

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ
«УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ»
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
"ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ"

На правах рукопису

ХАЙМЕНОВА ГАЛИНА СЕРГІЇВНА

УДК 616.24 – 06 + 616.72 – 002

ДИ С Е Р Т А Ц І Я
КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ
ПЕРЕБІГУ ТА ОПТИМІЗАЦІЯ ТЕРАПІЇ КОМОРБІДНОЇ
ПАТОЛОГІЇ: ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ І
ОСТЕОАРТРИТ

Спеціальність: 14.01.02 – внутрішні хвороби

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

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

Науковий керівник:
доктор медичних наук, професор
Ждан Вячеслав Миколайович

Івано-Франківськ – 2017

АНОТАЦІЯ

Хайменової Г.С. Клініко-патогенетичні механізми перебігу та оптимізація терапії коморбідної патології: хронічне обструктивне захворювання легень і остеоартрит. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02. – Внутрішні хвороби. – Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», Полтава, 2017. – Державний вищий навчальний заклад "Івано-Франківський національний медичний університет", Івано-Франківськ, 2017.

Проблема коморбідної патології набирає все більше актуальності. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), остеоартрит і синдром дисліпідемії – даній коморбідності присвячена дисертаційна робота.

Збільшення частоти поєднаної патології з віком становить певні труднощі як для їхньої діагностики, так і для лікування. Відомо, що при наявності коморбідної патології у пацієнта можливі суттєві зміни клінічних проявів, характеру перебігу та лабораторно-біохімічних результатів кожного з асоційованих захворювань [10, 84, 136].

В основі розвитку ХОЗЛ лежить хронічне запалення в дихальних шляхах, поряд із яким відбувається формування системного запального процесу, який не може не впливати на цілий ряд подальших патофізіологічних змін в інших системах і органах – позалегеневі його прояви. Однак на сьогоднішній день механізми розвитку та прогресування системного запалення вивчені недостатньо [85, 90, 255].

Разом із тим, можна припустити, що порушення співвідношення концентрації про- та протизапальних медіаторів у бронхолегеневій тканині і на системному рівні буде відображати стан формування як осередкового, так і системного запального процесу. Тому в даний час оцінка біологічних та серологічних маркерів у динаміці є новим орієнтиром і критерієм визначення ефективності лікування та перебігу захворювань [81, 141].

Серед біомаркерів, які відображають зміни при запаленні, велике значення мають білки гострої фази, що з'являються в плазмі крові через 4-6 годин після ураження тканини різними чинниками, до яких відноситься С-реактивний пептид (СРП) [2, 53, 240]. Макрофаги відіграють регулюючу роль у запаленні при ХОЗЛ шляхом викиду таких медіаторів, як фактор некрозу пухлини- α (ФНП- α), інтерлейкіну-1 (ІЛ-1), що сприяють нейтрофільному запаленню [10, 19, 87, 139]. Підвищення концентрації прозапальних медіаторів та цитокінів відображає активність та тяжкість перебігу патологічного процесу.

За сучасними уявленнями, дисліпідемія (ДЛ) – це хронічна системна запальна реакція організму, яка супроводжується утворенням поодиноких або множинних вогнищ ліпідних відкладень в органах-мішенях, що детермінують розвиток поліорганної патології [67, 77, 193]. Вважають, що саме порушення ліпідного обміну є одним з ініціюючих чинників у запуску запального процесу в органах-мішенях [57, 82, 123].

Як при запаленні, так і при порушенні ліпідного обміну загибель фагоцитів шляхом некрозу призводить до активації синтезу та секреції інтерлейкінів. У відповідь на секрецію клітинами сполучної тканини інтерлейкіну-1 гепатоцити посилюють синтез і секрецію у кров білків гострої фази запалення. При обох станах в інтимі артерії проліферують гладком'язові клітини, формуються ліпідні плями та збільшується вміст ефірів холестерину як у клітинах, так і міжклітинному матриксі. Тобто, синдром запалення та дисліпідемії складається з одних і тих самих функціональних реакцій [24, 174, 206].

У структурі поширеності хвороб кістково-м'язової системи в Україні найбільша питома вага припадає на артрити (32,0 %) і остеоартрит (ОА) (серед працездатних – 17,5 %) [8, 12, 41, 109].

У пацієнтів старше 45 років коморбідність ХОЗЛ і остеоартриту зустрічається досить часто [115, 118, 120]. Дані літератури свідчать, що особи з ХОЗЛ мають більш високі концентрації маркерів запалення, що може призвести до прогресування ОА і надалі – до обмеження функції суглобів. Недавні дослідження підтверджують, що запалення відіграє важливу роль у патофізіології

ОА. Підтвердження наявності системного запалення при ОА є підвищення концентрації СРП та інших запальних маркерів [129, 132, 160, 166, 259]. При ОА порушується оновлення хондроцитів і, як результат, деструктивні процеси у матриці переважають над відновлювальними. Ці порушення зумовлені запальними механізмами.

Актуальним питанням є поєднання порушень ліпідного обміну і ревматичних захворювань, у тому числі ОА [23, 31, 48, 285]. Коморбідність цих захворювань може призводити до прогресування ОА та розвитку серцево-судинної патології [42, 86, 105].

Стрімке розповсюдження та прогресування поєднаної патології ХОЗЛ, остеоартриту та дисліпідемії у однієї людини дає підставу для вивчення патогенетичних ланок розвитку цієї коморбідності, і на цій основі розробити оптимальні схеми комплексного патогенетичного лікування.

За мету поставлено підвищити ефективність комплексної терапії пацієнтів з ХОЗЛ у поєднанні з ОА і ДЛ шляхом оптимізації застосування статинів та фенспіриду гідрохлориду для покращення якості життя, безпосередніх та віддалених наслідків лікування.

Об'єктом дослідження стало 90 хворих із коморбідною патологією. Проводився архівний аналіз історій хвороб пацієнтів із ХОЗЛ. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб тієї ж вікової категорії. Паралельно обстежено групу хворих (20 пацієнтів) із ХОЗЛ і ОА без супутньої ДЛ. Досліджувались клінічний симптомокомплекс, показники якості життя, лабораторно-інструментальні дані.

Встановлено, що у 64,89% пацієнтів із ХОЗЛ зустрічається супутній синдром дисліпідемії і у 12,77% захворювання ОА, які безумовно мають негативний взаємовплив на перебіг захворювань.

Результати нашого дослідження довели, що застосування комбінації препаратів розувастатину і фенспіриду гідрохлориду протягом 6-ти місяців достовірно покращує клінічні (відсутність задишки за шкалою mMRC, кашлю, нічних симптомів, зменшення тривалості скутості у суглобах, покращення даних

тесту з 6-ти хвилинною ходьбою) та лабораторно-інструментальні показники: рівень СРП – $(4,1 \pm 0,90)$ мг/л; ІЛ-1 β – $(1,31 \pm 0,67)$ пг/мл; ФНП- α – $(1,17 \pm 0,68)$ пг/мл, фібриноген – $(3,17 \pm 0,46)$ г/л; показники ліпідограми; збільшення всіх показників функції зовнішнього дихання (ФЗД), приріст об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1) в середньому до 9,4 % у хворих на поєднану патологію, що оптимізує план введення хворих із коморбідною патологією, покращує прогноз перебігу захворювань і підвищує якість життя пацієнтів (загальний бал за опитувальником SGRQ склав $(40,3 \pm 1,9)$ балів проти $(45,8 \pm 2,4)$ балів на вихідному етапі, опитування SF-36, EuroQol-5D).

Комбінована терапія розувастатином і фенспіриду гідрохлоридом призвела до статистично значимого зменшення окружності талії (ОТ) та індексу ОТ/окружність стегон (ОС) у порівнянні з терапією тільки розувастатином, зменшення рівня загального холестерину $(4,45 \pm 0,64)$ ммоль/л проти групи з додаванням розувастатину $(6,64 \pm 0,81)$ ммоль/л, тригліцеридів $(1,59 \pm 0,29)$ ммоль/л проти $(2,27 \pm 0,31)$ ммоль/л, холестерину ліпопротеїдів низької щільності $(2,44 \pm 0,80)$ ммоль/л проти $(4,15 \pm 0,83)$ ммоль/л та коефіцієнту атерогенності $(2,11 \pm 0,27)$ проти $(5,26 \pm 0,23)$. Подібні результати свідчать про позитивний вплив комбінації препаратів на процеси атерогенезу і зниження ризику прогресування серцево-судинних захворювань.

Достовірно доведений вплив системного запалення на перебіг окремо кожної нозології та взаємообтяження при коморбідності: рівень СРП – $(13,1 \pm 1,70)$ мг/л, без супутньої дисліпідемії – $(10,15 \pm 1,0)$ мг/л; рівень ФНП- α – $(14,65 \pm 3,11)$ пг/мл, без супутньої дисліпідемії – $(7,08 \pm 0,45)$ мг/л; фібриноген – $(5,17 \pm 0,12)$ г/л, без супутньої дисліпідемії – $(3,98 \pm 0,11)$ г/л ($p < 0,05$).

Виявлений сильний прямий кореляційний взаємозв'язок між ФНП- α та ІЛ-1 β ($r = 0,74$, $p < 0,05$) і кореляційний взаємозв'язок середньої сили між ФНП- α і рівнем концентрації фібриногену ($r = 0,37$, $p < 0,05$). Рівень фібриногену знаходиться у прямому середньої сили кореляційному взаємозв'язку зі стажем куріння ($r = 0,38$, $p < 0,05$). У хворих відмічена середньої сили кореляційна залежність між рівнем СРП і віком хворого ($r = 0,48$, $p < 0,05$) і між рівнем СРП і рівнем фібриногену

($r=0,44$, $p<0,05$). Визначена кореляційна залежність середньої сили між рівнем ІЛ-1 β і індексом маси тіла (ІМТ) ($r=0,49$, $p<0,05$), при проведенні статистичного аналізу було звернуто увагу, що хворі старше 55 років мали рівень ІЛ-1 β вище, ніж хворі молодше 55 років. Концентрація ФНП- α має середньої сили кореляційний взаємозв'язок із віком хворих ($r=0,43$, $p<0,05$). Проведена статистична обробка, яка виявила негативний сильний кореляційний взаємозв'язок між віком хворих і ступенем обструктивного синдрому (ОФВ1), чим більше вік, тим сильніше виражений обструктивний синдром ($r = -0,73$, $p<0,05$). Крім того чітко виявлений негативний середньої сили кореляційний взаємозв'язок між стажом куріння, ОФВ1 і ІМТ: чим більше стаж куріння, тим менше маса тіла ($r= -0,55$, $p<0,05$) і тим менше ОФВ1 ($r= -0,51$, $p<0,05$), також позитивна кореляційна залежність середньої сили між стажом куріння і рівнем СРП ($r=0,33$, $p<0,05$).

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, остеоартрит, дисліпідемія, розувастатин, фенспіриду гідрохлорид.

ANNOTATION

Khaymenova G. S. Clinical and pathogenetic mechanisms of course of the disease and optimization therapy comorbid diseases: chronic obstructive pulmonary disease and osteoarthritis. – Qualifying scientific work on the manuscript.

Thesis for a candidate degree in medical sciences by specialty 14.01.02. – Internal diseases. – Higher Educational Institution of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava, 2017. – State Higher Educational Institution "Ivano-Frankivsk National Medical University", Ivano-Frankivsk, 2017.

The problem of comorbidity is gaining more and more importance. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), osteoarthritis and dyslipidemia – that this constellation of diseases devoted to thesis.

Increased frequency of comorbidity with age is reflecting difficulties for their diagnosis and treatment. It is known that the presence of comorbid disease in a patient

may be significant changes in clinical manifestations, the nature of the course and results of laboratory biochemical each associated diseases [10, 84, 136].

The basis of chronic obstructive pulmonary disease is a chronic inflammation in the airways, next to which is the formation of systemic inflammation, which can not affect a number of further pathophysiological changes in other systems and organs – extrapulmonary manifestations of it. However, to date, the mechanisms of development and progression of systemic inflammation insufficiently studied [89, 90, 255].

However, we can assume that a violation concentration ratio of pro- and anti-inflammatory mediators in bronchopulmonary tissue and systemic level will reflect the state of formation as focal and systemic inflammation. So now estimate biological and serological markers of the dynamics of a new reference point and criterion for determining the effectiveness of treatment and course of disease [81, 141].

Among the biomarkers that reflect changes in inflammation, are important acute phase proteins that appear in plasma after 4-6 hours after the lesion tissue by various factors, which include C-reactive peptide (CRP) [2, 53, 240]. Macrophages play a regulatory role in inflammation in COPD by release of mediators such as tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1(IL-1), which promote neutrophilic inflammation [10, 19, 87, 139]. Higher concentrations of inflammatory mediators and cytokines activity and reflects the severity of the pathological process.

According to modern concepts, dyslipidemia (DL) – a chronic systemic inflammatory reaction of the body, accompanied by the formation of single or multiple lesions lipid deposits in target organs that determine the development of multiple organ pathology [67, 77, 193]. Believes that lipid metabolism is one of the initiating factors in triggering inflammation in target organs [57, 82, 123].

As in inflammation and lipid metabolism in violation of phagocytes death by necrosis leads to activation of synthesis and secretion of interleukins. In response to secretion by cells of loose connective tissue IL-1 hepatocytes increase the synthesis and secretion of proteins in the blood acute phase. In both states in the intima of artery smooth muscle cells proliferate, forming lipid spots and increases the content of

cholesterol esters as in cells and intercellular matrix. That is, the syndrome of inflammation and dyslipidemia has the same functionality reactions [24, 174, 206].

The structure of the prevalence of diseases of the musculoskeletal system in Ukraine accounted for the largest share arthritis (32,0%) and osteoarthritis (OA) (among working age – 17,5%) [13, 70, 107].

In patients older than 45 years comorbidity COPD and osteoarthritis occurs quite often [115, 118, 120]. The literature suggests that people with COPD have higher concentrations of markers of inflammation, which can lead to the progression of OA in the future - to restrict joint function. Recent studies show that inflammation plays an important role in the pathophysiology of OA. Confirmation of the presence of systemic inflammation in OA is to increase the concentration of C-reactive peptide and other inflammatory markers [129, 132, 160, 166, 259]. When OA chondrocyte update disturbed and as a result, destructive processes in the matrix outweigh renewable. These abnormalities are caused by inflammatory mechanisms.

The actual issue is a combination of disorders of lipid metabolism and rheumatic diseases, including OA [23, 31, 48, 285]. Comorbidity these diseases can lead to OA progression and development of cardiovascular disease [42, 86, 105].

The rapid proliferation and progression of COPD comorbidity, osteoarthritis and dyslipidemia in a human study gives rise to pathogenetic links of this constellation, and on this basis to develop optimal schemes complex pathogenetic treatment.

The aim delivered optimize the effectiveness of adjuvant therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with osteoarthritis and dyslipidemia by optimizing the use of statins and fenspiride hydrochloride to improve the quality of life, improve the immediate and long-term effects of treatment.

The object of the study was 90 patients with comorbid diseases. Conducted analysis of archived case histories of patients with COPD. Investigated the clinical symptoms, quality of life, laboratory and instrumental data. The control group consisted of 20 healthy persons in the same age category. Parallel to the examined group of patients (n=20) with COPD and OA, without concomitant dyslipidemia.

Found that in 64,89% of patients with COPD occurs concomitant dyslipidemia and 12,77% diseases of the osteoarthritis, which certainly have a negative mutual influence on the course of disease.

Our results showed that the combination drug rosuvastatin and fenspiride hydrochloride for 6 months significantly improves clinical (reduction in the severity of dyspnea on a scale mMRC, cough, nocturnal symptoms, joint stiffness duration, test a 6-minute walk) and laboratory and instrumental parameters: level CRP – $(4,1 \pm 0,9)$ mg/l, IL-1 β – $(1,31 \pm 0,67)$ pg/ml, TNF- α – $(1,17 \pm 0,68)$ pg/ml, fibrinogen – $(3,17 \pm 0,46)$ g/l; indicators lipidohram; increase of all indicators the function of external respiration (FER), an increase in the volume of forced exhalation for the first second on average up to 9,4% in patients with combined pathology, which optimizes the plan for the introduction of patients with comorbid pathology, improves the outlook of the course of diseases and improves the quality of life of patients (the total score on the questionnaire SGRQ was $(40,3 \pm 1,9)$ points against $(45,8 \pm 2,4)$ points at the initial stage, polls SF-36, EuroQol-5D).

Combination therapy with rosuvastatin and fenspiride hydrochloride led to a statistically significant reduction in Waist and Waist / Hip index compared with rosuvastatin alone, a decrease in cholesterol $(4,45 \pm 0,64)$ mmol/l versus rosuvastatin $(5,4 \pm 0,85)$ mmol/l, triglycerides $(1,59 \pm 0,29)$ mmol/l versus $(2,29 \pm 0,32)$ mmol/l, low density lipoprotein cholesterol $(2,44 \pm 0,80)$ mmol/l versus $(2,85 \pm 0,82)$ mmol/l and atherogenicity factor $(3,35 \pm 0,28)$ versus $(4,17 \pm 0,33)$. Similar results suggest a positive effect of the combination of drugs on the processes of atherogenesis and the reduction of the risk of cardiovascular disease.

Reliably the influence of systemic inflammation on the progress of each separate nosology and interaction with comorbidity burden: level CRP – $(13,1 \pm 1,70)$ mg/l, without concomitant dyslipidemia – $(10,15 \pm 1,0)$ mg / l; TNF- α – $(14,65 \pm 3,11)$ pg/ml, without concomitant dyslipidemia – $(7,08 \pm 0,45)$ mg / l; fibrinogen – $(5,17 \pm 0,12)$ g / l, without concomitant dyslipidemia – $(3,98 \pm 0,11)$ g / l, ($p < 0,05$).

A strong direct correlation between the TNF- α and IL-1 β ($r = 0,74$, $p < 0,05$) and the positive correlation between the TNF- α and the level of fibrinogen concentration

($r=0,37$, $p<0,05$). The level of fibrinogen is in a positive correlation with the experience of smoking ($r=0,38$, $p<0,05$).

The level of fibrinogen is in the direct average strength of the correlation with the experience of smoking ($r = 0,38$, $p<0,05$). The average correlation between the level of CRP and the patient's age ($r = 0,48$, $p<0,05$) and between the level of CRP and fibrinogen level ($r = 0,44$, $p<0,05$) was noted in the patients. The correlation dependence of the average strength between the level of IL-1 β and the body mass index (BMI) ($r = 0,49$, $p<0,05$) was determined, while the statistical analysis noted that patients older than 55 years had a level of IL-1 β higher than patients under 55 years of age. The concentration of FNP- α has a mean correlation correlation with age of patients ($r = 0,43$, $p<0,05$). Statistical processing, which revealed a strong strong correlation between the age of patients and the degree of obstructive syndrome (FEV1), the longer the age, the more pronounced obstructive syndrome ($r = -0,73$, $p<0,05$). In addition, the correlation between smoking experience, FEV1 and BMI is clearly correlated with the negative average strength: the longer the length of smoking, the less body mass ($r = -0,55$, $p <0,05$) and the less FEV1 ($r = -0,51$, $p<0,05$), also a positive correlation between the average strength of smoking experience and the level of CPR ($r = 0,33$, $p<0,05$).

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, osteoarthritis, dyslipidemia, rosuvastatin, fenspiride hydrochloride.

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації.

1. Савченко ЛВ, Хайменова ГС. Модернізація лікування інфекційного загострення хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні з ішемічною хворобою серця у осіб похилого віку. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Укр. мед. стомат. акад. 2014;14(вип. 4 (48):92-6.

2. Ждан ВМ, Потяженко ММ, Соколюк НЛ, Хайменова ГС. Використання статинів при коморбідній патології у практиці сімейного лікаря. Сімейна медицина. 2015;3(59):145-147.

3. Ждан ВН, Китура ЕМ, Бабанина МЮ, Хайменова ГС, Волченко ГВ, Ткаченко МВ. Альтернативное направление терапии у больных ХОЗЛ при сочетании с остеоартритом. *Wiadomosci Lekarskie*. 2015;LXVIII. nr 3(cz. II):354-7. Polska.

4. Хайменова ГС, Бабанина МЮ, Волченко ГВ, Ткаченко МВ, Иваницкий ИВ, Ждан ВН. Современный взгляд на фармакотерапию остеоартрита в сочетании с сердечно-сосудистой патологией. *Wiadomosci Lekarskie*. 2016;LXIX, nr 2 (cz.II):180-2. Polska.

5. Хайменова ГС, Шилкина ЛН, Бабанина МЮ, Волченко ГВ, Ткаченко МВ, Ждан ВН. Оценка эффективности терапии пациентов с сочетанным течением ХОЗЛ и остеоартритом. *Wiadomosci Lekarskie*. 2016;LXIX. nr 2 (cz.II):214-8. Polska.

6. Хайменова ГС. Сучасний підхід до профілактики загострень та лікування хворих на ХОЗЛ у поєднанні з остеоартритом. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Укр. мед. стомат. акад. 2016;16(вип. 2 (54):192-5.

7. Zhdan V, Khaymenova G, Shilkina L, Potyazhenko M, Martynyuk D, Kiriyan E. Modernization of therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease. *Clinical Practice (Therapy)*, London, United Kingdom. 2016;13(3):63-6.

8. Zhdan V, Khaymenova G, Shilkina L, Martynyuk D, Babanina M, Mamontova T. Determine the effectiveness of lipid-lowering therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease combined with coronary heart disease. *Wiadomosci Lekarskie*. 2017;LXX. nr 2 (cz.II):303-5. Polska.

9. Zhdan V, Potyazhenko M, Khaymenova G, Lyulka N, Dubrovinskaya T, Ivanitsky I. Intensifying approach to the therapy of patients with constellation of the diseases: chronic obstructive pulmonary disease and osteoarthritis. *Wiadomosci Lekarskie*. 2017;LXX. nr 3 (cz.II):578-80. Polska.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації.

1. Хайменова ГС. Ефективність використання статинів при коморбідній патології. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю

Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реалій клінічної практики XXI століття; 2015 Квіт 23-24; Харків. Харків; 2015. с. 292.

2. Хайменова ГС. Визначення ефективності терапії поєднаної патології: ХОЗЛ та ОА. Матеріали XIII міжнародної наукова конференції студентів та молодих вчених: Актуальні питання сучасної медицини; 2016 Квіт 14-15; Харків. Харків; 2016. с. 29.

3. Хайменова ГС. Застосування статинів у хворих з констеляцією ХОЗЛ і ІХС. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених Медична наука в практику охорони здоров'я; 2016 Груд 9; Полтава. Полтава; 2016. с. 58-9.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації.

1. Хайменова ГС, Ждан ВМ, Бабаніна МЮ, Ткаченко МВ, Волченко ГВ, Іваницький ІВ. Спосіб лікування хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні з остеоартритом. Пат. 112751 Україна, МПК (2016.01) А61К 31/00, А61Р 11/00, А61Р 19/00. № u2016 07269, заяв. 04.07.2016; опубл.26.12.2016, Бюл. № 24.

2. Ждан ВМ, Люлька НО, Хайменова ГС, Потяженко ММ, Соколюк НЛ, Дубровінська ТВ. Спосіб оцінки ефективності лікування статинами хворих на хронічне захворювання легень у поєднанні з ішемічною хворобою серця. Пат. 114637 Україна, МПК (2017.01) А61В 5/02, G01N 33/49, А61К 31/00. № u201610328, заяв. 10.10.2016; опубл. 10.03.2017, Бюл. № 5.

3. Ждан ВМ, Хайменова ГС, Люлька НО, Скрипник ІМ, Мамонтова ТВ, Дубровінська Т.В. Спосіб лікування остеоартиту у поєднанні з артеріальною гіпертензією. Пат. 114638 Україна, МПК (2016.01) А61К 31/00. А61Р 19/02. А61Р 9/12. № u201610329, заяв. 10.10.2016; опубл. 10.03.2016, Бюл. № 5.

4. Хайменова ГС. Сучасний підхід до терапії хворих з поєднаною патологією: ХОЗЛ і ІХС. Здоров'я суспільства. 2016;5(3-4):126-7.

5. Потяженко ММ, Люлька НО, Дубровінська ТВ, Хайменова ГС, Тесленко Ю.В. Сучасні методи лікування ішемічної хвороби серця. Полтава: ТОВ «Фірма «Техсервіс»; 2016. 103 с.

