

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ВІЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
«ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»

ГЕРИЧ Петро Романович

УДК: 616-092+616.12-009.72+616.24+616-08

**ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ І ІШЕМІЧНА
ХВОРОБА СЕРЦЯ: ПАТОГЕНЕЗ ПОСДНАНОЇ
КАРДІО-РЕСПІРАТОРНОЇ ПАТОЛОГІЇ ТА ДИФЕРЕНЦІЙОВАНІ
ПДХОДИ ДО ВИБОРУ ТЕРАПІЇ**

14.01.02 – внутрішні хвороби

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Івано-Франківськ – 2017

Дисертацію є рукопис.

Робота виконана в державному вищому навчальному закладі «Івано-Франківський національний медичний університет» МОЗ України, м. Івано-Франківськ.

Науковий консультант: доктор медичних наук, професор,

Заслужений лікар України

Яцишин Роман Іванович,

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України, кафедра внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології ім. Є.М. Нейка, завідувач кафедри

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор

Дзюблік Олександр Ярославович,

ДУ «Національний інститут фтизіатрії пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»,
клініко-функціональне відділення,
завідувач відділення

доктор медичних наук, професор

Катеренчук Іван Петрович,

ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», кафедра внутрішньої медицини №2 з професійними хворобами, завідувач кафедри

доктор медичних наук, професор

Федів Олександр Іванович,

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України, кафедра внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, завідувач кафедри

Захист відбудеться **«21» лютого 2017 р. об 11 годині** на засіданні спеціалізованої ради Д 20.601.01 при ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» МОЗ України (76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2).

Із дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» МОЗ України (76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 7).

Автореферат розісланий **«17» січня 2017 р.**

Вчений секретар

спеціалізованої вченової ради Д 20.601.01

доктор медичних наук, професор

О.І. Дельцова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є серйозною проблемою світового рівня, причому її актуальність із року в рік не тільки залишається високою, але й росте. Медико-соціальна значимість цієї проблеми зумовлена постійно зростаючою поширеністю ХОЗЛ, розвитком ускладнень і високою смертністю (Фещенко Ю.І., 2015). За даними ВООЗ, ХОЗЛ забирає в два рази більше життів, ніж рак легень, і щорічно в усьому світі від цієї патології помирають 10 млн. курців. Тютюнопаління (у тому числі пасивне) – найчастіший фактор ризику розвитку захворювання, важливу роль також відіграють забруднення повітря відходами виробництва та професійні чинники (вплив промислового пилу, хімікатів, кухонного диму та диму від згорання палива). Частка ХОЗЛ, як однієї з провідних причин смертності, постійно збільшується внаслідок тривалого впливу факторів ризику та старіння населення (Мостовой Ю.М., 2016).

Поширеність ХОЗЛ в Україні становить близько 3000 випадків на 100 тис. населення й щорічно зростає на 8 %. За даними Національного інституту фтизіатрії та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України, на ХОЗЛ страждає близько 7 % населення України, що складає майже 3 млн. осіб. У найближчі роки прогнозується подальше зростання захворюваності на ХОЗЛ в Україні (Перцева Т.О., 2014; Фещенко Ю.І., 2015). Пік захворюваності на ХОЗЛ приходиться на 55-65 років. Відомо, що для цієї вікової популяції властиві поліморбідність і коморбідність (Острівський М.М. і співавт., 2011). Основною причиною звертання хворих на ХОЗЛ за медичною допомогою є розвиток загострень захворювання, яке вимагає не тільки призначення додаткової терапії, але й госпіталізації. Чим важче загострення і більша їхня частота, тим вищі затрати на ведення хворих на ХОЗЛ (Дзюблік О.Я., 2012).

На сьогодні залишається багато невирішених питань не тільки в розумінні патогенезу коморбідності стабільної ішемічної хвороби серця (СІХС) у хворих на ХОЗЛ, але й у виборі стратегії терапії в подібній категорії хворих. Згідно рекомендацій GOLD 2016 року, у пацієнтів високого ризику (групи С, D) терапією першої лінії є комбінація інгаляційних глюкокортикоїдів (іГКС) із β_2 -agonістами тривалої дії. Оскільки цієї терапії дуже часто виявляється недостатньо для ефективного контролю ХОЗЛ (симптомів і майбутніх ризиків, насамперед загострень), то можна та необхідно її посилювати препаратами другого ряду й альтернативними засобами. Одним із таких препаратів є рофлуміласт, який призначається пацієнтам високого ризику як із групи С (як альтернативний засіб), так і групи D (як препарат другого вибору). Науковими дослідженнями продемонстровано позитивний вплив рофлуміласту на зниження частоти загострень у хворих на ХОЗЛ і покращення функції зовнішнього дихання (ФЗД). Проте на сьогодні відсутні дослідження, які б визначали вплив рофлуміласту в складі базової терапії на виразність місцевого чи системного імунітету, на прогресування синдрому хронічної запальної реакції, на системне ураження судинного русла, що призводить до розвитку ендотеліальної дисфункції (ЕД), обумовлює поліорганність патології та формування автоімунних

ускладнень, а також вивчення балансу ефективності/безпеки терапії при дестабілізації перебігу стабільної стенокардії напруження (ССН) або безболівової ішемії міокарда (ББІМ).

Останнім часом усе більше уваги вчених і клініцистів при виборі терапії у хворих СІХС привертають препарати, які мають властивості антиоксидантів та мембронопротекторів (Cung T. et al., 2015; Новицька А.В., Суховатенко В.І., 2016). Саме до таких засобів належить біофлавоноїд кверцетин, який впливає на активність ферментів, що беруть участь у деградації фосфоліпідів, утворенні вільних радикалів, продукції та метаболізмі оксиду азоту (NO) тощо (Пархоменко О.М. і співавт., 2016). Проте на сьогодні відсутні дослідження, в яких би вивчалися ефекти застосування кверцетину з метою лікування СІХС на тлі загострення ХОЗЛ і профілактики гострих коронарних подій. Отже запропоноване дослідження є актуальним і доцільним, а його результати сприятимуть патогенетичному розумінню розвитку кардіоваскулярної патології, уdosконаленню стратегії лікування загострення ХОЗЛ важкого перебігу при поєднанні з СІХС ССН I-II ФК в умовах стаціонару та розробці терапії на амбулаторно-поліклінічному етапі.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукова робота виконана на кафедрі внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології ім. академіка НАМН України Є.М. Нейка ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» та є фрагментом комплексних науково-дослідних робіт ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» ”Клініко-патогенетичні особливості механізмів розвитку, прогресування й лікування захворювань органів дихання при дії екзо- та ендогенних факторів”, № державної реєстрації 01080011216 (2008-2013 рр.) та науково-дослідної роботи «Підвищення ефективності лікування хворих на ішемічну хворобу серця, артеріальну гіпертензію, серцеву недостатність на основі розробки диференційованих методів відновного лікування та реабілітації такого контингенту хворих, з врахуванням серцево-судинного ризику» (номер державної реєстрації 0112U003690) (2012-2017 рр.). Дисертант є виконавцем фрагментів роботи цих тем.

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування хворих на ХОЗЛ III ступеня важкості, груп С, D у фазі загострення при поєднаному перебігу зі СІХС, стабільною стенокардією напруги I-II ФК на підставі дослідження спільних імунологічних механізмів розвитку ХОЗЛ та формування коморбідної СІХС, загрози її дестабілізації шляхом диференційованого призначення рофлуміласту та кверцетину, як складових комплексної медикаментозної терапії, залежно від клінічних, електрокардіографічних, спірографічних, структурно-функціональних, імунологічних та біохімічних показників.

Завдання дослідження:

1. З'ясувати частоту та чинники ризику поєднаного перебігу ХОЗЛ III ст. важкості, груп С, D та СІХС стабільної стенокардії напруження I-II ФК.

2. Провести порівняння особливостей клінічного перебігу ХОЗЛ III ст. важкості, груп С, D у фазі загострення при ізольованому перебігу та за поєднання зі СІХС стабільною стенокардією напруження І-ІІ ФК.
3. Визначити стан неспецифічних та специфічних клітинних і гуморальних імунних механізмів пошкодження та захисту у хворих із загостренням ХОЗЛ III ст. важкості, груп С, D за поєднання зі СІХС стабільною стенокардією напруження І-ІІ ФК.
4. Провести порівняльний аналіз показників ліпідного спектру та вмісту метаболітів NO в крові, структурних змін та ендотеліальної функції периферійних і коронарних артерій у хворих на ХОЗЛ III ст. важкості, груп С, D у фазі загострення при ізольованому перебігу та за поєднання зі СІХС стабільною стенокардією напруження І-ІІ ФК.
5. Дослідити зміни вмісту кардіотрофіну-1 (СТ-1) і «гострофазних» білків запалення у хворих на ХОЗЛ за поєднання зі СІХС стабільною стенокардією напруження І-ІІ ФК.
6. Вивчити особливості ФЗД у хворих на ХОЗЛ III ст. важкості, груп С, D у фазі загострення при ізольованому перебігу та за поєднання зі СІХС стабільною стенокардією напруження І-ІІ ФК.
7. Провести оцінку змін структурно-функціональних параметрів серця та внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на ХОЗЛ III ст. важкості, груп С, D у фазі загостренням при ізольованому перебігу та за поєднання зі СІХС стабільною стенокардією напруження І-ІІ ФК.
8. Встановити клініко-патогенетичні предиктори розвитку загрози дестабілізації перебігу СІХС стабільної стенокардії напруження І-ІІ ФК у хворих на ХОЗЛ III ст. важкості, груп С, D у фазі загострення й запропонувати алгоритм діагностики та лікування зазначеного ускладнення.
9. Розробити диференційовані підходи до вибору терапії у хворих на ХОЗЛ III ст. важкості, груп С, D у фазі загострення при ізольованому перебігу та за поєднання зі СІХС стабільною стенокардією напруження І-ІІ ФК.

Об'єкт дослідження – патогенетичні механізми формування, розвитку та перебігу СІХС стабільної стенокардії напруження І-ІІ ФК у хворих на ХОЗЛ III ст. важкості, груп С, D.

Предмет дослідження – фактори ризику, показники клітинного та гуморального імунітету, ліпідного обміну, цитокінового статусу, вентиляційної функції легень, центральної та периферійної гемодинаміки при поєднаному перебігу ХОЗЛ III ст. важкості, груп С, D та СІХС стабільної стенокардії напруження І-ІІ ФК і при дестабілізації її перебігу.

Методи дослідження: загальноклінічні, антропометричні, біохімічні, імуноферментні, імунологічні, клініко-інструментальні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Проведено довготривалий (до 6 років) клініко-лабораторний, функціональний моніторинг хворих на ХОЗЛ III ст. важкості, груп С, D, за результатами якого визначені клінічні особливості перебігу хвороби. У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове рішення наукової проблеми, що полягає в розробці концепції коморбідності

ХОЗЛ і СІХС, а також у підвищенні ефективності лікування хворих на ХОЗЛ III ст. важкості у фазі загострення за поєднання зі СІХС шляхом диференційованого патогенетично обґрунтованого підходу у виборі лікувальної стратегії з метою зменшення кількості загострень ХОЗЛ і покращення метаболічних процесів у міокарді при поєднаній кардіо-респіраторній патології (КРП) із застосуванням комбінації препаратів рофлуміласту та кверцетину, як складових комплексної медикаментозної терапії. Результати досліджень поглинюють розуміння патогенетичної суті імунозапальної концепції несприятливого перебігу коморбідності ХОЗЛ і СІХС.

Уперше за результатами комплексного клініко-функціонального та імуно-біохімічного дослідження вивчені особливості формування, розвитку та перебігу коморбідності ХОЗЛ і СІХС та визначено механізми взаємообтяження, що дозволило визначити актуальність проблеми та необхідність оптимізації методів діагностики й лікування.

Встановлено, що для цієї поєднаної КРП характерною є більш висока частота загострення ХОЗЛ та розвиток нестабільного перебігу СІХС ССН I-II ФК. Доведено, що при коморбідності ХОЗЛ і СІХС погіршуються всі респіраторні симптоми та ФЗД за показниками ЖЄЛ, ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЄЛ, МОШ_{25-75%}, а ХОЗЛ модифікує клінічний перебіг СІХС ССН I-II ФК, що супроводжується у 61,1 % випадках атиповим перебігом стенокардії, у 21,0 % пацієнтів – формуванням БІМ та на 12,0 % збільшенням частоти розвитку хронічного легеневого серця.

Уперше при коморбідності ХОЗЛ і СІХС встановлена висока частота несприятливого перебігу СІХС ССН I-II ФК, що проявляється в 45,7 % хворих розвитком загрози дестабілізації перебігу, погіршенням варіабельності ритму серця (ВРС) та у 64,5 % випадків життєво небезпечними порушеннями ритму серця.

Отримано нові та підтверджено попередні дані про стан клітинної та гуморальної ланок імунітету, макрофагально-моноцитарної та цитокінової систем при поєднанні ХОЗЛ і СІХС. Встановлено, що при їхньому поєднаному перебігу розвивається більш глибокий дисбаланс в імунній системі з розвитком комбінованого імунодефіциту (фагоцитарного, специфічного клітинного та гуморального). Виявлено активацію мікробіоцидної активності та кисеньнезалежних функцій нейтрофілів і моноцитів у сироватці крові та в бронхоальвеолярній лаважній рідині (БАЛР) із подальшим виснаженням адаптаційних резервів неспецифічної ланки клітинного імунітету за показниками кислої фосфатази (КФ), катіонних білків і НСТ-тесту у хворих на ХОЗЛ III ст. важкості у фазі загострення та при загрозі дестабілізації перебігу СІХС ССН I-II ФК.

Визначено, що порушення клітинної та гуморальної ланок імунітету та зміни рівнів СТ-1 асоціюються з виразністю запальної відповіді, клінічної симптоматики, атерогенезу та структурно-функціональними змінами зі сторони бронхо-легеневого комплексу та серцево-судинної системи. Доведено, що у хворих на ХОЗЛ III ст. важкості груп С, D при поєднанні з СІХС ССН I-II ФК настає підвищення продукції СТ-1.

Встановлено можливість прогнозування частоти загострення ХОЗЛ при поєднаному перебігу з СІХС I-II ФК шляхом оцінки макрофагально-моноцитарної ланки імунітету та рівня біологічних маркерів запалення (С-РБ (С-реактивний білок) і α_2 -макроглобуліну).

Уточнено наукові дані про зміни функціонального стану ендотеліальної функції (ЕФ) при загостренні ХОЗЛ важкого перебігу, асоційованого зі СІХС ССН I-II ФК, які проявлялися нарощанням частоти патологічних варіантів реакції плечової артерії (ПА) на ендотелійзалежні та ендотелійнезалежні стимули. Новими є дані про те, що розвиток ЕД може бути причиною розвитку коморбідності ХОЗЛ і СІХС та зростання кардіоваскулярного ризику, а також більш швидкого прогресування хронічної серцевої недостатності (ХСН). Підвищенні рівні ліпопротеїнів низької (ЛПНЦ) та дуже низької щільності (ЛПДНЦ), зниження вмісту ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЦ), високі показники коефіцієнту атерогенності (КА) крові та окремі параметри ЕФ можуть виступати діагностичними маркерами поєднаного перебігу ХОЗЛ і СІХС.

Доведено, що при поєднаному перебігу ХОЗЛ та СІХС частіше виявляються гіпертрофія лівого (ЛШ) та правого шлуночків (ПШ) і ремоделювання міокарда. Встановлено, що при цій мікст-патології розвивається діастолічна дисфункція (ДД) ПШ і ЛШ, переважно за I типом (тип сповільненої релаксації). Збільшення рівнів СТ-1 засвідчує розвиток гіпертрофії міокарда та ремоделювання відділів серця.

