= 0,438 p=0,178	r= 0,625 p=0,040	r= 0,092 p=0,788	r= - 0,225 p=0,507	R=0,463 p=0,182	

Таблиця 3. Кореляційні зв'язки між лабораторними показниками
пацієнтів ХОЗЛ II стадії, група Е

	ІЛ-33 сирова тка, пг/м ІЛ-33 сирова тка, пг/мл л	ІЛ-33, конденс ат,пг/мл и	ІЛ-33 мокроти ння, пг/мл ли	ST2 сироватк а, нг/мл ли	ST2 конденс ат, нг/мл	ST2 мокротиння, нг/мл кс	ІЛ-1β сироватка, пг/мл	ІЛ-1β конденс ат, пг/мл	ІЛ-1β мокротин ня, пг/мл
ІЛ-33 сироватка, пг/мл		r=0,822 p<0,001	r=0,239 p=0,273	r=0,894 p<0,001	<u>r=0,924</u> <u>p<0,001</u>	r=0,253 p=0,245	r=0,693 p<0,001	r=0,462 p=0,026	r=0,246 p=0,258
ІЛ-33, конденсат, пг/мл	r=0,822 p<0,001		r=0,270 p=0,213	r=0,662 p=0,001	r=0,697 p<0,001	r=0,278 p=0,199	r=0,806 p<0,001	r=0,498 p=0,016	r=0,318 p=0,140
ІЛ-33 мокротин ня, пг/мл	r=0,239 p=0,273	r=0,270 p=0,213		r=0,268 p=0,217	r=0,257 p=0,237	<u>r=1,000</u> <u>p<0,001</u>	r=0,237 p=0,277	r=0,121 p=0,584	<u>r=0,978</u> <u>p<0,001</u>
ST2 сироватка, нг/мл	r=0,894 p<0,001	r=0,662 p=0,001	r=0,268 p=0,217		<u>r=0,977</u> <u>p<0,001</u>	r=0,287 p=0,184	r=0,508 p=0,013	r=0,282 p=0,192	r=0,259 p=0,233
ST2 конденсат, нг/мл	<u>r=0,924</u> <u>p<0,001</u>	r=0,697 p<0,001	r=0,257 p=0,237	<u>r=0,977</u> <u>p<0,001</u>		r=0,277 p=0,201	r=0,584 p=0,003	r=0,410 p=0,052	r=0,254 p=0,242
ST2 мокротин ня, нг/мл	r=0,253 p=0,245	r=0,278 p=0,199	<u>r=1,000</u> <u>p<0,001</u>	r=0,287 p=0,184	r=0,277 p=0,201		r=0,247 p=0,255	r=0,129 p=0,558	<u>r=0,977</u> <u>p<0,001</u>
ІЛ-1β сироватка, пг/мл	r=0,693 p<0,001	r=0,806 p<0,001	r=0,237 p=0,277	r=0,508 p=0,013	r=0,584 p=0,003	r=0,247 p=0,255		r=0,578 p=0,004	r=0,304 p=0,158
ІЛ-1β конденсат, пг/мл	r=0,462 p=0,026	r=0,498 p=0,016	r=0,121 p=0,584	r=0,282 p=0,192	r=0,410 p=0,052	r=0,129 p=0,558	r=0,578 p=0,004		r=0,231 p=0,289

ІЛ-1β мокротин ня, пг/мл	r=0,246 p=0,25 8	r=0,318 p=0,140	<u>r=0,978</u> <u>p<0,001</u>	r=0,259 p=0,233	r=0,254 p=0,242	<u>r=0,977</u> <u>p<0,001</u>	r=0,304 p=0,158	r=0,231 p=0,289	
ІЛ-10 сироватка, пг/мл	r=- 0,065 p=0,76 8	r=-0,118 p=0,591	r=-0,303 p=0,159	r=-0,033 p=0,881	r=-0,035 p=0,873	r=-0,300 p=0,164	r=0,091 p=0,681	r=-0,191 p=0,383	r=-0,337 p=0,116
ІЛ-10 конденсат, пг/мл	r=- 0,188 p=0,39 0	r=-0,177 p=0,419	r=-0,305 p=0,157	r=-0,168 p=0,442	r=-0,166 p=0,450	r=-0,306 p=0,156	r=-0,038 p=0,862	r=-0,183 p=0,402	r=-0,344 p=0,108
ІЛ-10 мокротин ня, пг/мл	r=0,224 p=0,30 3	r=0,238 p=0,275	<u>r=0,893</u> <u>p<0,001</u>	r=0,326 p=0,129	r=0,277 p=0,201	<u>r=0,897</u> <u>p<0,001</u>	r=0,232 p=0,286	r=0,029 p=0,895	<u>r=0,869</u> <u>p<0,001</u>
ФНП-α сироватка, пг/мл	r=0,177 p=0,41 9	r=0,114 p=0,603	r=-0,010 p=0,966	r=0,165 p=0,453	r=0,141 p=0,520	r=-0,006 p=0,980	r=-0,087 p=0,693	r=0,213 p=0,328	r=0,007 p=0,974
ФНП-α конденсат, пг/мл	r=0,112 p=0,61 1	r=0,040 p=0,857	r=0,077 p=0,729	r=0,139 p=0,528	r=0,113 p=0,608	r=0,080 p=0,718	r=-0,164 p=0,454	r=0,221 p=0,312	r=0,109 p=0,620
ФНП-α мокротин ня, пг/мл	r=0,222 p=0,30 9	r=0,262 p=0,228	<u>r=0,994</u> <u>p<0,001</u>	r=0,263 p=0,225	r=0,248 p=0,255	<u>r=0,994</u> <u>p<0,001</u>	r=0,215 p=0,325	r=0,132 p=0,549	<u>r=0,976</u> <u>p<0,001</u>
ММР9 сироватка, нг/мл	r=0,280 p=0,19 5	r=0,199 p=0,363	r=0,434 p=0,039	r=0,315 p=0,143	r=0,348 p=0,103	r=0,442 p=0,980	r=0,296 p=0,170	r=0,238 p=0,275	r=0,463 p=0,026
ММР9 конденсат, нг/мл	r=0,399 p=0,05 9	r=0,300 p=0,164	r=0,400 p=0,059	r=0,429 p=0,041	r=0,401 p=0,058	r=0,402 p=0,718	r=0,126 p=0,568	r=0,194 p=0,374	r=0,425 p=0,043
ММР9 мокротин ня, нг/мл	r=0,261 p=0,22 8	r=0,306 p=0,155	<u>r=0,986</u> <u>p<0,001</u>	r=0,286 p=0,185	r=0,283 p=0,191	<u>r=0,986</u> <u>p<0,001</u>	r=0,246 p=0,257	r=0,201 p=0,358	<u>r=0,977</u> <u>p<0,001</u>
ММР2 сироватка, нг/мл	r=- 0,285 p=0,18 7	r=-0,205 p=0,348	r=0,101 p=0,646	r=-0,224 p=0,303	r=-0,324 p=0,131	r=0,094 p=0,035	r=-0,167 p=0,447	r=-0,195 p=0,372	r=0,108 p=0,625
ММР2 конденсат, нг/мл	r=- 0,365 p=0,08 7	r=-0,154 p=0,482	r=0,045 p=0,839	r=-0,309 p=0,152	r=-0,426 p=0,043	r=0,032 p=0,057	r=-0,197 p=0,369	r=-0,349 p=0,102	r=0,044 p=0,842