ЗМІСТ

| | |
|--|----|
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ | 15 |
| ВСТУП | 17 |
| РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ КОМОРБІДНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ У ПОЄДНАННІ З ОСТЕОАРТРИТОМ І ДИСЛІПІДЕМІЄЮ | 26 |
| 1.1. Клініко-патогенетичні основи коморбідності при ХОЗЛ | 26 |
| 1.2. Роль системного запалення у розвитку ХОЗЛ, протизапальна терапія | 32 |
| 1.3. Системне запалення як патогенетична ланка розвитку остеоартриту | 41 |
| 1.4. Механізми розвитку атерогенної дисліпідемії, плейотропні ефекти статинів | 45 |
| РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ | 51 |
| 2.1. Загальна характеристика дослідження | 51 |
| 2.2.1. Клінічні методи обстеження | 55 |
| 2.2.2. Лабораторні методи дослідження | 59 |
| 2.2.3. Інструментальні методи обстеження | 61 |
| 2.3. Методи статистичної обробки отриманих даних | 61 |
| РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ МЕТОДІВ ОБСТЕЖЕННЯ У ХВОРИХ НА КОМОРБІДНУ ПАТОЛОГІЮ (ХОЗЛ, ОА і ДЛ). ВПЛИВ ТРИВАЛОЇ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ З ВКЛЮЧЕННЯМ РОЗУВАСТАТИНУ ТА ФЕНСПРИДУ ГІДРОХЛОРИДУ НА ПЕРЕБІГ ХОЗЛ У ПОЄДНАННІ З ОСТЕОАРТРИТОМ І ДИСЛІПІДЕМІЄЮ | 63 |

| | |
|---|-----|
| 3.1. Частота і характер супутньої патології у хворих на ХОЗЛ | 63 |
| 3.2. Результати динаміки клінічних і інструментальних показників ХОЗЛ | 64 |
| 3.3. Результати динаміки клінічних і інструментальних показників ОА | 91 |
| 3.4. Результати динаміки клінічних і лабораторних показників ДЛ | 102 |
| 3.5. Результати лабораторного обстеження хворих на ХОЗЛ у поєднанні з остеоартритом і дисліпідемією | 109 |
| РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ | 117 |
| ВИСНОВКИ | 138 |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ | 140 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ | 141 |
| ДОДАТКИ | 167 |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АГ – артеріальна гіпертензія;
АТ – артеріальний тиск;
БА – бронхіальна астма;
ВАШ – візуально аналогова шкала;
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я;
ГАГ – глікозаміноглікани;
ГМГ-КоА-редуктаза – гідроксиметилглутаріл- коензим-А-редуктаза;
ДЛ – дисліпідемія;
ЕКГ – електрокардіографія;
ЖЄЛ – життєва ємність легень;
ЗХ – загальний холестерин;
ІЛ – інтерлейкіни;
ІМТ – індекс маси тіла;
ІФ – інтерферон;
ІФА – імуноферментний аналіз крові;
ІХС – ішемічна хвороба серця;
КФК – креатинін фосфокіназа;
КА – коефіцієнт атерогенності;
ЛП – ліпопротеїди;
ХС ЛПВЩ – холестерину ліпопротеїди високої щільності;
ХС ЛПДНЩ – холестерину ліпопротеїди дуже низької щільності;
ХС ЛПНЩ – холестерину ліпопротеїди низької щільності;
МОШ – максимальна об'ємна швидкість повітря на рівні видиху 25-75 %
ФЖЄЛ;
НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати;
ОА – остеоартрит;
ОС – окружність стегон;
ОТ – окружність талії;
ОТ/ОС – співвідношення окружності талії до окружності стегон;

- ОФВ1 – об'єм форсованого видиху за першу секунду;
- ПГ – протеоглікани;
- ПШВ – пікова швидкість видиху;
- СРП – С-реактивний пептид;
- ТГ – тригліцериди;
- УЗД – ультразвукове дослідження;
- ФЖЄЛ – форсована життєва ємність легень;
- ФЗД – функція зовнішнього дихання;
- ФНП-α – фактор некрозу пухлини альфа;
- ФНС – функціональна недостатність суглоба;
- ХОБ – хронічний обструктивний бронхіт;
- ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень;
- ХСН – хронічна серцева недостатність;
- ШКТ – шлунково-кишковий тракт;
- ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів;
- 6MWD – 6-ти хвилинний тест;
- CAT – COPD Assessment Test – тест для оцінки тяжкості хронічного обструктивного захворювання легень;
- EuroQol-5D – європейський опитувальник оцінки якості життя;
- GOLD – (Global initiative for chronic obstructive lung disease) – Глобальна стратегія діагностики, лікування і профілактики хронічного обструктивного захворювання легень;
- mMRC (Medical Research Council Dyspnea Scale) – модифікована шкала задишки;
- SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) – шкала для оцінки ризику смертельного серцево-судинного захворювання протягом 10 років;
- SF-36 – (Short Form Medical Outcomes Study) – неспецифічний опитувальник, що призначений для дослідження рівня якості життя, пов'язаного зі здоров'ям;
- SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) – респіраторний опитувальник госпіталю Святого Георгія.

ВСТУП

Актуальність теми. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – хвороба XXI століття. На ХОЗЛ страждає 210 мільйонів осіб у всьому світі, і щороку від цієї хвороби помирає 3 млн людей. На відміну від багатьох інших захворювань смертність від ХОЗЛ не тільки не зменшується, але, навпаки, зростає [10, 84, 136, 171]. За невтішного прогнозу ВООЗ, ХОЗЛ до 2020 р. займатиме 5 місце по захворюваності й 4 місце в структурі смертності серед хвороб. Основними причинами такого песимістичного прогнозу є: хронічний перебіг захворювання з прогресуючою бронхообструкцією, пізня маніфестація симптомів, відсутність ефективних методів лікування, здатних зупинити хворобу, і наявність, як правило, множинну поєднану патологію, яка патогенетично може бути пов'язана з легеневим захворюванням [55, 83, 121, 266].

Характерною особливістю ХОЗЛ є і те, що це захворювання маніфестує основними клінічними проявами переважно у пацієнтів у віці понад 45 років. Окрім цього, у даній віковій категорії людей, як правило, з'являється симптоматика захворювань інших систем, особливо серцево-судинної, травної, сечостатевої та опорно-рухової, яка суттєво ускладнює діагностику і серйозно впливає на прогноз [1, 5, 272]. В даний час проблема коморбідності набуває виняткової актуальності. Великі епідеміологічні дослідження продемонстрували, що провідною причиною летальності хворих на ХОЗЛ є не тільки дихальна недостатність, як традиційно було прийнято вважати, а й приєднання супутньої патології. Згідно з даними популяційних досліджень, у хворих на ХОЗЛ ризик серцево-судинної смертності підвищений у 2-3 рази і становить приблизно 50% від загальної кількості смертельних випадків [30, 61].

Збільшення частоти поєднаної патології з віком становить певні труднощі як для їхньої діагностики, так і для лікування. Відомо, що при наявності коморбідної патології у пацієнта можливі суттєві зміни клінічних проявів, характеру перебігу та лабораторно-біохімічних результатів кожного з асоційованих захворювань [10, 84, 136].

В основі розвитку ХОЗЛ лежить хронічне запалення в дихальних шляхах, поряд із яким відбувається формування системного запального процесу, який не може не впливати на цілу низку подальших патофізіологічних змін в інших системах і органах – позалегеневі його прояви. Однак на сьогоднішній день механізми розвитку та прогресування системного запалення вивчені недостатньо [85, 90, 255].

Разом із тим, можна припустити, що порушення співвідношення концентрації про- та протизапальних медіаторів у бронхолегеневій тканині і на системному рівні буде відображати стан формування як осередкового, так і системного запального процесу. Тому в даний час оцінка біологічних та серологічних маркерів у динаміці є новим орієнтиром і критерієм визначення ефективності лікування та перебігу захворювань [81, 141].

Встановлено, що 30-50% всіх загострень ХОЗЛ зумовлені інфекцією нижніх дихальних шляхів, 10% розвиваються за рахунок атмосферних поллютантів, до 10-20% епізодів загострення припадає на супутню патологію, зокрема, серцево-судинні патології (атеросклероз, ішемічна хвороба серця (ІХС), декомпенсація хронічної серцевої недостатності (ХСН) та ін.), для яких характерна загальна патогенетична ланка – це системне запалення. Етіологія 20% всіх загострень ХОЗЛ не з'ясована [25, 56, 131, 149].

Кожне загострення ХОЗЛ у пацієнтів може бути причиною ускладненого перебігу та летальності, а виявлення причини загострення, особливо за наявності складного коморбідного фону, який синергічно впливає на прогноз, представляє значні труднощі. Отже, ідентифікація причин загострення ХОЗЛ є важливою проблемою у веденні таких хворих [5, 144, 150].

Відомо, що розвиток ХОЗЛ супроводжується системними змінами, які включають оксидантний стрес і зміну рівнів запальних медіаторів та гострофазових білків [210, 237]. Серед біомаркерів, які відображають зміни при запаленні, велике значення мають білки гострої фази, що з'являються в плазмі крові через 4-6 годин після ураження тканини різними чинниками, до яких відноситься С-реактивний пептид (СРП) [2, 93, 121, 140, 240]. Також

підвищується концентрація прозапальних медіаторів і цитокінів, високий рівень яких може бути відображенням активності та важкості перебігу патологічного процесу. Імунокомпетентні клітини продукують велику кількість запальних медіаторів, включаючи фактор некрозу пухлини- α (ФНП- α), інтерлейкіни-1, -6 (ІЛ-1, ІЛ-6), лейкотрієн В-4, нейтрофільну еластазу, які і обумовлюють реалізацію клітинних механізмів запалення при ХОЗЛ [10, 19, 28, 88].

ФНП- α , він же кахектин – поліпептидний цитокін, який виконує регуляторні та ефекторні функції в імунній відповіді і запаленні [247, 283]. При нормальній відповіді на будь-який інфекційний агент основною задачею ФНП- α є захист організму від чужорідного антигену шляхом стимуляції ендотелію та макрофагів. ФНП- α виконує важливі функції в період запуску запалення: активує ендотелій, сприяє адгезії лейкоцитів до ендотелію, активує лейкоцити (гранулоцити, моноцити, лімфоцити), продукцію інших прозапальних цитокінів: ІЛ-1,-6, інтерферону- γ , гранулоцит-макрофагального колоніє-стимулюючого фактору, які мають синергійну з ФНП- α дію [1, 20, 60].

Індивідуальний аналіз рівню ФНП- α у сироватці крові хворих на ХОЗЛ, проведений рядом авторів [181, 196, 215], виявив варіабельний характер змін його продукції. Є хворі з досить активною імунологічною відповіддю (кожен четвертий при I та II стадії та кожен другий – при III стадії ХОЗЛ). Проте більша частина обстежених авторами хворих мала низький рівень ФНП- α , що може свідчити про вичерпання можливостей клітин до його синтезу. Отже, рівень ФНП- α у сироватці крові може використовуватися як чутливий показник імунного статусу хворих на ХОЗЛ, а його зниження – як небезпечний фактор прогресування захворювання [222, 250].

При хронічному обструктивному захворюванні легень, крім ремоделювання судин легень і повітряних шляхів, мають місце ознаки системної дисфункції ендотелію. Ендотеліальна дисфункція у віддалених від легеневих судинах, насамперед мікроциркуляторного русла, може проявлятися порушенням їх реактивності [3, 11, 95].

Існують вагомі докази ролі холестерину ліпопротеїдів низької і дуже низької щільності (ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ) у розвитку ендотеліальної дисфункції [118, 131, 139]. Окиснюючись, ХС ЛПНЩ беруть участь в утворенні з моноцитів/макрофагів пінистих клітин, що формують разом із ліпідними включеннями ядро атеросклеротичної бляшки. При цьому вивільняється безліч активних субстанцій (ФНП- α , ІЛ та ін.), що беруть участь у процесах міграції та проліферації гладком'язових клітин судин, посиленні синтезу і розпаду колагену. В умовах ліпідного навантаження ці процеси набувають патологічний характер, сприяють дисфункції ендотелію [145, 146, 162].

За сучасними уявленнями, дисліпідемія (ДЛ) – це хронічна системна запальна реакція організму, яка супроводжується утворенням поодиноких або множинних вогнищ ліпідних відкладень в органах-мішенях, що детермінують розвиток поліорганної патології [63, 67, 77, 193]. Вважають, що саме порушення ліпідного обміну є одним з ініціюючих чинників у запуску запального процесу в органах-мішенях [57, 82, 123].

Як при запаленні, так і при порушенні ліпідного обміну загибель фагоцитів шляхом некрозу призводить до активації синтезу та секреції ІЛ. У відповідь на секрецію клітинами сполучної тканини ІЛ-1 гепатоцити посилюють синтез і секрецію у кров білків гострої фази запалення. При обох станах в інтимі артерії проліферують гладком'язові клітини, формуються ліпідні плями та збільшується вміст ефірів холестерину як у клітинах, так і міжклітинному матриксі. Тобто, синдром запалення та дисліпідемія складаються з одних і тих самих функціональних реакцій [64, 100, 108].

У структурі поширеності хвороб кістково-м'язової системи в Україні найбільша питома вага припадає на артрити (32,0 %) і остеоартрит (ОА) (серед працездатних – 17,5 %) [8, 12, 41, 109].

Показник поширеності ОА за період 2011 – 2015 рр. зріс серед дорослих (з 3088,6 до 3318,8), у тому числі серед працездатних (з 1357,3 осіб до 1446,6 осіб), тобто на 7,4 % та 6,6 % відповідно. Особливо високі показники поширеності ОА в Черкаській (6947,4 осіб) та Житомирській (6661,1 осіб) областях, які у 2 рази вищі

за середні по Україні, при цьому в Полтавській області показник у 2,5 раза менший (1467,2 осіб). Значно вищі за середні показники захворюваності в Івано-Франківській та Дніпропетровській областях у дорослих, у тому числі працездатних [50, 54, 68].

Причини розвитку цього захворювання різноманітні, при цьому виділяють фактори, що мають найбільше значення в його розвитку. Запальний процес при ОА чи розвиток вторинного синовіту визначає вираженість больового синдрому у хворих на ОА та визначає якість їх життя. Експресія широкого спектра прозапальних медіаторів сприяє прогресуванню захворювання. Розвиток катаболічних процесів у хрящі при ОА пов'язаний із підвищенням активності прозапальних цитокінів: ІЛ-1 та -6, ФНП- α [14, 16, 158, 212].

Прозапальні цитокіни стимулюють вивільнення ферментів, що пошкоджують колаген (колагенеза, еластаза) та протеоглікани (металопротеїназа, стромелізін, катепсин), а також синтез простагландинів і активаторів плазминогену [134, 151, 183]. Це грає важливу роль у моделюванні запалення та сприйнятті болю.

ОА віднесений до захворювань із високою коморбідністю, зокрема, встановлено, що у пацієнтів з ОА значно вищий ризик супутніх захворювань, ніж у пацієнтів, які не страждають ним [26, 189, 195]. У пацієнтів старше 45 років коморбідність ХОЗЛ і ОА зустрічається досить часто [115, 118, 120]. Дані літератури свідчать, що особи з ХОЗЛ мають більш високі концентрації маркерів запалення, що може призвести до прогресування ОА і надалі – до обмеження функції суглобів. Крім прямого впливу на суглоб, медіатори запалення можуть вплинути на функції м'язів. Недавні дослідження підтверджують, що запалення відіграє важливу роль у патофізіології ОА [34, 39, 51, 205]. Підтвердженням наявності системного запалення при ОА є підвищення концентрації СРП та інших запальних маркерів [258, 262].

Актуальним питанням є поєднання порушень ліпідного обміну і ревматичних захворювань, у тому числі ОА [23, 52, 78, 106]. Коморбідність цих захворювань може призводити до прогресування ОА і розвитку серцево-судинної патології.

Стрімке розповсюдження та прогресування поєднаної патології ХОЗЛ, ОА і ДЛ у однієї людини дає підставу для вивчення патогенетичних ланок розвитку такого поєднання і на цій основі розробки оптимальної схеми комплексного патогенетичного лікування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дана робота є фрагментом фундаментальної науково-дослідної роботи науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патологій та фармакогенетики вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія»: «Розробка стратегії використання епігенетичних механізмів для профілактики та лікування хвороб, пов'язаних із системним запаленням», № держреєстрації КВКП 0114U000784.

Мета і завдання дослідження. Підвищити ефективність комплексної терапії пацієнтів з ХОЗЛ у поєднанні з остеоартритом і дисліпідемією шляхом оптимізації застосування статинів та фенспіриду гідрохлориду для покращення якості життя, безпосередніх та віддалених наслідків лікування.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні **завдання:**

1. Визначити частоту і характер супутньої патології хворих на ХОЗЛ у мешканців Полтавської області.
2. Визначити ступінь тяжкості ХОЗЛ і остеоартриту та оцінити клінічні прояви та рівень якості життя хворих з коморбідною патологією.
3. Дослідити показники загально-клінічного аналізу крові, біохімічного аналізу крові та ліпідограми у хворих на ХОЗЛ, остеоартрит і дисліпідемію.
4. Оцінити показники вентиляційної функції легень, рентгенологічного дослідження суглобів хворих з коморбідною патологією.
5. Оцінити ефективність застосування статинів (розувастатин) та комбінації розувастатину і фенспіриду гідрохлориду у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з остеоартритом і дисліпідемією.

Об'єкт дослідження. ХОЗЛ у поєднанні з остеоартритом і дисліпідемією.

Предмет дослідження. Динаміка показників системного запалення, ліпідного обміну. Оцінка рівня якості життя, клініко-інструментальних і антропометричних показників.

Методи досліджень. Ступінь тяжкості і ефективність даного дослідження оцінюється за рівнем показників загально-клінічного аналізу крові (швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), вміст лейкоцитів), біохімічного аналізу крові (рівень СРП, фактору некрозу пухлин- α (ФНП- α), інтерлейкіну- 1β (ІЛ- 1β), фібриногену), ліпідограми (загальний холестерин (ЗХ), тригліцериди (ТГ), холестерин ліпопротеїди низької щільності (ХС ЛПНЩ) і високої щільності (ХС ЛПВЩ), коефіцієнт атерогенності (КА)), показників функції зовнішнього дихання (ФЗД) (життєва ємність легень (ЖЄЛ), об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1), ОФВ1/ФЖЄЛ (форсована життєва ємність легень), максимальна об'ємна швидкість повітря на рівні видиху 25-75 % ФЖЄЛ (МОШ₂₅₋₇₅), пікова швидкість видиху (ПШВ), бронходилатаційний тест із сальбутамолом), антропометричних показників, вивчення якості життя (ЯЖ) пацієнтів; статистичний аналіз отриманих даних.

Наукова новизна отриманих результатів.

Уперше визначена частота і характер супутньої патології у хворих на ХОЗЛ у мешканців Полтавської області.

У роботі були вперше вивчені ступінь тяжкості та особливості клінічного перебігу ХОЗЛ у поєднанні із остеоартритом і дисліпідемією, які в період загострення ХОЗЛ поряд із загально-інтоксикаційними, респіраторним синдромом зі зменшенням функціональних можливостей хворих в тесті з 6-ти хвилинною ходою характеризуються наявністю суглобового синдрому з підвищенням індексів Лекена і Річі, збільшенням у хворих індексу болю при ходьбі за даними візуально-аналогової шкали (ВАШ).

На підставі проведеного дослідження клінічних проявів, порушення вентиляційної функції легень, за даними оцінки ФЗД, показників запальних змін у сироватці крові хворих на ХОЗЛ у поєднанні із ОА і ДЛ, було поглиблено знання

щодо впливу системного запалення на взаємообтяження при коморбідній патології.

Уперше в сироватці крові хворих із поєднанням ХОЗЛ, остеоартриту і дисліпідемії були вивчені зміст і динаміка показників системного запалення: СРП, фібриноген, ФНП- α , ІЛ-1 β та ШОЕ, лейкоцитів, відзначено, що у хворих із коморбідною патологією спостерігається значне підвищення концентрації всіх маркерів системного запалення.

Клінічно та патогенетично була обґрунтована і доведена можливість і доцільність застосування препаратів розувастатину і фенспіриду гідрохлориду у терапії хворих на ХОЗЛ, остеоартрит і дисліпідемію.

Практичне значення отриманих результатів. Вивчено діагностичну роль показників системного запалення у хворих із коморбідною патологією, концентрація яких в сироватці крові дозволяє виявити захворювання на ранньому етапі розвитку та попередити прогресування патологій.

Отримані дані дозволяють оптимізувати лікування хворих на ХОЗЛ, остеоартрит і дисліпідемію, що дає можливість стабілізувати перебіг і досягти тривалої ремісії, уникнути подальшого прогресування захворювань, зменшити порушення функціональних можливостей, втрату соціальних і професійних навичок, поліпшити якість і тривалість життя даної категорії хворих.

Впровадження результатів дослідження. Дисертант за матеріалами дослідження впровадив результати наукових розробок у практичну діяльність ряду медичних закладів України: пульмонологічне відділення обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського (м. Полтава) (затверджено 29.10.2016 р.); поліклінічне відділення обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського (м. Полтава) (затверджено 28.10.2015 р.; 29.09.2016 р.; 29.10.2016 р.; 04.04.2017 р.); терапевтичне відділення КЗ «3-я міська клінічна лікарня» Полтавської міської ради (затверджено 01.09.2015 р.; 28.09.2016 р.; 22.03.2017р.); кардіологічне відділення обласного клінічного кардіологічного диспансеру (м. Полтава) (затверджено 28.10.2015 р.; 21.11.2016 р.); амбулаторія №1 КЗ «Центр ПМСД № 2» (м. Полтава) (затверджено 28.10.2015 р.; 31.10.2016 р.; 15.02.2017 р.);

терапевтичне відділення Полтавської центральної районної клінічної лікарні (м. Полтава) (затверджено 28.09.2016 р.; 28.03.2017 р.); медичний центр «Медіон» (м. Полтава) (затверджено 22.03.2017 р.).

Упроваджено в навчальний процес кафедри сімейної медицини і терапії ВДНЗУ „Українська медична стоматологічна академія” (затверджено 24.06.2015 р.).

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно проведений патентно-інформаційний пошук, аналіз джерел літератури за даною темою, здійснено відбір, клінічні та частково біохімічні дослідження, вивчено ефективність комплексної терапії пацієнтів із ХОЗЛ у поєднанні з ОА і ДЛ.

Автором виконано статистичну обробку та науковий аналіз отриманих результатів, сформульовано основні положення, висновки та практичні рекомендації, проведено впровадження результатів досліджень у клінічну і навчальну роботу, здійснено висвітлення здобутків на наукових форумах та в періодичних виданнях.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи оприлюднені на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реалій клінічної практики XXI століття» (Харків, 2015); XIII міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених: «Актуальні питання сучасної медицини» (Харків, 2016); науково-практичній конференції молодих вчених «Медична наука в практику охорони здоров'я» (Полтава, 2016 року).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 13 наукових праць, із них 6 статей входять до наукометричної бази SciVerseScopus (зарубіжне фахове видання) 3 статті у науково-фахових виданнях України, 4 тез, з них 3 тез доповідей, у матеріалах конгресів і науково-практичних конференцій; отримано 3 патенти України на корисну модель; 1 науково-методичний посібник, затверджений МОЗ.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ КОМОРБІДНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ У ПОЄДНАННІ З ОСТЕОАРТРИТОМ І ДИСЛІПІДЕМІЄЮ

1. 1. Клініко-патогенетичні основи коморбідності при ХОЗЛ

Хронічна обструктивна хвороба легень (ХОЗЛ) є однією з провідних причин захворюваності та смертності в усьому світі з тенденцією до збільшення в найближчі десятиліття [10, 84, 136, 171].

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) щорічно від ХОЗЛ гинуть близько 3 млн людей, і до 2030 р. воно може зайняти 4-е місце серед провідних причин смерті людини [68, 84, 101]. У більшості відсотків випадків діагностика ХОЗЛ запізнена і звідси такий песимістичний прогноз.

Так, наприклад, великомасштабні британські дослідження встановили, що у 70% обстежених з порушенням вентиляції за обструктивним типом діагноз захворювання не встановлено [103]. Аналогічні дослідження епідеміологічного характеру, проведеного в Іспанії, показали, що частка таких пацієнтів склала 78%, а лікування з приводу ХОЗЛ отримували лише 49% з них [225, 243].

Латиноамериканське торакальне товариство (ALAT) в 2005 році опублікувало результати проекту PLATINO (Latin – American Project for the Investigation of Pulmonary Obstruction). Дослідження було проведено в державах Латинської Америки (Platino), де обстежено понад 5000 чол. Показник оцінки поширеності ХОЗЛ (як мінімум, 1 стадії) знаходився в діапазоні від 7,8% (Мехіс, Мексика) до 19,7% (Монтевідео, Уругвай) [253, 257].

Результати нещодавно проведених досліджень Центром по контролю за захворюваністю (CDC) в 50-ти штатах США за програмою BRFSS показали, що 6,3% респондентів мають поведінкові фактори ризику і симптоми ХОЗЛ, виявлені лікарем [287].

Серед жінок смертність від ХОЗЛ з року в рік зростає. Коефіцієнт смертності від ХОЗЛ серед жінок в Канаді виріс у 2000-му році і, за прогнозами, скоро перевищить коефіцієнт смертності серед чоловіків [245, 256].

Прямі витрати (вартість діагностики та лікування ХОЗЛ) і непрямі (виражені в грошовому еквіваленті – наслідок інвалідизації, передчасної смертності і т. д.) у пацієнтів ХОЗЛ в розвинених країнах для системи охорони здоров'я найбільші [127, 255].

Визначення та фактори ризику ХОЗЛ.

Термін ХОЗЛ за визначенням GOLD [17, 81] «захворювання, що можна попередити і лікувати, що характеризується персистуючою обструкцією дихальних шляхів, яка прогресує та асоціюється з посиленою запальною реакцією дихальних шляхів». Аналогічні ознаки характерні для хронічного обструктивного бронхіту, ускладненого емфіземою легень [231, 271].

Оскільки ХОЗЛ часто розвивається у людей, що довго курять в середньому віці, у пацієнтів зазвичай є ряд супутніх захворювань, пов'язаних з курінням або віком [12, 272, 273]. ХОЗЛ саме по собі також надає значні позалегенові (системні) впливи на організм, включно із втратою маси тіла, порушення харчування і дисфункцією скелетних м'язів. Остання характеризується як саркопенія (втрата м'язових клітин), так і порушення функції м'язової тканини [6, 33]. Це порушення, ймовірно, викликається декількома факторами (відсутність рухової активності, неповноцінний раціон, запалення, гіпоксія) і призводить до непереносимості фізичного навантаження і поганого стану здоров'я у пацієнтів з ХОЗЛ [30, 62]. Супутні захворювання, які часто виникають у пацієнтів з ХОЗЛ: серцево-судинні захворювання, дисфункція скелетних м'язів, метаболічний синдром, остеопороз, депресія і рак легень [33, 81]. Викликано це загальними факторами ризику (наприклад, курінням), генетичною схильністю або порушенням кліренсу канцерогенів, не зрозуміло. Супутні захворювання можуть бути у пацієнтів з легким, середнім і тяжкості перебігом захворювання [26, 188, 220], надаючи незалежний вплив на смертність і частоту госпіталізацій [1, 61] та вимагають спеціального лікування.

Коморбідність (лат. *co* – разом, *morbus* – хвороба) – це наявність додаткової клінічної картини, яка вже існує або може з'явитися самостійно, крім поточного захворювання, і завжди відрізняється від нього, але може мати спільний патогенетичний механізм розвитку [25, 26].

Багато століть тому покоління лікарів пропагували доцільність комплексного підходу у виявленні хвороби та зцілення хворого, проте сучасна медицина, що відрізняється великою кількістю діагностичних методик і різноманітністю лікувальних процедур, зажадала конкретизації. У зв'язку з цим назріло питання: як всебічно оцінити хворого, що страждає одночасно кількома захворюваннями, з чого почати його обстеження і на що в першу чергу надалі спрямувати лікування? Багато років це питання залишалося відкритим, поки в 1970 році А. R. Feinstein [217], видатний американський лікар, дослідник і епідеміолог, що здійснив значний вплив на техніку проведення клінічних досліджень, особливо в галузі клінічної епідеміології, запропонував поняття «коморбідність». Явище коморбідності професор А. R. Feinstein продемонстрував на прикладі соматичних хворих на гостру ревматичну лихоманку, виявивши найгірший прогноз у пацієнтів, що страждають одночасно кількома захворюваннями. Незабаром після відкриття коморбідність була виділена в якості окремого науково-дослідницького напрямку в різних галузях медицини [218, 227].