Уперше патогенетично обґрунтовано доцільність і ефективність клінічного застосування комбінації препаратів рофлуміласту та кверцетину в складі базової терапії ХОЗЛ і стандартної терапії СІХС із метою профілактики та лікування загострення ХОЗЛ і загрози дестабілізації перебігу ССН I-II ФК. Доведено, що включення комбінації препаратів рофлуміласту та кверцетину до складу комплексної медикаментозної терапії при загостренні ХОЗЛ III ст. важкості, поєднаного зі СІХС ССН I-II ФК, на стаціонарному та на амбулаторно-поліклінічному етапах значно покращує перебіг указаної патології, скорочує терміни стаціонарного лікування, зменшує частоту загострень і підвищує якість життя (ЯЖ).

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено та впроваджено в практику нові методики діагностики та лікування хворих із поєднаною КРП: патент на корисну модель «Діагностика коморбідної ішемічної хвороби серця у хворих із ХОЗЛ», зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на винаходи за № 70137 від 25.05.2012 р.; патент на винахід «Спосіб діагностики загрози дестабілізації перебігу ішемічної хвороби серця при розвитку фази загострення ХОЗЛ», зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на винаходи за № 95211 від 11.07.2011 р.; інформаційний лист № 72-2013. Підстава: рішення ПК «Терапія» (протокол № 63 від 24.12.2012 р.) «Оптимізація комплексного лікування хворих на ХОЗЛ у фазі загострення при поєднанні з ішемічною хворобою серця».

Розроблено діагностичні критерії поєднаного перебігу ХОЗЛ III ст. важкості у фазі загострення за поєднання зі СІХС ССН I-II ФК, які враховують виразність локального та

системного запалення, зміни вентиляційної функції легень, особливості структурної перебудови та функціональної здатності серця, показники ліпідного спектру крові, ЕФ та ендотеліальних факторів крові.

Для оптимізації діагностики несприятливих подій у хворих із підозрою на дестабілізацію перебігу СІХС ССН І-ІІ ФК при поєднаному перебігу з ХОЗЛ III ст. важкості у фазу загострення розроблено алгоритм ранньої діагностики в умовах клінічної практики.

Запропоновано патогенетично обґрунтovаний підхід до лікування хворих на ХОЗЛ III ст. важкості при поєднанні зі СІХС ССН І-ІІ ФК. Доведений позитивний вплив комбінації рофлуміласту та кверцетину на виразність локального та системного запалення, вентиляційну функцію легень, ЕФ периферійних і коронарних артерій, на структурну побудову та функціональну здатність серця, на відтермінування першого загострення та підвищення ЯЖ.

Впровадження результатів дослідження. Результати наукового дослідження впроваджені в лікувальний процес алергологічного відділення обласної клінічної лікарні (затв. 10.11.2016 р.), профільних відділень обласного клінічного кардіологічного диспансеру (затв. 11.11.2016 р.) та обласного фтизіопульмонологічного диспансеру м. Івано-Франківська (затв. 14.11.2016 р.), терапевтичних і пульмонологічних відділень обласних і центральних районних лікарень (затв. 16.11.2016 р.) і амбулаторно-поліклінічних закладів (затв. 17.11.2016 р.), що підтверджено відповідними актами про впровадження.

Теоретичні положення та практичні рекомендації дисертаційної роботи використовуються в навчальному процесі на кафедрах пропедевтики внутрішньої медицини, внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології ім. Є.М. Нейка (затв. 10.11.2016 р.), внутрішньої медицини №2 та медсестринства (затв. 11.11.2016 р.), на кафедрі фтизіатрії і пульмонології з курсом професійних хвороб (затв. 14.11.2016 р.), на кафедрі загальної практики (сімейної медицини), фізичної реабілітації та спортивної медицини ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» (затв. 15.11.2016 р.); на кафедрі госпітальної терапії ДВНЗ «Ужгородський національний університет» (затв. 16.11.2016 р.); кафедрі внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (затв. 17.11.2016 р.); у відділеннях ішемічної хвороби серця та кардіо-пульмонології ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої» НАМН України (затв. 18.11.2016 р.).

Особистий внесок здобувача. Здобувачем самостійно проведений аналіз наукової літератури за даною темою, обрано напрямок дослідження, окреслено проблему, яка потребує вирішення, обґрунтовано мету та завдання, визначено об'єм і методи дослідження, здійснено підбір і розподіл отриманих даних, виконана статистична обробка результатів дослідження. Автором самостійно проведено аналіз та узагальнення отриманих результатів, сформовано висновки та практичні рекомендації, проведена підготовка наукових даних до публікації, написання й остаточне оформлення всіх розділів дисертаційної роботи, впроваджено практичні рекомендації в лікувальну практику установ охорони здоров'я та в навчальний процес медичних ВНЗ України.

Апробація результатів роботи. Основні положення роботи оприлюднені на IV з'їзді фтизіатрів і пульмонологів України (Київ, 2008), X-XII Конгресах СФУЛТ (2004, 2008), на науковій конференції «Бабенківські читання», присвяченій пам'яті академіка Г.О. Бабенка (Івано-Франківськ, 2011), на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Терапевтичні читання – сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів» (Івано-Франківськ, 2012), на науково-практичній конференції «Коморбідні стани в практиці лікаря-інтерніста» (Тернопіль, 2015), на XIII і XVI Національних конгресах кардіологів України (Київ, 2013, 2015), на науково-практичній конференції «Ендотеліальна дисфункція при вік-залежній патології – діагностика, профілактика, лікування» (Київ, 2015), на науково-практичній конференції «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб» (Вінниця, 2016), на щорічних терапевтичних читаннях: профілактика неінфекційних захворювань на перехресті терапевтичних наук присвячена пам'яті академіка Л.Т. Малої (Харків, 2016), на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Бабенківські читання» присвячена пам'яті академіка Г.О. Бабенка (Івано-Франківськ, 2016).

Публікації матеріалів роботи. За темою дисертаційної роботи опубліковано 48 наукових праць, у тому числі: 21 стаття (із них одноосібних – 5), у наукових фахових виданнях України (із них 2 у наукометричній базі Scopus), 4 – в іноземних журналах, 24 – у наукових журналах, збірниках, тезах з'їздів, конгресів, конференцій. Отримано один патент України на винахід, один патент України на корисну модель, видано інформаційний лист про нововведення в охороні здоров'я.

Обсяг та структура дисертації. Повний обсяг дисертації становить 384 сторінок, основний текст роботи викладено на 297 сторінках, ілюстрована 51 таблицею і 26 рисунками та складається зі вступу, 6 розділів (огляд літератури, матеріали та методи досліджень, 4 розділи власних досліджень), аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій. Покажчик літератури містить 428 джерел, з яких 191 джерело іноземною мовою.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал і методи дослідження. У дослідження було залучено 351 хворого на ХОЗЛ III ст. важкості, груп С, D. Із них 210 хворих із загостренням ХОЗЛ перебували на стаціонарному етапі лікування (алергологічне відділення Івано-Франківської обласної клінічної лікарні, диференційно-діагностичне відділення обласного фтизіопульмонологічного центру та профільні відділення обласного клінічного кардіодиспансеру м. Івано-Франківська) і 141 хворий на ХОЗЛ III ст. важкості, груп С, D у фазі ремісії спостерігались і обстежувались в умовах поліклініки ОКЛ і першої та другої міських поліклінік м. Івано-Франківська. Спостереження тривало впродовж 6 років.

Діагностика ХОЗЛ і СІХС визначення лікувальної тактики проводились у відповідності до Наказу МОЗ України за № 555 від 27.06.2013 р. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної, третинної (високоспеціалізованої)

медичної допомоги та медичної реабілітації «ХОЗЛ» та положень, сформульованих у рекомендаціях GOLD (2016 р.) та Наказу МОЗ України від 02.03.2016 р. за № 152 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при стабільній ішемічній хворобі серця".

У залежності від особливостей перебігу ХОЗЛ всіх хворих, які перебували на стаціонарному лікуванні, було розділено на дві групи. Першу групу склали 116 (55,23 %) хворих на ізольований перебіг ХОЗЛ III ст. важкості, груп С, D у фазі загострення. У другу групу ввійшли 94 (44,77 %) хворі з поєднаною КРП (загостренням ХОЗЛ III ст. важкості, груп С, D при поєднанні зі CIXC ССН I-II ФК). Серед обстежених більшість складали чоловіки – 173 (82,38) %, жінок було 37 (17,61 %). Середній вік чоловіків становив ($56,6 \pm 1,86$) років, жінок – ($64,0 \pm 2,4$) років. У першій групі чоловіків було 96 (82,76) %, жінок – 20 (17,24) %, у другій клінічній групі чоловіків було 77 (81,91) %, жінок – 17 (18,09) %. На підставі оцінки виразності симптомів і кількості загострень чи ускладнень за поточний рік ми визначали до якої групи можна було б віднести хворого на ХОЗЛ. За результатами обстежень, нами віднесено 62 (29,52 %) хворих до групи С і 148 (70,48 %) пацієнтів до групи D. Згідно критеріїв Anthonisen N.R. et al. (1986), у переважної кількості хворих (87,15 %) діагностовано I тип загострення ХОЗЛ – посилення задишки, кашлю, збільшення об'єму харкотиння та його гнійності, та в 27 (12,85 %) пацієнтів встановлено II і III тип загострення ХОЗЛ. У другій групі загострення ХОЗЛ III ст. важкості поєднувалося в 34 (36,17 %) хворих із CIXC ССН ФК I і у 60 (63,83 %) пацієнтів – зі CIXC ССН ФК II.

За особливостями поєднаного перебігу ХОЗЛ і CIXC друга група хворих шляхом рандомізації була розділена на дві підгрупи. У першу підгрупу ввійшов 51 (54,26 %) хворий на ХОЗЛ III ст. важкості при поєднанні з супутньою CIXC ССН I-II ФК, із них 42 (82,35 %) чоловіків і 9 (17,65 %) жінок. Середній вік хворих становив ($58,0 \pm 4,1$) років. Другу підгрупу склали 43 пацієнти з коморбідністю ХОЗЛ III ст. важкості за поєднання зі CIXC ССН I-II ФК. Середній вік хворих цієї підгрупи становив ($62,00 \pm 4,31$) років (від 40 до 75 років), із них чоловіків було 35 (81,40 %) і 8 (18,60 %) жінок.

Залежно від варіанту перебігу CIXC ССН I-II ФК, хворих другої групи рандомізовано на дві підгрупи (основна підгрупа і підгрупа порівняння). Основну підгрупу (n=50) склали пацієнти з загостренням ХОЗЛ III ст. важкості при поєднанні зі CIXC ССН I-II ФК при стабільному перебігу, а підгрупу порівняння (n=44) – хворі з загостренням ХОЗЛ III ст. важкості за поєднання зі CIXC ССН I-II ФК з ознаками загрози дестабілізації перебігу.

Контрольну групу склали 28 практично здорових осіб (ПЗО), середній вік яких становив ($47,6 \pm 3,9$) років.

Для досягнення диференційованого підходу до вибору терапії в обстежуваних хворих нами застосовано кластерний аналіз, який передбачав розподіл хворих на однорідні групи. У відповідності до цього підходу було запропоновано наступні схеми лікування:

- на стаціонарному етапі лікування хворим із загостренням ХОЗЛ без супровідної патології призначали базову терапію;
- при поєднанні ХОЗЛ і СІХС призначалися дві схеми:
 - а) базова терапія ХОЗЛ і СІХС;
 - б) комплексна терапія, яка включала базову терапію ХОЗЛ і СІХС та комбінацію препаратів рофлуміласту та кверцетину;
- у фазі ремісії хворим на ХОЗЛ III ст. тяжкості за поєднання зі СІХС ССН I-II ФК застосовували також дві схеми лікування:
 - а) базова терапія згідно вітчизняних рекомендацій;
 - б) комплексна терапія, яка включала базову терапію ХОЗЛ і СІХС та комбінацію рофлуміласту та кверцетину.

Обсяг базової терапії залежав від важкості перебігу ХОЗЛ. Базова бронходилататорна терапія включала антихолінергічні, β_2 -агоністи короткої та пролонгованої дії, або їхню комбінацію, які застосовували на весь період спостереження. Обов'язковим було призначення глукокортикоїдів (ГКС). Хворим групи С призначали іГКС або комбінації іГКС/пролонговані β_2 -агоністи, а в групі D у фазі загострення – системні ГКС.

Основною метою базової терапії було досягнення максимального терапевтичного ефекту в дихальних шляхах при мінімальному ризику побічних ефектів. Переважній більшості хворих призначали пролонгований селективний М-холінолітик – тіотропію бромід (18 мкг 1 раз на добу). Антибактеріальна терапія призначалася у випадках інфекційного загострення ХОЗЛ. Препаратором вибору в лікуванні інфекційного загострення ХОЗЛ був захищений амінопеніцилін (амоксицилін/claveulanat).

У складі комплексної терапії були призначені препарати рофлуміласт (селективний інгібітор фосфодіестерази-4) і ангіопротектор – кверцетин. Рофлуміаст призначали хворим із загостренням ХОЗЛ III ст. важкості, груп С, D у дозі 500 мг на добу. Пацієнтам із загрозою дестабілізації перебігу СІХС ССН I-II ФК протягом перших 5 днів призначали кверцетин за спеціальною схемою у відповідності до Наказу МОЗ України №55 від 25.01.2013 р. У період амбулаторно-поліклінічного спостереження у складі комплексної терапії призначали кверцетин по 1 капсулі (40 мг) 3 рази на добу протягом 3 місяців з подальшим поновленням курсу через 3 місяці. У фазу ремісії рофлуміаст призначали по 500 мг 1 раз на добу протягом 3 місяців із повторенням курсу через 3 місяці.

Результати дослідження та їх обговорення. Як показали результати дослідження, розвиток серцево-судинної патології в пацієнтах на ХОЗЛ пов'язується з великою кількістю різних чинників, причому визначальним було їхнє поєднання. Особливу увагу при обстеженні хворих приділяли статусу тютюнокуріння. Серед обстежених хворих було 5 (2,38 %), які ніколи не курили, 95 (45,23 %) – екс-курці, а 110 (52,38 %) осіб були активними курцями на час дослідження, причому найбільшу вагому частку курців відзначено в групі хворих, де ХОЗЛ поєднувалося зі СІХС ССН (96,0 %). Тривалість тютюнокуріння в

когорті хворих на ХОЗЛ III ст. важкості становила, у середньому, $(30,16 \pm 1,89)$ років.

Були визначені відмінності в кількості загострень ХОЗЛ на рік. У хворих першої групи даний показник складав $(1,8 \pm 0,2)$ раза на рік, а в пацієнтів другої групи – $(2,2 \pm 0,4)$ раза на рік ($t=0,89$; $p>0,01$). Загострення два та більше разів на рік у першій групі спостерігали в 49 (38,8 %) хворих. У другій групі два і більше загострень визначили у 84 (89,36 %) хворих.

Одним із несприятливих проявів ХОЗЛ, який визначає в значній мірі його прогноз, є розвиток виразних обструктивних порушень. У хворих першої групи встановлено вірогідне зниження динамічних (ФЖЄЛ, ОФВ₁, МОШ_{25-75%}) показників, порівняно з контрольною групою. У другій групі встановлено зниження ЖЄЛ, ФЖЄЛ і ОФВ₁ параметрів, відповідно, на 34,50 % ($t=7,04$; $p<0,001$), 31,85 % ($t=5,00$; $p<0,001$) і 51,89 % ($t=17,15$; $p<0,001$). Зменшення показника індексу Тіфно (ОФВ₁/ФЖЄЛ) у хворих усіх груп дослідження був менше 70 %, що вказувало на обструктивний характер порушень ФЗД.