MMP2 мокротин ня, нг/мл	r=0,147 p=0,50 5	r=0,219 p=0,314	<u>r=0,984</u> <u>p<0,001</u>	r=0,146 p=0,506	r=0,137 p=0,533	<u>r=0,979</u> <u>p<0,001</u>	r=0,168 p=0,442	r=0,085 p=0,698	<u>r=0,964</u> <u>p<0,001</u>
Фіброне ктин 1 сироватка, мкг/мл	r=- 0,184 p=0,40 2	r=0,013 p=0,953	r=0,063 p=0,774	r=-0,340 p=0,113	r=-0,314 p=0,145	r=0,048 p=0,671	r=-0,128 p=0,560	r=-0,058 p=0,793	r=0,072 p=0,744
Фіброне ктин 1 конденсат, мкг/мл	r=- 0,250 p=0,24 9	r=-0,052 p=0,812	r=-0,139 p=0,528	r=-0,347 p=0,104	r=-0,370 p=0,082	r=-0,155 p=0,884	r=-0,279 p=0,197	r=-0,126 p=0,568	r=-0,110 p=0,616
Фіброне ктин 1 мокротин ня,мкг/мл	r=0,177 p=0,41 9	r=0,239 p=0,273	<u>r=0,993</u> <u>p<0,001</u>	r=0,200 p=0,361	r=0,183 p=0,402	<u>r=0,990</u> <u>p<0,001</u>	r=0,198 p=0,364	r=0,098 p=0,658	<u>r=0,975</u> <u>p<0,001</u>
	ІЛ-10 сирова тка,пг/ мл	ІЛ-10 конденс ат,пг/мл	ІЛ-10 мокроти ння,пг/м л	ФНП-α сироватк а,пг/мл	ФНП-α конденс ат,пг/мл	ФНП-α мокротин ня,пг/мл	MMP9 сироватка, нг/мл	MMP9 конденс ат,нг/мл	MMP9 мокротин ня,нг/мл
ІЛ-33 сироватка, пг/мл	r=- 0,065 p=0,76 8	r=-0,188 p=0,390	r=0,224 p=0,303	r=0,177 p=0,419	r=0,112 p=0,611	r=0,222 p=0,309	r=0,280 p=0,195	r=0,399 p=0,059	r=0,261 p=0,228
ІЛ-33, конденсат, пг/мл	r=- 0,118 p=0,59 1	r=-0,177 p=0,419	r=0,238 p=0,275	r=0,114 p=0,603	r=0,040 p=0,857	r=0,262 p=0,228	r=0,199 p=0,363	r=0,300 p=0,164	r=0,306 p=0,155
ІЛ-33 мокротин ня, пг/мл	r=- 0,303 p=0,15 9	r=-0,305 p=0,157	<u>r=0,893</u> <u>p<0,001</u>	r=-0,010 p=0,966	r=0,077 p=0,729	<u>r=0,994</u> <u>p<0,001</u>	r=0,434 p=0,039	r=0,400 p=0,059	<u>r=0,986</u> <u>p<0,001</u>
ST2 сироватка, нг/мл	r=- 0,033 p=0,88 1	r=-0,168 p=0,442	r=0,326 p=0,129	r=0,165 p=0,453	r=0,139 p=0,528	r=0,263 p=0,225	r=0,315 p=0,143	r=0,429 p=0,041	r=0,286 p=0,185
ST2 конденсат, нг/мл	r=- 0,035 p=0,87 3	r=-0,166 p=0,450	r=0,277 p=0,201	r=0,141 p=0,520	r=0,113 p=0,608	r=0,248 p=0,255	r=0,348 p=0,103	r=0,401 p=0,058	r=0,283 p=0,191