Деякі автори протиставляють одне одному поняття коморбідності і мультиморбідності, визначаючи перше, як множинну наявність захворювань, пов'язаних доведеним єдиним патогенетичним механізмом, а друге як наявність множинних захворювань, не пов'язаних між собою доведеними на даний момент патогенетичними механізмами. Інші стверджують, що мультиморбідність – це поєднання безлічі хронічних або гострих хвороб і медичних станів в одній людині і не роблять наголосу на єдність або різницю їх патогенезу [9, 25, 254]. Однак принципове уточнення терміну дали Н. С. Kraemer і М. van den Akker [232], визначивши коморбідність як поєднання у одного хворого двох і / або більше хронічних захворювань, що патогенетично взаємопов'язані між собою чи збігаються у часі в одного пацієнта незалежно від активності кожного з них.

Проблемою впливу коморбідності на клінічний перебіг основного соматичного захворювання, ефективність медикаментозної терапії, найближчий і віддалений прогноз у хворих займалися талановиті клініцисти і вчені різних медичних спеціальностей у багатьох країнах світу [267, 274].

Коморбідність широко представлена серед хворих, госпіталізованих в багатопрофільні стаціонари. На етапі первинної медичної допомоги пацієнти з наявністю одночасно декількох захворювань є більше правилом, ніж винятком. Профілактика і лікування хронічних захворювань позначені Всесвітньою організацією охорони здоров'я як пріоритетний проект XXI століття, спрямований на поліпшення якості життя населення світу. Цим зумовлена розповсюджена тенденція до проведення великомасштабних епідеміологічних досліджень в різних галузях медицини, виконуваних із застосуванням серйозних статистичних розрахунків [35, 69]. Відсутність єдиного комплексного наукового підходу до оцінки коморбідності тягне за собою прогалини в клінічній практиці. Не може залишитися непоміченим відсутність коморбідності в систематиці захворювань, представлених у Міжнародній класифікації хвороб X перегляду [30, 81].

Причини коморбідності: анатомічна близькість уражених органів; єдиний патогенетичний механізм декількох хвороб; тимчасовий причинно-наслідковий зв'язок між хворобами; одне захворювання як ускладнення іншого.

Факторами, що впливають на розвиток коморбідності, можуть бути хронічна інфекція, запалення, інволютивні і системні метаболічні зміни, ятрогенія, соціальний статус, екологія і генетична схильність [4, 17, 98, 168].

Істотний внесок у розвитку коморбідності належить хронічному запаленню і впливу різних медіаторів, що дозволяє вважати системне запалення одним з причинних шляхів, сполучною ланкою ХОЗЛ і серцевої-судинної та іншої супутньої патології. Регуляція і прояв всіх симптомів захворювань є наслідком впливу численних (близько 50) медіаторів запалення. Основними з них є: метаболіти арахідонової кислоти (простагландини і лейкотрієни) і цитокіни, серед яких фактор некрозу пухлини- α (ФНП- α) – один з найбільш потужних прозапальних цитокінів [4, 170, 282].

Арахідонова кислота синтезується із фосфоліпідів мембран активованих клітин під впливом ферменту фосфоліпази А₂. Продукти перетворення арахідонової кислоти викликають звуження бронхів, підвищують судинну проникність і секрецію слизу, стимулюють вивільнення цитокінів і нейтрофілів, що відіграють суттєву роль в запаленні. Нейтрофіли виділяють надлишкову кількість протеолітичних ферментів і оксидантів, які ушкоджують паренхіму легень та інактивують інгібітори протеїназ, що призводить до руйнування протеолітичними ферментами еластичної тканини легень. У свою чергу, білки, що утворюються при руйнуванні еластину, колагену та інших компонентів інтерстицію легень, залучають нові нейтрофіли (виникає нове коло пошкодження), які підтримують хронізацію процесу і призводять до формування не зворотнього компонента бронхіальної обструкції [182, 219].

Серед білків гострої фази С-реактивний пептид як обов'язковий компонент запалення також збільшує продукцію цитокінів, активує комплемент, захоплення холестерину ліпопротеїдів низької щільності макрофагами, сприяє адгезії лейкоцитів до васкулярного ендотелію і підсилює експресію молекул адгезії і хемотаксинів, стимулює синтез інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та ендотеліну-1 [2, 223].

Примітно, що бронхіальна обструкція і гіпоксія вже в перші роки життя можуть визначати долю людини: ступінь розвитку легень у дитячому та пубертатному віці модифікує ризик ІХС. Тому ОФВ₁ при спірографії є біомаркером майбутнього кардіоваскулярного ризику, відображає кумулятивну дію раннього запалення на ріст і розвиток організму, рівень популяційного здоров'я [7, 43, 46, 226]. Зменшення ОФВ₁ на 10% при ХОЗЛ збільшує приріст всіх смертей на 14%, кардіоваскулярних смертей – на 28%, нефатальних коронарних подій – на 20%. Очевидно, що «співдружність» ланок патогенезу визначають коморбідність «легені-серце» в дуже тісному взаємозв'язку [6, 117].

Виникає принципове питання: чи усуває адекватна фармакотерапія ці впливи, чи захищає від них в достатньому обсязі? Виявляється, що, частково усуваючи їх дію через протизапальні і бронхорозширюючі ефекти, вона додає нові, що збільшують кардіотоксичні механізми [4, 119, 144]. Необхідно також

приділяти увагу порушенню метаболічного гомеостазу. Перш за все, це стосується змін ліпідного обміну, оскільки хронічний бронхолегеневий процес формує вторинні дисліпідемії [51, 110, 122].

Отже, цілеспрямоване виявлення коморбідності дозволило б своєчасно рекомендувати фармакологічний захист міокарду для підвищення якісного життя хворих. Однак не всім хворим ІХС із супутньою патологією бронхолегеневої системи можливе призначення препаратів цієї групи в зв'язку з наявністю у них побічних ефектів. Крім того, немає чітких рекомендацій, що стосуються сучасних підходів до лікування хворих з коморбідною патологією, в тому числі ІХС, що поєднується з ХОЗЛ [17, 81, 126].

Н. Ю. Григор'єва [35] зі співавт. у своїй статті "Ішемічна хвороба серця і супутня хронічна обструктивна хвороба легень – новий погляд на поєднаний перебіг" вивчила особливості клінічної картини у хворих хронічною стабільною стенокардією напруги із супутнім ХОЗЛ для покращення ранньої діагностики поєднаної патології. Проведене дослідження виявило значні зміни клінічної картини у хворих на ІХС в поєднанні з ХОЗЛ. Автори прийшли до висновку, що серед госпіталізованих в кардіологічне відділення хворих на хронічну ІХС майже у третини (у 27,7%) є супутнє ХОЗЛ. Автори відзначають високу частоту поєднання розглянутих захворювань, формування ІХС на тлі вже наявної ХОЗЛ, а також спільність їх патогенетичних механізмів, обґрунтовують необхідність трактувати ХОЗЛ не тільки як супутню патологію, а й як фактор ризику розвитку ІХС [40, 45].

О.Ф. Тарасенко [145] в своїй роботі вперше провела незалежне дослідження частоти спільного перебігу ІХС та ХОЗЛ в залежності від домінуючого захворювання. Автор довела, що асоційована патологія ІХС та ХОЗЛ обтяжує перебіг, ускладнює клінічну картину і діагностику захворювань, що зумовлено загальними ланками патогенезу асоційованих захворювань. Автор виявила, що найбільш значущими факторами ризику прогресування клінічних проявів поєднання ХОЗЛ та ІХС є куріння та запальні захворювання [146, 176].

У хворих на ХОЗЛ дуже часто зустрічається поєднана патологія, реальна ситуація вимагає уваги до цієї проблеми, у кожного другого-третього пацієнта з ураженням органів дихання діагностується супутнє захворювання. Отже, цілеспрямоване виявлення коморбідності дозволило б своєчасно рекомендувати фармакологічну терапію для покращення якості та продовження життя хворих.

1.2. Роль системного запалення у розвитку ХОЗЛ, протизапальна терапія

У розвитку і прогресуванні ХОЗЛ грають основну роль такі процеси: запалення в легенях (в результаті впливу інгалюючих патогенних часток), дисбалансу в системі протеїназ, а саме – антипротеїназ і оксидантний стрес. Як відомо, патоморфологічні зміни, характерні для ХОЗЛ, виявляються в центральних і периферичних бронхах, паренхімі і судинах легеневої тканини, хоча для формування бронхіальної обструкції найбільш значущі є периферичні відділи. Для тяжкого перебігу ХОЗЛ характерно поєднання захворювання з системним запаленням, порушенням скелетної мускулатури і формуванням кахексії [1, 5, 273].

Залежно від ступеня прогресування захворювання змінюється характер запалення, його інтенсивність, клітинний склад і, можливо, цитокіновий профіль [158, 164].

Важлива динаміка рівня цитокінів плазми крові на тлі проведеної терапії, оскільки, враховуючи прогресуючий характер захворювання, не завжди виявляється надійна оцінка стану пацієнтів на основі рівня якості життя [98, 168, 177]. Важливе значення має вивчення динаміки прозапальних цитокінів на тлі «традиційної» базисної бронхолітичної терапії, оскільки тільки в цьому випадку ми могли б оцінити можливість уповільнення прогресування запалення, що є однією з провідних цілей терапії [43, 81, 179, 280].

Велике значення складають системні прозапальні цитокіни, С-реактивний пептид, фібриноген у розвитку ХОЗЛ [2, 19, 269].

Цитокіни – це гормоноподібні білки, що виробляються різними клітинами (лімфоцитами, моноцитами, гранулоцитами, ендотеліоцитами, фібробластами та

ін.), що володіють широким спектром біологічної активності, здійснюючи міжклітинні взаємодії при гемопоезі, імунній і запальній відповідях, міжсистемних взаємодіях [19, 250]. Цитокіни традиційно діляться на ФНП- α і β , ІЛ-1– ІЛ-15, фактор, що інгібує міграцію інтерферонів, хемотаксичні чинники, ростові фактори (фактор росту фібробластів, трансформуючий фактор росту, епітеліальні і ендотеліальні фактори росту і т.д.) [145, 181].

За основною спрямованістю дії цитокіни діляться на:

- 1) прозапальні (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-12, ФНП- α);
- 2) протизапальні (ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-13);
- 3) регулюючі імунну відповідь [1, 87, 278].

На даному етапі вивчення процесу персистуючого запалення при ХОЗЛ немає остаточного уявлення про регуляцію балансу прозапальних / проти-запальних цитокінів та інших медіаторів запалення. Однак, достеменно відомо, що при ХОЗЛ активовані запальні клітини вивільняють потужні протеїнази, оксиданти і токсичні пептиди [119, 172]. В першу чергу відводять провідну роль у формуванні запалення при ХОЗЛ і розвитку патогенезу захворювання ІЛ-1 β , ФНП- α , оскільки ці медіатори здатні руйнувати структуру тканини легенів і підтримувати нейтрофільне запалення, потенціюючи існування своєрідного «хибного кола» – пошкодження / запалення за рахунок викиду хемокінів з екстрацелюлярного матриксу. Специфічна дія цих цитокінів на даний час досліджується, однак не виключена можливість впливу на розвиток захворювання і ступінь прогресування патології та інших медіаторів запалення, які також можуть мати не менш важливе значення в ланках патогенезу ХОЗЛ [94, 175].

Значення системи прозапальних цитокінів.

ФНП- α є не тільки прозапальним цитокіном, але і одним з маркерів апоптозу, процесу відповідального за формування емфіземи легень. ФНП- α грає значну роль в регуляції запальної відповіді у цитокіновому каскаді. ФНП- α є індуктором інших цитокінів, в тому числі і ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8. У сироватці здорових людей ФНП- α зустрічається в дуже низьких концентраціях (0-5 пг/мл), хоча мононуклеари, виділені з крові донорів, здатні продукувати ФНП- α у великій

кількості як при індукції, так і спонтанно [10, 19, 167]. У дослідженнях показано, що експресія рівня ФНП- α залежить від його індукції у хворих на ХОЗЛ, обумовленої курінням або генетичними абераціями [272, 273, 277].

ФНП- α має безліч прозапальних ефектів, включаючи дегрануляцію нейтрофілів, що супроводжується вивільненням протеолітичних ензимів, таких як лізоцим і стимулятори «респіраторного вибуху». Крім того, ФНП- α надає пряму прозапальну дію на епітеліальні клітини [140].

ФНП- α має здатність викликати метаплазію і гіперплазію клітин слизової бронхів, характерна особливість спостерігається при ХОЗЛ – метаплазія келихоподібних клітин. ФНП- α потенційно стимулює епітеліальні клітини бронхів до продукції цитокінів, таких як ІЛ-1 β , гранулоцитарно-моноцитарний колонієстимулюючий фактор росту [6, 95, 237].

Відомо, що рівень деяких циркулюючих в крові цитокінів запалення і гострофазних білків у пацієнтів ХОЗЛ вище норми. Завданням дослідження О. Malo, J. Sauleda et al. [253] було описати зміни, що відбуваються в системі взаємодії деяких прозапальних цитокінів, циркулюючих в крові, під час загострення захворювання у хворих на ХОЗЛ і оцінити потенційний ефект проведеної кортикостероїдної терапії. Для цього визначали рівень ФНП- α , ІЛ-1 β і ІЛ-8 сироватки крові і СРП у 10 хворих з ХОЗЛ тяжкого перебігу в перші 24 години госпіталізації з приводу раптово наростаючої дихальної недостатності, потім дослідження крові проводили повторно при виписці хворого і через 2 місяці. А також була набрана контрольна група з 8 здорових осіб того ж віку. В результаті пацієнти з діагнозом ХОЗЛ мали значно вищі показники рівня сироваткового ІЛ-1 β у порівнянні з групою контролю, і при цьому значення концентрації рівня ІЛ-8 в сироватці крові здорової групи контролю та у хворих на ХОЗЛ були схожими. Не було статистично значущої зміни ні під час поліпшення, незважаючи на глюкокортикостероїдну терапію, ні через 2 місяці.

Таким чином, отримані результати продемонстрували, що по-перше, є доказ наявності системного запалення при загостренні ХОЗЛ, а по-друге, показники

такого системного запалення достовірно не змінилися навіть під дією в/в глюкокортикостероїдної терапії.

Значення С-реактивного пептиду.

СРП – білок, що з'являється в сироватці крові в гостру фазу інфекційного і неінфекційного запалень, а також при процесах, що супроводжуються розпадом тканини [2, 254]. СРП активує систему комплементу класичним шляхом, ініціює реакцію опсонізації і фагоцитозу, активує нейтрофіли, моноцити і макрофаги. СРП грає важливу роль у розпізнаванні деяких мікробних агентів і некротизованих тканин, а також є імуномодулятором [248].

СРП стимулює імунні реакції, в тому числі фагоцитоз, бере участь у взаємодії Т- і В-лімфоцитів, активує класичну систему комплементу. Концентрація С-реактивного пептиду в крові має високу кореляцію із активністю захворювання і стадією процесу [154, 234].

Рівень СРП швидко і багаторазово збільшується при запаленнях різної природи й локалізації, паразитарних інфекціях, травмах і пухлинах, що супроводжуються запаленням і некрозом тканин. Рівень СРП свідчить про тяжкість стану, а також про прогноз захворювання [169].

За останнє десятиліття були розроблені високочутливі методи визначення СРП ($< 0,5$ мг/л). З такою чутливістю може вловлюватися зміна СРП не тільки в умовах гострого, але також і хронічного, низького ступеня вираженості ендогенного запалення [2].

У своєму дослідженні D. Sin, P. Lacy et al. [240, 269] виявили достовірну пряму кореляцію між ефективністю проведеної інгаляційної і пероральної глюкокортикостерої терапії флютиказоном і преднізолоном і зниженням рівня СРП сироватки у хворих на ХОЗЛ, а також можливий їх вплив на зниження частоти серцево-судинних ускладнень у хворих на ХОЗЛ.

Значення фібриногену.

Фібриноген є розчинний попередник фібрину, який бере участь в утворенні згустку крові. У дослідженні, проведеному W. Q. Gan, S. F. Man et al. [219], виявлено достовірний зв'язок між підвищенням маркерів системного запалення

(фібриногену, С-реактивного пептиду, лейкоцитозу) в плазмі крові, а також підвищенням рівня ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ІЛ-8 в мокротинні з прогресуючим погіршенням функції дихання у хворих на ХОЗЛ стабільного перебігу на відміну від групи контролю, що може мати патогенетичне значення в розвитку запалення, що сприяє прогресуванню ХОЗЛ у цих хворих.

У дослідженні, проведеному М. Dahl, А. Tybjaerg, J. Vestbo [257], де досліджувалася залежність рівня фібриногену у плазмі крові хворих на ХОЗЛ в залежності від ступеня обструкції, рівень якої був отриманий за допомогою ФЗД (ОФВ1), і частоти госпіталізації з приводу загострення захворювання, встановлено, що у курців з високим (7%) і середнім (2%) рівнем вмісту фібриногену більш достовірно страждав показник ОФВ1 в порівнянні з курцями, у яких рівень фібриногену плазми був не підвищений. Також виявлена кореляція високої частоти госпіталізації за рік з приводу загострення ХОЗЛ у людей з високим вмістом рівня фібриногену (93/10000 осіб на рік) і середнім вмістом (60/10000 осіб на рік) порівняно із низьким вмістом фібриногену (52/10000 осіб на рік). Таким чином, підтверджений зв'язок між підйомом рівня фібриногену в плазмі крові, прогресуючим зниженням ОФВ1 і зростанням ризику загострення ХОЗЛ.

У дослідженні Т. Seemungal, R. Harper-Owen, А. Bhowmik [277] оцінюється кореляція між підвищенням рівня прозапальних цитокінів ФНП- α , ІЛ-1 β і маркерів неспецифічного запалення СРП і фібриногену в залежності від типу вірусної інфекції верхніх дихальних шляхів при загостренні ХОЗЛ і термінами купірування загострення, спровокованого вірусною інфекцією. Визначено підвищений рівень маркерів запалення (ІЛ-1 β і фібриноген) у хворих зі стабільним перебігом ХОЗЛ з виявленою латентною вірусною інфекцією в порівнянні з хворими того ж ступеня тяжкості перебігу ХОЗЛ поза загостренням з негативним результатом при латентному перебігу вірусної інфекції.

У дослідженні, проведеному J. Wedzicha, Т. Seemungal, Р. MacCallum [277], також виявлено взаємозв'язок між високою частотою загострень ХОЗЛ і підйомом рівня фібриногену, який супроводжувався в той же час і підйомом рівня ІЛ-1 β .

Автори припускають, що підйом рівня фібриногену опосередковується через прозапальний механізм дії ІЛ-1 β . Однак в даній роботі розглядалися хворі зі стабільним перебігом ХОЗЛ, у яких причиною загострення захворювання була вірусна інфекція дихальних шляхів, і також проводилася оцінка кореляції між загостренням ХОЗЛ і посиленням перебігу у цієї групи хворих супутньої патології – ІХС – на тлі підйому рівня фібриногену в плазмі, спровокованого загостренням ХОЗЛ.

Особливості ліпідного спектру у пацієнтів з ХОЗЛ.

На сьогоднішній день визначено, що персистуюче запалення в бронхолегеневій системі, що виникає в результаті активації імунних механізмів і посилення секреції ендогенних прозапальних факторів, є одним з головних патогенетичних механізмів розвитку ХОЗЛ [17, 81]. Відмінною рисою запалення при ХОЗЛ є системний характер. Провідну роль у розвитку системних проявів відводять прозапальним цитокінам. Атеросклероз, серцево-судинні захворювання, втрата ваги, остеопороз вважаються основними позалегеновими проявами, пов'язаними з наявністю хронічного системного запалення при ХОЗЛ [28, 33, 235].

Враховуючи сучасне розуміння спільності патогенетичних механізмів системного запалення при ХОЗЛ та атерогенезі, вивчення показників ліпідограми є досить цікавим і актуальним, як з теоретичної точки зору, але також і з урахуванням можливості медикаментозної корекції. На сьогоднішній день атеросклероз розглядається як системний запальний процес, на початкових етапах якого в стінці судини визначаються макрофаги, моноцити, Т-лімфоцити і надалі включається система запальних цитокінів [32]. В основі атерогенезу лежить ендотеліальна дисфункція та вільнорадикальне окислення, можливими причинами якого можуть бути куріння, гіпертонія, цукровий діабет, генетичні зміни, мікроорганізми. При дії пошкоджуючого фактора властивості ендотелію змінюються, збільшується його проникність, адгезивна здатність до лейкоцитів і тромбоцитів. У роботі Т. Н. Попової [125] показано, що у пацієнтів з ХОЗЛ спостерігаються більш виражені відхилення в ліпідограмі і вуглеводному обміні в

порівнянні зі здоровими людьми. В роботі Е. Б. Герасимової [31] також виявлені відхилення в ліпідогамі у пацієнтів з ХОЗЛ у вигляді підвищення рівня ЗХ, ХС ЛПНЩ. Встановлений негативний кореляційний взаємозв'язк рівня ХС ЛПНЩ з ОФВ1: чим вищий вміст ХС ЛПНЩ, тим гірші показники функції зовнішнього дихання.

У роботі J. M. Von [204] описані результати кореляційного аналізу рівня цитокінів ФНП- α з рівнем ЗХ, ХС ЛПНЩ і тригліцеридів сироватки крові у пацієнтів з ХОЗЛ. Виявлені позитивні зв'язки автор пов'язує з системним ефектом запалення при ХОЗЛ, а саме – дисліпідемії, що посилюється із зростанням рівня прозапальних цитокінів.

Таким чином, подальше вивчення ліпідогамі, впливу системного запалення на показники ліпідного спектру перспективне з точки зору розуміння патогенезу і підходу до терапії як серцево-судинної патології, так і ХОЗЛ. Слід зазначити, що у низці досліджень було відзначено, що ефекти статинів, а саме протизапальний, імуномодулюючий, антиоксидантний, впливають на стан судинної стінки, а також впливають на перебіг захворювань бронхолегеневої системи [47, 137, 153, 192].

Сучасна фармакотерапія хронічного обструктивного захворювання легень.

Медикаментозна терапія ХОЗЛ застосовується для профілактики і контролю симптомів, скорочення частоти і тяжкості ускладнень, поліпшення загального стану і підвищення толерантності до фізичного навантаження. Жодний з наявних методів для лікування ХОЗЛ не впливає на довгострокове зниження легеневої функції, що є характерною ознакою цього захворювання, однак це не виключає спроби медикаментозного контролю симптомів [17, 90, 204].

Вибір лікарської терапії ХОЗЛ визначається сучасною концепцією патогенезу захворювання і врахуванням стадії прогресування хвороби.

В даний час в пульмонології використовуються селективні бета-₂-агоністи короткої дії – сальбутамол і тербуталін, адреноміметики – формотерол і сальметерол. Перевага інгаляційних форм зумовлена швидкістю розвитку максимального ефекту, місцевим характером дії, відсутністю вираженого впливу на внутрішні органи при використанні в терапевтичних дозах [179].

Бронхолітичні засоби є основою симптоматичного лікування ХОЗЛ і можуть призначатися як за потреби, для зменшення вираженості симптоматики в стабільному стані і при погіршенні, так і регулярно, в превентивних цілях і для полегшення симптомів. Бета-₂-агоністи короткої дії використовуються тільки «за потребою» для полегшення симптомів захворювання [43, 84].

Оскільки в основі формування і прогресування ХОЗЛ лежить місцева запальна реакція бронхів, успіх лікування цих хворих насамперед визначається можливістю гальмування запального процесу в дихальних шляхах [87].

Як протизапальний засіб рекомендують використовувати глюкокортико-стероїди, які, як відомо, інгібують активність фосфоліпази А₂. Це призводить до обмеження вироблення саме джерела простагландинів і лейкотрієнів – арахідонової кислоти, що пояснює високу протизапальну активність глюкокортикоїдів при різних запальних процесах в організмі, в тому числі при ХОЗЛ [121, 131].

У даний час глюкокортикоїди рекомендуються для лікування тяжких хворих на ХОЗЛ, у яких застосування інших засобів лікування є неефективним. Проте, тільки у 20-30% хворих на ХОЗЛ вдається поліпшити бронхіальну прохідність за допомогою цих препаратів. Ще частіше доводиться відмовлятися від систематичного застосування глюкокортикоїдів у зв'язку з їх численними побічними реакціями [238].

Тривалу терапію кортикостероїдами вважають доцільною, якщо пероральне (1-2 тижні) або інгаляційне (6-12 тижнів) їх застосування призводить до збільшення ОФВ₁ на 15% [256].

В останні роки для лікування запальних захворювань верхніх і нижніх дихальних шляхів з успіхом застосовується новий протизапальний препарат фенспіриду гідрохлорид (Ереспал, Les Laboratoires Servier (Франція), ефективно діючий на слизову оболонку дихальних шляхів. Препарат має здатність пригнічувати вивільнення гістаміну з опастичних клітин, зменшувати лейкоцитарну інфільтрацію, знижувати ексудацію і вихід тромбоксанів, а також проникність судин. Так само як і глюкокортикоїди, фенспіриду гідрохлориду

пригнічує активність фосфоліпази A_2 за рахунок блокування транспорту іонів кальцію, необхідних для активації цього ферменту. В результаті переривається формування як простагландинів і тромбоксанів, так і лейкотрієнів, хоча фенспіриду гідрохлориду не є стероїдним гормоном і не викликає характерних для них побічних реакцій [81].

У декількох експериментальних роботах було продемонстровано бронхолітичний ефект фенспіриду гідрохлориду [163]. Препарат блокував ефект різних бронхоконстрікторів: ацетилхоліну, карбахолу, гістаміну, серотоніну, хлориду тетраетіламонію, калію, кальцію, субстанції P, нейрокініну A, лейкотрієну D₄. Найбільш вираженим цей ефект був відносно гістаміну [27, 178].

Експериментально було встановлено, що фенспіриду гідрохлориду блокує анафілактичну відповідь ізольованої тканини легень. У низьких концентраціях фенспіриду гідрохлориду знижує бронхіальну гіперреактивність *in vitro*, а також зменшує судинну проникність в слизовій оболонці бронхів і трахеї, викликаній гістаміном. У результаті спостерігається зменшення набряку слизової, зниження кількості клітин запалення, інфільтруючих підслизовий шар і сполучну тканину [180].

Було встановлено також виражену інгібуючу дію фенспіриду гідрохлориду на синтез і секрецію ФНП- α . Блокуючи продукцію цього запального цитокіну, фенспіриду гідрохлорид обмежує продукцію і інших прозапальних цитокінів, що мають з ФНП- α подібні шляхи регуляції синтезу. Тим самим фенспіриду гідрохлориду не тільки знижує гостроту запалення, але і розриває «хибне коло», що формується при хронізації та самопідтримці запального процесу [27, 220].