Отже поєднання ХОЗЛ III ст. важкості у фазі загострення та СІХС ССН I-II ФК поглиблювало бронхіальну обструкцію, що спричиняло виразні порушення вентиляційної здатності легень і тяжкість ХДН, порівняно з ізольованим перебігом ХОЗЛ, а розвиток і прогресування СІХС ССН I-II ФК відбувалося на тлі нарощання ступеня важкості вентиляційних порушень. Уперше доведено, що значне зниження параметрів ФЗД може слугувати критерієм загрози дестабілізації перебігу ССН I-II ФК у хворих із загостренням ХОЗЛ.

Із метою об'єктивізації оцінки стану хворих проаналізовано дані виразності ішемії та частоти серцево-більового синдрому. За даними добового моніторингу (ДМ) ЕКГ, добова тривалість ішемії міокарда (ДТИМ) в обох групах не перевищувала 40 хв. Середня тривалість ішемічної депресії сегмента ST за добу у хворих основної підгрупи становила $(34,53 \pm 2,1)$ хв, водночас у пацієнтів підгрупи порівняння дана величина склала $(36,71 \pm 2,6)$ хв і була невірогідно більшою ($t=0,65$; $p>0,05$). Кількість епізодів ББІМ була в 1,27 раза більшою в пацієнтів другої підгрупи, порівняно з хворими основної підгрупи ($t=2,82$; $p<0,01$). Не дивлячись на те, що хворі другої групи до початку дослідження приймали хрононегативні препарати, на час поступлення на стаціонарне лікування у 88 (93,06 %) пацієнтів відзначалася тахікардія. Середня ЧСС у хворих обох підгруп була порівнювана й становила, відповідно, $(81,4 \pm 3,6)$ уд/хв і $(83,3 \pm 5,2)$ уд/хв ($t=0,30$; $p>0,05$).

За даними ДМ ЕКГ, порушення серцевого ритму було встановлено у 114 (89,06 %) пацієнтів із загальної кількості обстежених. Суправентикулярні екстрасистолії спостерігали в обох групах хворих: у 9,21 % пацієнтів на ізольований перебіг ХОЗЛ та в 38,46 % хворих на поєднану КРП. Слід відзначити, що у хворих із мікст-патологією збільшилася не тільки кількість виникнення шлуночкових екстрасистолій, але і ступінь їхніх градацій, порівняно з пацієнтами першої групи, що викликано, з одного боку, мабуть, більш виразними порушеннями внутрішньосерцевої гемодинаміки, а з другого боку – підвищеною чутливістю зміненого міокарда до гіпоксії та збільшенням вогнищ ектопічної

активності на тлі ішемії міокарда при зниженні захисту парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи (ВНС). При поєднанні ХОЗЛ та СІХС ФК зросла важкість аритмій, зокрема встановлено ФП в 11,53 % пацієнтів. Порушення провідності (блокада ніжок пучка Гіса і АВ-блокади) траплялися в пацієнтів першої та другої груп, однак різниці були невірогідними ($p>0,05$). Отже загострення ХОЗЛ III ст. важкості за поєднання зі СІХС ССН I-II ФК із високою вірогідністю призводить до ПРС, переважно, до шлуночкових екстрасистолій, а наявність ФП можуть бути розцінені як предиктори загрози дестабілізації перебігу СІХС ССН I-II ФК.

Як відомо, електрична нестабільність серцевого м'яза є наслідком складної взаємодії між надмірно активованим симпатичним відділом, зниженою активністю парасимпатичного впливу ВНС та місцевими процесами в міокарді на ґрунті його ішемії та гіпоксії, при цьому найбільшого значення набувають попередньо наявні в міокарді вогнища склерозу й дегенерації та особливості ремоделювання міокарда. В обох групах хворих спостерігали зменшення показників часової частини ВРС, які знаходилися на нижній границі норми або нижче норми. Так, у хворих першої групи показник RRNN достовірно зменшився на 11,21 %, порівняно з групою ПЗО ($t=4,94$; $p<0,001$), у хворих другої групи цей показник також достовірно зменшився на 19,63 % ($t=6,37$; $p<0,001$). При визначенні показника загального спектру (ТР) відзначено його невірогідне зменшення на 14,01 % у групі з мікст-патологією, порівняно з групою на ізольований перебіг ХОЗЛ ($p>0,1$). Відзначено невірогідне зменшення показника SDNN на 12,27 % ($p>0,1$) у пацієнтів першої групи і на 16,0 % ($p>0,1$) у другій групі, порівняно зі значеннями цього ж показника в групі ПЗО. У другій групі спостерігали також зниження величин спектральних показників ВРС, які вказують на відносну перевагу тонусу симпатичної нервової системи. Так, показник LF у першій групі становив ($1294,3\pm36,4$) mc^2 і був невірогідно більший, ніж в основній підгрупі та підгрупі порівняння ($p>0,05$ для обох показників). Подібні зміни траплялися при визначенні показника HF, середні значення якого у хворих першої групи становили ($1344,5\pm36,6$) mc^2 , водночас як у підгрупі порівняння ці показники були вірогідно меншими ($959,7\pm34,3$) mc^2 ($t=2,96$; $p<0,05$). У пацієнтів на ізольований перебіг ХОЗЛ показник LF/HF складав 1,24, водночас як у хворих підгрупи порівняння відношення цих показників на рівні статистичної тенденції збільшувалося на користь низьких частот до ($1,57\pm0,12$) ($p<0,01$), що свідчило про перевагу симпатичного впливу ВНС.

Аналіз показників структурної будови й функціонального стану лівих відділів серця в пацієнтів на ізольований перебіг ХОЗЛ III ст. важкості та за поєднання зі СІХС ССН I-II ФК виявив значну різницю за окремими параметрами ЕхоКГ і ДпЕхоКГ. У хворих із поєднаною КРП встановлено вірогідне відхилення показників ЕхоКГ ЛШ (КДР, КСР, КДО, КСО, ІММ, товщина міжшлуночкової перегородки (ТМШП), товщина задньої стінки (ТЗС) ЛШ), що проявлялося збільшенням їхніх розмірів, а також зниженням функціональних параметрів (ФВ, СІ, $\Delta S \%$).

У хворих на ізольований перебіг ХОЗЛ III ст. важкості показники КСР ЛШ і КДР ЛШ мали тільки тенденцію до збільшення, водночас як у хворих із КРП вони були помітно збільшенні. Так, у пацієнтів першої та другої груп встановлено тенденцію до збільшення показника КДР, який, у середньому, становив, відповідно, $(49,65 \pm 4,13)$ мм і $(51,17 \pm 8,26)$ мм і був невірогідно більший, по відношенню до показника в групі ПЗО ($t=0,27$ і $0,33$ відповідно; $p>0,05$). Більше того, у порівняльному аспекті у хворих другої підгрупи виявлено також невірогідне збільшення середніх значень КДР ЛШ до $(53,05 \pm 6,18)$ мм, ($t=0,67$; $p>0,05$). Водночас при дослідженні показників КДО і КСО ЛШ, які є визначними параметрами функціональної здатності серця, та від яких залежить важливий діагностичний критерій насосної функції серця, а саме ФВ ЛШ, встановлено певні закономірності. Найбільший показник КДО відзначено у хворих підгрупи порівняння, який становив $(136,0 \pm 5,09)$ мл, що в 1,15 раза є вірогідно більшим, порівняно з пацієнтами групи контролю ($t=2,51$; $p<0,05$), та в 1,08 раза невірогідно більшим порівняно з хорими основної підгрупи ($t=1,54$; $p>0,05$). Показник КСО мав тенденцію до збільшення у хворих першої групи та становив $(62,3 \pm 5,88)$ мл, порівняно з середніми значеннями в групі ПЗО ($t=0,34$; $p>0,05$) та у хворих основної підгрупи $(68,5 \pm 4,24)$ мл ($t=1,28$; $p>0,05$) і вірогідно високий у хворих підгрупи порівняння $(75,9 \pm 3,98)$ мл ($t=2,64$; $p<0,05$). Слід зауважити, що більш детальний та скрупульозний аналіз показників структурно-морфологічної будови ЛШ дозволив встановити більш виразну різницю параметрів ЕхоКГ у 7 пацієнтів другої групи з наявністю зубця Q на ЕКГ, що стало свідченням, поряд з іншими ознаками, за перенесений у минулому інфаркт міокарда (ІМ).

Коморбідність ХОЗЛ III ст. важкості за поєднання зі СІХС ССН І-ІІ ФК призводила до розвитку різних видів компенсаторної гіпертрофії міокарда ЛШ, що засвідчило про початок дезадаптивного характеру ремоделювання. Так, нормальну геометрію ЛШ, яку встановлено за співставленням показників ЛШ ІММ, ТЗС, ТМШП та КСР і КДР, діагностовано в 10 (35,72 %) хворих першої групи, водночас у підгрупі порівняння та в основній підгрупі таку форму структурно-морфологічного стану лівих відділів серця відмічено в 7 (26,92 %) і 3 (16,66 %) пацієнтів, відповідно. Концентричну гіпертрофію ЛШ найчастіше виявляли у хворих першої групи (50,0 %) і значно менше в пацієнтів основної підгрупи – у 9 (34,61%) і підгрупи порівняння – у 6 (33,33 %). На відміну, концентричне ремоделювання лівих відділів серця відмічено у 14 (27,45 %) пацієнтів основної підгрупи, у 9 (14,28 %) хворих першої групи та в 11 (61,11 %) пацієнтів підгрупи порівняння ($\chi^2=10,28$; $p<0,05$). Ексцентричну гіпертрофію ЛШ спостерігали тільки у хворих на поєднану КРП, у 3 (11,53 %) пацієнтів основної підгрупи та в 5 (27,77 %) хворих у підгрупі порівняння, що засвідчує несприятливий перебіг поєднаної патології. Виявлено слабкий від'ємний кореляційний зв'язок між тривалістю ХОЗЛ та КДР і КДО ЛШ ($r=-0,30$ – $-0,28$); $p<0,05$), відповідно.

Найважливішим діагностичним критерієм функціональної здатності серця є показник ФВ, яка характеризує систолічну функцію міокарда (Струтинський А.В., 2009). Встановлено, що низька ФВ ЛШ спостерігала значно частіше в пацієнтів із

поєднаною КРП, порівняно з хворими на ізольований перебіг ХОЗЛ. Так, у пацієнтів основної підгрупи ФВ ЛШ, у середньому, становила ($51,30 \pm 1,72$) % і була невірогідно меншою, порівняно з показниками першої групи ($t=0,82$; $p>0,05$). Ступінь укорочення передньо-заднього розміру ЛШ під час систоли у хворих основної підгрупи зменшений на ($24,86 \pm 0,32$) %, порівняно з пацієнтами першої групи ($t=18,48$; $p<0,001$). Наведені параметри функціональної здатності ЛШ у хворих першої групи були розцінені як стан відносно збереженої скоротливої здатності міокарда та інотропної функції серця. У хворих підгрупи порівняння величина ФВ ЛШ була вірогідно меншою в 1,18 раза, ніж у групі ПЗО ($t=4,39$; $p<0,01$) та на рівні статистичної тенденції меншою, порівняно з основною підгрупою ($t=1,97$; $p<0,01$). Отже низька ФВ ЛШ спостерігалася значно частіше в пацієнтів із поєднаною КРП, порівняно з хворими на ізольований перебіг ХОЗЛ.

Наведені результати дослідження функціонального стану лівих відділів серця дозволили нам встановити систематичну дисфункцію ЛШ у 10 (38,46) % хворих основної групи та в 7 (38,88 %) пацієнтів у підгрупі порівняння.

У подальшому особливу увагу приділяли вивченю діастолічної функції ЛШ, оскільки розлади діастоли більше, ніж зміни показників систематичної фази роботи серця, впливають на важкість клінічного стану, ступінь зниження толерантності до навантажень і на ЯЖ хворих (Karvonen H.M. et al., 2013). Для верифікації ДД використовували імпульсний, безперервний та кольоровий режими з ефектом допплерографії та вивченням трансмітральних течій та регургітації. За результатами ДпЕхоКГ у пацієнтів другої групи встановлено зниження амплітуди піку Е до ($0,68 \pm 0,01$) м/с ($t=8,94$; $p<0,001$), збільшення висоти піку А до ($0,78 \pm 0,01$) м/с ($t=3,58$; $p<0,001$) і зменшення співвідношення E/A < 1 до ($0,87 \pm 0,01$) ум.од. ($t=3,71$; $p<0,001$). Одночасно збільшувалися показники DT ЛШ до ($188,65 \pm 3,64$) м/с ($t=1,37$; $p>0,05$) та зменшувалися показники часу ізозволюмічного розслаблення (IVRT) ЛШ до ($116,40 \pm 2,41$) м/с, ($t=11,63$; $p<0,001$).

У пацієнтів підгрупи порівняння відзначали вірогідне зниження максимальної швидкості раннього діастолічного наповнення (Е) ЛШ на 27,28 % ($t=10,73$; $p<0,001$) та вірогідне зниження максимальної швидкості передсердного діастолічного наповнення (А) на 17,65 %, порівняно з показниками в групі ПЗО ($t=5,30$; $p<0,001$). Показник E/A становив ($0,75 \pm 0,01$) мс і був вірогідно менший, порівняно з групою ПЗО ($t=4,80$; $p<0,001$), що вказувало на розвиток ДД ЛШ. Підтвердженням цьому стало вірогідне подовження IVRT ЛШ на 26,31 %, порівняно до групи ПЗО ($t=15,55$; $p<0,001$), що є закономірним для рестриктивного типу ДД. На загал, за результатами дослідження діастолічної функції ЛШ у хворих основної підгрупи встановлено порушення за I типом у 22 (43,13 %) пацієнтів та за II типом – в 11 (21,56 %) хворих. У решти обстежуваних пацієнтів показники ДпЕхоКГ були близькі до норми. У підгрупі порівняння ДД за I типом встановлено в 12 (27,90 %) пацієнтів, за II типом – у 19 (44,18 %) хворих. Наявність порушення діастолічної функції ЛШ за II варіантом, мабуть, може бути ознакою загрози дестабілізації перебігу ССН І-ІІ ФК у хворих на ХОЗЛ.

За результатами ЕхоКГ дослідження правих відділів серця встановлено зміни структурно-функціональних характеристик як правого передсердя, так і ПШ. На загал, при поступленні в стаціонар симптоми та ознаки правошлуночкової ХСН за даними ДпЕхоКГ встановлено в 28 (63,63 %) хворих на ХОЗЛ III ст. важкості за поєднання зі СІХС ССН I-II ФК, причому відзначено збільшення її частоти з віком і статтю.

В останні роки визначального значення набула запальна теорія атерогенезу. На сьогодні найбільш доступним, безпечним і широко розповсюдженим способом діагностики атеросклерозу є ультразвукова оцінка структурно-функціональних змін магістральних артерій (Малая Л.Т. і співав., 2000; Brunner H. et al., 2005; Шойхет Я.Н., Клестер Е.Б., 2009).