ST2 мокротин ня, нг/мл	r=- 0,300 p=0,16 4	r=-0,306 p=0,156	r=0,897 p<0,001	r=-0,006 p=0,980	r=0,080 p=0,718	<u>r=0,994</u> <u>p<0,001</u>	r=0,442 p=0,035	r=0,402 p=0,057	<u>r=0,986</u> <u>p<0,001</u>
IL-1β сыворотка, пг/мл	r=0,091 p=0,68 1	r=-0,038 p=0,862	r=0,232 p=0,286	r=-0,087 p=0,693	r=-0,164 p=0,454	r=0,215 p=0,325	r=0,296 p=0,170	r=0,126 p=0,568	r=0,246 p=0,257
IL-1β конденсат, пг/мл	r=- 0,191 p=0,38 3	r=-0,183 p=0,402	r=0,029 p=0,895	r=0,213 p=0,328	r=0,221 p=0,312	r=0,132 p=0,549	r=0,238 p=0,275	r=0,194 p=0,374	r=0,201 p=0,358
IL-1β мокротин ня, пг/мл	r=- 0,337 p=0,11 6	r=-0,344 p=0,108	r=0,869 p<0,001	r=0,007 p=0,974	r=0,109 p=0,620	<u>r=0,976</u> <u>p<0,001</u>	r=0,463 p=0,026	r=0,425 p=0,043	<u>r=0,977</u> <u>p<0,001</u>
IL-10 сыворотка, пг/мл		<u>r=0,943</u> <u>p<0,001</u>	r=-0,005 p=0,983	r=-0,036 p=0,870	r=-0,072 p=0,745	r=-0,299 p=0,165	r=-0,119 p=0,587	r=-0,433 p=0,039	r=-0,360 p=0,092
IL-10 конденсат, пг/мл	<u>r=0,94</u> <u>3</u> <u>p<0,00</u> <u>1</u>		r=-0,026 p=0,908	r=0,004 p=0,987	r=-0,044 p=0,844	r=-0,298 p=0,167	r=-0,253 p=0,244	<u>r=-0,549</u> <u>p=0,007</u>	r=-0,351 p=0,101
IL-10 мокротин ня, пг/мл	r=- 0,005 p=0,98 3	r=-0,026 p=0,908		r=-0,001 p=0,996	r=0,080 p=0,715	r=0,894 p<0,001	r=0,348 p=0,103	r=0,263 p=0,225	r=0,856 p<0,001
ФНП-α сыворотка, пг/мл	r=- 0,036 p=0,87 0	r=0,004 p=0,987	r=-0,001 p=0,996		<u>r=0,953</u> <u>p<0,001</u>	r=0,063 p=0,777	r=-0,252 p=0,247	r=-0,031 p=0,889	r=-0,002 p=0,994
ФНП-α конденсат, пг/мл	r=- 0,072 p=0,74 5	r=-0,044 p=0,844	r=0,080 p=0,715	<u>r=0,953</u> <u>p<0,001</u>		r=0,160 p=0,467	r=-0,205 p=0,348	r=-0,015 p=0,945	r=0,076 p=0,730
ФНП-α мокротин ня, пг/мл	r=- 0,299 p=0,16 5	r=-0,298 p=0,167	r=0,894 p<0,001	r=0,063 p=0,777	r=0,160 p=0,467		r=0,385 p=0,070	r=0,374 p=0,079	<u>r=0,976</u> <u>p<0,001</u>
MMP9 сыворотка, нг/мл	r=- 0,119	r=-0,253 p=0,244	r=0,348 p=0,103	r=-0,252 p=0,247	r=-0,205 p=0,348	r=0,385 p=0,070		r=0,707 p<0,001	r=0,484 p=0,019

	p=0,58 7								
MMP9 конденсат, нг/мл	r=- 0,433 p=0,03 9	r=-0,549 p=0,007	r=0,263 p=0,225	r=-0,031 p=0,889	r=-0,015 p=0,945	r=0,374 p=0,079	r=0,707 p<0,001		r=0,474 p=0,022
MMP9 мокротин ня,нг/мл	r=- 0,360 p=0,09 2	r=-0,351 p=0,101	r=0,856 p<0,001	r=-0,002 p=0,994	r=0,076 p=0,730	r=0,976 p<0,001	r=0,484 p=0,019	r=0,474 p=0,022	
MMP2 сироватка, нг/мл	r=- 0,107 p=0,62 6	r=-0,060 p=0,786	r=0,018 p=0,933	r=0,295 p=0,172	r=0,282 p=0,192	r=0,129 p=0,556	r=-0,153 p=0,486	r=-0,036 p=0,870	r=0,112 p=0,611
MMP2 конденсат, нг/мл	r=- 0,069 p=0,75 5	r=-0,003 p=0,989	r=-0,036 p=0,869	r=0,226 p=0,300	r=0,204 p=0,351	r=0,072 p=0,743	r=-0,191 p=0,383	r=-0,081 p=0,712	r=0,040 p=0,858
MMP2 мокротин ня, нг/мл	r=- 0,363 p=0,08 9	r=-0,336 p=0,117	r=0,828 p<0,001	r=-0,020 p=0,926	r=0,071 p=0,747	r=0,980 p<0,001	r=0,368 p=0,084	r=0,372 p=0,080	r=0,970 p<0,001
Фіброне ктин 1 сироватка, мкг/мл	r=- 0,064 p=0,77 1	r=0,098 p=0,657	r=-0,024 p=0,912	r=-0,173 p=0,429	r=-0,146 p=0,506	r=0,050 p=0,821	r=-0,372 p=0,081	r=-0,355 p=0,096	r=0,080 p=0,717
Фіброне ктин 1 конденсат, мкг/мл	r=- 0,189 p=0,38 7	r=0,0004 p=0,998	r=-0,215 p=0,324	r=-0,115 p=0,603	r=-0,092 p=0,676	r=-0,140 p=0,525	r=-0,502 p=0,015	r=-0,317 p=0,140	r=-0,111 p=0,614
Фіброне ктин 1 мокротин ня,мкг/мл	r=- 0,322 p=0,13 5	r=-0,301 p=0,162	r=0,881 p<0,001	r=-0,042 p=0,848	r=0,039 p=0,859	r=0,984 p<0,001	r=0,406 p=0,055	r=0,389 p=0,067	r=0,984 p<0,001
	MMP2 сирова тка, нг/мл	MMP2 конденс ат, нг/мл	MMP2 мокрота, нг/мл	Фіброне ктин 1 сироватк а, мкг/мл	Фіброне ктин 1 конденс ат, мкг/мл	Фібронектин 1 мокротиння, мкг/мл			