Фенспіриду гідрохлорид рекомендується використовувати як при загостренні, так і для курсового тривалого лікування хворих на ХОЗЛ, оскільки він є безпечним лікарським засобом. До числа побічних ефектів фенспіриду гідрохлориду відносяться: сонливість або збудження, синусова тахікардія, нудота, біль у шлунку. При загостренні захворювання препарат призначають в дозі 80 мг 2 рази на добу протягом 2-3 тижнів. При стабільному перебігу ХОЗЛ препарат призначають в тому ж дозуванні протягом 3-6 місяців [152, 163].

У ряді клінічних досліджень виявлено високу ефективність фенспіриду гідрохлориду у лікуванні гострих респіраторних захворювань, хронічного бронхіту різного генезу, хронічних синуситів і отитів у дітей і дорослих [27, 284]. Так, за даними Є. І. Шмельової [88, 89], 6-ти місячне застосування фенспіриду гідрохлориду в терапії ранніх стадій ХОЗЛ стабільного перебігу веде до редукції основних клінічних ознак хвороби і зростання толерантності до фізичного навантаження, що супроводжується збільшенням показника ОФВ1. Двотижневе застосування фенспіриду гідрохлориду у комплексній терапії загострень ранніх стадій ХОЗЛ також істотно підвищувало ефективність терапії. Автори вважають, що застосування фенспіриду гідрохлориду як засобу базисної терапії при ранніх стадіях ХОЗЛ може призупинити прогресування хвороби. Є повідомлення про хорошу переносимість і високу ефективність фенспіриду гідрохлориду при постійному лікуванні протягом одного року [180].

1. 3. Системне запалення як патогенетична ланка розвитку остеоартриту

Згідно з сучасними епідеміологічними даними ОА займає у всьому світі провідне місце серед захворювань суглобів і перше місце серед ревматологічної патології, поступаючись за поширеністю тільки остеопорозу і синдрому болю в спині [13, 66, 72]. Сучасна ревматологія розглядає ОА як «гетерогенну групу захворювань суглобів різної етіології, але з подібними біологічними, морфологічними та клінічними ознаками, що призводить до повної втрати працездатності або пошкодження хряща і субхондральної кістки, синовіальної оболонки, внутрішньосуглобових зв'язок, суглобової капсули та періартикулярних м'язів» [38, 75, 91].

Ревматологічні захворювання – одна з найбільш актуальних проблем в галузі охорони здоров'я та соціального світу через їх велику поширеність, вплив на продуктивність, складність ранньої діагностики і лікування [8, 41]. За даними ВООЗ, з ними пов'язано 30% випадків тимчасової непрацездатності та 10% інвалідності, і більш ніж 4% світового населення страждає від різних захворювань суглобів і хребта [12, 109].

Наявність численних етіологічних факторів, роль яких, на думку різних авторів, оцінюється неоднозначно, дозволяє віднести ОА до мультифакторного захворювання, причому нерідко він є результатом одночасного впливу кількох несприятливих факторів, наприклад, зміна фізико-хімічних властивостей хряща, травматизм, у тому числі професійний, дисплазії, порушення статички, генетична схильність, ендокринні і метаболічні розлади та інші [97, 99, 105]. Морфологічні зміни суглобових тканин при ОА проходять кілька стадій. На початку хрящ стає мутним, сухим, шорстким. Потім відбувається його розволокнення, розтріскування і утворюється виразка з оголенням підлеглої кістки та відділенням фрагментів, які утворюють сторонні тіла в суглобовій порожнині. Хрящ втрачає свої властивості амортизатора, пом'якшувального впливу на підлеглу кістку. В результаті формується ділянка субхондрального остеосклерозу [22, 111].

Функціональні властивості хряща визначаються трьома основними компонентами: водою, протеогліканами (ПГ) і колагеном. Через складність механізмів розвитку ОА, в першу чергу, вражається будова гіалінового хряща, що складається з клітинних елементів – хондроцитів [73, 91, 191].

Існує суворе регулювання швидкості оновлення матриксу – тонкий баланс між синтезом і руйнуванням. При ОА баланс порушується, причому посилюється як синтез, так і розпад матриксу, однак переважають катаболічні процеси [96].

Про важливу роль запального компонента у перебігу ОА говорить термінологія – за кордоном дане захворювання носить назву «osteoarthritis», тобто остеоартрит – на відміну від прийнятого в Україні терміну «остеоартроз» [12, 134, 183, 198]. Локальне запалення при ОА або розвиток вторинного синовіту визначає вираженість больового синдрому у хворих ОА та визначає якість їх життя. Експресія широкого спектру «прозапальних» медіаторів сприяє прогресуванню захворювання. Розвиток катаболічних процесів у хрящі при ОА пов'язаний зі збільшенням активності прозапальних цитокінів ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП-а [122, 130]. Відомо, що ФНП-а та ІЛ-6 стимулюють хондроцити, призводять до збільшення синтезу протеаз. Хондроцити, що регулюють ремоделювання хрящової тканини,

під впливом цитокінів синтезують протеолітичні ферменти, які своєю чергою викликають деградацію колагену та протеоглікану хряща [15, 200].

Прозапальні цитокіни вивільнюють ферменти, що пошкоджують колаген (колагенозу, еластазу) та протеоглікани (металопротеїназу, стромелізін), а також синтезують простагландини і активатори плазминогену [209, 265]. Це відіграє важливу роль у моделюванні запалення та сприйнятті болю.

Вивільнення біологічно активних речовин сприяє підтриманню запалення в тканинах суглобу при ОА, в результаті виникає пошкодження синовіальної оболонки суглоба з розвитком реактивного синовіту та підвищенням продукції прозапальних цитокінів. Вивільнені протеоглікани, продукти розпаду хондроцитів та колагену, що є антигенами, можуть своєю чергою індукувати локальний запальний процес [18, 38].

Відомо, що при ОА на клітинні компоненти хрящової тканини, синовіальну оболонку і субхондральну кістку різноспрямовано діють всі класи цитокінів (прозапальні, протизапальні, регуляторні) [74, 92].

Можливо, що *in vivo* рівновагу між цитокінами та факторами зростання визначає співвідношення синтезу і деградації міжклітинного матриксу в хрящі людини, що є підставою для пошуку препаратів, що контролюватимуть ці взаємодії [104, 112, 147, 173].

Системний механізм запалення пояснюється підвищенням концентрації СРП при ОА. Велике значення в порушеннях обміну хрящової тканини і незавершеності запального процесу в суглобах належить віковому фактору, гормональним та ендокринним порушенням [134, 161, 165].

Про важливість ролі запалення в розвитку ОА свідчать наявність гіперплазії і мононуклеарної інфільтрації синовіальної оболонки; збільшення експресії онкопротеїнів і фактора транскрипції NF- κ B, що регулює синтез прозапальних медіаторів, певний зв'язок між стійким підвищенням рівня СРП та прогресуванням ОА [58, 59, 190]. В експерименті на ранній стадії ушкодження хрящової тканини вдалося показати, що підвищена продукція факторів росту

робить хондроцити більш чутливими до цитокинів як прозапальних, так і протизапальних [124, 160, 184].

Встановлено, що у пацієнтів з ОА інвалідності має близькі стосунки з коморбідністю [129, 138, 239]. Зокрема, встановлено, що у пацієнтів з остеоартритом значно вищий ризик виникнення супутніх захворювань, ніж у пацієнтів, які не страждають на нього [156, 183]. Британські дослідники U. Kadam та ін. [229] вивчали в загальній практиці 11 375 пацієнтів у віці понад 50 років з клінічними проявами ОА в порівнянні з контрольною групою (11 780 пацієнтів, які не страждають на ОА), виявили, що специфічний індекс підрахунку хвороб (Specific disease morbidity count) був значно вище (6 або більше захворювань) і середнім (5-6 захворювань), що становить 31% і 25% відповідно. У контрольній групі розрахований високий і середній індекс підрахунку хвороб склав 21% і 22% випадків [185, 195].

ОА часто поєднується з іншими патологіями опорно-рухового апарату, в тому числі подагрою, остеопорозом, а також іншими супутніми захворюваннями: гіпертонія, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, захворювання легень (ХОЗЛ), ожиріння, цукровий діабет, патологія шлунково-кишкового тракту і т.д. [157, 159, 213, 228, 242, 276]. Найбільшу увагу дослідників привертає поширеність поєднання ОА і серцево-судинних захворювань, що зумовлено спільними патогенетичними механізмами запалення в перихондральних тканинах та ендотеліальній оболонці судин [44, 49, 203, 252]. У пацієнтів з ОА часто спостерігається збільшення СРП, який є предиктором несприятливого перебігу серцево-судинної патології [160, 270, 275]. Низка наукових даних свідчить про високу (72,7%) частоту комбінації ОА з гіпертензією [48, 279]. У більшості пацієнтів із ОА були виявлені значні порушення ліпідного і вуглеводного обмінів [105, 116].

Згідно з сучасними даними [143, 211], ожиріння є фактором ризику ОА і багатьох інших захворювань, пов'язаних з метаболічними порушеннями, а порушення функції й обмеження працездатності, як правило, супроводжують

ОА і своєю чергою призводять до збільшення індексу маси тіла (ІМТ) та індукують розвиток кардіоваскулярних захворювань і діабету.

Відзначаються певні особливості механізмів розвитку ОА у пацієнтів із ожирінням [114, 174, 207, 244]. Нещодавні спостереження показали зв'язок між ожирінням, основною ознакою якого є дисліпідемія, і розвитком ОА через системне запалення. Збільшення маси жирової тканини призводить до акумуляції клітин запалення, особливо макрофагів, які секретують прозапальні цитокіни, такі як ІЛ-1, ФНП- α [58, 247, 263].

1.4. Механізми розвитку атерогенної дисліпідемії, плейотропні ефекти статинів

Серцево-судинні захворювання посідають перше місце в структурі смертності громадян України (62,5 %), причому в переважній більшості випадків основою їх патогенезу є атеросклеротичне ураження кровоносних судин, що зумовлює в 66,6 % розвиток ІХС, а в 21,5 % – цереброваскулярних захворювань. В Україні протягом 2015 р. тільки за зверненням до лікаря зареєстровано більш ніж 7,9 млн. пацієнтів з ІХС, серед яких особи зі стенокардією становили близько 36 % [31, 37, 68].

Експериментальні, епідеміологічні і клінічні дослідження, проведені за останні 50 років, виявили тісний зв'язок між порушенням ліпідного спектру (дисліпідемія) і розвитком атеросклерозу [79, 82, 128]. За даними ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» АМН України, в українській популяції підвищення рівня загального холестерину в працездатному віці відзначається в середньому в 50% випадків [70, 71].

На сьогодні основна причина розвитку ІХС – атеросклероз, що розцінюється як одна із форм хронічного запалення, в основі якого лежать порушення холестеринового обміну [29, 65]. Один із основоположників «запальної» теорії атеросклерозу Р. Libby [233] вважає, що запальний процес постійно супроводжує всі стадії розвитку атеросклеротичного ураження артерій. Безпосередні причини запальної відповіді в стінці судини досі залишаються нез'ясованими. Вважають,

що це можуть бути різні фактори, які виявляють пряму чи опосередковану дію на ендотелій: ЗХ, ХС ЛПНЩ, гіперглікемія, судинний стрес при артеріальній гіпертензії, вільні радикали, інфекційні агенти тощо [186]. Активність і тривалість запальної реакції індивідуальні і, вірогідно, детерміновані генетично [100]. Пошкодження ендотелію супроводжується активацією нуклеарного фактору-κВ, одного з найбільш ранніх промоутерів запального каскаду, який відіграє ключову роль в ініціації транскрипції генів ранніх цитокінів ФНП-α, хемокінів та молекул адгезії [57, 187]. Внаслідок дії цих речовин в місці пошкодження ендотелію судин з'являються моноцити, які, подолавши ендотеліальний бар'єр, трансформуються в макрофаги. Трансендотеліальна міграція моноцитів, вірогідно, є ведучим фактором атерогенезу [36, 100].

Цитотоксична дія ФНП-α має комплексну природу. Володіючи здатністю ініціювати апоптоз, ФНП-α викликає також генералізацію в клітинній мембрані активних форм кисню, супероксид-радикалів, а також оксиду азоту [102, 187]. Впливає на ендотелій, посилюючи експресію на ньому молекул адгезії, активує макрофаги, нейтрофільні гранулоцити і стимулює білки гострої фази запалення [113, 125].

Порушення обміну ліпопротеїдів (ЛП) при запаленні є результатом дії ФНП-α. Він стимулює синтез тригліцеридів (ТГ) в печінці, володіє пригнічувальною дією на ЛП, затримує гідроліз ТГ у крові, посилює мобілізацію ліпідів з жирових депо та зумовлює проатерогенні зміни профілю ЛП [107, 142]. Крім того, прозапальні цитокіни, перш за все ФНП-α і ІЛ-1, активують синтез ЗХ і збільшують продукцію ХС ЛПДНЩ в печінці. В умовах культури гепатоцитів доведено, що ФНП-α майже в 2,5 раза підвищує активність гідроксиметил-глутарил-коензим-А-редуктази (ГМГ-КоА-редуктази) – ключового ферменту внутрішньо-тканинного синтезу ЗХ, що забезпечує зростання його рівня в плазмі крові на 25% [124, 135, 187].

Одним із значимих предикторів майбутніх серцево-судинних подій є СРП – найбільш вивчений та широко доступний маркер запалення [125, 206]. Із проведених наукових досліджень відомо, що рівень СРП у 7 разів підвищений в

атеромі порівняно з печінкою, виявляє пряму ушкоджувальну дію на ендотелій [224, 240]. Крім того, він стимулює продукцію хемокінів, молекул адгезії та власних рецепторів СРП, які забезпечують надходження в атерому нових моноцитів. Таким чином, в ділянці атеросклеротичного ураження судини розвивається самопідтримуючий запальний процес, який призводить до поступового росту та послідовної дестабілізації атероми [36, 270, 275].

Вважають, що різке підвищення вмісту ХС ЛПНЩ в крові відображає нестабільність атеросклеротичної бляшки, її розрив і вихід окиснених ХС ЛПНЩ з бляшки у кров [108, 286].

Таким чином, системне запалення можна вважати ключовим у розвитку атеросклерозу або навіть патогенетичного фактору. Воно може бути наслідком уже сформованого ураження стінки судини або мати незалежний від атеросклерозу характер і відображати наявність інфекційного процесу. Однак і в цих випадках запалення суттєво впливає на динаміку атеросклерозу, спричиняє його прогресування [29, 246, 268]. За відсутності неоінтими навіть різко виражена ІХС не супроводжується накопиченням ліпідів у стінці судини. Тому лише поєднання судинного компоненту із проатерогенними порушеннями метаболізму ліпідів зумовлюють агресивний перебіг атеросклерозу з характерними клінічними проявами [216].

Атерогенна дисліпідемія як компонент метаболічного синдрому частіше зустрічається при центральному (вісцеральному) типі ожиріння [67, 175, 189]. У результаті активації ліполізу утворюється велика кількість неетерифікованих жирних кислот в крові, які в надлишку надходять із жирових клітин в порталну циркуляцію й печінку [106, 115]. Надходження ХС ЛПНЩ у клітини в нормальних умовах відбувається в результаті захоплення їх спеціалізованими рецепторами, які синтезуються в клітині апаратом Гольджі і знаходяться в спеціальних заглибленнях, які отримали назву «облямована ямка» [37, 64, 113, 155]. Надлишок внутрішньоклітинного холестерину виводиться ХС ЛПВЩ. Процес взаємодії ЛП з рецепторами характеризується високою чутливістю і специфічністю. Дисліпідемія має атерогенний характер, оскільки дефіцит ХС

ЛПВЩ знижує здатність організму до видалення надлишку ЗХ з клітин стінок судинного русла за допомогою зворотного транспорту ЗХ у печінку [137, 219].

ІЛ-1 мають здатність пригнічувати ліпопротеїнліпазу адипоцитів та призводити до збільшення секреції тригліцеридів печінкою. На сьогодні вважають, що саме ІЛ-1 є основним індуктором експресії білків гострої фази запалення, включаючи СРП та фібриноген [32, 131].

Встановлений тісний кореляційний взаємозв'язок між дисліпідемією у поєднанні із окисним стресом та ерозивними змінами хряща [197], асоціації дисліпідемії з більш тяжкими ураженнями суглобового хряща, згідно з даними артроскопії, у пацієнтів на ОА [207, 211]. Таким чином, наявність дисліпідемії у хворих на ОА асоціюється із більш тяжкими ураженням суглобового хрящу та рецидивуючими синовітами [208]. Дані факти підтверджують необхідність пошуку нових, більш ефективних шляхів корекції дисліпідемії у пацієнтів з ОА.

Таким чином, зміни обміну ліпідів, за даними останніх років, є важливим компонентом системної запальної реакції, яка зумовлює захист організму, нейтралізацію і видалення патогенних збудників, ендотоксинів, медіаторів запалення типу ФНП- α . Характер змін обміну ЛП в умовах запалення суттєво відрізняються від тих, які спостерігаються при класичному перебігу атеросклерозу. Перш за все, паралельно з підвищенням рівня в крові медіаторів запалення (СРП, ІЛ-1, фібриногену) підвищується концентрація ЗХ, ТГ, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПНЩ [42, 224].

В останні роки інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (стати́ни) з'явилися в якості найбільш важливого класу гіполіпідемічних засобів. Через гальмування редуктази ГМГ-КоА, вони обмежують стадії синтезу холестерину в результаті дерегулювання ХС ЛПНЩ на клітинній мембрані та зниження їх атерогенних властивостей [238]. Кілька клінічних випробувань показали позитивний ефект статинів при серцево-судинних розладах, що виходять за рамки їх впливу на рівень холестерину [154]. У результаті в даний час статини є одним з найбільш потужних засобів для лікування та профілактики серцево-судинних подій [76, 155].

Так, одним з перших найбільш відомих масштабних досліджень статинів стало подвійне сліпе плацебо-контрольоване Скандинавське дослідження 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study, 1994) за участю 4444 пацієнтів з перенесеним інфарктом міокарду або з нестабільною стенокардією. Призначення статинів протягом 5,4 року дозволило знизити загальну смертність на 30%, а смертність від серцево-судинних причин – на 35%. Таким чином, доведено, що статини дійсно рятують життя [251, 260].

У 2005 році здійснено проспективний метааналіз даних 90056 пацієнтів, що приймали участь у 14 рандомізованих випробуваннях статинів (Cholesterol Treatment Trialists Collaborators, 2006). Згідно з отриманими результатами, застосування цієї групи препаратів дозволяє знизити протягом 5-річного періоду частоту нових випадків значних коронарних подій, коронарної реваскуляризації та інсульту приблизно на 1/5 у відповідь на зниження рівня ХС ЛПНЩ на 1 ммоль/л [248].

Проведено 5 випробувань для вивчення впливу розувастатину (10 мг одноразово) на рівні ліпідів та співвідношення їх фракцій у хворих з гіперхолестеролемією (ХС ЛПНЩ 160-250 мг/дл). З 580 пацієнтів, що завершили 12 тижнів лікування розувастатином 194 (33,4%) підпадають під визначення метаболічного синдрому. Було встановлено, що розувастатин майже в два рази знизив рівень ХС ЛПНЩ – на 47%, тригліцеридів – на 23% на тлі підвищення ХС ЛПВЩ – на 10% [194].

До холестерин-незалежних або плейотропних позитивних ефектів статинів відносяться: поліпшення ендотеліальної функції (регулювання активності ендотеліальної синтази оксиду азоту), зниження проліферації гладком'язових клітин, зниження активності тромбоцитів, стабілізація атеросклеротичних бляшок, антиоксидантна, протизапальна та імуномодулююча дія [47, 201, 249].

Було прийнято вважати, що зниження рівня загального холестерину статинами є переважаючим, але не єдиним механізмом, що лежить в основі їх позитивного впливу на ендотеліальну дисфункцію та атерогенез. Статини також знижують вміст СРП, що корелює зі зменшенням коронарних подій [224, 261].

Рання стадія атеросклерозу характеризується взаємодією лейкоцитів та ендотеліальних клітин з накопиченням запальних клітин, і застосування статинів сприяло перешкоджанню адгезії лейкоцитів до ендотеліальних клітин [264]. Крім того, статини регулюють експресію хемокінів, контролюють міграції лейкоцитів при запаленні [174, 260, 281]. Також статини впливають на матричні металопротеїнази, кілька матриць-деградуючих ферментів, які також причетні до процесу активації моноцитів, міграції макрофагів. Виявлено, що статини знижують експресію деяких з них [201, 260].

Статини впливають на функції тромбоцитів, інгібуючи синтез фібриногену та тромбіну в просвіті судин, знижують агрегацію тромбоцитів і осадження їх на стінках уражених судин, пригнічують активність ЦОГ₂, тромбоксану А₂ та підвищують синтез простацикліну [62, 192].

Дослідження ефективності у відношенні впливу на ліпідний спектр та маркери запалення статинів у хворих при поєднанні ХОЗЛ, остеоартриту і дисліпідемії стало однією із задач даної роботи.

Матеріали розділу опубліковані в наступній праці:

1. Савченко ЛВ, Хайменова ГС. Модернізація лікування інфекційного загострення хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні з ішемічною хворобою серця у осіб похилого віку. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Укр. мед. стомат. акад. 2014;14(вип. 4 (48):92-6 [136].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Загальна характеристика дослідження

У рандомізоване контрольоване відкрите дослідження включено 90 хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ОА і ДЛ віком від 51 до 67 років (середній вік склав $(59,40 \pm 8,05)$ років), які перебували в пульмонологічному відділенні Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського. Діагноз ХОЗЛ встановлювався відповідно до наказу МОЗ України №555 від 27.06.13 зі змінами наказу від 16.04.2014 № 270 [127]. Діагноз остеоартрит був верифікований відповідно до клініко-рентгенологічних критеріїв згідно із Американськими (ACR) та Європейськими рекомендаціями (ESCEO) [34, 202, 224]. Показники дисліпідемії визначались за біохімічним дослідженням сироватки крові та згідно із Наказу МОЗ України № 16 від 14.01.2013 року «Методичні рекомендації для лікарів загальної практики – сімейної медицини з приводу консультування пацієнтів щодо основних засад здорового харчування» [108].

В якості групи порівняння для оцінки особливостей клініко-функціонального стану хворих на ХОЗЛ, ОА і ДЛ, проведено обстеження 20 практично здорових осіб тієї ж вікової категорії. Паралельно обстежено 20 хворих із ХОЗЛ і ОА без супутньої дисліпідемії.

Лабораторне дослідження проводилось у науково-дослідному інституті генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики вищого державного навчального закладу України „Українська медична стоматологічна академія” (ВДНЗУ „УМСА”) з 2014 по 2017 рр.

Дослідження включало 4 етапи (рис. 2.1):

- 1) скринінг;
- 2) рандомізація;
- 3) контроль за перебігом хвороби при виписці із стаціонару та через 3 і 6 місяців лікування;
- 4) заключний контроль ефективності та безпечності лікування.

На першому етапі в умовах клініки проводилось загальноклінічне обстеження пацієнтів з метою верифікації ХОЗЛ, остеоартриту і дисліпідемії.

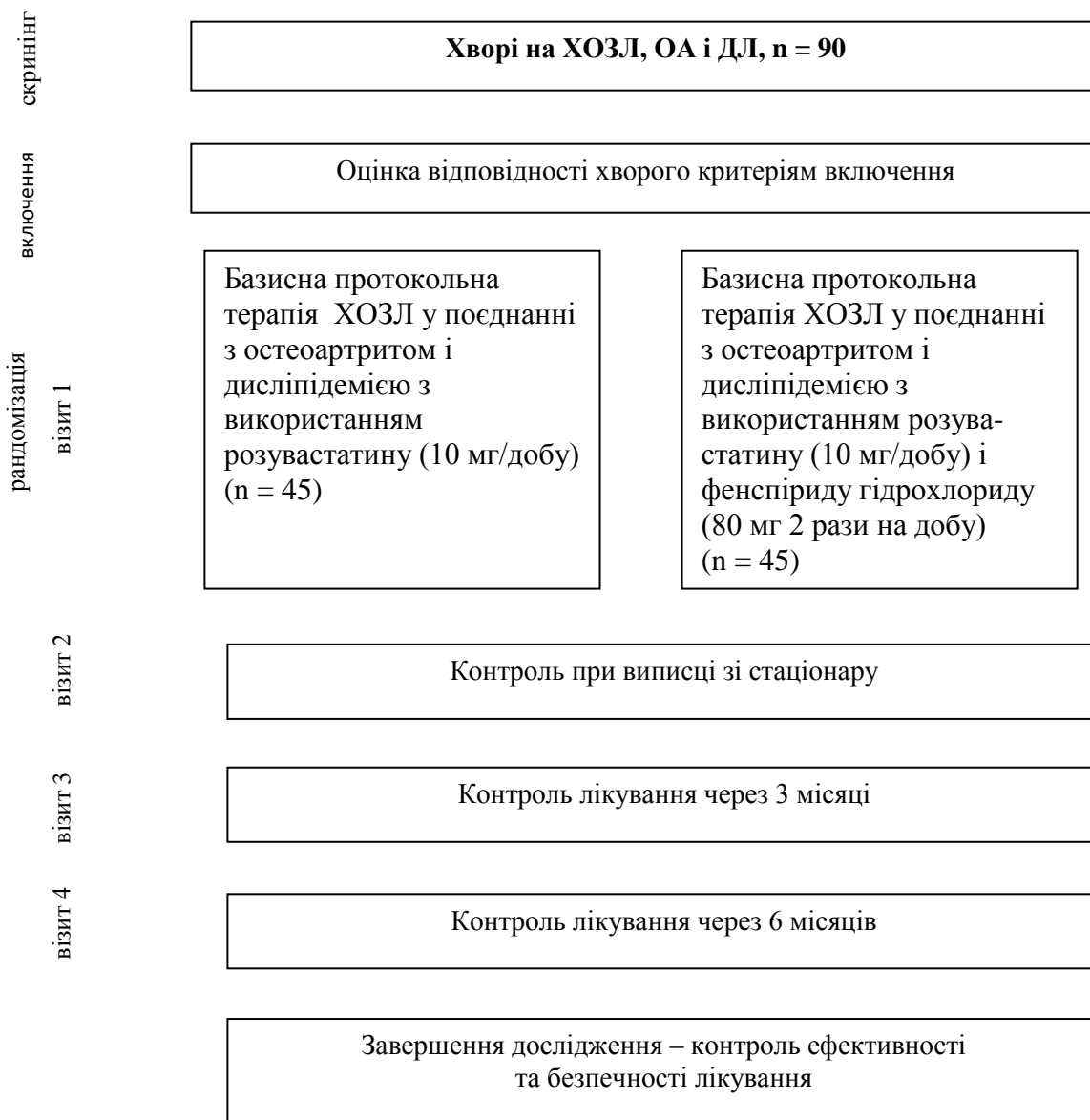


Рис. 2.1. Дизайн дослідження

Критерії включення пацієнтів у клінічне дослідження:

1. Згода хворих на участь у дослідженні.
2. Верифіковані діагнози ХОЗЛ, ОА і синдром ДЛ.
3. Тривалість захворювання не менше 6 місяців.