За даними аналізу ліпідного спектру крові у хворих із загостренням ХОЗЛ III ст. важкості, встановлено відмінність майже всіх показників у різних груп дослідження, що знаходило пояснення в подальших результатах досліджень. Показники загального холестерину (ЗХС) у хворих другої групи були вірогідно більшими, порівняно з першою групою та групою контролю. Зокрема, у хворих основної підгрупи рівень ЗХС становив ($5,21 \pm 0,13$) ммоль/л і був в 1,15 раза вірогідно більший, порівняно з групою ПЗО ($t=3,96$; $p<0,001$). У підгрупі порівняння рівень ЗХС становив ($5,34 \pm 0,19$) ммоль/л і був також вірогідно більший, ніж у групі контролю ($t=3,69$; $p<0,001$). Різниця середніх значень рівнів ЗХС між основною підгрупою та підгрупою порівняння була невеликою та невірогідною, ($t=0,56$; $p>0,05$). Загалом, у хворих основної підгрупи підвищення рівнів ЗХС було встановлено в 20 (76,93 %) пацієнтів, зниження – у 2 (7,69 %) хворих, у межах норми – у 4 (15,38 %) осіб. У підгрупі порівняння підвищення ЗХС спостерігали в 15 (83,33 %) хворих, у межах норми – у 3 (16,66 %) хворих. Зниження рівня ЗХС у хворих зазначеної підгрупи не було виявлено. Показники ХС ЛПНІЦ у пацієнтів із поєднаною КРП були вищими, ніж у групі хворих на ізольований перебіг ХОЗЛ, і становили, у середньому, ($3,27 \pm 0,13$) ммоль/л ($t=3,90$; $p<0,001$). Аналогічні зміни було встановлено при визначенні рівня ЛПДНІЦ. Найвищі рівні ЛПДНІЦ ($0,96 \pm 0,03$) ммоль/л виявлено у хворих підгрупи порівняння. Середні значення показника ХС ЛПДНІЦ хворих основної підгрупи становили ($0,83 \pm 0,03$) ммоль/л і були вірогідно більшими, порівняно до групи контролю ($t=5,37$; $p<0,001$). Високий рівень ЛПДНІЦ встановлено у 22 (84,61 %) пацієнтів підгрупи порівняння та тільки у 14 (77,77 %) хворих основної підгрупи, а також у 17 (60,71 %) пацієнтів на ХОЗЛ без супутньої КРП. Концентрація ХС ЛПВІЦ у хворих першої групи становила ($1,16 \pm 0,03$) ммоль/л і була невірогідно меншою, порівняно до групи контролю ($t=1,20$; $p>0,05$). Подібну тенденцію спостерігали при визначенні показників ХС ЛПНІЦ та ХС ЛПДНІЦ у хворих другої групи. Отже результати дослідження переконливо доводять високу атерогенність крові у хворих із загостренням ХОЗЛ III ст. важкості при поєднанні зі СІХС ССН I-II ФК.

За сукупністю результатів дослідження потокозалежної вазодилатації на висоті реакції гіперемії (РГ) і після фізичного навантаження (ФН) ЕД виявлено в 11 (61,11 %) хворих підгрупи порівняння, у 14 (53,85) % пацієнтів основної

підгрупи та в 12 (42,85) % осіб на ізольований перебіг ХОЗЛ. Найбільш виразні судинорухові зміни ендотеліального шару ПА були зареєстровані у хворих на ізольований перебіг ХОЗЛ, водночас як у групі пацієнтів із поєднаною КРП порушення ендотелійзалежної вазодилатації поглиблювалися в напрямку основна підгрупа → підгрупа порівняння, що вказувало на погіршання ЕФ периферійних артерій.

Показник комплексу інтима-медіа (КІМ) у групі ПЗО становив ($0,74 \pm 0,13$) мм, що вірогідно відрізняло його від показників у хворих основної групи ($t=2,88$; $p<0,05$) та підгрупи порівняння ($t=2,52$; $p<0,05$), в яких даний параметр був підвищений, у середньому, на 67,56 %, що, мабуть, викликано атеросклеротичним ураженням артеріального судинного русла при поєднані КРП.

Показники судинного опору в групах обстежених хворих вірогідно відрізнялися від контрольних величин: у підгрупі порівняння пульсаторний індекс був в 1,12 раза більший, порівняно до групи ПЗО ($0,68 \pm 0,01$) і становив ($0,76 \pm 0,03$) ($t=2,53$; $p<0,05$), в основній групі, відповідно, ($0,75 \pm 0,01$) ($t=4,95$; $p<0,001$), водночас як у першій групі показник резистентного індексу був невірогідно менший, порівняно з двома попередніми ($0,70 \pm 0,01$) ($t=1,41$; $p>0,1$).

Пульсаторний індекс у хворих на ХОЗЛ також був вищий від контрольних значень, причому найвищі рівні його встановлено у хворих підгрупи порівняння ($2,33 \pm 0,02$) ($t=7,07$; $p<0,001$) та основної підгрупи ($2,31 \pm 0,02$) ($t=6,36$; $p<0,001$).

Проведений кореляційний аналіз показав прямий зв'язок середньої сили між підвищеним рівнем ХС ЛПНЩ і показником КІМ як у пацієнтів основної підгрупи ($r=+0,32$; $p<0,05$), так і в підгрупі порівняння ($r=+0,56$; $p<0,05$). Отже виявлені порушення параметрів структурної будови та судинного опору достатньо чітко характеризують ступінь виразності ремоделювання судинної стінки в басейні загальних сонних артерій у хворих на ХОЗЛ III ст. важкості у фазі загострення, причому ці зміни були найбільш виразними в групі хворих із поєднаною КРП.

У пацієнтів основної підгрупи рівень нітратів/нітратів у сироватці крові становив ($8,22 \pm 0,98$) мкмоль/л, що на 31,78 % є менше, ніж у групі ПЗО ($12,05 \pm 2,1$) мкмоль/л ($t=1,70$; $p<0,10$). У пацієнтів підгрупи порівняння значення показника метаболітів NO було на 53,12 % менше, порівняно з групою ПЗО ($t=2,33$; $p<0,05$).

Зважаючи на обтяжливий вплив системного запалення при загостренні ХОЗЛ, ми провели дослідження його клітинно-молекулярних та системних імунних механізмів. Встановлено зменшення рівня CD3+-лімфоцитів у хворих на ізольований перебіг ХОЗЛ, який становив ($49,3 \pm 2,78$) %, що в 1,26 раза є вірогідно меншим, ніж у групі ПЗО ($t=2,82$; $p<0,05$). Подібні зміни показника CD3+ Т-клітин відзначено також у хворих другої групи. Так, у підгрупі порівняння показник CD3+ Т-клітин становив ($46,8 \pm 2,98$) %, що в 1,33 раза є вірогідно меншим, ніж у групі ПЗО ($t=2,96$; $p<0,05$) і в 1,05 раза є невірогідно меншим, порівняно з хворими першої групи ($t=0,30$; $p>0,05$). У пацієнтів основної підгрупи показник CD3+ Т-лімфоцитів становив ($48,1 \pm 3,08$) %, що вказує на вірогідне зменшення, порівняно з групою ПЗО ($t=3,27$; $p<0,01$). Показник CD4+-

лімфоцитів у хворих першої групи до початку лікування становив ($37,14 \pm 2,41$) % і був вірогідно менший на 21,42 %, порівняно з групою ПЗО ($t=2,77$; $p<0,05$). Рівень CD4+-лімфоцитів у підгрупі порівняння становив ($29,10 \pm 2,97$) %, що в 1,62 раза є вірогідно меншим, порівняно з групою ПЗО ($t=4,26$; $p<0,001$). Подібні зміни рівня CD4+-лімфоцитів ми відзначали також у пацієнтів основної підгрупи. Оскільки receptor CD4+ несе клітини з властивостями запуску та регуляції T-клітинно-залежних імунних реакцій (Хайтов Р.М., 2002), то їхній дефіцит при асоціації даних захворювань є свідченням більш глибокої дискоординації функцій імунної системи. Отже для хворих із загостренням ХОЗЛ як при ізольованому перебігу, так і при поєднаній КРП, властивим є зменшення кількості загального складу лімфоцитів і лімфоцитів, які володіють хелперно-індукторними властивостями.

Дослідженнями T-супресорної ланки лімфоцитів встановлено, що їхній рівень залежав від особливостей перебігу ХОЗЛ. Так, у хворих першої групи показник CD8+-лімфоцитів становив ($35,97 \pm 2,18$) % і був в 1,12 раза більший, ніж у контролі, ($t=1,38$; $p>0,05$). Водночас у хворих підгрупи порівняння показник CD8+-лімфоцитів становив ($39,85 \pm 2,08$) % у загальній популяції лімфоцитів і був вірогідно більший, ніж у контролі ($t=2,04$; $p<0,05$). Таке збільшення відносного вмісту цитотоксичних T-супресорів у пацієнтів на ХОЗЛ у фазі загострення вказує на схильність хвороби до хронізації процесу та затяжного перебігу. Отже приєднання CIXC ССН I-II ФК у хворих на ХОЗЛ III ст. важкості сприяло поглибленню T-лімфопенії, активації регуляторної субпопуляції – цитотоксичних T-лімфоцитів, що узгоджується з даними інших авторів (Дудка П.Ф. і співавт., 2014). У хворих груп дослідження було виявлено зниження імунорегуляторного індексу (співвідношення CD4+/CD8+) з 1,03 у пацієнтів першої групи до 0,73 у хворих підгрупи порівняння (у контрольній групі 1,47), що свідчить про зміни в субпопуляційному складі лімфоцитів. Найбільше зниження імунорегуляторного індексу встановлено у хворих підгрупи порівняння, що ще раз підтвердило ослаблення хелперних функцій CD4+ T-лімфоцитів у хворих другої підгрупи. Подальшими імунологічними дослідженнями встановлено дефіцит NK-клітин (CD16+-лімфоцитів) у пацієнтів на ізольований перебіг ХОЗЛ III ст. важкості, рівень якого становив ($15,06 \pm 0,35$) % і був невірогідно менший в 1,13 раза, порівняно з групою контролю ($16,98 \pm 0,13$) % ($t=5,14$; $p<0,05$). Показники субпопуляційного пулу CD16+-лімфоцитів у хворих при поєднаній КРП є також вірогідно нижчими, порівняно з пацієнтами першої групи та в групі ПЗО ($t=3,49$; $p<0,01$ і $t=5,36$; $p<0,001$, відповідно). Загострення ХОЗЛ супроводжувалося зменшенням рівнів як абсолютної, так і відносної кількості CD22+-лімфоцитів. Найбільш виразне зменшення показника CD22+-лімфоцитів встановлено у хворих підгрупи порівняння ($19,96 \pm 0,43$ %) і було вірогідним ($t=4,44$; $p<0,01$), порівняно з хворими у групі ПЗО. Встановлено збільшення кількості лімфоцитів із CD154+-антigenами. У хворих основної підгрупи показник CD154+-лімфоцитів був вищий за норму та становив ($1,54 \pm 0,63$) $\times 10^9$ /л. Водночас у підгрупі порівняння цей показник був вірогідно вищий і становив ($2,84 \pm 0,43$) $\times 10^9$ /л, ($t=2,20$; $p<0,05$). Визначення фенотипу CD154+-лімфоцитів має важливе значення з огляду на те, що вони споріднені з розчинним CD40-лігандом, який посилює оксидантний стрес,

стимулює продукцію реакційних радикалів кисню, викликає посилення експресії та продукції хемоатрактантів (IL-8, MIP-1, MCP-1) усередині атероматозної бляшки, а це, у свою чергу, сприяє розвитку хронічного запалення. Крім того, розчинний CD40L пригнічує міграцію ендотеліальних клітин і таким чином призводить до зниження реендетелізації (Ломаковський О.М. і співавт., 2007).

Дуже важливу роль у функціонуванні клітинної ланки імунної системи та імуногенезу в цілому відводиться апоптозу імунокомpetентних клітин (Чернушенко К.Ф., 2007). Надмірне збільшення CD95+(Fas/APO-I)-антігену в периферійній крові у хворих другої групи свідчить про готовність лімфоцитів крові до апоптозу та може слугувати діагностичним критерієм поєднаної КРП.

Дослідження місцевого імунного захисту в бронхолегеневому комплексі та неспецифічного імунітету показало, що клітинний склад БАЛР у пацієнтів із загостренням ХОЗЛ III ст. важкості коливався в широких межах. Дані дослідження свідчать про невірогідне зменшення кількості нейтрофільних гранулоцитів (НГ) у БАЛР у пацієнтів обох груп дослідження, порівняно до групи контролю ($t=1,09$; $p>0,05$) і ($t=1,97$; $p<0,01$). Загальна кількість альвеолярних макрофагів (АМ) БАЛР у пацієнтів другої групи становила, у середньому, ($63,40\pm3,89$) клітин, що на рівні статистичної тенденції менше, ніж значення цього показника в групі ПЗО ($t=1,97$; $p<0,01$). Встановлено вірогідне збільшення кількості лімфоцитів БАЛР у 3,29 раза у хворих першої групи та у 4,15 раза у хворих другої групи ($t=12,97$ і $13,41$), відповідно; $p<0,001$ для обох досліджуваних груп. Зменшення загальної кількості лімфоцитів у периферійній крові (за попередніми дослідженнями) не супроводжувалося збільшенням їхніх рівнів у БАЛР, що може вказувати на їхнє нагромадження в бронхоасоційованій лімфоїдній тканині, в альвеолах, у дихальних шляхах, у прилеглих тканинах і легеневих капілярах. Результати проведених досліджень показують на більш важкий і несприятливий перебіг ХОЗЛ при поєднаній КРП. Активність НГ периферійної крові в с-СНТ-тесті в пацієнтів першої групи була вірогідно меншою, ніж у групі контролю ($t=6,92$; $p<0,001$), вірогідність розходжень значень показників другої групи в с-СНТ-тесті виявилася ще вищою ($t=14,24$; $p<0,001$).

У хворих на ХОЗЛ III ст. важкості у фазі загострення за поєднання зі СІХС ССН I-II ФК до початку лікування мало місце суттєве підвищення вмісту кислої фосфатази (КФ) НГ периферійної крові як у спонтанному тесті, так і після стимуляції. Зокрема, у пацієнтів підгрупи порівняння відзначено найвищі рівні КФ НГ крові, які становили ($239,5\pm79,1$) $\text{OD}\times10^{-3}$, і були на рівні статистичної тенденції вищими відносно значень КФ НГ як у пацієнтів першої групи ($t=1,77$; $p<0,1$), так і у хворих основної підгрупи ($t=1,74$; $p<0,01$). Подібні зміни рівня КФ НГ відзначено також у стимульованому тесті. Отже надмірне збільшення активності кисеньзалежного метаболізму фагоцитуючих клітин указує на більш важкий і несприятливий перебіг ХОЗЛ при поєднаній КРП.

У хворих із загостренням ХОЗЛ встановлено вірогідне відхилення в показниках фагоцитарної активності НГ периферійної крові, причому зміни показників фагоцитарного індексу і фагоцитарного числа були спрямовані в сторону зменшення. У хворих першої групи фагоцитарний індекс НГ досягав, у

середньому ($36,41 \pm 1,43$) %, у хворих другої групи – ($28,34 \pm 1,42$) %. Обидва показники фагоцитарного індексу були вірогідно меншими за показником у групі ПЗО ($t=2,97$; $p<0,05$ і $t=6,86$; $p<0,001$, відповідно). При визначенні показника фагоцитарне число НГ також встановлено його вірогідне зменшення в обох групах дослідження ($p<0,001$).

Наявність гострого запального процесу в дихальних шляхах при загостренні ХОЗЛ зумовило підвищення уваги до визначення ролі біологічних маркерів у діагностиці КРП загалом і загрози дестабілізації перебігу СІХС ССН I-II ФК, зокрема. Нами встановлено як в основній підгрупі, так і в підгрупі порівняння, виразну дисіму ноглобулінемію. При цьому відзначено зниження продукції IgA і IgG. Найбільш низький рівень IgA відзначено в пацієнтів підгрупи порівняння, який становив ($1,32 \pm 0,27$) мг/л, що в 1,49 раза є вірогідно нижчим, ніж у групі ПЗО ($t=2,23$; $p<0,05$), в 1,33 раза є невірогідно нижчим, порівняно з пацієнтами першої групи ($t=0,67$; $p>0,05$) та в 1,29 раза є невірогідно нижчим ($t=0,50$; $p>0,05$), порівняно з пацієнтами основної підгрупи. Зниження рівнів IgA вказує на несприятливий перебіг основного захворювання та на розвиток автоімунної патології вже на ранніх стадіях хвороби. Найбільш вірогідне зменшення вмісту IgG встановлено у хворих підгрупи порівняння, середні значення якого були ($9,90 \pm 0,28$) мг/л, у групі ПЗО – ($12,51 \pm 0,21$) мг/л ($t=4,36$; $p<0,001$).