ІЛ-33 сироватка, пг/мл	r=- 0,285 p=0,18 7	r=-0,365 p=0,087	r=0,147 p=0,505	r=-0,184 p=0,402	r=-0,250 p=0,249	r=0,177 p=0,419
ІЛ-33, конденсат, пг/мл	r=- 0,205 p=0,34 8	r=-0,154 p=0,482	r=0,219 p=0,314	r=0,013 p=0,953	r=-0,052 p=0,812	r=0,239 p=0,273
ІЛ-33 мокротин ня, пг/мл	r=0,101 p=0,64 6	r=0,045 p=0,839	<u>r=0,984</u> <u>p<0,001</u>	r=0,063 p=0,774	r=-0,139 p=0,528	r=0,993 p<0,001
ST2 сироватка, нг/мл	r=- 0,224 p=0,30 3	r=-0,309 p=0,152	r=0,146 p=0,506	r=-0,340 p=0,113	r=-0,347 p=0,104	r=0,200 p=0,361
ST2 конденсат, нг/мл	r=- 0,324 p=0,13 1	r=-0,426 p=0,043	r=0,137 p=0,533	r=-0,314 p=0,145	r=-0,370 p=0,082	r=0,183 p=0,402
ST2 мокротин ня, нг/мл	r=0,094 p=0,67 1	r=0,032 p=0,884	<u>r=0,979</u> <u>p<0,001</u>	r=0,048 p=0,828	r=-0,155 p=0,480	<u>r=0,990</u> <u>p<0,001</u>
ІЛ-1β сироватка, пг/мл	r=- 0,167 p=0,44 7	r=-0,197 p=0,369	r=0,168 p=0,442	r=-0,128 p=0,560	r=-0,279 p=0,197	r=0,198 p=0,364
ІЛ-1β конденсат, пг/мл	r=- 0,195 p=0,37 2	r=-0,349 p=0,102	r=0,085 p=0,698	r=-0,058 p=0,793	r=-0,126 p=0,568	r=0,098 p=0,658
ІЛ-1β мокротин ня, пг/мл	r=0,108 p=0,62 5	r=0,044 p=0,842	<u>r=0,964</u> <u>p<0,001</u>	r=0,072 p=0,744	r=-0,110 p=0,616	<u>r=0,975</u> <u>p<0,001</u>
ІЛ-10 сироватка, пг/мл	r=- 0,107 p=0,62 6	r=-0,069 p=0,755	r=-0,363 p=0,089	r=-0,064 p=0,771	r=-0,189 p=0,387	r=-0,322 p=0,135
ІЛ-10 конденсат, пг/мл	r=- 0,060 p=0,78 6	r=-0,003 p=0,989	r=-0,336 p=0,117	r=0,098 p=0,657	r=0,0004 p=0,998	r=-0,301 p=0,162

ІЛ-10 мокротин ня, пг/мл	r=0,018 p=0,93 3	r=-0,036 p=0,869	r=0,828 p<0,001	r=-0,024 p=0,912	r=-0,215 p=0,324	r=0,881 p<0,001
ФНП-α сироватка, пг/мл	r=0,295 p=0,17 2	r=0,226 p=0,300	r=-0,020 p=0,926	r=-0,173 p=0,429	r=-0,115 p=0,603	r=-0,042 p=0,848
ФНП-α конденсат, пг/мл	r=0,282 p=0,19 2	r=0,204 p=0,351	r=0,071 p=0,747	r=-0,146 p=0,506	r=-0,092 p=0,676	r=0,039 p=0,859
ФНП-α мокротин ня, пг/мл	r=0,129 p=0,55 6	r=0,072 p=0,743	<u>r=0,980</u> <u>p<0,001</u>	r=0,050 p=0,821	r=-0,140 p=0,525	<u>r=0,984</u> <u>p<0,001</u>
ММР9 сироватка, нг/мл	r=- 0,153 p=0,48 6	r=-0,191 p=0,383	r=0,368 p=0,084	r=-0,372 p=0,081	r=-0,502 p=0,015	r=0,406 p=0,055
ММР9 конденсат, нг/мл	r=- 0,036 p=0,87 0	r=-0,081 p=0,712	r=0,372 p=0,080	r=-0,355 p=0,096	r=-0,317 p=0,140	r=0,389 p=0,067
ММР9 мокротин ня, нг/мл	r=0,112 p=0,61 1	r=0,040 p=0,858	<u>r=0,970</u> <u>p<0,001</u>	r=0,080 p=0,717	r=-0,111 p=0,614	<u>r=0,984</u> <u>p<0,001</u>
ММР2 сироватка, нг/мл		<u>r=0,905</u> <u>p<0,001</u>	r=0,156 p=0,478	r=-0,049 p=0,825	r=0,065 p=0,768	r=0,126 p=0,567
ММР2 конденсат, нг/мл	<u>r=0,90</u> <u>5</u> <u>p<0,00</u> <u>1</u>		r=0,128 p=0,559	r=0,025 p=0,910	r=0,183 p=0,403	r=0,084 p=0,704
ММР2 мокротин ня, нг/мл	r=0,156 p=0,47 8	r=0,128 p=0,559		r=0,159 p=0,468	r=-0,024 p=0,914	<u>r=0,989</u> <u>p<0,001</u>
Фібронект ин 1 сироватка, мкг/мл	r=- 0,049 p=0,82 5	r=0,025 p=0,910	r=0,159 p=0,468		<u>r=0,903</u> <u>p<0,001</u>	r=0,121 p=0,583
Фібронект ин 1 конденсат, мкг/мл	r=0,065 p=0,76 8	r=0,183 p=0,403	r=-0,024 p=0,914	<u>r=0,903</u> <u>p<0,001</u>		r=-0,064 p=0,773