Критерії виключення:

1. Особи у віці старше 70 років;
2. Бронхіальна астма, пневмонія;
3. Хронічна серцева недостатність, гострий коронарний синдром, інфаркт міокарда в анамнезі;
4. Хронічний гепатит, цироз печінки;
5. Хронічна ниркова недостатність;
6. Гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі, психічні розлади та онкологічні захворювання в анамнезі;
7. Виразкові та ерозивні ураження шлунково-кишкового тракту на момент обстеження.

Всі хворі відповідали критеріям включення/виключення.

Середня тривалість ХОЗЛ становила $(13,2 \pm 0,7)$ роки, остеоартриту – $(9,3 \pm 0,5)$ роки. Всі маніпуляції з пацієнтами проводились після підписанням інформованої згоди за дозволом комісії з питань біомедичної етики ВДНЗУ „УМСА” (витяг з протоколу №103 від 08.05.2012р.).

Після скринінгу всім пацієнтам призначали протокольну терапію ХОЗЛ (комбіновані короткої дії бронходилататори (беротек, сальбутамол), бронходилататори тривалої дії (сальметерол, формотерол), муколітики (амброксол), антибіотики-макроліди (азитроміцин, кларитроміцин), за необхідності – системні глюкокортикостероїди, а також хондропротектори: серевент 25 мкг по дві інгаляції два рази на добу, при необхідності аерофілін 0,4 г два рази на добу, амброксол 0,3 г два рази на день) та терапію ОА: диклофенак 75 мг внутрішньом'язово 5 разів через день, мідокалм 1 мл в/м 5 разів через день.

Після скринінгу всі хворі (n=90) були розділені на 2 репрезентативні групи – I і II, рівноправні за віком, статтю, даними клініко-інструментального та лабораторного обстеження.

Пацієнти групи I отримували тільки базисну терапію ХОЗЛ відповідно до існуючих протоколів з додаванням розувастатину 10 мг/добу (Крестор[®], AstraZeneca UK Ltd.), а групі II до базисної терапії додавали розувастатину

10 мг/добу і фенспіриду гідрохлориду (Ереспал[®], Les Laboratoires Servier) 80 мг 2 рази на добу на протязі 6 місяців.

Повне обстеження хворих проводилося при госпіталізації, виписці і через 3 та 6 місяців з дня госпіталізації.

Зі всіма хворими було проведено бесіду стосовно режиму харчування та фізичних навантажень, прийому медикаментів. Через 3 та 6 місяців лікування всім пацієнтам проводили необхідне для дослідження інструментальне та лабораторне обстеження з метою контролю клінічного перебігу ХОЗЛ, остеоартриту і дисліпідемії, а також оцінки ефективності та безпечності лікування.

Клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження включало: збирання скарг, анамнезу, визначення факторів ризику, об'єктивного обстеження, реєстрацію антропометричних показників, розрахунок індексу маси тіла, визначення рівня артеріального тиску, проведення загально-клінічного аналізу крові, біохімічного дослідження крові, ліпідограми, електрокардіографії, спірографії, рентгенографії органів грудної клітки, суглобів. Проводилось дослідження функціонального стану опорно-рухового апарату (суглобовий індекс Річі, Лекена), опитування (SF-36, mMRC, CAT, Св. Георгія, EuroQol-5D), тест із 6-ти хвилинною ходою.

Додатково за необхідністю пацієнтам призначались консультації суміжних фахівців: офтальмолога, невропатолога, кардіолога.

На заключному етапі проводили контроль та оцінку ефективності і безпечності проведеної терапії, який базується на даних клініко-лабораторного обстеження з урахуванням кількості виниклих небажаних явищ, числа випадків відміни препарату, вибування пацієнтів із дослідження.

Критерії ефективності лікування:

- зменшення частоти загострень ХОЗЛ;
- позитивна динаміка та стабілізація показників ФЗД;
- зменшення суглобового синдрому;
- підвищення толерантності до фізичного навантаження;

- зменшення скутості;
- нормалізація ліпідного обміну;
- зниження концентрації прозапальних медіаторів у крові;
- поліпшення якості і прогнозу життя.

Всю інформацію про ефективність і безпечність лікування, отриману в ході повторних візитів, вносили в реєстраційні індивідуальні картки.

2.2.1. Клінічні методи обстеження. Діагноз ХОЗЛ встановлювали за наявності у хворих типових симптомів, факторів ризику та сімейного анамнезу за Наказом Міністерства охорони здоров'я від 27 червня 2013 року № 555 (зі змінами наказу від 16.04.2014 № 270) [127] та Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD) [17].

Основними симптомами ХОЗЛ є хронічна і прогресуюча задишка, кашель і продукція мокротиння, вираженість яких може варіювати із дня у день [17, 81].

При аналізі історії хвороби пацієнта з встановленим діагнозом або підозрою на ХОЗЛ слід оцінити фактори ризику, основним з яких являється куріння, визначення індексу пачко/роки і професійні фактори або фактори навколишнього середовища;

$$\text{Індекс пачко / роки} = \frac{\text{число цигарок, що викурюються за день} \times \text{стаж куріння (роки)}}{20} \quad (2.1)$$

Якщо індекс пачко / років більше 10 – достовірний фактор ризику ХОЗЛ.

Фізикальне обстеження – важлива частина спостереження за хворим, але його результати рідко служать діагностичним критерієм при ХОЗЛ.

Для кількісної оцінки ступеня тяжкості задишки застосовують модифіковану шкалу задишки Medical Research Council Dyspnea Scale (mMRC) [81].

Також для оцінки ступеня впливу ХОЗЛ на самопочуття і повсякденне життя пацієнтів застосовують тест оцінки ХОЗЛ – САТ (COPD Assessment Test), який відображає загальне бачення хвороби лікарями і пацієнтами. Опитувальник

складається з 8 пунктів оцінки зниження стану здоров'я при ХОЗЛ. Пункти сформовані за 6-бальною семантичною диференціальною шкалою від 0 до 5 балів. Найбільша сумарна кількість балів – 40 – говорить про те, що хвороба проявляється максимальними симптомами і надає виражений вплив на життя пацієнта [17].

Комплексна оцінка стану пацієнта з ХОЗЛ ґрунтується на ступені вираженості симптомів, ризику розвитку загострень у майбутньому, тяжкості бронхообструкції за даними спірографії, а також ідентифікації супутніх захворювань. При цьому враховують дані по mMRC, CAT та ступінь тяжкості бронхообструкції за GOLD, що дозволяє розділити пацієнтів на 4 групи – від А до D із зазначенням ризику виникнення несприятливих подій (загострень, госпіталізації через загострень ХОЗЛ, смерті) в майбутньому [4].

Шкала SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) розроблена для оцінки ризику смертельного серцево-судинного захворювання протягом 10 років [117].

Оцінка якості життя (ЯЖ) є надійним, інформативним та економічним способом оцінки стану хворого, та дозволяє індивідуалізувати терапію, отримуючи важливу для прогнозу захворювання інформацію. Критеріями ЯЖ, рекомендованими ВООЗ (WHOQOL Group, 1996), є фізичний та психологічний стан хворих, рівень незалежності, життя в суспільстві, навколишнє середовище та духовність.

Опитувальниками для вивчення ЯЖ є загальний «Короткий опитувальник оцінки статусу здоров'я» (офіційний російськомовний аналог Short Form Medical Outcomes Study (SF-36) [212] і «Респіраторний опитувальник госпіталю Святого Георгія» (St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ) [81]. Опитувальники заповнюються хворими самостійно, а результати анкетування аналізуються за допомогою персонального комп'ютера.

Опитувальник SF-36 складається з 36 пунктів згрупованих у вісім шкал: фізичне функціонування (Physical Functioning – PF), рольова діяльність (Role-Physical Functioning – RP), інтенсивність болю (Bodily pain – BP), загальне здоров'я (General Health – GH), життєва активність (Vitality – VT), соціальне

функціонування (Social Functioning – SF), емоційний стан (Role Emotional – RE) і психічне здоров'я (Mental Health – MH). Показники кожної шкали варіюють між 0 і 100, де 100 представляє повне здоров'я, всі шкали формують два показники: духовне і фізичне благополуччя.

Спеціальний опитувальник SGRQ призначений для об'єктивізації змін здоров'я у пацієнтів з бронхіальною астмою та ХОЗЛ. Він складається з двох частин. Частина перша проводить оцінку симптомів, частина друга дає оцінку активності, впливу і результату.

Частина 1. Питання з 1 по 8 охоплюють спогади пацієнтів про симптоми (Symptoms) їх захворювання давністю від 1 місяця до 1 року.

Частина 2. Питання з 9 по 16. Оцінка самопочуття та фізичної активності (Activity) пацієнта на даний момент (тобто в ці дні). Оцінка впливу (Impacts) є важливим компонентом опитувальника, покриваючи весь діапазон порушень, які хворі з респіраторною патологією відчувають протягом життя.

Оцінка результату (Total) також обчислена як сумарний вплив хвороби на загальний стан здоров'я пацієнта. Оцінки виражені у відсотковому співвідношенні загального погіршення стану пацієнта, де «100» представляє найгірший можливий стан здоров'я, а «0» вказує на найкращий можливий стан здоров'я.

Якість життя також оцінювали за анкетною EuroQol-5D, що містить запитання щодо наявності труднощів під час ходьби, у самообслуговуванні, повсякденній діяльності, болю / дискомфорту, занепокоєння / депресії, візуальну аналогову шкалу болю (ВАШ). 10-ти сантиметровий тест ВАШ відображає загальну вираженість суглобового болю за оцінкою хворого, де 0 означає відсутність болю, а 10 – максимальну інтенсивність болю[156].

При проведенні 6-тихвилинної ходової проби хворому ставиться завдання пройти якомога більшу дистанцію за 6 хвилин (по виміряному [30 м] і розміченому через 1 м коридору у звичному темпі), після чого пройдена відстань реєструється. Перед початком і в кінці тесту оцінюють задишку за шкалою Борга [156], пульс і, при можливості, сатурацію киснем крові (за наявності пульсоксиметра).

Дистанцію, пройдену протягом 6 хвилин (6MWD), вимірюють в метрах і порівнюють з належним показником 6MWD (i). 6MWD (i) обчислюють за нижче наведеними формулами.

Значення 6MWD (i) для чоловіків: $6MWD (i) = 7,57 \times \text{зріст} - 5,02 \times \text{вік} - 1,76 \times \text{маса} - 309$ або $6MWD (i) = 1140 - 5,61 \times \text{ІМТ} - 6,94 \times \text{вік}$. (2.2)

Значення 6MWD для жінок: $6MWD (i) = 2,11 \times \text{зріст} - 2,29 \times \text{маса} - 5,78 \times \text{вік} + 667$ або $6MWD (i) = 1017 - 6,24 \times \text{ІМТ} - 5,83 \times \text{вік}$. (2.3)

Для клінічної оцінки функціонального стану опорно-рухового апарату ми використовували наступні тести:

- суглобовий індекс Річі – кількість суглобів, болючих при пальпації, русі, при якому кожна з множинних груп суглобів (п'ястно-фалангові, плюснефалангові, проксимальні міжфалангові, дистальні міжфалангові суглоби кистей і стоп) розглядалися для даної кінцівки як єдиний суглоб [9];
- оцінка кількості припухлих (дефігурованих) суглобів на підставі пальпації, а також характеру і вираженості больового синдрому в останніх, вираженого обмеження рухливості в них [13];
- суглобовий рахунок – кількість суглобів з активним запальним процесом (почервоніння, біль, підвищення температури);
- індекс Лекена включав оцінку болю у спокої і при ходьбі (5 питань), максимально пройденій відстані (1 питання) та повсякденної активності (4 питання). Бальна оцінка кожного питання підсумовувалася і становила рахунок тяжкості захворювання. Рахунок в межах 1-4 класифікувався як легкий ОА, 5-7 – помірний ОА, 8-10 – важкий ОА, 11-13 – дуже важкий ОА, більше 14 – вкрай важкий ОА [13].

Визначення маси тіла та розподілу жирової тканини. Для оцінки розподілу жирової тканини та визначення типу ожиріння проводилося вимірювання окружності талії (ОТ) і окружності стегон (ОС), а також

розраховували співвідношення ОТ/ОС. Про абдомінальне ожиріння у чоловіків свідчили: $ОТ \geq 102$ см, показник $ОТ/ОС > 1,0$. Показники у жінок: $ОТ \geq 88$ см та співвідношення $ОТ/ОС > 0,85$ [64]. ОТ та ОС вимірювали за допомогою сантиметрової стрічки з точністю до 0,5 см.

Для оцінки ступеню ожиріння проводили антропометричне дослідження – зріст, маса тіла, індекс маси тіла (ІМТ). При оцінці надлишкової маси тіла та ожиріння використовували формулу:

$$ІМТ = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м}^2\text{)} \quad (2.4)$$

Класифікували ожиріння в залежності від показника ІМТ:

- норма (ІМТ дорівнює 18,5-24,9);
- надлишкова маса тіла (ІМТ дорівнює 25,0-29,9);
- ожиріння першого ступеня (ІМТ дорівнює 30-34,9);
- ожиріння другого ступеня (ІМТ дорівнює 35-39,9);
- ожиріння третього ступеня (ІМТ дорівнює 40 кг/м² і вище) [64].

2.2.2. Лабораторні методи дослідження. Хворим проводилось повне клініко-лабораторне та інструментальне обстеження.

Забір капілярної крові проводився вранці натщесерце за загальноприйнятою методикою.

Забір венозної крові проводився зранку натщесерце з ліктьової вени за допомогою сухої голки без шприца вільною течією. 3 мл крові відбирали в суху центрифужну пробірку для отримання сироватки, ще 3 мл відбирали в центрифужну пробірку, змішуючи з 3,8 % розчином цитрату натрію у співвідношенні 9:1.

Одну частину набраної крові відразу використовували для проведення біохімічних досліджень. Друга частина піддавалась центрифугуванню та заморожуванню отриманої сироватки при $t - 28^{\circ}\text{C}$ для наступного проведення імуноферментних досліджень.

Лабораторні показники включали в себе:

– лейкоцити крові ($\text{Од} \times 10^9/\text{л}$), швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), мм/год (автоматичний гематологічний аналізатор BC – 300 plus, «Mindray», Китай);

– ревматоїдний фактор (РФ) – визначення проводили за допомогою латекс-тесту (ТОВ «Ольвекс Діагностикум»);

– біохімічні показники крові (білірубін, креатинін, глюкоза, трансамінази, загальний білок, альбумін-глобуліновий коефіцієнт) (автоматичний аналізатор біохімічний SAPHIRE – 400, «TOKYO BOEKI MACHINERY LTD», Японія).

– фібриноген (автоматичний гемакоагулятор М – 200, «Stailex», Китай).

Методи дослідження показників запального процесу. Вивчення системної запальної відповіді проводили шляхом визначення наступних біомаркерів: СРП, ФНП- α , ІЛ-1 β (імуноферментний аналізатор Statfax – 303 plus, «Awareness Technology», США).

Концентрацію прозапальних цитокінів: ФНП- α (норма для дорослих людей 0-6 пг/мл), ІЛ-1 β (норма для дорослих людей 0-10 пг/мл) та СРП (норма для дорослих людей до 5 мг/л) визначали імуноферментним методом з використанням моно- і поліклональних антитіл до ФНП- α та ІЛ-1 β за допомогою тест-систем ЗАО „Вектор-Бест”, Росія у відповідності до інструкції виробника.

Методи дослідження показників ліпідного обміну. Для визначення стану ліпідного обміну проводилась розгорнута ліпідограма з визначенням рівня ЗХ, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ та розрахунку коефіцієнту атерогенності (КА).

Концентрацію загального холестерину, рівня тригліцеридів і ліпопротеїдів визначали за допомогою автоматичного аналізатору біохімічного SAPHIRE – 400, «TOKYO BOEKI MACHINERY LTD», Японія.

Для орієнтовної кількісної оцінки ступеня ризику атеросклерозу розраховували запропонований Клімовим А.Н. (1977 р.) КА, який являє відношення ХС атерогенних і ХС антиатерогенних ліпопротеїдів: в нормі у чоловіків у віці 40-60 років без клінічних та інших проявів атеросклерозу КА не перевищує 2,0-3,0. Ймовірність розвитку атеросклерозу є відносно невеликою при

КА менше 2,0, коефіцієнт атерогенності в межах 3,0-4,0 асоціюється з помірним, а більше 4,0 – з високим ризиком атеросклерозу.

2.2.3. Інструментальні методи обстеження. Спірографія проводиться відповідно до критеріїв американського Торакального товариства і узгоджених з ними критеріїв Європейського респіраторного товариства (критерії ATS / ERS) [7, 148]. Дослідження ФЗД у нашій роботі проводилося на діагностичному автоматизованому комп'ютерному комплексі «Кардіо+» («Метекол», Україна).

Артеріальний тиск вимірювали напівавтоматичним тонометром (Model UA-604) на обох руках.

Рентгенографія органів грудної клітки – класичне проєкційне рентгенографічне дослідження грудної клітки. Середня індивідуальна доза опромінення пацієнта при плівковій рентгенографії грудної клітки становить 0,3 мілізіверта (мЗв); при цифровій рентгенографії – 0,03 мЗв (рентгенологічний комплекс РУМ-20 М, ТОВ «Медремкомплект», Росія).

Рентгенологічне дослідження суглобів у стандартних позиціях (рентгенологічний комплекс РУМ-20 М, ТОВ «Медремкомплект», Росія).

УЗД органів черевної порожнини – для визначення супутньої патології (ТСЦ ДП "Радмір", Україна).

Оцінка результатів інструментальних досліджень кожної групи пацієнтів здійснювалася «сліпим» методом одними і тими ж дослідниками.

2.3. Методи статистичної обробки отриманих даних

Отримані у процесі обстеження пацієнтів кількісні показники обробляли методами математичної статистики з розрахунком середніх вибірових значень (M) та середньоквадратичного відхилення (σ) у групах обстежених осіб. Обчислення проводили на персональному комп'ютері із використанням програм „Microsoft Excel 2007”, „Statistica for Windows. Version 6.0” (StatSoft, США) та „SPSS for Windows. Release 13.0”.

Попередній статистичний аналіз включав перевірку параметрів на нормальність розподілу за критерієм Шапіро-Уїлкса. Вірогідність відмінностей між показниками у різні терміни (до та після лікування) визначали, застосовуючи

для кількісних показників метод Стьюдента для зв'язаних вибірок; вірогідність відмінностей для напівкількісних та якісних показників аналізували за допомогою метода Уїлкоксона для зв'язаних вибірок. Різницю між показниками в групах вважали статистично вірогідною при загальноприйнятій у медико-біологічних дослідженнях імовірності помилки $p < 0,05$. Дані приводяться у вигляді середніх значень ($M \pm m$). Напрямок і міцність взаємозв'язків між середніми значеннями досліджуваних груп встановлено кореляційним аналізом за допомогою критерію Спірмана і Пірсона [133].

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ТА

ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ МЕТОДІВ ОБСТЕЖЕННЯ У ХВОРИХ НА

КОМОРБІДНУ ПАТОЛОГІЮ (ХОЗЛ, ОА і ДЛ).

ВПЛИВ ТРИВАЛОЇ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ З ВКЛЮЧЕННЯМ

РОЗУВАСТАТИНУ ТА ФЕНСПІРИДУ ГІДРОХЛОРИДУ НА ПЕРЕБІГ

ХОЗЛ У ПОЄДНАННІ З ОСТЕОАРТРИТОМ І ДИСЛІПІДЕМІЄЮ

3.1. Частота і характер супутньої патології у хворих на ХОЗЛ

Після ретельного аналізу 200 архівних медичних карт стаціонарних хворих було встановлено, що у 129 хворого (64,89%) є супутня дисліпідемія, серед них найчастіше зустрічалась ішемічна хвороба серця (ІХС), а саме у 122 хворих (60,66%), гіпертонічна хвороба у 24 (39,34%) пацієнтів. Патологія шлунково-кишкового тракту мала місце у 62 (30,85%) хворих, ендокринної системи у 34 (17,02%) хворих, остеоартрит у 25 (12,77%) хворих, сечостатевої системи у 17 (8,51%) хворих, 8 (4,26%) пацієнти мали проблеми з зором, у 6 (3,19%) пацієнтів – нормохромна анемія (рис. 3. 1).

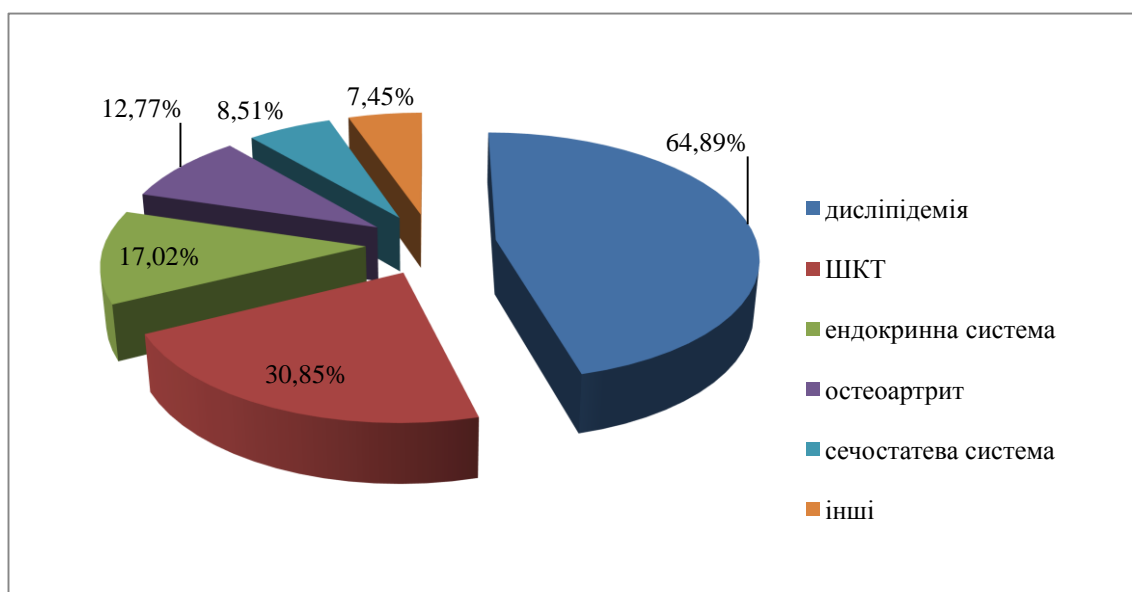


Рис. 3. 1. Поширеність супутньої патології серед хворих на ХОЗЛ

Таким чином, проведений аналіз архівного матеріалу переконливо свідчить, що існує досить значний прошарок хворих ХОЗЛ, а саме 64,89%, у яких має місце коморбідна ДЛ і 12,77% із ОА, яка безумовно має негативний взаємовплив на перебіг захворювань (збільшуючи частоту госпіталізацій, терміни реабілітації хворих та ризик ускладнень) і тому потребує індивідуального нестандартного підходу як до діагностики, так і до лікування на всіх етапах надання допомоги цій категорії хворих.

3.2. Результати динаміка клінічних та інструментальних показників ХОЗЛ

При загально-клінічному обстеженні хворих на ХОЗЛ I-III ступеня тяжкості у поєднанні із ОА і ДЛ нами була відмічена типова клінічна картина, яка характеризувалась тріадою симптомів, але основною скаргою у пацієнтів обох груп був кашель. Кашель з незначною кількістю харкотиння, що важко відходить мав місце у 56 (62,0%) пацієнта, зі значною кількістю – у 9 (10,0%) пацієнтів, сухий кашель мав місце у 25 (28,0%) пацієнтів. Гнійне харкотиння мало місце у 4 (4,4%) пацієнтів, слизово-гнійне у 58 (64,0%) пацієнтів, слизове – у 29 (32,0%) пацієнтів.

Іншою кардинальною скаргою у цих хворих була задишка, яка виникала при помірному фізичному навантаженні у 67 (74,0%) хворих, при незначному – у 23 (26,0%) хворих. Задишка, як правило, була змішаного характеру (експіраторно-інспіраторна).

Скарги на підвищення температури тіла в вечірні години до субфебрильних цифр відмічали 52 (58,0%) хворих, прискорене серцебиття 50 (56,0%) хворих, пітливість – 59 (62,0%), загальну слабкість 83 (92,0%) хворих, головний біль – 34 (38,0%) хворих, зниження працездатності – 80 (88,0%) хворих.

Акроціаноз слизової губ відмічено у 44 (46,0%) хворих, пастозність гомілок у 15 (16,0%). Порівняльна перкусія легень у всіх хворих (100%) виявила коробковий звук. При аускультатії легень у 70 (78,0%) хворих вислуховувалось послаблене везикулярне дихання, у 20 (22,0%) хворих – жорстке дихання. Сухі

свистячі розсіяні і поодинокі вологі хрипи мали місце у 83 (92,2%) хворих. При обстеженні серцево-судинної системи серед хворих, що включені в дослідження було виявлено тахікардію у 52 (58,0%) хворих та схильність до підвищення артеріального тиску (АТ) – у 43 (48,0%) хворих. Середні показники систолічного артеріального тиску склали $(149,84 \pm 7,49)$ мм рт. ст., діастолічного артеріального тиску – $(92,6 \pm 4,63)$ мм рт. ст. Підвищення АТ, на нашу думку, можна пояснити наслідком гіпоксії та різким коливанням внутрішньо-торакального тиску, що виникає під час кашлю і викликає активацію симпатичного відділу автономної (вегетативної) нервової системи, що співпадає з літературними даними [40].

Вивчення анамнезу життя у 90 пацієнтів показало, що середня тривалість захворювання на ХОЗЛ у обстежених хворих складала від 5 до 20 років (в середньому $(13,2 \pm 0,7)$ років). Протягом останнього року у всіх хворих спостерігалось від 1 до 4 загострень ХОЗЛ (в середньому $(2,4 \pm 0,77)$ раз), яке у 41 (82,0%) хворого виникало після переохолодження, простудних захворювань.