При дослідженні вмісту IgM у хворих підгрупи порівняння було надмірне зростання рівня IgM до ($2,89 \pm 0,11$) мг/л, що вірогідно відрізняло його від показника групи ПЗО ($2,13 \pm 0,29$) мг/л ($t=2,45$; $p<0,05$). Більше того, підвищений рівень IgM корелював із помірною силою зі зниженням основних показників ФЗД: ОФВ₁, МОШ_{50%} і МОШ_{75%}, ($r=+0,28-0,32$; $p<0,05$). Відомо, що IgM, з одного боку, знижує антигенне навантаження, а з другого боку, опсонізуючи збудник – антиген, підвищує продуктивність фагоцитозу, що дуже є важливим через широку колонізацію нижніх дихальних шляхів патогенними збудниками, особливо при загостренні ХОЗЛ (Конопкіна Л.І., 2010).

Особлива роль у розвитку запального процесу та активності гуморальної ланки імунітету відводиться “гострофазним” білкам (БГФ) запалення, зокрема, С-РБ і α_2 -макроглобуліну. Результати дослідження демонструють, що загострення ХОЗЛ супроводжується збільшенням рівнів БГФ у хворих як на ізольованій перебіг ХОЗЛ, так і при поєднаній КРП. Так, рівні сироваткового С-РБ у хворих підгрупи порівняння були в 1,67 раза вірогідно вищими, порівняно з показниками в контрольній групі та становили, у середньому, ($4,85 \pm 0,42$) мг/л ($t=3,15$; $p<0,01$). На відміну, рівні С-РБ у пацієнтів основної підгрупи були нижчими від показників підгрупи порівняння та становили ($2,78 \pm 0,21$) мг/л ($t=0,69$; $p>0,05$). На загал, у 17 (38,88 %) пацієнтів із поєднаною КРП рівень С-РБ був значно підвищений і досягав, у середньому, ($4,0 \pm 0,41$) мг/л. Подібні зміни в ланці гуморального імунітету ми спостерігали при дослідженні рівня α_2 -макроглобуліну. Зокрема, рівень α_2 -макроглобуліну найбільше був підвищений у пацієнтів підгрупи порівняння та досяг рівня ($14,74 \pm 1,75$) мг/л, що, відповідно, у 2,16 раза вище, ніж у групі ПЗО ($6,80 \pm 1,57$) мг/л ($t=2,31$; $p<0,05$). При проведенні аналізу кореляційних зв'язків між рівнями досліджуваних маркерів системного запалення і морфо-

функціональними показниками серця виявлені наступні тенденції. Встановлено негативні кореляції між рівнем С-РБ і розміром ЛП у хворих другої групи обох підгруп, відповідно ($r=-0,65$; $p<0,05$) і ($r=-0,41$; $p<0,05$). Встановлено середньої сили позитивний кореляційний зв'язок рівня С-РБ із Е/А ПШ ($r=+0,46$; $p<0,05$) і негативний кореляційний зв'язок між стадією ХСН ($r=-0,59$; $p<0,05$) у пацієнтів другої групи, в яких загострення ХОЗЛ поєднувалося з загрозою дестабілізації перебігу СІХС ССН І-ІІ ФК. Привертає увагу наявність вірогідних кореляцій рівня С-РБ саме в групі з мікст-патологією та відсутність достовірних кореляцій для цього протеїну серед хворих на ізольований перебіг ХОЗЛ.

Особливе місце в дослідженні нами було відведене вивченю концентрації СТ-1, який представляє собою протеїн із молекулярною масою 21,5 KD і є представником суперродини інтерлейкіну (IL-6) із вираженими проміtotичними та проліферативними якостями, а також із здатністю індукувати гіпертрофію та гіперплазію кардіоміоцитів як *in vivo*, так *in vitro*. Біологічна роль СТ-1 реалізується через його зв'язування з специфічним гетеродимерним рецептором глікопротеїну (gp)130/рецептор), який широко експресований у різних тканинах, включаючи серце, нирки, скелетні м'язи та печінку (Ко F.W.S. et al., 2014). Результати великої кількості попередніх клінічних досліджень свідчать, що збільшення концентрації в плазмі крові СТ-1 > 68 пг/мл указує на високий ступінь ХСН (чутливість – 95 %, специфічність – 82,5 %) (López B., 2005).

При коморбідності ХОЗЛ III ст. важкості у фазі загострення за поєднання зі СІХС ССН І-ІІ ФК рівні СТ-1 були вірогідно вищими, ніж у пацієнтів на ізольованій перебігі ХОЗЛ. Так, у хворих першої групи рівні СТ-1 становили ($112,60\pm12,45$) пг/мл, що в 1,45 раза є вірогідно меншими, ніж у хворих основної підгрупи ($164,2\pm19,08$) пг/мл ($t=2,26$; $p<0,05$) та в 2,08 раза вірогідно меншими, порівняно з рівнями у хворих другої підгрупи ($234,53\pm14,41$) пг/мл ($t=6,40$; $p<0,001$). Нами встановлено позитивні кореляційні зв'язки між рівнями СТ-1 у крові та окремими структурно-морфологічними параметрами серця у хворих із загостренням ХОЗЛ III ст. важкості за поєднання зі СІХС ССН І-ІІ ФК, зокрема між ТЗС ЛШ, ІММ ЛШ і ТМШП ($r=+0,32$, $p<0,05$; $r=+0,34$, $p<0,05$; $r=+0,38$, $p<0,05$, відповідно). Наведені показники кореляційних зв'язків вказують на те, що рівень СТ-1 у плазмі крові при наявності гіпертрофії міокарда є вищим, ніж при відсутності останньої. Отже концентрація СТ-1 може розглядатися як незалежний маркер гіпертрофії міокарда в когортах хворих на ХОЗЛ III ст. важкості у фазу загострення за поєднання зі СІХС. Більше того, визначення рівня СТ-1 може допомогти в ідентифікації надмірного ремоделювання серця у хворих на ХОЗЛ III ст. важкості. Отже аналіз показників маркерів системного запалення виявив значні порушення в імунологічній реактивності організму у хворих із загостренням ХОЗЛ III ст. важкості як при ізольованому перебігу, так і за поєднання зі СІХС ССН І-ІІ ФК.

Проведене нами дослідження дає підстави стверджувати, що при ХОЗЛ створюються сприятливі умови для формування коморбідності, зокрема СІХС ССН І-ІІ ФК. За основу побудови патогенетичної концепції коморбідності СІХС ССН І-ІІ ФК, яка розвивається на тлі ХОЗЛ, взято сукупність механізмів, які охоплюють зміни в бронхо-легеневому комплексі та серцево-судинній системі,

що викликані імунозапальною реакцією. Нами стверджується, що у хворих на ХОЗЛ оксидативний стрес, який потенціюється тютюновим димом, сприяє активації локального запального процесу в бронхо-легеневому комплексі з зачлененням до місця первинного ушкодження активних фагоцитарних клітин – НГ, моноцитів, АМ і лімфоцитів, які є джерелом прозапальних медіаторів запалення та активних форм кисню. Активні форми кисню та клітинні елементи макрофагальної системи інфільтрують субепітеліальні шари бронхіол з наступною запальною інфільтрацією та розвитком склеротичних змін, що призводить до ремоделювання бронхів і бронхіальної обструкції. Пошук спільних механізмів патогенезу ХОЗЛ при коморбідності зі СІХС виявив ознаки системної імунозапальної реакції, що проявляються активацією та депресією різних субпопуляцій лімфоцитів, підвищеним апоптозом лімфоцитів, підвищеним вмістом у крові медіаторів і маркерів запалення, зокрема СТ-1, С-РБ, α_2 -макролобуліну та диспротеїнемією (зниження продукції IgA в 1,49 раза та IgG до $(9,90 \pm 0,28)$ мг/л, помірне підвищення IgM до $(2,89 \pm 0,11)$ мг/л. Найвищі рівні маркерів системного запалення встановлено у хворих на ХОЗЛ III ст. важкості у фазі загострення за поєднання зі СІХС ССН I-II ФК, що дозволяє припускати важливу роль цих порушень у патогенезі атеросклерозу коронарних артерій та формуванні СІХС ССН I-II ФК. Гіперхолестеринемія (підвищення ЗХС до $(5,21 \pm 0,13)$ ммоль/л, зменшення ХС ЛПВЩ до $(0,98 \pm 0,04)$ ммоль/л, збільшення ХС ЛПНЩ до $(3,32 \pm 0,14)$ ммоль/л і КА до $(4,45 \pm 0,18)$ ум.од.) та порушення функції ендотелію (зниження рівня метаболітів NO у плазмі крові до $(8,22 \pm 0,98)$ мкмоль/л, зниження ендотелійзалежної та ендотелійнезалежної вазодилатації ПА) показують на розвиток ЕД периферійних артерій у хворих відповідних категорій. Оскільки на сьогодні провідні дослідники розглядають генералізовану судинну запальну реакцію як фундаментальний фактор ризику формування та прогресування кардіоваскулярних захворювань, а також як тригерний та інтегральний механізм реалізації мікро- і макроваскулярних ускладнень для широкого спектру патологій, то цілком припустимо, що наведені дані в сукупності з результатами дослідження морфо-функціональних змін з боку серця при підвищенні концентрації СТ-1 ($234,53 \pm 14,41$) пг/мл можуть визначати ступінь розвитку атеросклеротичних змін стінки коронарних артерій та гіпертрофічних і дилататійних процесів у міокарді обох шлуночків, що призводить до систолічної та ДД серця в цілому. Наявність автоімунного компоненту в патогенезі коморбідного стану сприяє ураженню органів-мішенів, що поряд із генералізованою судинною ЕД та активацією запального процесу формує несприятливий фон для раннього виникнення кардіоваскулярних ускладнень. Втягнення до патологічного процесу при поєднаному перебігу ХОЗЛ і СІХС багатьох гомеостазопідтримуючих систем організму обумовлює необхідність фармакологічної корекції, а саме призначення препаратів із протизапальною, імунокоригуючою та цитопротекторною дією.

Використання комбінації препаратів рофлуміласту та корвітину у хворих на ХОЗЛ III ст. важкості, груп С, D за поєднання зі СІХС ССН I-II ФК у складі терапії, визначеній рекомендаційними протоколами, покращує загальний стан

хворих, послаблює гіперреактивність бронхів, суттєво зменшує кількість нападів бальової і БІМ, запобігає розвитку гострих коронарних подій, зменшує м'язову слабкість і швидку втомлюваність, підвищує працездатність пацієнтів.

Повторне вивчення імунологічних показників після завершення курсу лікування в умовах спеціалізованого стаціонару (13-14-я доба) та у фазу ремісії показало, що включення комбінації рофлуміласту та кверцетину додатково до лікування, визначеного рекомендаційними протоколами, сприяє у хворих із загостренням ХОЗЛ III ст. важкості, груп С, Д при поєднанні зі СІХС ССН I-II ФК практично повній нормалізації кількісних показників клітин макрофагальної системи БАЛР і периферійної крові та кількісного складу субпопуляцій лімфоцитів, рівнів СТ-1, маркерів системної запальної відповіді та гуморальної ланки імунітету.

Залучення рофлуміласту та кверцетину до комплексної терапії у хворих із загостренням ХОЗЛ за поєднання зі СІХС ССН I-II ФК через 6 місяців нормалізує продукцію NO ендотелієм, сприяє більш ефективній корекції ЕД та нормалізації структурно-функціональних об'ємних і швидкісних показників серця, сповільнює темпи ремоделювання правих і лівих відділів серця.

Досягнення клінічного одужання (фази ремісії) наступило в достовірно більшої кількості пацієнтів, які отримували комплексну терапію, а саме, у $(85,0 \pm 8,2)\%$ ($\phi=2,41$; $p<0,05$) і лише у $(55,0 \pm 11,4)\%$ хворих за схемою базової терапії. У решти пацієнтів обох груп визначили наявність клінічного покращення. На загал, виразний клінічний ефект встановлено у 34,88 % хворих, помірно виразний клінічний ефект відзначено в 46,51 % пацієнтів і слабо виразний клінічний ефект встановлено в 11,15 % хворих. На відсутність клінічного ефекту вказували тільки 7,46 % хворих.

Курсове застосування рофлуміласту та кверцетину у комплексному лікуванні хворих на ХОЗЛ III ст. важкості, груп С, Д за поєднання зі СІХС ССН I-II ФК є безпечним і ефективним, оскільки не викликає розвиток побічних ефектів, відтерміновує розвиток нового загострення у 85 % хворих у наступні 6-12 місяців на тлі комплексної терапії, зменшує середню кількість звернень у поліклініку в 2,6 раза та кількість госпіталізацій у 2,8 раза в рік, істотно підвищує толерантність до фізичного навантаження (ФН), запобігає несприятливому близькому та віддаленому прогнозу та покращує ЯЖ.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове рішення наукової проблеми сучасної внутрішньої медицини, що полягає в розробці концепції формування ішемічної хвороби серця у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з позицій коморбідності, яка базується на активації системної запальної реакції за участі імуно-молекулярних механізмів на тлі локального (бронхо-легеневого) і системного запального процесу, що супроводжується гіпоксемією, розвитком генералізованої ендотеліальної запальної реакції периферійних і коронарних артерій, надлишковою судинною жорсткістю, порушеннями коронарного кровотоку, ремоделюванням правих і

лівих відділів серця та дисфункцією лівого шлуночка, електричною нестабільністю міокарда, дисбалансом вегетативної регуляції, а також у визначені можливостей зменшення кількості загострень хронічного обструктивного захворювання легень і можливості короткострокового та віддаленого прогнозу при поєднаній кардіо-респіраторній патології шляхом диференційованого підходу у виборі лікувальної стратегії з застосування комбінації препарату протизапальної дії рофлуміласту та парентерального водорозчинного біофлавоноїду кверцетину, як складових комплексної медикаментозної терапії.

1. У пацієнтів на хронічне обструктивне захворювання легень III ступеня важкості, груп С, D у фазі загострення в 44,7 % випадків встановлено поєднаний перебіг із стабільною ішемічною хворобою серця, стабільною стенокардією напруження I-II ФК. Чинниками формування стабільної ішемічної хвороби серця у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень є часті й тривалі загострення ($2,8 \pm 0,3$) раза на рік ($p < 0,05$) із середньою тривалістю стаціонарного лікування ($14,5 \pm 1,7$) діб, тютюнокуріння зі стажем ($35,56 \pm 12,70$) пачко/років ($p < 0,05$), старший вік пацієнтів ($62,2 \pm 8,1$) року із супутньою стабільною ішемічною хворобою серця та ($56,1 \pm 8,2$) року ($p > 0,05$) при коморбідності хронічного обструктивного захворювання легень III ступеня важкості та стабільної ішемічної хвороби серця. Чинники ризику виникнення стабільної ішемічної хвороби серця у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень III ступеня є взаємноспецифічними, які здатні синергічно впливати на клінічні наслідки.