Фібронект ин 1 мокротин ня,мкг/мл	r=0,126 p=0,56 7	r=0,084 p=0,704	<u><i>r=0,989</i></u> <u><i>p<0,001</i></u>	r=0,121 p=0,583	r=-0,064 p=0,773	
--	------------------------	--------------------	---	--------------------	---------------------	--

Таблиця 4. Кореляційні зв'язки між лабораторними показниками
пацієнтів ХОЗЛ III стадії, група Е

	ІЛ-33 сироватк а, пг/м ІЛ-33 сироватк а, пг/мл л	ІЛ-33, конденс ат,пг/мл и	ІЛ-33 мокроти ння, пг/мл ли	ST2 сироватка, нг/мл ли	ST2 конденс ат, нг/мл	ST2 мокрот иння, нг/мл кс	ІЛ-1β сироватка, пг/мл	ІЛ-1β конденс ат, пг/мл	ІЛ-1β мокротин ня, пг/мл
ІЛ-33 сироватк а, пг/мл		<u>=0,915</u> <u><0,001</u>	=0,085 =0,701	=0,879 <0,001	=0,824 <0,001	=0,082 =0,711	<u>=0,933</u> <u><0,001</u>	=0,595 =0,03	=0,078 =0,723
ІЛ-33, конденс ат,пг/мл	<u>=0,915</u> <u><0,001</u>		=-0,114 =0,604	<u>=0,914</u> <u><0,001</u>	=0,860 <0,001	=-0,116 =0,597	=0,873 <0,001	=0,508 =0,013	=-0,122 =0,580
ІЛ-33 мокроти ння, пг/мл	=0,085 =0,701	=-0,114 =0,604		=-0,034 =0,876	=-0,024 =0,915	<u>=1,000</u> <u><0,001</u>	=0,056 =0,799	=0,193 =0,379	<u>=0,996</u> <u><0,001</u>
ST2 сироватк а, нг/мл	=0,879 <0,001	<u>=0,914</u> <u><0,001</u>	=-0,034 =0,876		<u>=0,955</u> <u><0,001</u>	=-0,036 =0,869	=0,830 <0,001	=0,473 =0,023	=-0,037 =0,865
ST2 конденс ат, нг/мл	=0,824 <0,001	=0,860 <0,001	=-0,024 =0,915	<u>=0,955</u> <u><0,001</u>		=-0,023 =0,915	=0,778 <0,001	=0,269 =0,215	=-0,028 =0,900
ST2 мокроти ння, нг/мл	=0,082 =0,711	=-0,116 =0,597	<u>=1,000</u> <u><0,001</u>	=-0,036 =0,869	=-0,023 =0,915		=0,053 =0,810	=0,187 =0,393	<u>=0,996</u> <u><0,001</u>
ІЛ-1β сироватк а, пг/мл	<u>=0,933</u> <u><0,001</u>	=0,873 <0,001	=0,056 =0,799	=0,830 <0,001	=0,778 <0,001	=0,053 =0,810		=0,595 =0,003	=0,050 =0,821