При вивченні анамнезу куріння було з'ясовано, що курили 39 (78,0%) пацієнтів. Стаж куріння був від 20 до 48 років. Індекс пачко-років складав в середньому $(32,3 \pm 1,62)$.

Результати отриманих даних опитувальника SF-36 були такі: 0% – 20% низький показник якості життя; 21% – 40% знижений показник якості життя; 41% – 60% середній показник якості життя; 61% – 80% підвищений показник якості життя; 81% – 100% високий показник якості життя.

Дослідження якості життя за шкалою фізичного функціонування (PF) (рис. 3.2) визначено, що даний параметр $(36,6 \pm 3,4)$ % у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ОА і ДЛ суттєво нижчий ($p < 0,05$), ніж у здорового населення, прийнятого за стандарт порівняння $(42,4 \pm 4,1)$ %. Отриманий показник відповідає зниженому показнику якості життя.

При аналізі гендерних відмінностей результатів досліджень було встановлено: більш низький рівень фізичного функціонування у жінок – $(25,5 \pm 4,3)$ %, на відміну від чоловіків – $(41,4 \pm 7,8)$ %.

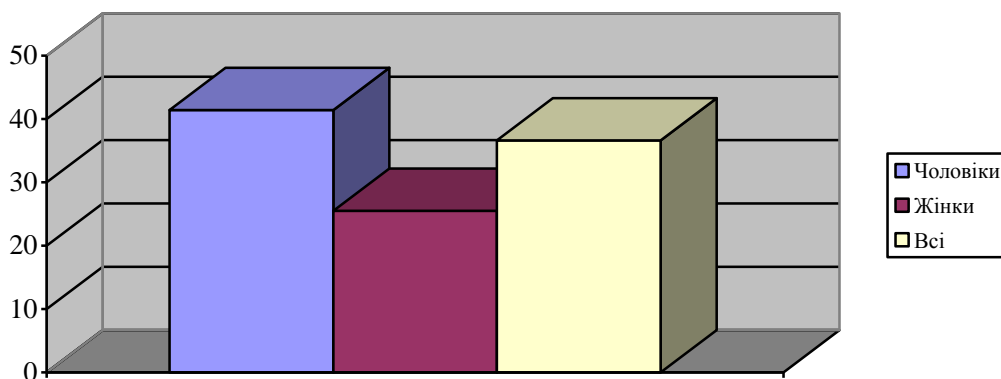


Рис. 3. 2. Оцінка фізичного функціонування при дослідженні якості життя хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ОА і ДЛ (%)

Дослідження ЯЖ за шкалою рольового фізичного функціонування (RP) (рис. 3. 3) виявило, що даний параметр ($37,5 \pm 6,1\%$) у хворих на ХОЗЛ в поєднанні з остеоартритом і дисліпідемією суттєво нижчий ($p < 0,05$), ніж у контрольній групі хворих – ($74,7 \pm 2,9\%$). При аналізі гендерних відмінностей результатів дослідження було встановлено: більш низький рівень фізичного функціонування спостерігається у жінок – ($30,5 \pm 5,1\%$), значно вищий рівень у чоловіків – ($40,5 \pm 3,8\%$).

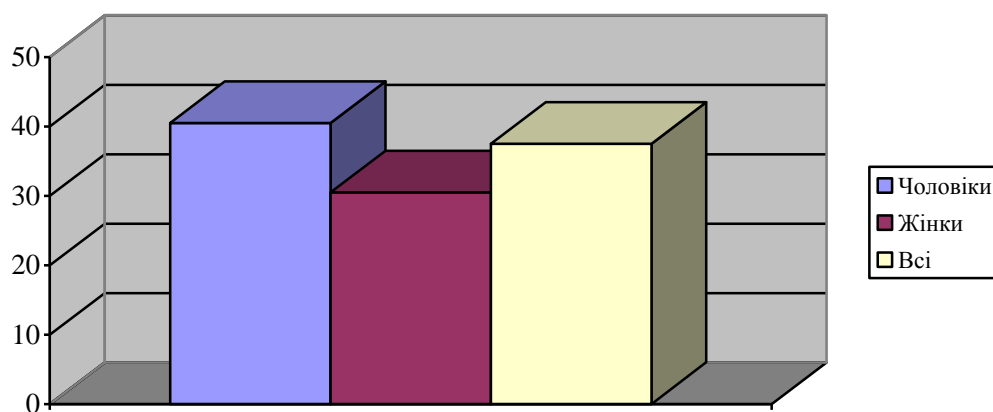


Рис. 3. 3. Оцінка рольового фізичного функціонування при дослідженні якості життя хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ОА і ДЛ (%)

Дослідженням ЯЖ за шкалою фізичного болю (BP) (рис. 3. 4) визначено, що даний параметр ($34,2 \pm 5,4\%$) у хворих на ХОЗЛ в поєднанні з остеоартритом і

дисліпідемією, суттєво нижчий ($p < 0,05$), ніж у контрольній групі хворих ($80,1 \pm 3,2$)%. При аналізі гендерних відмінностей результатів дослідження було встановлено: більш високий рівень фізичного болю був у жінок – ($26,5 \pm 2,2$)% і значно нищий рівень у чоловіків ($37,4 \pm 3,8$)%.

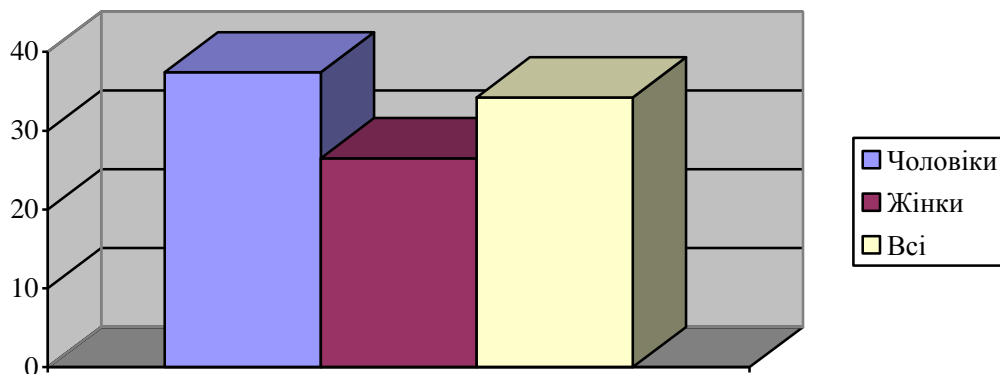


Рис. 3. 4. Оцінка фізичного болю при дослідженні якості життя хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ОА і ДЛ (%)

Четвертою шкалою дослідження якості життя є шкала загального стану здоров'я – General Health (GH), за допомогою якої оцінюється стан здоров'я пацієнта на момент анкетування, перспективи лікування. Чим вищий показник, тим кращий стан здоров'я пацієнта.

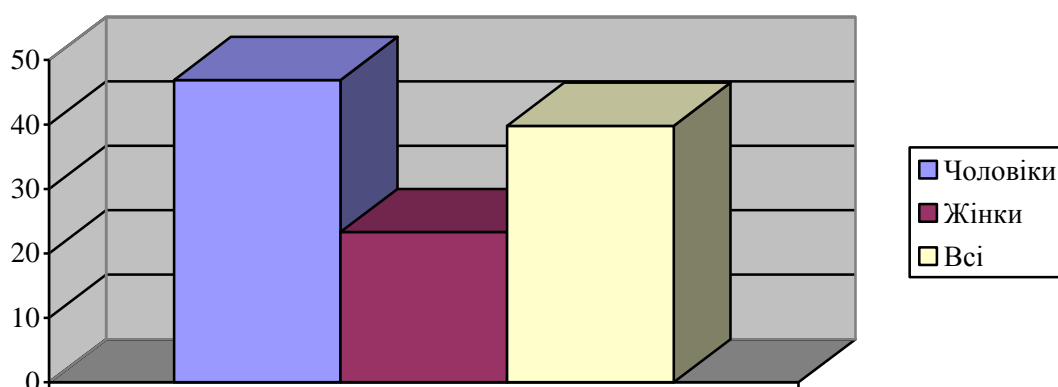


Рис. 3. 5. Оцінка загального стану здоров'я при дослідженні якості життя хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ОА і ДЛ (%)

Досліджування якості життя за шкалою загального стану здоров'я (GH) (рис.3.5) виявило, що даний параметр у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ОА і ДЛ суттєво нижчий ($39,8 \pm 2,6\%$), ($p < 0,05$), ніж показник контрольної групи хворих ($63,3 \pm 4,1\%$).

При аналізі гендерних відмінностей результатів дослідження було встановлено, що рівень оцінки загального стану здоров'я жінок ($23,3 \pm 3,2\%$) і чоловіків ($46,9 \pm 4,4\%$) також значно відрізняється ($p < 0,05$).

Дослідження ЯЖ за шкалою життєвої сили – Vitality (VT) (рис. 3. 6) виявило, що даний параметр у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з остеоартритом і дисліпідемією суттєво нижчий ($39,8 \pm 3,4\%$) ($p < 0,05$), ніж у контрольній групі хворих ($79,4 \pm 3,6\%$).

При аналізі гендерних відмінностей результатів дослідження було встановлено: більш високий рівень життєвої сили у чоловіків ($39,7 \pm 3,7\%$) не мають суттєвих відмінностей з рівнем життєвої сили у жінок ($32,2 \pm 4,4\%$).

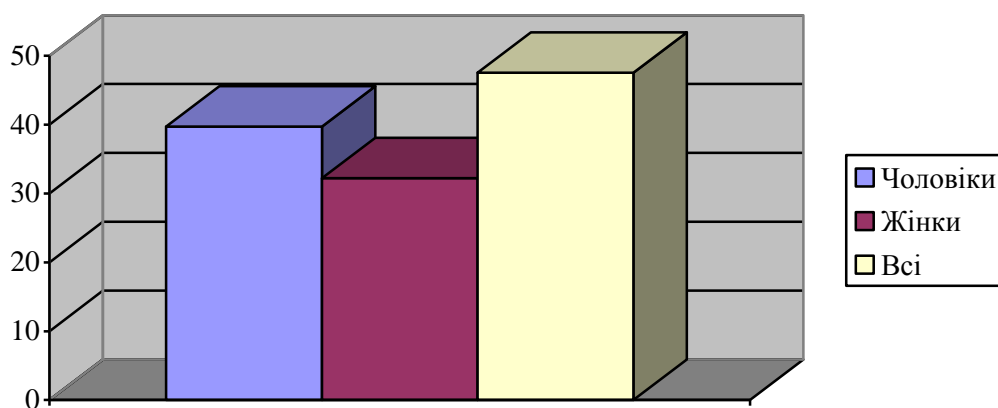


Рис. 3. 6. Оцінка життєвої сили при дослідженні якості життя хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ОА і ДЛ (%)

Дослідження ЯЖ за шкалою соціального функціонування (SF) (рис. 3. 7) виявило, що даний параметр у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з остеоартритом і дисліпідемією суттєво нижчий ($51,6 \pm 6,6\%$), ($p < 0,05$), ніж у контрольній групі

хворих ($78,2 \pm 2,8$)%. Рівень соціального функціонування у чоловіків ($39,2 \pm 4,2$)% і у жінок ($33,4 \pm 3,1$)% статистично не відрізняється.

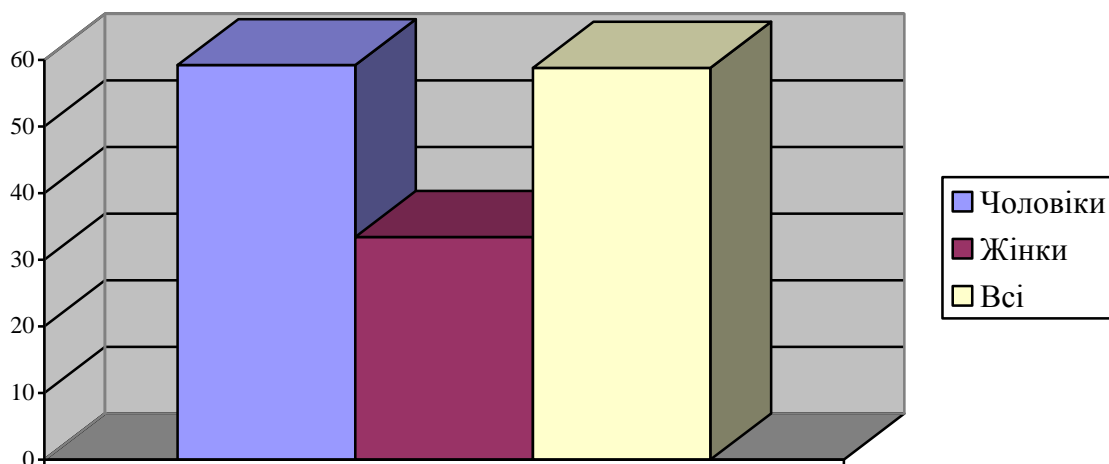


Рис.3. 7. Оцінка соціального функціонування при дослідженні якості життя хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ОА і ДЛ (%)

Сьомою шкалою досліджування ЯЖ є шкала рольового емоційного функціонування – Role Emotional (RE), оцінка ступеня, де емоційний стан заважає виконанню роботи або іншої звичайної повсякденної діяльності, включаючи великі затрати часу на їх виконання, зменшення об'єму виконаної роботи, зниження її якості.

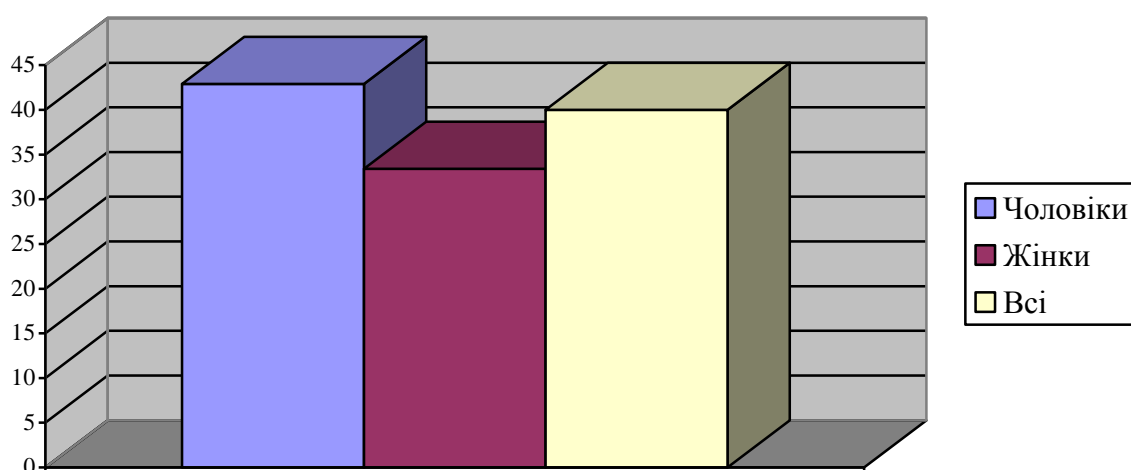


Рис. 3. 8. Оцінка рольового емоційного функціонування при дослідженні якості життя хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ОА і ДЛ (%)

Дослідження ЯЖ за шкалою рольового емоційного функціонування (RE) (рис. 3.8) виявило, що даний параметр у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ОА і ДЛ суттєво нижче ($40,1 \pm 4,6\%$, ($p < 0,05$), ніж у хворих контрольної групи ($66,4 \pm 2,6\%$). При аналізі гендерних відмінностей результатів дослідження було встановлено: рівень функціонування у чоловіків ($42,9 \pm 4,5\%$) і у жінок ($36,4 \pm 3,1\%$) статистично не відрізняються.

Дослідження ЯЖ за шкалою психологічного здоров'я (MN) (рис. 3. 9) виявило, що даний параметр у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ОА і ДЛ суттєво нижчий ($48,9 \pm 4,4\%$, ($p < 0,05$) ніж у хворих контрольної групи ($74,3 \pm 3,2$) %. При аналізі гендерних відмінностей результатів дослідження було встановлено: рівень психічного здоров'я у чоловіків ($51,2 \pm 4,3\%$) і у жінок ($43,5 \pm 4,2\%$) статистично не відрізняються.

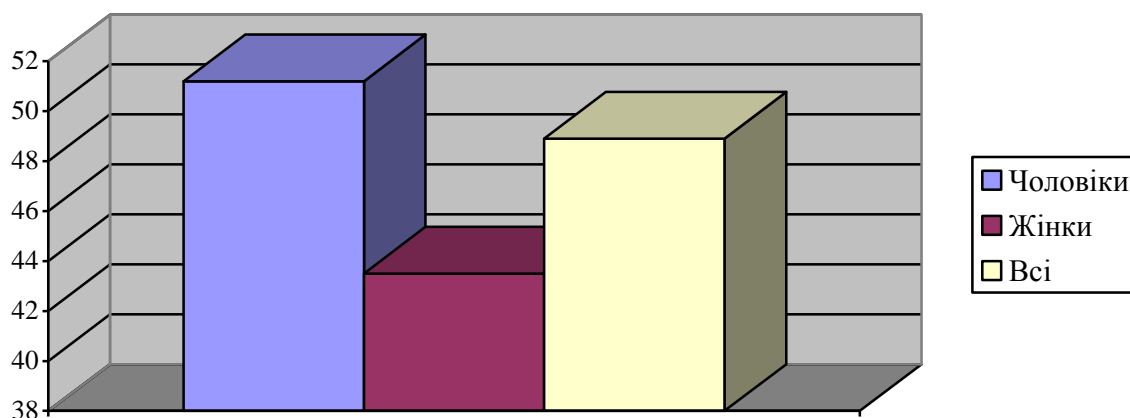


Рис. 3. 9. Дослідження якості життя за шкалою психологічного здоров'я у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ОА і ДЛ (%)

Оцінка якості життя проводилася під час стаціонарного лікування пацієнтів за допомогою спеціального опитувальника «Св. Георгія Лікарня Респіраторні Анкета» (SGRQ). Складовими критеріями даного опитувальника є шкали (домени): «симптоми» (Symptoms), «активність» (Activity), «вплив хвороби» (Impacts) і «загальний показник» (Total); оцінку проводили за 100-бальною шкалою за допомогою «SGRQ Калькулятор». Оцінки виражені у відсотковому співвідношенні загального погіршення стану пацієнта, де «100» представляє

найгірший можливий статус здоров'я, а «0» вказує на найкращий можливий стан здоров'я. Статистично значущими вважали відмінності при рівні $p < 0,05$.

Оцінка якості життя за опитувальником SGRQ проводилася з урахуванням стадії захворювання (I, II, III) без урахування тривалості захворювання, тому що в період загострення захворювання показники якості життя були низькими, незалежно від тривалості захворювання, крім шкали «симптоми» (SGRQ). В основі стратифікації лежало два критерії: клінічний, що включає кашель, утворення мокротиння і задишку, і функціональний, що враховує ступінь незворотності обструкції дихальних шляхів.

Дослідження якості життя за шкалою «симптоми» (Symptoms) (рис. 3.10) виявило, що даний параметр у хворих на ХОЗЛ з супутньою патологією складає $(75,2 \pm 4,1)\%$, що говорить про наближення до найгіршого результату. При дослідженні виявлено, що даний параметр суттєво вищий ($p < 0,05$) у осіб з II та III стадією захворювання $(79,6 \pm 2,9)\%$, ніж в осіб з I стадією $(54,1 \pm 2,4)\%$, при цьому відмінності за шкалою між II стадією ХОЗЛ $(76,5 \pm 4,2)\%$ і III стадією ХОЗЛ $(81,8 \pm 5,2)\%$ статистично не відрізняються.

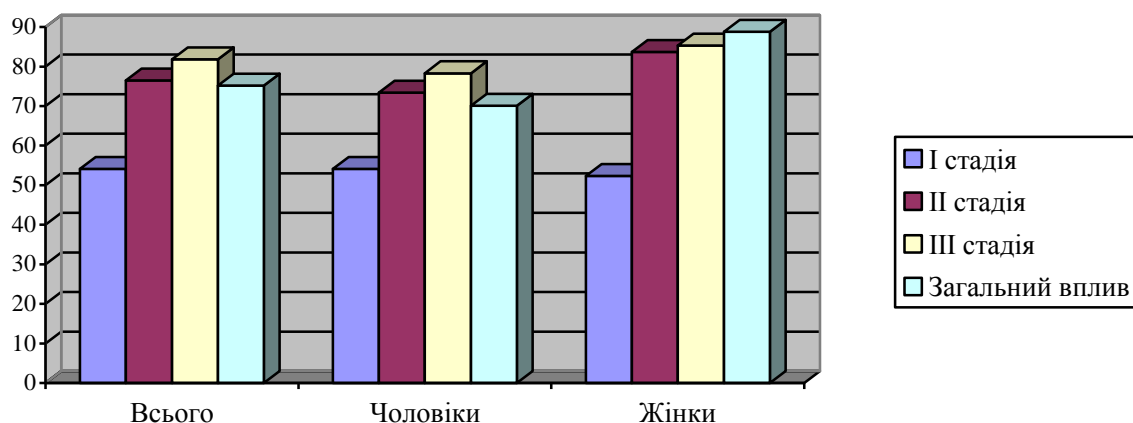


Рис. 3. 10. Оцінка впливу симптомів при дослідженні якості життя хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ОА і ДЛ (%)

При аналізі гендерних відмінностей результатів дослідження було встановлено: рівень ЯЖ за впливом симптомів у чоловіків складає $(70,1 \pm 4,3)\%$ і суттєво більший вплив симптомів на ЯЖ спостерігається у жінок – $(88,8 \pm 4,2)\%$ ($p < 0,05$).

Оцінка якості життя за шкалою «активність» (Activity) (рис. 3.11), показала, що даний параметр у хворих на ХОЗЛ мав статистично значущі відмінності ($p < 0,05$), в залежності від стадії захворювання, особи з I стадією ХОЗЛ мають більш менший вплив фізичного навантаження на повсякденне життя ($22,8 \pm 3,2\%$) на відміну від осіб у яких встановлена II і III стадія ХОЗЛ ($41,8 \pm 5,2\%$) та ($71,2 \pm 3,2\%$) відповідно.

Загальний вплив на ЯЖ хворих на ХОЗЛ за шкалою «активність» складає ($52,7 \pm 3,2\%$). При аналізі гендерних відмінностей результатів дослідження було встановлено: рівень ЯЖ за впливом на активність у чоловіків складає ($52,7 \pm 3,3\%$) та суттєво більший вплив обмеження активності на ЯЖ спостерігається у жінок – ($61,5 \pm 4,2\%$) ($p < 0,05$).

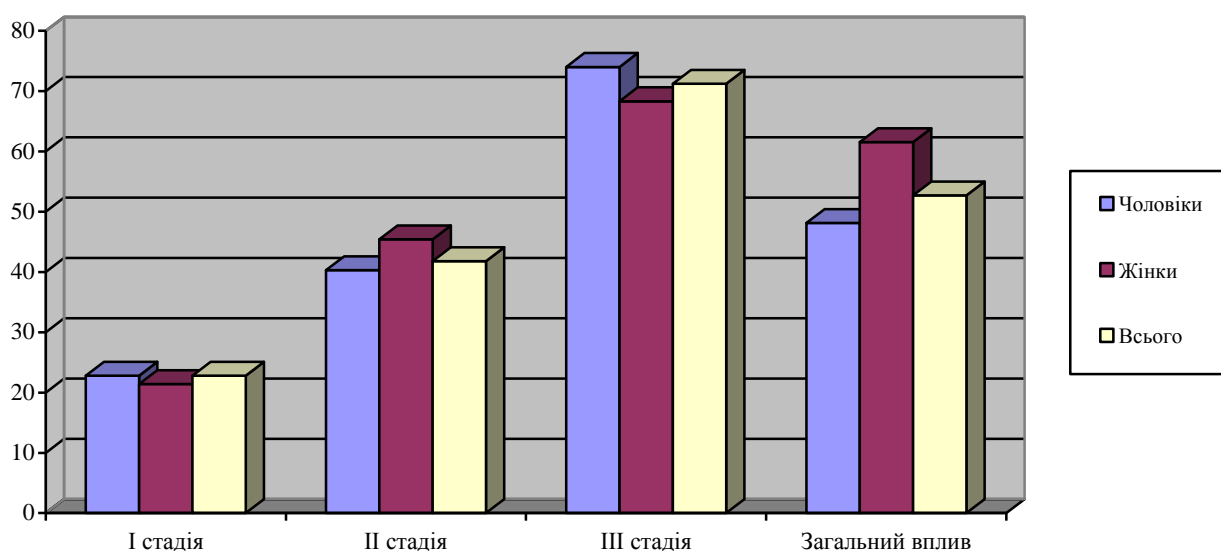


Рис. 3. 11. Оцінка активності при фізичному навантаженні при дослідженні якості життя хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ОА і ДЛ (%)

Дослідження ЯЖ за шкалою «вплив» (Impacts), яка охоплює діапазон аспектів соціального функціонування і психологічних порушень, які проявляються захворюваннями дихальних шляхів (рис. 3. 12), виявило, що даний параметр у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ОА і ДЛ суттєво обмежує соціальне функціонування і є несприятливим у плані розвитку психологічних порушень, що складав ($51,1 \pm 3,6\%$). При аналізі за даною шкалою в залежності від стадії

захворювання встановлено ($p < 0,05$), що зі збільшенням стадії захворювання показник за шкалою рухається в бік найгіршого можливого статусу, так у хворих I стадії даний показник склав $(29,9 \pm 3,6)\%$, II стадії – $(45,1 \pm 3,8)\%$ і III стадії – $(61,6 \pm 3,8)\%$. При аналізі гендерних відмінностей результатів дослідження було встановлено: рівень «впливу» у чоловіків суттєво нижчий $(47,5 \pm 4,8)\%$, ніж у жінок $(57,9 \pm 3,1)\%$.