2. Наявність стабільної ішемічної хвороби серця стабільної стенокардії напруження I-II ФК у пацієнтів на хронічне обструктивне захворювання легень III ступеня важкості груп С, D у фазі загострення сприяє більш важкому клінічному перебігу поєднаної патології, що проявляється посиленням респіраторних симптомів і погіршенням показників вентиляційної функції легень (ЖСЛ на $34,50\%$ ($t=7,04$; $p < 0,001$), ФЖСЛ на $31,85\%$ ($t=5,00$; $p < 0,001$), ОФВ₁ на $51,89\%$ ($t=17,15$; $p < 0,001$), індексу Тіфно на $53,3\%$ ($t=7,93$; $p < 0,001$), прискоренням частоти серцевих скорочень на ($21,1 \pm 1,4$) уд/хв ($t=2,03$; $p < 0,05$), збільшенням кількості епізодів безболіової ішемії міокарда в 1,27 раза ($t=2,82$; $p < 0,01$) і болових нападів ішемії міокарда в 1,16 раза ($t=2,68$; $p < 0,01$), порушеннями варіабельності ритму серця за індексом LF/HF, який збільшувався на користь низьких частот до ($1,57 \pm 0,12$) раза ($p < 0,01$) та наявністю групових і поодиноких шлуночкових екстрасистолій у ($9,61\%$) хворих ($\chi^2 = 35,58$; $p < 0,05$), поєднаних тахікардій та фібриляцій передсердь у $17,30\%$ випадків ($\phi = 1,84$; $p < 0,05$) через гіперсимпатичний тонус вегетативної нервової системи, появою ознак загрози дестабілізації перебігу стабільної стенокардії напруження I-II ФК.

3. За поєднання хронічного обструктивного захворювання легень III ступеня важкості, груп С, D у фазі загострення і стабільної ішемічної хвороби серця, стабільної стенокардії напруження I-II ФК встановлено різнонаправлені порушення неспецифічного імунітету, що проявляються активацією мікробіоцидної активності (вірогідне збільшення активності кислої фосфатази

моноцитів крові до $(180,9 \pm 41,4)$ ОД $\times 10^{-3}$, кислої фосфатази нейтрофілів крові до $(163,2 \pm 58,8)$ ОД $\times 10^{-3}$ ($p < 0,05$) та кисеньнезалежних функцій альвеолярних макрофагів (збільшення показника с-СНТ-тесту до $(19,11 \pm 1,16)$ % та і-СНТ-тесту до $(32,61 \pm 2,04)$ % ($p < 0,05$) і одночасного зменшення відносної кількості альвеолярних макрофагів у бронхоальвеолярній рідині до $(68,31 \pm 4,09)$ % ($p < 0,05$), фагоцитарного числа нейтрофілів до $(2,78 \pm 0,14)$ % ($p < 0,05$) і показника фагоцитарного індексу нейтрофілів до $(28,34 \pm 1,42)$ % ($p < 0,01$). Встановлено порушення локального та системного специфічного імунітету з розвитком первинного Т-клітинного імунодефіцитного стану хелперного типу за відносним гіперцитотоксичним/регуляторним варіантом, що проявляється зниженням кількості загальних Т-лімфоцитів крові до $(29,10 \pm 3,27)$ % ($p > 0,05$), зменшенням рівня CD4+- лімфоцитів до $(29,10 \pm 2,97)$ %, ($t=4,26$; $p < 0,001$), збільшенням CD8+-лімфоцитів до $(39,85 \pm 2,08)$ %, ($t=2,04$; $p < 0,05$), зменшенням імунорегуляторного індексу до 0,73 і залежною В-клітинною диференціацією зі зниженням рівня CD22+- лімфоцитів до $(20,2 \pm 0,67)$ % ($p > 0,05$), збільшенням в 1,60 раза експресії маркерів готовності лімфоцитів до апоптозу CD95+(Fas/APO-I) ($p < 0,05$). Збільшення рівнів прозапальних маркерів – С-реактивного білка в 1,67 раза до $(4,85 \pm 0,42)$ мг/л і більше, α_2 -макроглобуліну в 2,16 раза до $(1,32 \pm 0,27)$ мг/л і більше, імуноглобулінів основних класів – IgM в 1,49 раза до $(2,89 \pm 0,11)$ мг/л і більше та зниження рівнів IgA в 1,49 раза до $(1,32 \pm 0,27)$ мг/л і менше і IgG у 1,59 раза до $(9,30 \pm 0,28)$ мг/л і менше може бути визнано діагностичними маркерами несприятливого перебігу стабільної ішемічної хвороби, стабільної стенокардії напруження І-ІІ ФК у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень III ст. важкості у фазі загострення. Вірогідні кореляційні зв'язки між окремими показниками гуморальної ланки імунітету (IgM корелював з помірною силою зі зниженням основних показників функції зовнішнього дихання: ОФВ₁, МОШ_{50%} і МОШ_{75%}, ($r = +0,28-0,32$; $p < 0,05$) та середньої сили позитивний кореляційний зв'язок рівня С-реактивного білка з Е/А ПШ ($r = +0,46$; $p < 0,05$) і негативний кореляційний зв'язок між стадією СН ($r = -0,59$; $p < 0,05$) у пацієнтів, в яких загострення хронічного обструктивного захворювання легень поєднувалося з загрозою дестабілізації перебігу стабільної ішемічної хвороби серця, стабільної стенокардії напруги І-ІІ ФК свідчать про їхню важливу роль у формуванні обструктивного синдрому та ішемічних змін міокарда.

4. Надмірне підвищення рівнів загального холестерину до $(5,34 \pm 0,19)$ ммоль/л і більше ($t=3,69$; $p < 0,001$), ліпопротеїнів низької щільності до $(3,32 \pm 0,14)$ ммоль/л і більше ($t=4,01$; $p < 0,001$), ліпопротеїнів дуже низької щільності до $(0,96 \pm 0,03)$ ммоль/л і більше ($t=5,37$; $p < 0,001$), тригліцеридів до $(2,21 \pm 0,13)$ ммоль/л і більше, коефіцієнта атерогенності до $(4,45 \pm 0,18)$ і більше ($t=7,18$; $p < 0,001$) та зниження рівнів ліпопротеїнів високої щільності до $(0,98 \pm 0,04)$ ммоль/л і менше ($t=1,20$; $p > 0,05$) можуть бути розцінені як показники стратифікації кардіоваскулярного ризику у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень III ступеня важкості у фазі загострення за поєднання зі стабільною ішемічною хворобою серця, стабільною стенокардією напруження І-ІІ ФК. У системних механізмах формування стабільної ішемічної хвороби серця,

стабільної стенокардії напруження І-ІІ ФК у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень III ступеня важкості у фазі загострення встановлено низькі рівні метаболітів NO ($6,64 \pm 0,98$) мкмоль/л ($t=2,33$; $p<0,05$), що було на 53,12 % меншим, порівняно з практично здоровими особами, та виявлено порушення вазодилатуючої активності судинної стінки периферійних артерій на фізичні стимули. Ендотеліальна дисфункція і ремоделювання периферійних судин є важливими механізмами формування та прогресування серцево-судинної патології у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. Зміна показників ендотеліальної дисфункції та рівнів метаболітів оксиду азоту можуть слугувати критеріями дестабілізації перебігу стабільної ішемічної хвороби серця, за поєднання з хронічним обструктивним захворюванням легень важкого перебігу.

5. Підвищення концентрації в плазмі крові кардіотрофіну-1 у 3,39 раза до ($234,53 \pm 14,41$) пг/мл ($p<0,001$) указує на високий ступінь ремоделювання структур серця та загрозу дестабілізації перебігу стабільної ішемічної хвороби серця І-ІІ ФК за поєднання з хронічним обструктивним захворюванням легень важкого перебігу. У хворих на хронічне обструктивне захворювання легень III ст. важкості у фазі загостренням встановлено позитивні кореляційні зв'язки між рівнями кардіотрофіну-1 у крові та окремими структурно-морфологічними параметрами лівого шлуночка, зокрема, між ТЗС, ІММ і ТМШП ($r= +0,32$, $p<0,05$; $r= +0,34$, $p<0,05$; $r= +0,38$, $p<0,05$, відповідно). Абсолютні значення концентрації кардіотрофіну-1 негативно корелюють із величиною індексу локальної контрактильності міокарда ($r= -0,32$), фракцією викиду ($r= -0,46$), і ударним об'ємом лівого шлуночка ($r= -0,62$) та вкороченням передньо-заднього розміру лівого шлуночка ($r= -0,42$). При цьому між концентрацією кардіотрофіну-1 у плазмі крові і значеннями кінцево-діастолічного і кінцево-систолічного об'ємів лівого шлуночка виявлено стійкий позитивний кореляційний взаємозв'язок ($r= +0,32 - (+0,34)$).

6. Поєднаний перебіг хронічного обструктивного захворювання легень III ступеня важкості та стабільної ішемічної хвороби серця І-ІІ ФК поглиблює бронхіальну обструкцію на рівні дрібних і середніх бронхів, що проявляється вірогідним зниженням параметрів МШВ_{25%} і МШВ_{50%}. Прогресування стабільної ішемічної хвороби серця відбувається на тлі наростання ступеня важкості вентиляційних порушень обструктивного типу та розвитку рестриктивного компоненту дихальної недостатності. У пацієнтів на ізольований перебіг хронічного обструктивного захворювання легень ОФВ₁ становить ($51,24 \pm 2,24$) % від належних величин, а при поєднаній кардіо-респіраторній патології ОФВ₁ визначається в межах ($44,94 \pm 2,84$) % від належних величин.

7. Синдропія хронічного обструктивного захворювання легень III ступеня важкості та стабільної ішемічної хвороби серця стабільної стенокардії напруження І-ІІ ФК вносить вагомий внесок у структуру та функцію серця. Гіпертрофію та дилатацію лівого передсердя незначного та помірного ступенів виявлено в 92,30 % пацієнтів і в 39,28 % осіб на ізольований перебіг хронічного обструктивного захворювання легень важкого перебігу. Вірогідне збільшення

КДР до $(51,17 \pm 3,03)$ мм, КСР до $(37,28 \pm 2,02)$ мм, ТМШП до $(10,6 \pm 0,04)$ мм, КСО до $(62,3 \pm 5,88)$ мл і КДО до $(136,0 \pm 5,09)$ мл ($p < 0,05 - < 0,01$ для наведених показників) указує на розвиток гіпертрофії і дилатації лівого шлуночка, сприяючи його ремоделюванню. При цьому систолічну дисфункцію лівого шлуночка ($\Phi В < 48\%$) встановлено в $10,71\%$ пацієнтів на ізольований перебіг хронічного обструктивного захворювання легень III ступеня важкості та в $38,46\%$ хворих при поєднаній кардіо-респіраторній патології, що проявляється порушеннями релаксації за I типом у $45,45\%$ хворих і за «псевдонормальним» типом – у $29,55\%$ пацієнтів. Порушення діастолічної функції лівих відділів серця проявляється вірогідним зниженням середніх значень амплітуди піку Е до $(0,68 \pm 0,01)$ м/с, збільшенням висоти середніх значень піку А до $(0,74 \pm 0,01)$ м/с і зменшенням співвідношення Е/А < 1 $(0,91 \pm 0,01)$, ($p < 0,05 - 0,01$ для всіх показників). Одночасно збільшуються середні значення показника IVRT ПШ до $(196,40 \pm 3,81)$ м/с та зменшуються середні значення показника DT ПШ до $(116,40 \pm 2,41)$ м/с ($p < 0,05 - 0,01$ для обох показників). Діастолічну дисфункцію ПШ за I типом встановлено в $42,30\%$ пацієнтів, за II типом – у $22,72\%$ хворих.

8. За поєднання хронічного обструктивного захворювання легень III ступеня важкості груп С, D у фазі загострення зі стабільною ішемічною хворобою серця з ознаками загрози дестабілізації перебігу порушення функції та структурні зміни в лівих і правих відділах серця пролонгуються розвитком хронічної серцевої недостатності, а наявність порушення діастолічної функції лівого шлуночка за II варіантом може слугувати ознакою загрози дестабілізації перебігу стабільної ішемічної хвороби серця. У патогенезі хронічної серцевої недостатності домінуючою виступає дилатація лівого і правого шлуночків, їхня систолічна та діастолічна дисфункції, причому в переважаючої кількості пацієнтів порушується функція правих відділів серця. Із збільшенням тривалості перебігу поєднаної кардіо-респіраторної патології, особливо в пацієнтів старших 60 років, частота розвитку правошлуночкової недостатності у чоловіків невірогідно переважає, порівняно з особами, молодшими 60 років.

9. Вибір лікувальної стратегії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень важкого ступеня за поєднання зі стабільною ішемічною хворобою серця вимагає індивідуального підходу. Встановлено, що комбінація препаратів рофлуміласту та корвітину на тлі базової протизапальної і стандартної протишемічної терапії у хворих із поєднаною кардіо-респіраторною патологією покращує загальний стан хворих, послаблює гіперреактивність бронхів, суттєво зменшує кількість нападів бульової і безбульової ішемії міокарда, запобігає розвитку гострих коронарних подій, сповільнює темпи ремоделювання правих і лівих відділів серця, зменшує м'язову слабкість і швидку втомлюваність, підвищує працездатність пацієнтів.

10. Використання комбінації препаратів рофлуміласту та кверцетину у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень III ступеня важкості за поєднання зі стабільною ішемічною хворобою серця I-II ФК поряд із посиленням протизапального ефекту базової терапії (вірогідне зниження рівня лімфоцитарної активації супресорів-цитотоксинів і кисеньзалежних механізмів бактерицидності

нейтрофілів із достовірним зростанням субпопуляції індукторів-супресорів (CD4+-лімфоцитів) викликає зниження продукції IgG, С-реактивного білка, α_2 -макроглобуліну і кардіотрофіну-1, нормалізує продукцію оксиду азоту ендотелієм, відновлює вазодилатуючу функцію периферійних і коронарних артерій, сприяє більш ефективній корекції ендотеліальної дисфункції та нормалізації структурно-функціональних об'ємних і швидкісних показників серця, сповільнює темпи ремоделювання правих і лівих відділів серця.

11. Курсове застосування рофлуміасту та кверцетину у комплексному лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень III ступеня важкості за поєднання зі стабільною ішемічною хворобою серця I-II ФК є безпечним і ефективним, оскільки не викликає розвитку значних побічних ефектів, відтерміновує розвиток нового загострення у 85 % хворих у наступні 6-12 місяців на тлі комплексної терапії, зменшує середню кількість звернень у поліклініку в 2,6 раза та кількість госпіталізацій у 2,8 раза в рік, істотно підвищує толерантність до фізичного навантаження, запобігає несприятливому близькому та віддаленому прогнозу та покращує якість життя.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

При обстеженні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень III ступеня важкості, груп С, Д у фазі загострення за поєднання зі стабільною ішемічною хворобою серця, стабільною стенокардією напруги I-II ФК для визначення подальшої тактики лікування рекомендується проведення моніторингу імунозапальної активності, що дозволяє провести оцінку повноти проведеного лікування та прогнозувати перебіг захворювання. Діагностична програма повинна бути розширенена за рахунок наступних обстежень: визначення місцевого імунного захисту у відповідної категорії пацієнтів за дослідженнями кількісного складу фагоцитуючих і лімфоцитарних клітин у бронхоальвеолярній рідині; дослідження субпопуляційного вмісту Т- і В-лімфоцитів периферійній крові; визначення рівнів CD95+(Fas/APO-I)-лімфоцитів і активації регуляторних Т- і В-клітин периферійної крові та клітин макрофагальної системи; дослідження ліпідного профілю крові (ліпопротеїнів низької щільності і дуже низької щільності, ліпопротеїнів високої щільності, коефіцієнту атерогенності крові та комплексу інтима-медіа); визначення рівнів «гострофазних» білків запалення (С-реактивного білка та α_2 -макроглобуліну); визначення вмісту в крові кардіотрофіну-1.

2. У комплекс обстеження хворих на хронічне обструктивне захворювання легень III ступеня тяжкості у фазі загострення за поєднання зі стабільною ішемічною хворобою серця необхідно включати, крім загальноприйнятих клініко-лабораторних досліджень, добове моніторування артеріального тиску і електрокардіограми і ехокардіографію для виявлення безболової форми стабільної стенокардії напруження, порушень ритму серця, змін добового профілю артеріального тиску, наявності та виразності порушень систолічної й діастолічної функцій серця.