ІЛ-1β конденс ат, пг/мл	=0,595 =0,003	=0,508 =0,013	=0,193 =0,379	=0,473 =0,023	=0,269 =0,215	=0,187 =0,393	=0,595 =0,003		=0,175 =0,425
ІЛ-1β мокроти ння, пг/мл	=0,078 =0,723	=-0,122 =0,580	<u>=0,996</u> <u><0,001</u>	=-0,037 =0,865	=-0,028 =0,900	<u>=0,996</u> <u><0,001</u>	=0,050 =0,821	=0,175 =0,425	
ІЛ-10 сироватк а, пг/мл	=0,011 =0,960	=0,153 =0,484	=-0,130 =0,555	=0,135 =0,539	=0,201 =0,358	=-0,133 =0,546	=0,145 =0,510	=-0,344 =0,108	=-0,109 =0,620
ІЛ-10 конденс ат, пг/мл	=0,155 =0,481	=0,224 =0,305	=-0,002 =0,994	=0,266 =0,220	=0,340 =0,113	=-0,002 =0,993	=0,220 =0,313	=-0,216 =0,322	=0,017 =0,940
ІЛ-10 мокроти ння, пг/м л	=0,083 =0,707	=-0,103 =0,639	<u>=0,994</u> <u><0,001</u>	=-0,027 =0,903	=0,005 =0,984	<u>=0,995</u> <u><0,001</u>	=0,050 =0,819	=0,156 =0,477	<u>=0,988</u> <u><0,001</u>
ФНП-α сироватк а, пг/мл	=-0,020 =0,927	=-0,044 =0,842	=-0,163 =0,458	=0,039 =0,859	=0,114 =0,605	=-0,155 =0,480	=0,044 =0,843	=-0,188 =0,389	=-0,164 =0,454
ФНП-α конденс ат, пг/мл	=0,067 =0,762	=0,018 =0,933	=-0,353 =0,099	=0,101 =0,647	=0,211 =0,335	=-0,349 =0,102	=0,152 =0,488	=-0,261 =0,229	=-0,365 =0,087
ФНП-α мокроти ння, пг/м л	=0,095 =0,667	=-0,103 =0,639	<u>=0,997</u> <u><0,001</u>	=-0,032 =0,885	=-0,029 =0,896	<u>=0,996</u> <u><0,001</u>	=0,068 =0,759	=0,219 =0,316	<u>=0,990</u> <u><0,001</u>
ММР9 сироватк а, нг/мл	=-0,193 =0,378	=-0,212 =0,332	=0,268 =0,217	=-0,201 =0,359	=-0,100 =0,648	=0,265 =0,222	=-0,260 =0,231	<u>=-0,586</u> <u>=0,003</u>	=0,286 =0,187
ММР9	=-0,366	=-0,385	=0,350	=-0,298	=-0,231	=0,344	=-0,361	<u>=-0,503</u>	=0,354

конденс ат,нг/мл	=0,086	=0,070	=0,102	=0,167	=0,288	=0,108	=0,091	= 0,015	=0,097
ММР9 мокроти ння,нг/м л	=0,062 =0,779	=-0,129 =0,558	= 0,990 =<0,001	=-0,067 =0,762	=-0,067 =0,763	= 0,989 =<0,001	=0,045 =0,837	=0,230 =0,290	= 0,981 =<0,001
ММР2 сироватк а, нг/мл	=-0,212 =0,331	=-0,245 =0,261	=-0,023 =0,918	=-0,291 =0,178	=-0,208 =0,341	=-0,015 =0,946	=-0,287 =0,185	=-0,189 =0,388	=-0,039 =0,859
ММР2 конденс ат, нг/мл	=-0,251 =0,247	=-0,275 =0,204	=0,000 =1,000	=-0,277 =0,201	=-0,177 =0,420	=0,007 =0,974	=-0,339 =0,113	=-0,282 =0,192	=-0,017 =0,937
ММР2 мокроти ння, нг/мл	=0,075 =0,732	=-0,120 =0,584	= 0,999 =<0,001	=-0,040 =0,856	=-0,026 =0,907	= 0,999 =<0,001	=0,049 =0,825	=0,189 =0,388	= 0,995 =<0,001
Фібронектин 1 сироватк а, мкг/мл	=-0,133 =0,546	=-0,187 =0,393	=0,237 =0,276	=-0,099 =0,654	=-0,138 =0,530	=0,238 =0,275	=0,028 =0,897	=0,040 =0,857	=0,226 =0,300
Фібронектин 1 конденс ат,мкг/м л	=-0,206 =0,346	=-0,241 =0,267	=0,170 =0,439	=-0,138 =0,531	=-0,174 =0,429	=0,172 =0,432	=-0,047 =0,831	=0,025 =0,909	=0,149 =0,497
Фібронектин 1 мокроти ння,мкг/ мл	=0,079 =0,719	=-0,118 =0,591	= 0,999 =<0,001	=-0,042 =0,851	=-0,034 =0,877	= 0,998 =<0,001	=0,054 =0,805	=0,208 =0,341	= 0,993 =<0,001
	ІЛ-10	ІЛ-10	ІЛ-10 мокроти	ФНП-α	ФНП-α	ФНП-α мокрот	ММР9	ММР9	ММР9

	сироватк а,пг/мл	конденс ат,пг/мл	ння,пг/м л	сироватка, пг/мл	конденс ат,пг/мл	иння,п г/мл	сироватка, нг/мл	конденс ат,нг/мл	мокротин ня,нг/мл
ІЛ-33 сироватк а, пг/мл	=0,011 =0,960	=0,155 =0,481	=0,083 =0,707	=-0,020 =0,927	=0,067 =0,762	=0,095 =0,667	=-0,193 =0,378	=-0,366 =0,086	=0,062 =0,779
ІЛ-33, конденс ат,пг/мл	=0,153 =0,484	=0,224 =0,305	=-0,103 =0,639	=-0,044 =0,842	=0,018 =0,933	=-0,103 =0,639	=-0,212 =0,332	=-0,385 =0,070	=-0,129 =0,558
ІЛ-33 мокроти ння, пг/мл	=-0,130 =0,555	=-0,002 =0,994	<u>=0,994</u> <u><0,001</u>	=-0,163 =0,458	=-0,353 =0,099	<u>=0,997</u> <u><0,001</u>	=0,268 =0,217	=0,350 =0,102	<u>=0,990</u> <u><0,001</u>
ST2 сироватк а, нг/мл	=0,135 =0,539	=0,266 =0,220	=-0,027 =0,903	=0,039 =0,859	=0,101 =0,647	=-0,032 =0,885	=-0,201 =0,359	=-0,298 =0,167	=-0,067 =0,762
ST2 конденс ат, нг/мл	=0,201 =0,358	=0,340 =0,113	=0,005 =0,984	=0,114 =0,605	=0,211 =0,335	=-0,029 =0,896	=-0,100 =0,648	=-0,231 =0,288	=-0,067 =0,763
ST2 мокроти ння, нг/мл	=-0,133 =0,546	=-0,002 =0,993	<u>=0,995</u> <u><0,001</u>	=-0,155 =0,480	=-0,349 =0,102	<u>=0,996</u> <u><0,001</u>	=0,265 =0,222	=0,344 =0,108	<u>=0,989</u> <u><0,001</u>
ІЛ-1β сироватк а, пг/мл	=0,145 =0,510	=0,220 =0,313	=0,050 =0,819	=0,044 =0,843	=0,152 =0,488	=0,068 =0,759	=-0,260 =0,231	=-0,361 =0,091	=0,045 =0,837
ІЛ-1β	=-0,344	=-0,216	=0,156	=-0,188	=-0,261	=0,219	=-0,586	=-0,503	=0,230