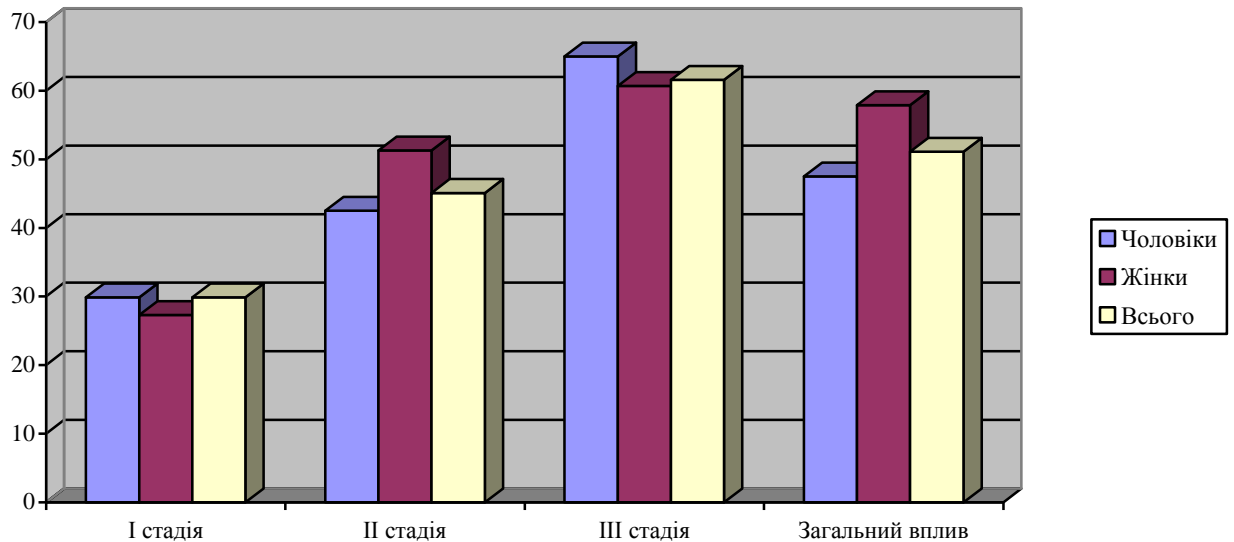


Рис. 3. 12. Оцінка впливу соціальних аспектів і психологічних порушень при дослідженні якості життя хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ОА і ДЛ (%)

При оцінці «загального показнику» (Total) хвороби на стан хворого спостерігається, що у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з остеоартритом і дисліпідемією незалежно від стадії захворювання відбувається зниження ЯЖ до $(64,0 \pm 3,2)\%$ (рис. 3.13). При цьому встановлено статистично достовірний зв'язок ($p < 0,05$) між стадією ХОЗЛ і погіршенням якості життя, так у хворих на ХОЗЛ з I стадією спостерігається збільшення впливу хвороби на ЯЖ до $(31,4 \pm 3,2)\%$ у хворих з II стадією до $(49,2 \pm 4,1)\%$ з III стадією до $(64,0 \pm 3,4)\%$. При аналізі гендерних відмінностей результатів дослідження було встановлено: сумарний вплив хвороби на ЯЖ більшою мірою спостерігається у жінок $(63,6 \pm 5,2)\%$, ніж у чоловіків $(51,4 \pm 3,2)\%$, ($p < 0,05$).

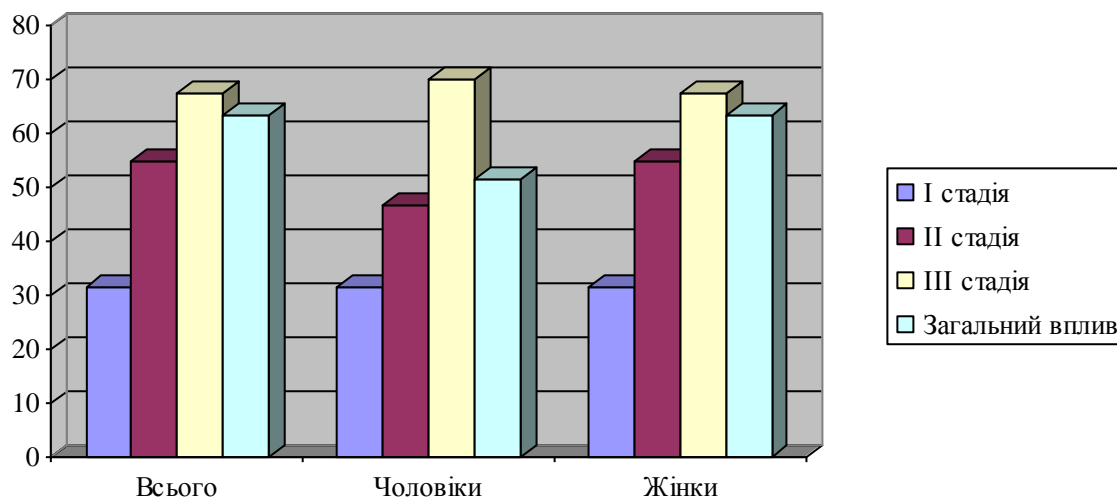


Рис. 3. 13. Оцінка сумарного впливу хвороби при дослідженні якості життя хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ОА і ДЛ (%)

Найбільш сильним компонентом погіршення ЯЖ були прояви захворювання (симптоми), хворих частіше турбувала (наростаюча з часом) задишка і кашель, так у співвідношенні з оцінкою якості життя за шкалою «симптоми» хворі наблизились до найгіршого з можливого результату впливу на якість життя ($75,2 \pm 4,1$)%, (рис. 3. 14).

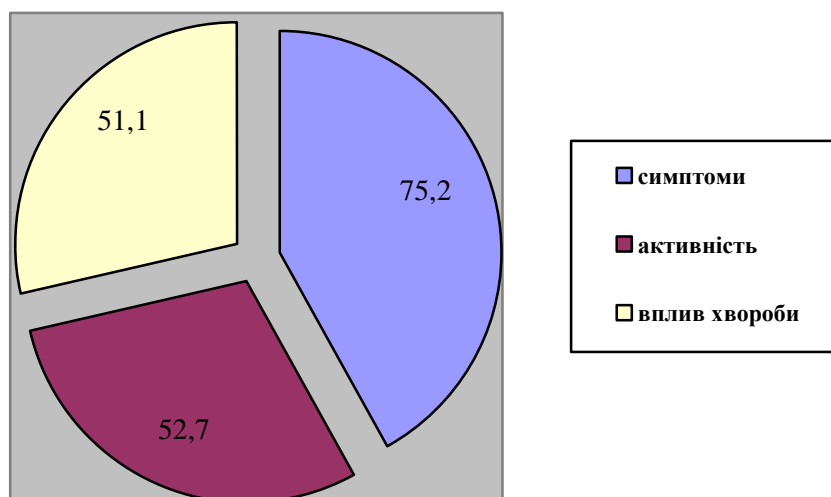


Рис. 3. 14. Оцінка впливу хвороби за шкалами SGRQ при дослідженні якості життя хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ОА і ДЛ (%)

Вплив ХОЗЛ на активність показав високий результат, він склав ($52,7 \pm 3,2$)%. Порівняний результат показав, що вплив захворювання на компонент соціальних аспектів і психологічних порушень склав ($51,1 \pm 3,6$)%.

Дослідження якості життя хворих на ХОЗЛ із супутньою патологією, показало, що дані хворі мають значно нижчі показники якості життя в порівнянні із контрольною групою хворих. Встановлено, що зі збільшенням стадії захворювання на ХОЗЛ якість життя хворих погіршується. Спеціальний опитувальник SGRQ дозволяє оцінити якість життя у хворих на ХОЗЛ в процесі лікування і є чутливим інструментом для оцінки ЯЖ. При цьому використання спеціального опитувальника SGRQ поряд із неспецифічним опитувальником SF-36 дало більш детальне підтвердження зниження ЯЖ у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ОА і ДЛ в порівнянні із хворими контрольної групи. У процесі дослідження оцінки ЯЖ хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ОА і ДЛ було встановлено, що більше страждають від захворювання жінки, що підтверджено дослідженням з використанням опитувальника SGRQ та SF-36.

Оцінка проведеного стаціонарного лікування у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ОА і ДЛ.

Аналіз проведеного лікування у хворих обох груп показав покращення загального стану, зменшення проявів інтоксикаційного синдрому (пітливість, слабкості, субфебрилітету, головного болю). Однак пацієнтів II групи, які отримували у поєднанні з протокольною терапією комбінацію розувастатину і фенспіриду гідрохлориду, відмічали значно швидше покращення загального самопочуття, ніж пацієнти I групи, котрі отримували протокольну терапію з включенням розувастатину.

Відмічені суттєві розбіжності у термінах зникнення одного із основних симптомів – кашлю у хворих II групи, що отримували комплексну терапію, зменшення кашлю на другу добу відмічено у всіх хворих, а зникнення кашлю відмічалось на п'яту добу у 16 (36,0%) хворих, на восьму добу – у 45 (100,0%) хворих. У хворих I групи зменшення кашлю на 4 добу відмічали 18 (72,0%) хворих, а на п'яту – всі хворі 25 (100,0%). Зникнення кашлю відмічено на п'яту

добу тільки у 11 (24,0%) хворих, на восьму добу – у 36 (80,0%), на десятю добу у 45 (100,0%). Отримані результати подано на рис. 3. 15.

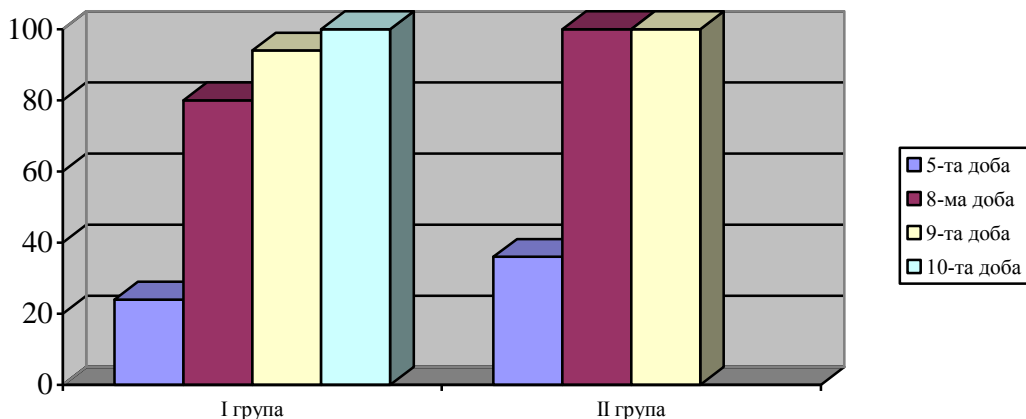


Рис. 3. 15. Динаміка зникнення кашлю у хворих на ХОЗЛ
у поєднанні з ОА і ДЛ (%)

Нами були відмічені суттєві розбіжності і в термінах зникнення задишки. Так, у хворих II групи, що отримували комплексну терапію, зникнення задишки відмічалось на п'яту добу – у 20 (45,0%), на сьому добу – у 100,0% хворих. Тоді, як у пацієнтів I групи зникнення задишки відмічено на п'яту добу тільки у 9 (20,0%) хворих, на сьому добу – у 33 (75,0%) хворих, на восьму добу – у 39 (88,0%), на десятю добу у 100,0%. Отримані результати подано на рис. 3. 16.

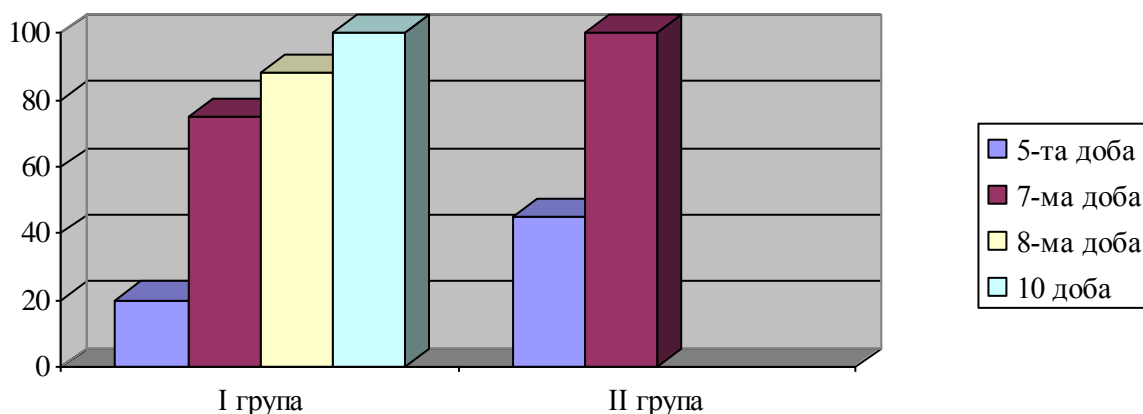


Рис. 3. 16. Динаміка зникнення задишки у хворих на ХОЗЛ
у поєднанні з ОА і ДЛ (%)

Включення в схему лікування розувастатину і фенспіриду гідрохлориду сприяло зникненню кашлю на $(2,3 \pm 0,21)$ дні раніше, а задишка на $(2,1 \pm 0,19)$ дні, ніж в пацієнтів I групи ($p < 0,05$). Температура тіла нормалізувалась у пацієнтів II групи в середньому на $(2,5 \pm 0,22)$ добу, а у пацієнтів I групи на $(3,25 \pm 0,29)$ добу ($p < 0,05$).

Аускультативна картина ХОЗЛ теж мала суттєву різницю. Так, жорстке везикулярне дихання і сухі розсіяні хрипи при застосуванні комбінації розувастатину і фенспіриду гідрохлориду у пацієнтів II групи зникли в середньому на $(4,8 \pm 0,52)$ день, тоді як у пацієнтів I групи на $(6,51 \pm 0,68)$ день ($p < 0,05$).

При оцінці САТ – тесту після проведеного лікування у пацієнтів обох груп відмічалось покращення якості життя, однак у пацієнтів II групи ці зміни були більш суттєвими. Отримані результати наведено в таблиці 3. 1.

Таблиця 3. 1

Динаміка САТ-тесту у хворих на ХОЗЛ
у поєднанні з ОА і ДЛ (бали)

| Показники тесту | I група (n=45) | | II група (n=45) | |
|-------------------------------------|-----------------|-------------------|-----------------|----------------------|
| | До лікування | Після лікування | До лікування | Після лікування |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Кашель | $3,33 \pm 0,33$ | $1,93 \pm 0,25^*$ | $3,45 \pm 0,35$ | $1,87 \pm 0,27^*$ |
| Наявність харкотиння | $3,24 \pm 0,36$ | $1,87 \pm 0,2^*$ | $3,18 \pm 0,35$ | $1,71 \pm 0,21^*$ |
| Відчуття стиснення в грудній клітці | $3,12 \pm 0,31$ | $2,16 \pm 0,16^*$ | $3,19 \pm 0,32$ | $1,9 \pm 0,17^*$ |
| Задишка при підйомі східцями | $3,29 \pm 0,36$ | $2,27 \pm 0,21^*$ | $3,5 \pm 0,38$ | $1,97 \pm 0,18^*$ |
| Обмеження активності вдома | $2,17 \pm 0,21$ | $2,1 \pm 0,12^*$ | $2,26 \pm 0,23$ | $1,31 \pm 0,12^{**}$ |
| Впевненість в собі поза домом | $2,4 \pm 0,22$ | $2,3 \pm 0,2^*$ | $2,20 \pm 0,21$ | $1,38 \pm 0,12^{**}$ |
| Сон | $2,29 \pm 0,24$ | $2,14 \pm 0,13^*$ | $2,34 \pm 0,23$ | $1,4 \pm 0,16^{**}$ |

| Продовження табл. 3.1 | | | | |
|--|--------------|---------------|--------------|---------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Енергійність | 2,57 ± 0,26 | 2,46 ± 0,17* | 2,65 ± 0,27 | 1,66 ± 0,14** |
| Всього | 22,41 ± 2,29 | 17,23 ± 1,61* | 23,07 ± 2,34 | 13,2 ± 1,18** |
| Примітка: * – достовірність різниці даних показників між групами до лікування (p < 0,05); ** – достовірна різниця між групами після проведеного лікування (p < 0,05). | | | | |

Так, у пацієнтів, що отримували протокольну терапію сумарний показник САТ-тесту зменшився на 23,1% (з (22,41 ± 2,29) балів до (17,23 ± 1,61) балів) (p<0,05), тоді як у пацієнтів, які отримували додатково комбінацію розувастатину і фенспіриду гідрохлориду, цей показник зменшився на 42,8% (з (23,07 ± 2,08) балів до (13,2 ± 1,18) балів) (p<0,05).

Детально було вивчено клінічну ефективність розувастатину та його комбінація з фенспіриду гідрохлоридом у хворих на ХОЗЛ з супутнім перебігом остеоартриту та дисліпідемії. Дослідження проведено на 45 хворих (І група), що застосовували розувастатин та 45 хворих (ІІ група), яким призначалась комбінація розувастатину і фенспіриду гідрохлориду. Всі результати динамічного обстеження зіставлялися з відповідними даними, отриманими у пацієнтів обох груп.

Таблиця 3. 2

Динаміка основних клінічних симптомів (умовні одиниці)
у хворих І групи (n=45)

| Клінічні симптоми | Вихідні дані | Після стац. лікування | Через 3 міс | Через 6 міс |
|--|--------------|-----------------------|--------------|--------------|
| Кашель з мокротинням | 2,40 ± 0,22 | 1,95 ± 0,13* | 1,48 ± 0,34* | 1,52 ± 0,12* |
| Сухі хрипи | 1,38 ± 0,12 | 1,17 ± 0,12 | 1,08 ± 0,10 | 0,88 ± 0,11* |
| Нічні симптоми | 0,82 ± 0,14 | 0,59 ± 0,12 | 0,44 ± 0,11* | 0,39 ± 0,07* |
| Задишка | 1,72 ± 0,23 | 1,41 ± 0,09* | 1,08 ± 0,01* | 1,11 ± 0,02* |
| Сумарний індекс | 1,58 ± 0,09 | 1,28 ± 0,08* | 0,97 ± 0,10* | 1,00 ± 0,09* |
| Примітка: * – статистично достовірні відмінності показників від вихідних даних (p < 0,05). | | | | |

За даними таблиці 3. 2, динаміка клінічних симптомів ХОЗЛ на тлі додаткового призначення розувастатину позитивна. Вже після стаціонарного лікування у більшості хворих спостерігалось достовірне зменшення кашлю з мокротинням і задишки ($p < 0,05$). Через 3 місяці лікування достовірно зменшилась вираженість всіх досліджуваних симптомів захворювання ($p < 0,05$), окрім сухих хрипів ($1,38 \pm 0,12$) ум. од. проти ($1,08 \pm 0,10$) ум. од. Максимальну ж позитивну дію комбінованої терапії виявлено через 6 місяців лікування. Так, вираженість кашлю з мокротинням зменшилася в середньому на 40,8%, задишки – на 41,8%, нічних симптомів на 54,5% і кількості сухих хрипів у легенях – на 63,7%. Це було істотно нижче ($p < 0,05$), ніж в групі контролю.

Проведено дослідження та аналіз толерантності до фізичного навантаження (табл. 3. 3). З таблиці видно, що після стаціонарного лікування, за тестом з 6-ти хвилинною ходою, відстань збільшилась, але не значно, та вже через 3 місяці від початку лікування дистанція, пройдена хворими I групи за 6 хвилин, значно і достовірно збільшилась ($p < 0,05$) з (336 ± 18) м до (403 ± 16) м, хоча статистично незначна тенденція до такого збільшення спостерігалась через 6 місяців від початку лікування ($p < 0,05$). У цілому, толерантність до фізичного навантаження хворих I групи зросла через 6 місяців лікування на 22,0% (у II групі – на 36,5%).

Таблиця 3. 3

Динаміка толерантності до фізичного навантаження
(тест 6-ти хвилинної ходьби) хворих I групи

| | Вихідні дані | Після стац. лікування | Через 3 міс | Через 6 міс |
|--|--------------|-----------------------|----------------|----------------|
| 6 MWD (м) | 336 ± 18 | 382 ± 20 | $403 \pm 16^*$ | $405 \pm 18^*$ |
| Примітка: * – статистично достовірні відмінності показників від вихідних даних ($p < 0,05$). | | | | |

Рівень задишки оцінювався за шкалою MRC. У середньому в I групі рівень задишки по MRC достовірно зменшився з ($2,2 \pm 0,7$) бала до ($1,8 \pm 0,7$) бала через 3 місяці дослідження ($p < 0,05$) стосовно початкового значення, через 6 місяців дослідження рівень задишки склав ($1,6 \pm 0,4$) бала. У II групі хворих рівень задишки достовірно зменшився з ($2,3 \pm 0,6$) бала до ($1,7 \pm 0,6$) бала вже після

стаціонарного лікування і мав достовірну тенденцію до зменшення при спостереженні через 3 місяці ($1,4 \pm 0,5$) бала та через 6 місяців ($1,2 \pm 0,1$) бала ($p < 0,05$) (табл. 3. 4). Через 3 місяців в II групі хворих, які отримали комбіновану терапію розувастатином і фенспіриду гідрохлориду, 42 людини (93,3%) відзначали зменшення задишки в повсякденному житті. При цьому 25 (55,5 %) хворих відзначили зменшення вираженості задишки вже після стаціонарного лікування, через 6 місяців спостереження відмічалось 100 % (45 пацієнтів) зменшення задишки.

Таблиця 3. 4

Динаміка вираженості задишки за шкалою MRC

| | Вихідні дані | Після стац. лікування | Через 3 міс | Через 6 міс |
|--|---------------|-----------------------|-----------------|-----------------|
| I група (n=45) | $2,2 \pm 0,7$ | $2,0 \pm 0,7$ | $1,8 \pm 0,7^*$ | $1,6 \pm 0,4^*$ |
| II група (n=45) | $2,3 \pm 0,6$ | $1,7 \pm 0,6^*$ | $1,4 \pm 0,5^*$ | $1,2 \pm 0,1^*$ |
| Примітка: * – статистично достовірні відмінності показників від вихідних даних ($p < 0,05$). | | | | |

У таблиці 3. 5. представлена динаміка середнього числа загострень протягом року запального процесу в легенях, що відбувалася на тлі 6 місячної терапії розувастатином.

Таблиця 3. 5

Середнє число загострень ХОЗЛ у хворих I групи

| | | Вихідні дані | За перший рік |
|--|-------------------------|-----------------|-------------------|
| ХОЗЛ I-II стадії | Контрольна група (n=20) | $1,86 \pm 0,14$ | $1,84 \pm 0,17$ |
| | I-а група (n=45) | $1,60 \pm 0,15$ | $0,80 \pm 0,20^*$ |
| ХОЗЛ III стадії | Контрольна група (n=20) | $2,58 \pm 0,14$ | $2,46 \pm 0,12$ |
| | I-а група(n=45) | $2,80 \pm 0,17$ | $2,12 \pm 0,17^*$ |
| Всього | Контрольна група (n=20) | $2,13 \pm 0,13$ | $2,22 \pm 0,13$ |
| | I-а група(n=45) | $2,10 \pm 0,15$ | $1,36 \pm 0,14^*$ |
| Примітка: * – статистично достовірні відмінності показників від вихідних даних ($p < 0,05$). | | | |

Так, до кінця 1 року лікування число загострень у хворих на ХОЗЛ I-II стадії ($0,80 \pm 0,20$) загострень на рік було в 2,3 раза нижче ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів контрольної групи ($1,84 \pm 0,17$) загострень на рік. На противагу цьому, у хворих на ХОЗЛ III стадії I групи середня кількість загострень ($2,12 \pm 0,17$) лише в 1,2 раза було недостовірно нижче ($p > 0,05$), ніж у пацієнтів контрольної групи ($2,46 \pm 0,12$) загострень на рік.

Отже, у пацієнтів з I-II стадією ХОЗЛ знизилася на 42,8%, а у хворих з ХОЗЛ III стадії всього на 24,3% ($p < 0,05$). Таким чином, у пацієнтів з тяжким перебігом ХОЗЛ протизапальний ефект терапії був менш значущим, ніж у хворих із середньотяжким перебігом хвороби.

Основні показники функції зовнішнього дихання у контрольній групі становили: ЖЄЛ – ($62,2 \pm 2,1$) % від належного значення; ОФВ1 – ($65,6 \pm 2,5$) % від належного значення; ОФВ1/ФЖЄЛ – ($71,1 \pm 2,1$); МОШ₂₅₋₇₅ – ($50,5 \pm 2,2$); ПШВ – ($63,8 \pm 1,9$); ОФВ1 після сальбутамолу – ($71,6 \pm 2,1$) % від належного значення; % приросту ОФВ1 – 8,3 %.

У таблиці 3. 6. представлена динаміка основних показників ФЗД у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з остеоартритом і дисліпідемією I групи. З таблиці видно, що вихідні дані, отримані при первинному дослідженні цих хворих відображають наявність у пацієнтів вираженого бронхообструктивного синдрому.

Таблиця 3. 6

Динаміка основних показників функції зовнішнього дихання
у хворих I групи

| Показники ФЗД | Вихідні дані | Після стац. лікування | Через 3 міс | Через 6 міс |
|--------------------------------|----------------|-----------------------|------------------|------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| ЖЄЛ, % від належного значення | $59,4 \pm 3,1$ | $60,6 \pm 2,3$ | $61,3 \pm 2,2$ | $61,9 \pm 2,1$ |
| ОФВ1, % від належного значення | $56,5 \pm 1,5$ | $60,2 \pm 2,5$ | $60,6 \pm 2,8$ | $61,3 \pm 2,5^*$ |
| ОФВ1/ФЖЄЛ | $57,9 \pm 1,6$ | $60,9 \pm 2,5$ | $61,3 \pm 2,5$ | $62,2 \pm 2,5^*$ |
| МОШ ₂₅₋₇₅ | $36,2 \pm 3,1$ | $45,3 \pm 2,7$ | $52,2 \pm 2,0^*$ | $52,5 \pm 2,6^*$ |

| Продовження табл. 3. 6 | | | | |
|--|------------|------------|-------------|-------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| ПШВ | 53,2 ± 3,0 | 62,3 ± 2,4 | 63,5 ± 2,1* | 64,0 ± 2,2* |
| ОФВ1(%) після сальбутамолу | 63,2 ± 3,0 | 67,4 ± 2,6 | 68,1 ± 2,4 | 68,8 ± 2,1 |
| % приросту ОФВ1 | 6,5 | 7,1 | 7,4 | 7,5 |
| Примітка: * – статистично достовірні відмінності показників від вихідних даних (p < 0,05). | | | | |

У хворих при госпіталізації відмічався різко знижений (в середньому до 6,5%) показник приросту ОФВ1 під час проведення бронходилатативного тесту із сальбутамолом, подібне свідчить про зниження чутливості β_2 -адренорецепторів бронхів, зумовленого, ймовірно, хронічним запальним процесом в дихальних шляхах, а в частини хворих – тривалим безсистемним застосуванням бронхолітиків до початку дослідження.

Таким чином, у пацієнтів I групи після застосування розувастатину, достовірне покращення показників ФЗД відмічалось через три місяці: показник МОШ₂₅₋₇₅ (52,2 ± 2,0) проти (36,2 ± 3,1) і ПШВ (63,5 ± 2,1) проти (53,2 ± 3,0).