3. Для діагностики загрози дестабілізації перебігу стабільної ішемічної хвороби серця та оптимізації прогнозу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень III ступеня тяжкості у фазі загострення запропонована прогностична модель виникнення несприятливого кардіоваскулярного ризику, яка побудована за п'ятьма ознаками ($C\text{-РБ} > (4,85 \pm 0,42)$ мг/л, α_2 -макроглобулін $> (1,32 \pm 0,27)$ мг/л, кардіотрофін-1 $> (234,53 \pm 14,41)$ пг/мл, метаболітів оксиду азоту $< (6,64 \pm 0,98)$ мкмоль/л та індекс курця більше 30 пачко/років).

4. Наявність стабільної ішемічної хвороби серця, стабільної стенокардії напруження І-ІІ ФК у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень III ступеня тяжкості, груп С, D у фазу загострення визначає особливості діагностичного підходу та диференційованого вибору лікувальної тактики й стратегії. Із метою максимальної оптимізації ефективності лікування подібної категорії хворих і профілактики кардіоваскулярного ризику необхідними є рання діагностика поєднаної кардіо-респіраторної патології та раннє й тривале включення до комплексного лікування комбінації препаратів рофлуміласту та кверцетину (корвітину).

5. Кардіопротекторна терапія при загрозі дестабілізації перебігу стабільної стенокардії напруження І-ІІ ФК у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень III ступеня тяжкості у фазі загострення передбачає пріоритетне застосування кверцетину: у 1-у добу при поступленні, через 2 і 12 год вводити тричі в дозі 0,5 г 10 % препарату, розчиненого в 50 мл фізіологічного розчину шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю 15-20 хв; на 2-у і 3-ю добу корвітин вводити двічі по 0,5 г 10 % препарату з інтервалом 12 год, на 4-ю добу і 5-у добу – одноразово в дозі 0,25 г. У подальшому кверцетин призначають по 1 капсулі (40 мг) усередину 3 рази на добу та рофлуміласт у дозі 500 мг 1 раз на добу протягом 3 місяців із повторенням курсу через 3 місяці. Дотримання розробленої та запропонованої комплексної терапії у хворих із загостренням хронічного обструктивного захворювання легень при поєднанні з загрозою дестабілізації перебігу стабільної стенокардії напруження І-ІІ ФК дозволяє запобігти розвитку гострих коронарних подій та мінімізувати ризик смерті.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Герич П.Р. Роль та значення змін субпопуляційного спектру лімфоцитів периферійної крові та їх апоптозу в хворих на хронічне обструктивне захворювання легень II стадії у фазі загострення / П.Р. Герич, М.М. Острівський // Галицький лікарський вісник. – 2008. – №4. – С. 54-56. (Здобувач провів аналіз клінічних даних, опрацював та узагальнив одержані результати. Співавтор надав консультації щодо написання статті).

2. Герич П.Р. Особливості субпопуляційного спектру Т- і В-лімфоцитів периферійної крові у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / П.Р. Герич // Український пульмонологічний журнал. – 2008. – № 4. – С. 47-49.

3. Нейко Є.М. Стан активаційних реакцій лімфоцитів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень в поєднанні з системними кардіоваскулярними ефектами / Є.М. Нейко, П.Р. Герич, М.М. Острівський, Л.М.

Томашук // Галицький лікарський вісник. – 2009. – №3. – С. 41-46. (Здобувач провів аналіз клінічних даних, опрацював та узагальнив одержані результати. Співавтори надали консультації щодо написання та оформлення статті).

4. Нейко Є.М. Дослідження змін апоптозу імунокомпетентних клітин у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / Є.М. Нейко, П.Р.Герич, М.М. Острівський, Л.М. Томашук // Архів клінічної медицини. – 2009. – №2. – С. 38-41. (Здобувач провів аналіз клінічних даних, опрацював та узагальнив одержані результати. Співавтори надали консультації щодо написання та оформлення статті).

5. Нейко Є.М. Кисеньнезалежні функції фагоцитів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / Є.М. Нейко, П.Р. Герич, М.М. Острівський, Л.М. Томашук // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2010. – №1. – С. 100-104. (Здобувач провів аналіз клінічних даних, опрацював та узагальнив одержані результати. Співавтори надали консультації щодо написання та оформлення статті).

6. Герич П.Р. Стан вентиляційної функції легень, внутрішньо-серцевої і легеневої гемодинаміки при загостренні хронічного обструктивного захворювання легень II-III стадій у поєднанні з ішемічною хворобою серця / П.Р. Герич Р.І. Яцишин, М.М. Острівський, Л.Д. Мигович, І.М. Костицька // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2010. – Том 10. Випуск 3 (31) – С. 133-138. (Здобувач провів аналіз клінічних даних, опрацював та узагальнив одержані результати. Співавтори надали консультації щодо написання та оформлення статті).

7. Герич П.Р. До питання перебігу поєднаної кардіореспіраторної патології за станом клітинної ланки імунітету у хворих із загостренням ХОЗЛ II-III стадії / П.Р. Герич // Буковинський медичний вісник – 2011. – №1. – С. 34-38.

8. Герич П.Р. До питання поліморбідності та коморбідності у хворих на ХОЗЛ / П.Р. Герич, М.М. Острівський // Український пульмонологічний журнал. – 2011. – №4. – С. 19-24. (Здобувач провів аналіз клінічних даних, опрацював та узагальнив одержані результати. Співавтор надав консультації щодо написання статті).

9. Герич П.Р. Причини і механізми розвитку ендотеліальної дисфункції периферійних артерій і патології серця у хворих на ХОЗЛ / П.Р. Герич, Р.І. Яцишин // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2012. – Том. 13. – №4. – С. 596-601. (Здобувач провів аналіз клінічних даних, опрацював та узагальнив одержані результати. Співавтор надав консультації щодо написання статті).

10. Герич П.Р. ХОЗЛ і IХС: роль гуморальних та клітинних імунних чинників у механізмах розвитку і перебігу поєднаної кардіореспіраторної патології / П.Р. Герич, Р.І. Яцишин // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2013. – Том. 14. – №1. – С. 53-58. (Здобувач провів аналіз клінічних даних, опрацював та узагальнив одержані результати. Співавтор надав консультації щодо написання статті).

11. Герич П.Р. Клінічне і прогностичне значення біологічних маркерів у діагностиці і перебігу кардіореспіраторної патології / П.Р. Герич, Р.І. Яцишин // Галицький лікарський вісник. – 2014. – №2. – С. 16-19. (Здобувач провів аналіз клінічних даних, опрацював та узагальнив одержані результати. Співавтор надав консультації щодо написання статті).
12. Герич П.Р. Лікування та профілактика поєднаної кардіореспіраторної патології при загостренні ХОЗЛ (новий підхід) / П.Р. Герич, Р.І. Яцишин // Лікарська справа, 2014. – №7-8. – С. 38-46. (Здобувач провів аналіз клінічних даних, опрацював та узагальнив одержані результати. Співавтор надав консультації щодо написання статті).
13. Герич П.Р. Ефективність рофлуміасту у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень при поєднанні з ішемічною хворобою серця / П.Р. Герич, Р.І. Яцишин // Український пульмонологічний журнал. – 2014. – №3. – С. 56-63. (Здобувач провів аналіз клінічних даних, опрацював та узагальнив одержані результати. Співавтор надав консультації щодо написання статті).
14. Герич П.Р. Оптимізація лікування хворих із поєднаною кардіореспіраторною патологією шляхом диференційованого призначення протизапального препарату рофлуміаст і кардіопротектора кверцетину / П.Р. Герич, Р.І. Яцишин // Галицький лікарський вісник. – 2014. – №3. – С. 18-21. (Здобувач провів аналіз клінічних даних, опрацював та узагальнив одержані результати. Співавтор надав консультації щодо написання статті).
15. Герич П.Р. Коморбідна ІХС у хворих на ХОЗЛ: визначення поняття, сприяючі фактори розвитку, критерії діагностики / П.Р. Герич // Галицький лікарський вісник. – 2014. – №4. – С. 20-23.
16. Герич П.Р. Ефективність використання комбінації рофлуміасту і кверцетину для корекції кисеньнезалежних механізмів і фагоцитарної активності клітин макрофагальної системи у хворих із загостренням ХОЗЛ при поєднанні з ІХС / П.Р. Герич, Р.І. Яцишин // Лікарська справа. – 2015. – №1-2. – С. 67-76. (Здобувач провів аналіз клінічних даних, опрацював та узагальнив одержані результати. Співавтор надав консультації щодо написання статті).
17. Герич П.Р. Спроба корекції ендотеліальної дисфункції у хворих із загостренням ХОЗЛ III ст. важкості при поєднанні з ІХС I-II ФК шляхом застосування протизапального препарату рофлуміасту та кардіопротектора кверцетину / П.Р. Герич // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2016. – №1(24). – С. 32-43.
18. Gerych P. Regarding the question of the course of combined cardiorespiratory pathology as to the condition of cellular immunity in patients with acute exacerbation of COPD of the IIIrd degree of severity, groups C and D / П.Р. Герич // The Pharma Innovation Journal. – 2016. – Vol. 5(8). – P. 111-114.
19. Gerych P., Yatsyshyn R. State of the pulmonary ventilation function, intracardiac and pulmonary hemodynamics during exacerbation of COPD of the IIIrd degree of severity combined with stable ischemic heart disease / П.Р. Герич, Р.І. Яцишин // East European Science Journal. – 2016. – Vol. 9(13). – P. 26-30. (Здобувач провів

аналіз клінічних даних, опрацював та узагальнив одержані результати. Співавтор надав консультації щодо написання статті).

20. Gerych P. Role and significance of subpopulation spectrum changes of peripheral blood lymphocytes and their apoptosis in patients with COPD stage III in the exacerbation phase // П.Р. Герич // The Pharma Innovation Journal. – 2016. – Vol. 5(9). – P. 35-37.

21. Gerych P., Yatsyshyn R. State of lymphocyte activation reactions in patients with COPD associated with stable ischemic heart disease / П.Р. Герич, Р.І. Яцишин // East European Science Journal. – 2016. – Vo. 12. – P. 53-58. *(Здобувач провів аналіз клінічних даних, опрацював та узагальнив одержані результати. Співавтор надав консультації щодо написання статті).*

22. Патент на винахід № 95211, МПК (2011.01) A61B 10/00 G01N 33/50 (2006.01). Спосіб діагностики загрози дестабілізації перебігу ІХС при розвитку фази загострення ХОЗЛ / Герич П.Р., Островський М.М., Варунків О.І.; заявник і патентовласник Герич Петро Романович. – заявка № а2010 12911; заявка 01.11.2010; опубл. 11.07.2011; Бюл. №13. *(Здобувач зібрав та опрацював матеріал, сформулював заявку та формулу патенту, підготував до друку. Співавтори надали консультації щодо написання патенту).*

23. Патент на корисну модель № 70137. (51) МПК (2012.1) A61B 1/267 (2006.1) A61B 8/02 (2006.1) A61B 10/00. Діагностика коморбідної ІХС у хворих із ХОЗЛ / Герич П.Р., Островський М.М., Яцишин Р.І.; заявник і патентовласник Герич Петро Романович. – заявка № и2011 14020; заявка 28.11.2011; опубл. 25.05.2012; Бюл. №10. *(Здобувач зібрав та опрацював матеріал, сформулював заявку та формулу патенту, підготував до друку. Співавтори надали консультації щодо написання патенту).*

24. Нейко Є.М. Визначення, причини і механізми та лікування загострення ХОЗЛ / Є.М. Нейко, П.Р. Герич, Л.Д. Мигович, Р.М. Василів, І.М. Галіпчак, В.О. Петрина // Галицький лікарський вісник. – 2008. – №1. – С. 101-106. *(Здобувач зібрав та опрацював матеріал, підготував до друку. Співавтори надали консультації щодо написання статті).*

25. Нейко Є.М. Епідеміологія, патогенез і основні міжнародні та вітчизняні рекомендації по діагностиці та лікуванню хронічного обструктивного захворювання легень / Є.М. Нейко, П.Р. Герич, М.М. Островський // Архів клінічної медицини. – 2008. – №1. – С. 10-14. *(Здобувач зібрав та опрацював матеріал, підготував до друку. Співавтори надали консультивну допомогу).*

26. Нейко Є.М. Погляд на проблему поєднаного перебігу ХОЗЛ і супутніх захворювань. Епідеміологія, механізми розвитку патологічного стану та клінічна симптоматика (огляд літератури) / Є.М. Нейко, П.Р. Герич, М.М. Островський, Я.В. Сандурська // Галицький лікарський вісник. – 2008. – №3. – С. 107-112. *(Здобувач зібрав та опрацював матеріал, підготував до друку. Співавтори надали консультації щодо написання статті).*

27. Нейко Є.М. Клітинні реакції в бронхолегеневій системі у пацієнтів на хронічне обструктивне захворювання легень / Є.М. Нейко, П.Р. Герич, М.М. Островський, Л.М. Томашук, І.В. Гатайло, Л.Д. Мигович // Туберкульоз, легеневі

хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2010. – №1. – С. 34-40. (Здобувач зібрал та опрацював матеріал, підготував до друку. Співавтори надали консультації щодо написання статті).

28. Герич П.Р. Клініко-функціональні особливості перебігу кардіореспіраторної патології у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / П.Р. Герич, Р.І. Яцишин, М.М. Острівський // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2010. – №2. – С. 56-65. (Здобувач зібрал та опрацював матеріал, підготував до друку. Співавтори надали консультації щодо написання статті).

29. Герич П.Р. Стан вентиляційної функції легень і структурно-функціональних параметрів серця як критерій поєднаного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень і ішемічної хвороби серця / П.Р. Герич // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2010. – №3. – С. 14-23.

30. Герич П.Р. Потенційні можливості комбінації рофлуміласту і кверцетину в лікуванні загострення ХОЗЛ за поєднання з ІХС / П.Р. Герич, Р.І. Яцишин // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. – №4(19). – С. 21-28. (Здобувач зібрал та опрацював матеріал, підготував до друку. Співавтори надали консультації щодо написання статті).

31. Яцишин Р.І. Оцінка ефективності та безпеки івабрадину у хворих із поєднаною кардіореспіраторною патологією / Р.І. Яцишин, П.Р. Герич, Н.В. Чернюк, М.Я. Сухоребська // Прикарпатський вісник НТШ. – №4(28). – 2014. – С. 24-39. (Здобувач зібрал та опрацював матеріал, підготував до друку. Співавтори надали консультації щодо написання статті).

32. Герич П.Р. Клінічне і прогностичне значення біологічних маркерів у діагностиці загрози дестабілізації супровідної ішемічної хвороби серця при ХОЗЛ / П.Р. Герич, Р.І. Яцишин // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2015. – №4. – С. 74-78. (Здобувач зібрал та опрацював матеріал, підготував до друку. Співавтори надали консультації щодо написання статті).

33. Герич П.Р. Вивчення ефективності левофлоксацину при лікуванні загострення хронічного обструктивного захворювання легень / П.Р. Герич Л.Д. Мигович, В.О. Петрина // I Национальный конгресс „Человек и Лекарство – Украина”, 26-28 березня 2008 р. – К., 2008 – С. 65-66. (Здобувач зібрал та опрацював матеріал, підготував до друку. Співавтори надали консультації щодо написання тез).

34. Герич П.Р. Клінічний досвід застосування аугментину в лікуванні загострення хронічного обструктивного захворювання легень / П.Р. Герич, В.Я. Камінський, Л.Д. Мигович, В.О. Петрина // I Национальный конгресс „Человек и Лекарство – Украина”, 26-28 березня 2008 р. – К., 2008 – С. 66. (Здобувач зібрал та опрацював матеріал, підготував до друку. Співавтори надали консультивну допомогу).