конденс ат, пг/мл	=0,108	=0,322	=0,477	=0,389	=0,229	=0,316	=0,003	=0,015	=0,290
ІЛ-1β мокроти ня, пг/мл	=-0,109	=0,017	<u>=0,988</u>	=-0,164	=-0,365	<u>=0,990</u>	=0,286	=0,354	<u>=0,981</u>
	=0,620	=0,940	<u><0,001</u>	=0,454	=0,087	<u><0,001</u>	=0,187	=0,097	<u><0,001</u>
ІЛ-10 сироватк а,пг/мл		=0,848	=-0,119	=0,090	=0,162	=-0,142	=0,430	=0,339	=-0,135
		<0,001	=0,590	=0,682	=0,460	=0,519	=0,041	=0,113	=0,540
ІЛ-10 конденс ат,пг/мл	=0,848		=0,011	=0,284	=0,297	=-0,022	=0,349	=0,293	=-0,033
	<0,001		=0,960	=0,190	=0,168	=0,919	=0,103	=0,175	=0,882
ІЛ-10 мокроти ня,пг/м л		=0,011		=-0,133	=-0,317	<u>=0,988</u>	=0,263	=0,324	<u>=0,983</u>
	=-0,119 р=0,590	=0,960		=0,546	=0,141	<u><0,001</u>	=0,225	=0,131	<u><0,001</u>
ФНП-α сироватк а,пг/мл	=0,090	=0,284	=-0,133		=0,758	=-0,183	=0,080	=0,085	=-0,193
	=0,682	=0,190	=0,546		<0,001	=0,403	=0,716	=0,699	=0,378
ФНП-α конденс ат,пг/мл	=0,162	=0,297	=-0,317	=0,758		=-0,358	=-0,088	=-0,111	=-0,383
	=0,460	=0,168	=0,141	<0,001		=0,093	=0,690	=0,615	=0,071
ФНП-α мокроти ня,пг/м л	=-0,142	=-0,022	<u>=0,988</u>	=-0,183	=-0,358		=0,249	=0,346	<u>=0,993</u>
	=0,519	=0,919	<u><0,001</u>	=0,403	=0,093		=0,252	=0,106	<u><0,001</u>
ММР9	=0,430	=0,349	=0,263	=0,080	=-0,088	=0,249		=0,822	=0,219

сироватка, нг/мл	=0,041	=0,103	=0,225	=0,716	=0,690	=0,252		<0,001	=0,315
ММР9 конденсат, нг/мл	=0,339 =0,113	=0,293 =0,175	=0,324 =0,131	=0,085 =0,699	=-0,111 =0,615	=0,346 =0,106	= 0,822 <0,001		=0,305 =0,157
ММР9 мокротиння, нг/мл	=-0,135 =0,540	=-0,033 =0,882	= 0,983 <0,001	=-0,193 =0,378	=-0,383 =0,071	= 0,993 <0,001	=0,219 =0,315	=0,305 =0,157	
ММР2 сироватка, нг/мл	=-0,302 =0,162	=-0,283 =0,191	=0,012 =0,956	=0,174 =0,428	=0,108 =0,623	=-0,022 =0,919	=-0,084 =0,704	=-0,096 =0,663	=0,001 =0,995
ММР2 конденсат, нг/мл	=-0,276 =0,202	=-0,247 =0,255	=0,040 =0,855	=0,289 =0,181	=0,185 =0,399	=0,000 =0,999	=0,038 =0,865	=0,009 =0,966	=0,020 =0,920
ММР2 мокротиння, нг/мл	=-0,121 =0,584	=0,005 =0,980	= 0,995 <0,001	=-0,160 =0,466	=-0,352 =0,099	= 0,995 <0,001	=0,271 =0,210	=0,347 =0,105	= 0,990 <0,001
Фіброне ктин 1 сироватка, мкг/мл	=0,184 =0,402	=0,025 =0,908	=0,231 =0,289	=0,289 =0,181	=0,164 =0,454	=0,238 =0,274	=0,067 =0,762	=0,305 =0,158	=0,248 =0,253
Фіброне ктин 1 конденсат, мкг/мл	=0,080 =0,717	=-0,081 =0,713	=0,172 =0,433	=0,229 =0,293	=0,173 =0,431	=0,173 =0,430	=-0,023 =0,918	=0,194 =0,375	=0,196 =0,370