35. Герич П.Р. Комп’ютерна спірографія, як основний критерій діагностики хронічного обструктивного захворювання легень / П.Р. Герич, Л.Д. Мигович, Н.Р. Матковська, В.Я. Камінський, В.О. Петрина // Матеріали II Всесвітньої науково-практичної конференції «Сучасні методи підходи до аналізу стану здоров’я», 17-

18 березня 2008 р. – К., 2008. – С. 32. (*Здобувач зібрав та опрацював матеріал, підготував до друку. Співавтори надали консультації щодо написання тез*).

36. Нейко Є.М. Ефективність застосування тіотропію броміду (СПІРИВА) в лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / Є.М. Нейко, П.Р. Герич, М.М. Острівський, Н.В. Скробач // Матеріали науково-практичної конференції «Щорічні терапевтичні читання: Теоретичні та клінічні аспекти діагностики і лікування внутрішніх хвороб», 17-18 квітня 2008 р. – Харків, 2008. – С. 130. (*Здобувач зібрав та опрацював матеріал, підготував до друку. Співавтори надали консультації щодо написання тез*).

37. Нейко Є.М. Комплексна терапія інфекційних загострень хронічного обструктивного захворювання легень / Є.М. Нейко, П.Р. Герич, Н.В. Скробач, Я.В. Сандурська, В.О. Петрина // Матеріали XII Конгресу СФУЛТ, 25-28 вересня 2008 р. – Івано-Франківськ, 2008. – С. 188. (*Здобувач зібрав та опрацював матеріал, підготував до друку. Співавтори надали консультації щодо написання тез*).

38. Нейко Є.М. Досвід застосування комбінованої протизапальної терапії хворих на інфекційне загострення хронічного обструктивного захворювання легень / Є.М. Нейко, П.Р. Герич, Р.М. Василів // IV з'їзд фтизіатрів і пульмонологів України, 20-22 жовтня 2008 р. – К., 2008. – С. 167-168. (*Здобувач зібрав та опрацював матеріал, підготував до друку. Співавтори надали консультації щодо написання тез*).

39. Герич П.Р. Спосіб раціональної медикаментозної терапії інфекційного загострення хронічного обструктивного захворювання легень / П.Р. Герич, М.М. Острівський, Я.В. Сандурська, Р.М. Василів // IV з'їзд фтизіатрів і пульмонологів України, 20-22 жовтня 2008 р. – К., 2008. – С. 102. (*Здобувач зібрав та опрацював матеріал, підготував до друку. Співавтори надали консультації щодо написання тез*).

40. Яцишин Р.І. Оптимізація раціональної медикаментозної терапії ХОЗЛ / Р.І. Яцишин, П.Р. Герич, І.Р. Попадинець, В.В. Мигович, Л.В. Венгренюк // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Бабенківські читання» присвячена пам'яті академіка Г.О. Бабенка, 27-28 жовтня 2011 р. – Івано-Франківськ, 2011. – С. 99. (*Здобувач зібрав та опрацював матеріал, підготував до друку. Співавтори надали консультації щодо написання тез*).

41. Яцишин Р.І. Спроба підвищення можливостей діагностики ІХС, поєднаної ХОЗЛ / Р.І. Яцишин, П.Р. Герич // Матеріали XIV Національного конгресу кардіологів України, 18-20 вересня 2013 р. – К., 2013. – С. 312-313. (*Здобувач зібрав та опрацював матеріал, підготував до друку. Співавтори надали консультації щодо написання тез*).

42. Яцишин Р.І. Спроба підвищення можливостей діагностики ІХС, поєднаної з ХОЗЛ / Р.І. Яцишин, П.Р. Герич, І.Р. Попадинець // Матеріали науково-практичної конференції «Коморбідні стани в практиці лікаря-інтерніста», 5 березня 2015 р. – Тернопіль, 2015. – С. 93-94. (*Здобувач зібрав та опрацював матеріал, підготував до друку. Співавтори надали консультації щодо написання тез*).

43. Яцишин Р.І. Диференційовані підходи до вибору терапії при поєднаній кардіореспіраторній патології / Р.І. Яцишин, П.Р. Герич, М.Я. Сухоребська // VI Національний конгрес кардіологів України, 23-25 вересня 2015 р. – К., 2015. – С. 213. (Здобувач зібрав та опрацював матеріал, підготував до друку. Співавтори надали консультації щодо написання тез).

44. Яцишин Р.І. Критерії коморбідності ішемічної хвороби серця у хворих із загостренням ХОЗЛ / Р.І. Яцишин, П.Р. Герич, М.Я. Сухоребська // VI Національний конгрес кардіологів України, 23-25 вересня 2015 р. – К., 2015. – С. 213-214. (Здобувач зібрав та опрацював матеріал, підготував до друку. Співавтори надали консультації щодо написання тез).

45. Герич П.Р. Ендотеліальні маркери дестабілізації перебігу ІХС на тлі загострення ХОЗЛ / П.Р. Герич, Р.І. Яцишин // Ендотеліальна дисфункція при вік-залежній патології – діагностика, профілактика, лікування, 12-13 листопада 2015 р. – К., 2015. – С. 73-74. (Здобувач зібрав та опрацював матеріал, підготував до друку. Співавтори надали консультації щодо написання тез).

46. Яцишин Р.І. Ефективність протизапальної терапії у хворих на ХОЗЛ при поєднанні з ІХС (новий препарат – нові можливості) / Р.І. Яцишин, П.Р. Герич // Матеріали науково-практичної конференції «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб», 27-28 квітня 2016 р. – Вінниця, 2016. – С. 87-88. (Здобувач зібрав та опрацював матеріал, підготував до друку. Співавтори надали консультації щодо написання тез).

47. Яцишин Р.І. Дослідження змін апоптозу імуно компетентних клітин у хворих на ХОЗЛ / Р.І. Яцишин, П.Р. Герич // Щорічні терапевтичні читання: профілактика неінфекційних захворювань на перехресті терапевтичних наук присвячена пам'яті академіка Л.Т. Малої, 21 квітня 2016 р. – Харків, 2016 – С. 363. (Здобувач зібрав та опрацював матеріал, підготував до друку. Співавтори надали консультації щодо написання тез).

48. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я № 72-2013. Оптимізація комплексного лікування хворих на ХОЗЛ у фазі загострення при поєднанні з ІХС / Р.І. Яцишин, П.Р. Герич // Випуск 2 з проблеми «Терапія», підстава: рішення ПК «Терапія» протокол №63 від 24.12.2012 р. – 4 с. (Здобувач зібрав та опрацював матеріал, сформулював заявку інформаційного листа, підготував до друку. Співавтори надали консультації щодо написання інформаційного листа).

АНОТАЦІЯ

Герич П.Р. Хронічне обструктивне захворювання легень і ішемічна хвороба серця: патогенез поєднаної кардіореспіраторної патології та диференційовані підходи до вибору терапії. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» МОЗ України, Івано-Франківськ, 2017.

Дисертація присвячена поліпшенню результатів лікування поєднаного перебігу ХОЗЛ III ступеня важкості груп С, D і CIXC ССН I-II ФК.

У дослідження було залучено 351 хворого на ХОЗЛ III ст. важкості, груп С, D. Із них 210 хворих із загостренням ХОЗЛ перебували на стаціонарному етапі лікування.

Встановлено, що комбінація препаратів рофлуміласту та кверцетину на тлі базової протизапальної і стандартної протиішемічної терапії у хворих із поєднаною КРП покращує загальний стан хворих, послаблює гіперреактивність бронхів, суттєво зменшує кількість нападів бульової і ББМ, запобігає розвитку гострих коронарних подій.

Реалізація розробленої комплексної патогенетичної терапії дозволила знизити ризик гострих кардіальних подій та досягнути клінічного видужання (фази ремісії) у $(85,0 \pm 8,2)\%$ хворих ($\phi=2,41$; $p<0,05$).

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, стабільна ішемічна хвороба серця, коморбідність.

АННОТАЦИЯ

Герич П.Р. Хроническая обструктивная болезнь легких и ишемическая болезнь сердца: патогенез сочетанной кардио-респираторной патологии и дифференцированные подходы к выбору терапии. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.02 – внутренние болезни. ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет» МЗ Украины. Ивано-Франковск, 2017.

Диссертация посвящена улучшению результатов лечения сочетания ХОБЛ III степени тяжести групп С и D и СИБС ССН I-II ФК.

На основании анализа результатов клинического, лабораторного и инструментального мониторинга сформулирована концепция формирования коморбидности СИБС ССН I-II ФК у больных с обострением ХОБЛ III степени тяжести, а также предложен диагностический алгоритм, определяющий объем исследований и критерии коморбидности.

С целью решения поставленных в исследовании задач были обследованы 351 пациент с ХОБЛ, у которых в 44,7 % случаев выявлена СИБС ССН I-II ФК. 210 больных обследованы в фазе обострения ХОБЛ и 141 пациент в стабильной фазе.

Группы обследованных пациентов были сопоставимы по основным клиническим показателям. Установлено, что наличие сочетания ХОЗЛ и СИБС способно существенно изменить клиническую картину, течение и исходы каждого из ассоциированных заболеваний. Одним из неблагоприятных проявлений ХОБЛ, которое определяет в значительной степени его прогноз, является развитие значительных обструктивных нарушений. В группе больных с обострением ХОБЛ III степени тяжести при сочетании с СИБС ССН I-II ФК установлено снижение параметров ЖЕЛ, ФЖЕЛ и ОФВ₁, соответственно, на 34,50 % ($t=7,04$, $p<0,001$), 31,85 % ($t=5,00$, $p<0,001$) и 51,89% ($t=17,15$, $p<0,001$). У всех больных отмечено уменьшение показателя индекса Тиффно (ОФВ₁/ФЖЕЛ) менее 70 %, что указывало на обструктивный характер нарушения ФВД.

При изучении процесса формирования СИБС на фоне ХОБЛ с позиции коморбидности установлены изменения в показателях специфического и неспецифического иммунитета, что свидетельствует о наличии локального и системного воспаления и его роли в прогрессировании ХОЗЛ. Показано, что сочетанное течение ХОБЛ и СИБС сопровождается значительным угнетением хелпер-индуцированного, макрофаго-моноцитарного звена иммунитета, активацией процессов апоптоза субпопуляций лимфоцитов, повышением уровня маркеров системной воспалительной реакции (С-РБ, α_2 -макроглобулина), существенным увеличением продукции СТ-1 и включением аутоиммунных механизмов.

Установлено, что повышение уровня С-РБ является маркером генерализованной сосудистой воспалительной реакции, проявляющейся развитием атеросклероза и сердечной патологии у данных больных, ЭД и дисфункции эндотелия (нарушение потокозависимой вазодилатации плечевой артерии, избыточная сосудистая жесткость, снижение содержания в крови метаболитов NO до $(6,64\pm0,98)$ мкмоль/л), повышением атерогенности крови (общий холестерин $> 3,0$ ммоль/л), триглицеридемия, снижением уровней ХС ЛПВП до $(0,98\pm0,04)$ ммоль/л, повышением уровня ХС ЛПНП до $(3,32\pm0,14)$ ммоль/л.

Наличие иммунного компонента в патогенезе коморбидного состояния при обострении ХОБЛ формирует негативный фон для раннего возникновения кардиоваскулярных осложнений. Включение в патологический процесс многих систем организма, которые поддерживают гомеостаз, обуславливает необходимость фармакологической коррекции, а именно, назначения препаратов с противовоспалительным и иммуномодулирующим действием.

На сновании полученных данных разработана диагностическая и терапевтическая стратегия, основной целью которой является коррекция основных факторов риска возникновения и прогрессирования осложнений, обусловленных как наличием ХОБЛ, так и сопутствующей СИБС.

Патогенетически и клинически обоснованное повышение эффективности лечения больных на сочетанную КРП достигнуто путем включения в базисную терапию комбинации препаратов рофлумиласта и кверцетина (корвитина).

Реализация разработанной комплексной патогенетической терапии позволила снизить риск острых кардиальных событий и достичь клинического выздоровления (фазы ремиссии) у $(85,0\pm8,2)\%$ больных ($\phi=2,41$; $p<0,05$) и только в $(55,0\pm11,4)\%$ больных по схеме базовой поддерживающей терапии. Слабо выраженный клинический эффект установлен в 11,15 % случаев, на отсутствие клинического эффекта указывали только 7,46 % больных.

Ключевые слова: ХОБЛ, СИБС, коморбидность.

ABSTRACT

Herych P.R. Chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease: pathogenesis of combined cardiorespiratory disease and differentiated approaches to the choice of therapy. – Manuscript.

The thesis for a Doctor's degree in specialty 14.01.02 – Internal Medicine. SHEI Ivano-Frankivsk National Medical University, Ministry of Healthcare of Ukraine. Ivano-Frankivsk, 2017.

The thesis is devoted to improving treatment outcomes of combined course of chronic obstructive pulmonary disease of III-rd degree of severity in groups C and D and comorbid stable ischemic heart disease of stable FC I-II angina pectoris.

The study involved 351 patients with COPD III-rd degree of severity in groups C and D, of these, 210 patients with acute exacerbation of COPD were on a stationary stage of treatment.

By analyzing the results of clinical, laboratory and instrumental monitoring was formulated the concept of the formation of comorbid stable ischemic heart disease of I-II FC and its destabilization in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease of III-rd degree of severity and processed diagnostic and therapeutic algorithm that determines the amount of research and criteria of comorbidity.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, angina pectoris.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АМ – альвеолярні макрофаги;
- БАЛР – бронхоальвеолярна лаважна рідина;
- ББІМ – безболюса ішемія міокарда;
- ВНС – вегетативна нервова система;
- ВРС – вариабельність ритму серця;
- ГКС – глюкокортикоїди;
- ДД – діастолічна дисфункція;
- ЕД – ендотеліальна дисфункція;
- ЗХС – загальний холестерин;
- іГКС – інгаляційні глюкокортикоїди;
- ІМ – інфаркт міокарда;
- ІММ – індекс маси міокарда;
- ІМТ – індекс маси тіла;
- КА – коефіцієнт атерогенності;
- КДО – кінцево-діастолічний об'єм;
- КДР – кінцево-діастолічний розмір;
- КІМ – комплекс інтима-медіа;
- КРП – кардіо-респіраторна патологія;
- КСО – кінцево-систолічний об'єм;
- КСР – кінцево-систолічний розмір;

КФ – кисла фосфатаза;

ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності;

ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності;

ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності;

ЛП – ліве передсердя;

ЛШ – лівий шлуночок;

ММ – маса міокарда;

МОШ – максимальна об'ємна швидкість;

НГ – нейтрофільні гранулоцити;

ОФВ₁ – об'єм форсованого видиху за першу секунду;

ПА – плечова артерія;

СІХС – стабільна ішемічна хвороба серця;

С-РБ – С-реактивний білок;

ССН – стабільна стенокардія напруження;

ТЗС – товщина задньої стінки;

ФЗД – функція зовнішнього дихання;

ФВ – фракція викиду;

ФН – фізичне навантаження;

ФП – фібриляція передсердь;

ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень;

ХДН – хронічна дихальна недостатність;

ХСН – хронічна серцева недостатність;

ЯЖ – якість життя;

СТ-1 – кардіотрофін-1;

НО – оксид азоту.

Підписано до друку 12 січня 2017 р. Формат 60×84/16.
Папір офсетний. Умовн. друк. арк. 1,9. Тираж 100 прим. Зам. №3
Тираж здійснено у видавництві ДВНЗ «Івано-Франківський
національний медичний університет».

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру
видавців, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції.
ДК №2361 від 05.12.2005 р.
76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2.