Фібронектин 1 мокротиння, мкг/мл	=-0,130 =0,555	=-0,008 =0,971	<u>=0,991</u> <u><0,001</u>	=-0,173 =0,429	=-0,361 =0,091	<u>=0,998</u> <u><0,001</u>	=0,261 =0,229	=0,347 =0,104	<u>=0,993</u> <u><0,001</u>
	ММР2 сироватка, нг/мл	ММР2 конденсат, нг/мл	ММР2 мокрота, нг/мл	Фібронектин 1 сироватка, мкг/мл	Фібронектин 1 конденсат, мкг/мл	Фібронектин 1 мокротиння, мкг/мл			
ІЛ-33 сироватка, пг/мл	=-0,212 =0,331	=-0,251 =0,247	=0,075 =0,732	=-0,133 =0,546	=-0,206 =0,346	=0,079 =0,719			
ІЛ-33, конденсат, пг/мл	=-0,245 =0,261	=-0,275 =0,204	=-0,120 =0,584	=-0,187 =0,393	=-0,241 =0,267	=-0,118 =0,591			
ІЛ-33 мокротиння, пг/мл	=-0,023 =0,918	=0,000 =1,000	<u>=0,999</u> <u><0,001</u>	=0,237 =0,276	=0,170 =0,439	<u>=0,999</u> <u><0,001</u>			
ST2 сироватка, нг/мл	=-0,291 =0,178	=-0,277 =0,201	=-0,040 =0,856	=-0,099 =0,654	=-0,138 =0,531	=-0,042 =0,851			
ST2 конденсат, нг/мл	=-0,208 =0,341	=-0,177 =0,420	=-0,026 =0,907	=-0,138 =0,530	=-0,174 =0,429	=-0,034 =0,877			
ST2 мокротиння	=-0,015	=0,007	<u>=0,999</u>	=0,238	=0,172	<u>=0,998</u>			

ннн, нг/мл	=0,946	=0,974	<u><0,001</u>	=0,275	=0,432	<u><0,001</u>
ІІ-1β сироватк а, пг/мл	=-0,287 =0,185	=-0,339 =0,113	=0,049 =0,825	=0,028 =0,897	=-0,047 =0,831	=0,054 =0,805
ІІ-1β конденс ат, пг/мл	=-0,189 =0,388	=-0,282 =0,192	=0,189 =0,388	=0,040 =0,857	=0,025 =0,909	=0,208 =0,341
ІІ-1β мокроти ннн, пг/мл	=-0,039 =0,859	=-0,017 =0,937	<u>=0,995</u> <u><0,001</u>	=0,226 =0,300	=0,149 =0,497	<u>=0,993</u> <u><0,001</u>
ІІ-10 сироватк а,пг/мл	=-0,302 =0,162	=-0,276 =0,202	=-0,121 =0,584	=0,184 =0,402	=0,080 =0,717	=-0,130 =0,555
ІІ-10 конденс ат,пг/мл	=-0,283 =0,191	=-0,247 =0,255	=0,005 =0,980	=0,025 =0,908	=-0,081 =0,713	=-0,008 =0,971
ІІ-10 мокроти ннн,пг/м л	=0,012 =0,956	=0,040 =0,855	<u>=0,995</u> <u><0,001</u>	=0,231 =0,289	=0,172 =0,433	<u>=0,991</u> <u><0,001</u>
ФНП-α сироватк а,пг/мл	=0,174 =0,428	=0,289 =0,181	=-0,160 =0,466	=0,289 =0,181	=0,229 =0,293	=-0,173 =0,429
ФНП-α	=0,108	=0,185	=-0,352	=0,164	=0,173	=-0,361

конденс ат,пг/мл	=0,623	=0,399	=0,099	=0,454	=0,431	=0,091
ФНП-α мокроти ння,пг/м л	=-0,022 =0,919	=0,000 =0,999	<u>=0,995</u> <u><0,001</u>	=0,238 =0,274	=0,173 =0,430	<u>=0,998</u> <u><0,001</u>
ММР9 сироватк а,нг/мл	=-0,084 =0,704	=0,038 =0,865	=0,271 =0,210	=0,067 =0,762	=-0,023 =0,918	=0,261 =0,229
ММР9 конденс ат,нг/мл	=-0,096 =0,663	=0,009 =0,966	=0,347 =0,105	=0,305 =0,158	=0,194 =0,375	=0,347 =0,104
ММР9 мокроти ння,нг/м л	=0,001 =0,995	=0,020 =0,929	=0,990 <0,001	=0,248 =0,253	=0,196 =0,370	<u>=0,993</u> <u><0,001</u>
ММР2 сироватк а, нг/мл		<u>=0,965</u> <u><0,001</u>	=-0,021 =0,925	=0,119 =0,590	=0,129 =0,559	=-0,024 =0,914
ММР2 конденс ат, нг/мл	<u>=0,965</u> <u><0,001</u>		=0,003 =0,989	=0,122 =0,580	=0,136 =0,536	=-0,001 =0,995
ММР2 мокроти ння, нг/мл	=-0,021 =0,925	=0,003 =0,989		=0,242 =0,265	=0,176 =0,421	<u>=0,999</u> <u><0,001</u>
Фіброне ктин 1	=0,119	=0,122	=0,242		<u>=0,934</u>	=0,245

сироватка, мкг/мл	=0,590	=0,580	=0,265		<u><0,001</u>	=0,261
Фіброне ктин 1 конденс ат,мкг/м л	=0,129	=0,136	=0,176	<u>=0,934</u>		=0,179
	=0,559	=0,536	=0,421	<u><0,001</u>		=0,413
Фіброне ктин 1 мокроти ння,мкг/ мл	=-0,024	=-0,001	<u>=0,999</u>	=0,245	=0,179	
	=0,914	=0,995	<u><0,001</u>	=0,261	=0,413	

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

Рисунок 1. Шаблон оцінки симптоматики за допомогою САТ-тесту