Після шестимісячної терапії розувастатином спостерігалось достовірне збільшення всіх показників ФЗД. Так, ОФВ1 збільшився до (61,3 ± 2,5)% від належного значення, ОФВ1/ФЖЕЛ – (62,2 ± 2,5).

Динаміка рівня якості життя хворих I групи представлена в таблиці 3. 7.

Таблиця 3. 7

Середні значення показників якості життя,
за даними SGRQ у хворих I групи

| | Вихідні дані | Після стац. лікування | Через 3 міс. | Через 6 міс. |
|--|--------------|-----------------------|--------------|--------------|
| Симптоми, бали | 65,3 ± 4,8 | 63,5 ± 3,1 | 57,3 ± 2,5* | 56,1 ± 2,8* |
| Активність, бали | 46,3 ± 3,5 | 43,1 ± 2,8 | 42,7 ± 3,3 | 38,1 ± 2,7* |
| Вплив, бали | 49,3 ± 2,8 | 47,1 ± 3,2 | 43,1 ± 2,6 | 40,4 ± 3,1* |
| Загальний бал | 47,2 ± 1,8 | 42,3 ± 2,0 | 41,7 ± 2,4 | 41,2 ± 2,1* |
| Примітка: * – статистично достовірні відмінності показників від вихідних даних (p < 0,05). | | | | |

У хворих I групи, які отримують додатково розувастатин, відбулося поліпшення якості життя. Вираженість «симптомів» зменшилася з $(65,3 \pm 4,8)$ бала до $(57,3 \pm 2,5)$ бала ($p < 0,05$) через 3 місяці і через 6 місяців спостереження до $(56,1 \pm 2,8)$ бала, ($p < 0,05$).

Збільшення «активності» спостерігалось в групі, що застосовували розувастатин. Так, кількість балів знизилася з $(46,3 \pm 3,5)$ бала до $(38,1 \pm 2,7)$ бала ($p < 0,05$).

При оцінці «впливу» у I групі досліджуваних відмічалось зменшення балів через 3 місяці (з $(49,3 \pm 2,8)$ балів до $(43,1 \pm 2,6)$ балів) і до кінця дослідження даний показник достовірно знизився до $40,4 \pm 3,1$ балів ($p < 0,05$).

Дослідження клінічної ефективності комбінації розувастатину і фенспіриду гідрохлориду в терапії хворих на ХОЗЛ з супутнім перебігом ОА і ДЛ також проводилось на 45 хворих (II група).

Таблиця 3. 8

Динаміка основних клінічних симптомів (умовні одиниці)
у хворих II групи (n=45)

| Клінічні симптоми | Вихідні дані | Після стац. лікування | Через 3 міс | Через 6 міс |
|--|-----------------|-----------------------|-------------------|-------------------|
| Кашель з мокротинням | $2,52 \pm 0,22$ | $1,92 \pm 0,11^*$ | $1,45 \pm 0,14^*$ | $1,39 \pm 0,12^*$ |
| Сухі хрипи | $1,46 \pm 0,13$ | $1,11 \pm 0,09$ | $0,80 \pm 0,10^*$ | $0,75 \pm 0,09^*$ |
| Нічні симптоми | $0,90 \pm 0,14$ | $0,54 \pm 0,11$ | $0,41 \pm 0,12^*$ | $0,37 \pm 0,11^*$ |
| Задишка | $1,96 \pm 0,13$ | $1,40 \pm 0,11^*$ | $1,04 \pm 0,02^*$ | $0,94 \pm 0,12^*$ |
| Сумарний індекс | $1,70 \pm 0,12$ | $1,26 \pm 0,07^*$ | $0,93 \pm 0,11^*$ | $0,89 \pm 0,11^*$ |
| Примітка: * – статистично достовірні відмінності показників від вихідних даних ($p < 0,05$). | | | | |

За даними таблиці 3. 8, динаміка клінічних симптомів ХОЗЛ на тлі додаткового призначення комбінації розувастатину і фенспіриду гідрохлориду була позитивною. Вже після стаціонарного лікування у більшості хворих спостерігалось достовірне зменшення кашлю з мокротинням і задишки ($p < 0,05$).

Через 3 місяці лікування достовірно зменшилась вираженість всіх досліджуваних симптомів захворювання ($p < 0,05$). На відміну від I групи, де через 3 місяці вираженість сухих хрипів знизилась, але не достовірно ($p > 0,05$). Максимальну ж позитивну дію комбінованої терапії виявлено через 6 місяців лікування. Так, вираженість кашлю з мокротинням зменшилася в середньому на 55,2%, задишки – на 48,7%, нічних симптомів на 58,5% і кількості сухих хрипів у легенях на 51,4%. Це було істотно нижче ($p < 0,05$), ніж в I групі (табл. 3. 8).

Таблиця 3. 9

Динаміка толерантності до фізичного навантаження
(тест 6-ти хвилинної ходьби) хворих II групи

| | Вихідні дані | Після стац. лікування | Через 3 міс | Через 6 міс |
|--|--------------|-----------------------|-------------|-------------|
| 6 MWD (м) | 339 ± 18 | 405 ± 18* | 425 ± 16* | 463 ± 21* |
| Примітка: * – статистично достовірні відмінності показників від вихідних даних ($p < 0,05$). | | | | |

При аналізі толерантності до фізичного навантаження (табл. 3. 9) було виявлено, що за 6 місяців від початку лікування дистанція, що долали хворі II групи за 6 хвилин, значно і достовірно збільшилась ($p < 0,05$) – у середньому на 36,5 %, тобто набагато більше, ніж в I групі (22,0%). Аналіз таблиці 3.9 показав, що вже після стаціонарного лікування відстань достовірно збільшилась, через 3 місяці від початку лікування дистанція, пройдена хворими II групи за 6 хвилин достовірно збільшилася ($p < 0,05$) з (339 ± 18) м до (425 ± 16) м, тенденція до збільшення спостерігалася і через 6 місяців від початку лікування (463 ± 21) м, ($p < 0,05$).

У табл. 3. 10. представлена динаміка середнього числа загострень протягом року запального процесу в легенях, що відбувалася на тлі 6 місячної терапії комбінації препаратів розувастатину і фенспіриду гідрохлориду.

Дані таблиці вказують, що у хворих II групи через рік від початку лікування спостерігалось достовірне зменшення середнього числа загострень ХОЗЛ ($p < 0,05$), у пацієнтів з I-II стадією ХОЗЛ число загострень знизилось на 57,5%, а

у хворих з ХОЗЛ III стадії на 42,6% ($p < 0,05$). Таким чином, у пацієнтів з III стадією ХОЗЛ протизапальний ефект терапії був менш вираженим, ніж у хворих з I-II стадією ХОЗЛ.

Таблиця 3. 10

Середнє число загострень ХОЗЛ у хворих II групи

| | | Вихідні дані | За перший рік |
|--|-------------------------|-----------------|-------------------|
| ХОЗЛ I-II стадії | Контрольна група (n=20) | $1,86 \pm 0,14$ | $1,84 \pm 0,17$ |
| | II-а група (n=45) | $1,74 \pm 0,13$ | $0,78 \pm 0,15^*$ |
| ХОЗЛ III стадії | Контрольна група (n=20) | $2,58 \pm 0,14$ | $2,46 \pm 0,12$ |
| | II-а група (n=45) | $2,86 \pm 0,18$ | $1,64 \pm 0,17^*$ |
| Всього | Контрольна група (n=20) | $2,13 \pm 0,13$ | $2,22 \pm 0,13$ |
| | II-а група (n=45) | $2,30 \pm 0,17$ | $1,21 \pm 0,18^*$ |
| Примітка: * – статистично достовірні відмінності показників від вихідних даних ($p < 0,05$). | | | |

Так, до кінця 1 року лікування число загострень запального процесу в легенях у хворих на ХОЗЛ II стадії ($0,78 \pm 0,15$) загострень в рік було в 2,6 раза нижче ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів контрольної групи ($1,84 \pm 0,17$) загострень на рік, та незначно нижче ніж у хворих I групи ($0,80 \pm 0,20$) загострень в рік.

У хворих на ХОЗЛ III стадії II групи показник середньої кількості загострень достовірно знизився відносно вихідних даних ($1,64 \pm 0,17$) проти ($2,86 \pm 0,18$) загострень на рік, проте лише в 1,5 раза було недостовірно нижче ($p > 0,05$), ніж у пацієнтів контрольної групи ($2,46 \pm 0,12$) загострень в рік та I групи хворих ($2,12 \pm 0,17$) загострень на рік.

У таблиці 3. 11. представлена динаміка основних показників ФЗД у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з остеоартритом та дисліпідемією II групи. З таблиці видно, що вихідні дані, отримані при первинному дослідженні цих хворих відображають наявність у пацієнтів вираженого бронхообструктивного синдрому. У хворих II групи, як і у пацієнтів I групи, відмічається різко знижений (в середньому до 4,5%) показник приросту ОФВ1 під час проведення бронходилататорного тесту з сальбутамолом. Не зважаючи на це, вже після стаціонарного лікування у хворих II групи достовірно збільшились показники ОФВ1 ($66,2 \pm 2,6$) % від належного

значення проти ($54,2 \pm 2,4$) % від належного значення, $МОШ_{25-75}$ ($44,8 \pm 2,6$) проти ($35,9 \pm 3,4$), ПШВ ($62,3 \pm 2,4$) проти ($51,5 \pm 3,0$), та спостерігалось збільшення приросту ОФВ1 під час проведення бронходилатативного тесту із сальбутамолом з ($58,4 \pm 3,2$) % до ($74,1 \pm 2,6$) % (табл. 3. 11).

Таблиця 3. 11

Динаміка основних показників функції зовнішнього дихання
у хворих II групи

| Показники ФЗД | Вихідні дані | Після стац. лікування | Через 3 міс | Через 6 міс |
|--|----------------|-----------------------|------------------|------------------|
| ЖЄЛ, % від належного значення | $60,4 \pm 3,1$ | $68,6 \pm 2,8$ | $70,2 \pm 2,2^*$ | $74,2 \pm 2,7^*$ |
| ОФВ1, % від належного значення | $54,2 \pm 2,4$ | $66,2 \pm 2,6^*$ | $70,3 \pm 2,3^*$ | $70,4 \pm 2,9^*$ |
| ОФВ1/ФЖЄЛ | $57,3 \pm 2,6$ | $67,4 \pm 2,5^*$ | $79,1 \pm 2,0^*$ | $80,0 \pm 2,3^*$ |
| $МОШ_{25-75}$ | $35,9 \pm 3,4$ | $44,8 \pm 2,6^*$ | $54,4 \pm 2,0^*$ | $60,2 \pm 2,2^*$ |
| ПШВ | $51,5 \pm 3,0$ | $62,3 \pm 2,4^*$ | $64,0 \pm 2,2^*$ | $66,2 \pm 2,3^*$ |
| ОФВ1(%) після сальбутамолу | $58,4 \pm 3,2$ | $74,1 \pm 2,6$ | $74,6 \pm 2,4^*$ | $79,8 \pm 2,1^*$ |
| % приросту ОФВ1 | 4,5 | 7,8 | 8,6 | 9,4 |
| Примітка: * – статистично достовірні відмінності показників від вихідних даних ($p < 0,05$). | | | | |

Через 3 міс. від початку лікування спостерігалось достовірне збільшення всіх показників ФЗД. Так, ОФВ1 збільшився до ($70,3 \pm 2,3$) % від належного значення, ОФВ1/ФЖЄЛ – ($79,1 \pm 2,0$), $МОШ_{25-75}$ до $54,4 \pm 2,0$ і ПШВ – ($64,0 \pm 2,2$). Через 6 місяців відмічалась позитивна динаміка ($p < 0,05$).

Таким чином, у пацієнтів II групи відмічалось значне збільшення основних показників ФЗД. Така динаміка основних показників ФЗД підтвердила отримані дані щодо клінічного стану хворих.

Динаміка рівня якості життя хворих II групи представлена в таблиці 3. 12.

У хворих II групи, які отримували додатково комбінацію препаратів розувастатину і фенспіриду гідрохлориду, відмічалось поліпшення якості життя.

Вираженість «симптомів» зменшилася з $(63,7 \pm 3,8)$ бала до $(57,3 \pm 2,9)$ бала ($p < 0,05$) вже після стаціонарного лікування, через 3 місяці зменшення досягло $(55,0 \pm 4,1)$ бала і через 6 місяців спостереження $(52,1 \pm 3,1)$ бала, ($p < 0,05$).

Таблиці 3. 12

Середні значення показників якості життя,
за даними SGRQ у хворих II групи

| | Вихідні дані | Після стац. лікування | Через 3 міс. | Через 6 міс. |
|--|----------------|-----------------------|------------------|------------------|
| Симптоми, бали | $63,7 \pm 3,8$ | $57,3 \pm 2,9^*$ | $55,0 \pm 4,1^*$ | $52,1 \pm 3,1^*$ |
| Активність, бали | $48,1 \pm 3,2$ | $43,6 \pm 4,0$ | $38,1 \pm 3,1$ | $36,3 \pm 3,5^*$ |
| Вплив, бали | $44,6 \pm 3,1$ | $41,3 \pm 2,7$ | $37,3 \pm 2,8^*$ | $37,1 \pm 2,2^*$ |
| Загальний бал | $45,8 \pm 2,4$ | $41,2 \pm 2,0$ | $41,7 \pm 2,4^*$ | $40,3 \pm 1,9^*$ |
| Примітка: * – статистично достовірні відмінності показників від вихідних даних ($p < 0,05$). | | | | |

Збільшення «активності» спостерігалось в групі, що приймали комбінацію препаратів розувастатину і фенспіриду гідрохлориду. Так, кількість балів достовірно знизилась з $(48,1 \pm 3,2)$ бала до $(36,3 \pm 3,5)$ бала ($p < 0,05$).

При оцінці «впливу» у II групі досліджуваних відмічалось достовірне зменшення балів через 3 місяці (з $(44,6 \pm 3,1)$ до $(37,3 \pm 2,8)$ бала) і до кінця дослідження даний показник достовірно знизився до $(37,1 \pm 2,2)$ бала ($p < 0,05$).

У результаті проведеного кореляційного аналізу встановлений середній кореляційний взаємозв'язок між тривалістю захворювання і рівнем СРП ($r = 0,33$) і слабкий негативний кореляційний взаємозв'язок СРП з порушенням бронхіальної прохідності (ОФВ1) ($r = -0,33$) і ІМТ ($r = -0,28$). Виявлений сильний прямий кореляційний взаємозв'язок між ФНП- α та ІЛ-1 β ($r=0,74$, $p<0,05$) і кореляційний взаємозв'язок середньої сили між ФНП- α і рівнем концентрації фібриногену ($r=0,37$, $p<0,05$). Рівень фібриногену знаходиться у прямому середньої сили кореляційному взаємозв'язку зі стажем куріння ($r=0,38$, $p<0,05$). У хворих відмічена середньої сили кореляційна залежність між рівнем СРП і віком хворого

($r=0,48$, $p<0,05$) і між рівнем СРП і рівнем фібриногену ($r=0,44$, $p<0,05$). Визначена кореляційна залежність середньої сили між рівнем ІЛ-1 β і індексом маси тіла (ІМТ) ($r=0,49$, $p<0,05$), при проведенні статистичного аналізу було звернуто увагу, що хворі старше 55 років мали рівень ІЛ-1 β вище, ніж хворі молодше 55 років. Концентрація ФНП- α має середньої сили кореляційний взаємозв'язок із віком хворих ($r=0,43$, $p<0,05$). Проведена статистична обробка виявила негативний сильний кореляційний взаємозв'язок між віком хворих і ступенем обструктивного синдрому (ОФВ1), чим більше вік, тим сильніше виражений обструктивний синдром ($r = -0,73$, $p<0,05$). Крім того чітко виявлений негативний середньої сили кореляційний взаємозв'язок між стажем куріння, ОФВ1 і ІМТ: чим більше стаж куріння, тим менше маса тіла ($r= -0,55$, $p<0,05$) і тим менше ОФВ1 ($r= -0,51$, $p<0,05$), також позитивна кореляційна залежність середньої сили між стажем куріння та рівнем СРП ($r=0,33$, $p<0,05$) і рівнем фібриногену ($r=0,38$, $p<0,05$).

Таким чином, проведений аналіз архівного матеріалу хворих на ХОЗЛ свідчить, що досить значний 64,89% пацієнтів має супутню ДЛ і 12,77% ОА, які безумовно мають негативний взаємовплив на перебіг захворювань.

Під впливом систематичної терапії комбінацією препаратів розувастатину і фенспіриду гідрохлориду у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з остеоартритом і дисліпідемією відмічалось більш швидке і значне зменшення всіх симптомів ХОЗЛ, достовірне збільшення толерантності хворих до фізичного навантаження і зменшення числа загострень ХОЗЛ ніж у хворих, що приймали тільки розувастатин, і контрольної групи.

У хворих з коморбідною патологією основними скаргами були: кашель з виділенням мокротиння, яке відкашлювалось тяжко в невеликому об'ємі (у більшості випадків слизово-гнійного характеру), задишка змішаного характеру та симптоми інтоксикаційного синдрому (підвищення температури тіла до субфебрильних цифр, пітливість, головний біль, зниження працездатності, загальна слабкість), а фізикально найбільш характерними ознаками були

коробковий звук над легенями при перкусії, ослаблене везикулярне дихання і наявність сухих свистячих хрипів в легенях при аускультатії, схильність до тахікардії та підвищення артеріального тиску.

Сумарний індекс динаміки основних клінічних симптомів достовірно зменшився на госпітальному етапі у II групі. З позитивною динамікою протягом всього періоду лікування досяг $(0,89 \pm 0,11)$ ум. од. при вихідному $(1,7 \pm 0,12)$ ум. од.

У результаті проведення терапії із додаванням розувастатину і фенспіриду гідрохлориду зменшилася вираженість задишки в повсякденному житті (за шкалою MRC) вже після стаціонарного лікування 25 (55,5 %) хворих, через 6 місяців спостереження відмічалось 100% (45 пацієнтів) зменшення задишки, на відміну від хворих I групи, які отримали розувастатин, 35 осіб (77,5%) відзначали зменшення задишки в повсякденному житті.

Достовірно покращились дані опитувальника SGRQ. Загальний бал після 6 місячної терапії розувастатином і фенспіриду гідрохлоридом склав $(40,3 \pm 1,9)$ балів, проти $(41,2 \pm 2,1)$ бала у хворих I групи і $(45,8 \pm 2,4)$ бала на вихідному етапі.

Достовірно відмічалась збільшення толерантності до фізичного навантаження протягом всього періоду дослідження, через 6 міс. від початку лікування дистанція, що долали хворі II групи за 6 хвилин достовірно збільшилась ($p < 0,05$) в середньому на 36,5%, в I групі – 22%.

На тлі 6 місячної комбінованої терапії у хворих ХОЗЛ при супутньому остеоартриті і дисліпідемії середнє число загострень протягом року достовірно зменшилось ($p < 0,05$). Так, до кінця 1 року лікування число загострень запального процесу в легенях у хворих на ХОЗЛ I-II стадії було в 2,6 рази нижче ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів контрольної групи та незначно нижче, ніж у хворих I групи. У хворих на ХОЗЛ III стадії II групи показник середньої кількості загострень достовірно знизився відносно вихідних даних, проте лише в 1,5 рази був недостовірно нижче ($p > 0,05$), ніж у пацієнтів контрольної групи, та I групи хворих.

Під впливом систематичного прийому розувастатину і фенспіриду гідрохлориду, відбулось відновлення чутливості β_2 -адренорецепторів бронхів, що супроводжується істотним ($p < 0,05$) збільшенням приросту ОФВ1 під час проведення бронходилатативного тесту з сальбутамолом (у середньому від 4,5 % до 9,4 %).

У пацієнтів II групи відмічене достовірне збільшення в порівнянні з вихідними даними ОФВ1, МОШ₂₅₋₇₅ і ПШВ у хворих вже після стаціонарного лікування, на відміну від пацієнтів I групи. Приріст ОФВ1 під час проведення бронходилатативного тесту із сальбутамолом склав ($54,2 \pm 2,4$) до ($70,4 \pm 2,9$). Через 3 та 6 місяців від початку лікування спостерігалось достовірне збільшення всіх показників ФЗД.

Проведена статистична обробка виявила негативний сильний кореляційний взаємозв'язок між віком хворих і ступенем обструктивного синдрому (ОФВ1), чим більше вік, тим сильніше виражений обструктивний синдром ($r = -0,73$, $p < 0,05$). Крім того чітко виявлений негативний середньої сили кореляційний взаємозв'язок між стажом куріння, ОФВ1 і ІМТ: чим більше стаж куріння, тим менше маса тіла ($r = -0,55$, $p < 0,05$) і тим менше ОФВ1 ($r = -0,51$, $p < 0,05$), також позитивна кореляційна залежність середньої сили між стажом куріння та рівнем СРП ($r = 0,33$, $p < 0,05$) і рівнем фібриногену ($r = 0,38$, $p < 0,05$).

Матеріали підрозділів опубліковані в таких працях.

1. Ждан ВМ, Потяженко ММ, Соколюк НЛ, Хайменова ГС. Використання статинів при коморбідній патології у практиці сімейного лікаря. Сімейна медицина. 2015;3(59):145-147 [47].

2. Хайменова ГС, Шилкина ЛН, Бабанина МЮ, Волченко ГВ, Ткаченко МВ, Ждан ВН. Оценка эффективности терапии пациентов с сочетанным течением ХОЗЛ и остеоартритом. Wiadomosci Lekarskie. 2016;LXIX. nr 2 (cz.II):214-8. Polska [158].

3. Zhdan V, Khaymenova G, Shilkina L, Potyazhenko M, Martynyuk D, Kiriyan E. Modernization of therapy in patients with chronic obstructive pulmonary

disease and ischemic heart disease. Clinical Practice (Therapy), London, United Kingdom. 2016;13(3):63-6 [283].

4. Хайменова ГС, Ждан ВМ, Бабаніна МЮ, Ткаченко МВ, Волченко ГВ, Іваницький ІВ. Спосіб лікування хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні з остеоартритом. Пат. 112751 Україна, МПК (2016.01) А61К 31/00, А61Р 11/00, А61Р 19/00. № u2016 07269, заяв. 04.07.2016; опубл.26.12.2016, Бюл. № 24 [157].

3.3. Результати динаміки клінічних і інструментальних показників ОА

В основі оцінки застосування розувастатину і фенспіриду гідрохлориду у комплексному лікуванні хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ОА і ДЛІ покладено детальний аналіз клінічних ознак, а саме враховувалися прояви тяжкості гонартриту, отриманих за індексом Лекена, зміни больового, суглобового, запального індексів, вираженості ранкової скутості, проводили визначення якості життя за анкетною EuroQol-5D.

Таблиця 3. 13

Оцінка важкості гонартриту за індексом Лекена у хворих І групи

| Ступінь тяжкості гонартриту | До лікування (n=45) | | Через 3міс від початку лікування | | Через 6 міс від початку лікування | |
|---|---------------------|-------|------------------------------------|-------|---|-------|
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Слабка (1-4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Середня (5-7) | 7 | 15,50 | 8 | 17,70 | 7 | 15,50 |
| Виражена (8-10) | 10 | 22,22 | 11 | 24,40 | 16 | 35,55 |
| Значно виражена (11-13) | 7 | 15,50 | 6 | 13,30 | 4 | 8,88 |
| Різко виражена (>14) | 6 | 13,30 | 5 | 11,11 | 3 | 6,66 |
| Середній бал | 8,82 ± 1,21 | | 8,53 ± 1,26 – 3,29' p > 0,05 | | 8,48 ± 1,29 – 0,59* – 3,85' p > 0,05 p > 0,05 | |
| Примітка: '– %, покращення результатів у порівнянні із даними до лікування; *– %, покращення результатів у порівнянні із даними, що отримали через 3 місяці від початку лікування. | | | | | | |

Проведена терапія хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ОА і дисліпідемією сприяла позитивній зміні тяжкості гонартриту, згідно з індексом Лекена в обох

групах хворих, проте більш виражене покращення відмічено у групі хворих, що застосовувала комбіновану терапію з включенням розувастатину і фенспіриду гідрохлориду.

В I групі динаміка змін ступеня тяжкості гонартриту була менш вагомою, а саме у порівнянні із даними при поступленні. Використання розувастатину сприяло зниженню проявів гонартриту через 3 місяці на 3,29% ($p > 0,05$), і практично залишалася на тому ж рівні через 6 місяців подальшого спостереження ($8,48 \pm 1,29$) бала, ($p > 0,05$) у порівнянні із вихідними даними (табл. 3. 13).

Таблиця 3. 14

Оцінка тяжкості гонартриту за індексом Лекена у хворих II групи

| Ступінь тяжкості гонартриту | До лікування (n=45) | | Через 3 місяці від початку лікування | | Через 6 місяців від початку лікування | |
|---|---------------------|-------|---|-------|--|-------|
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Слабка (1-4) | 0 | 0 | 1 | 2,22 | 2 | 4,44 |
| Середня (5-7) | 8 | 17,70 | 12 | 26,60 | 11 | 24,40 |
| Виражена (8-10) | 8 | 17,70 | 7 | 15,50 | 12 | 26,60 |
| Значно виражена (11-13) | 7 | 15,50 | 5 | 11,11 | 3 | 6,66 |
| Різко виражена (> 14) | 7 | 15,50 | 5 | 11,11 | 2 | 4,44 |
| Середній бал | $9,53 \pm 1,06$ | | $8,08 \pm 1,34$ – 15,21' $p > 0,05$ | | $7,62 \pm 1,04$ – 5,69* – 20,04' $p < 0,05$ $p < 0,05$ | |
| Примітка: '– %, покращення результатів у порівнянні із даними до лікування; *– %, покращення результатів у порівнянні із даними, що отримали через 3 місяці від початку лікування. | | | | | | |

Індекс Лекена в II групі до лікування становив ($9,53 \pm 1,06$) бала, проте в процесі проведеного лікування із застосуванням розувастатину і фенспіриду гідрохлориду, відмічено його зниження на 15,22% ($p > 0,05$) через 3 місяці та через 6 місяців на 20,04% ($7,62 \pm 1,04$) бала, ($p < 0,05$), у порівнянні із даними до лікування (табл. 3. 14).

Аналіз важкості гонартриту за індексом Лекена встановив, що прийом розувастатину і фенспіриду гідрохлориду призвів до зменшення тяжкості

гонартриту через 3 місяці лікування на 5,57 % ($p > 0,05$) та на 11,29% ($p < 0,05$) через 6 місяців у порівнянні із групою хворих, що приймали розувастатин (табл. 3. 13).

Зміни больового індексу в I та II групах хворих відбувалися в одному напрямку, проте більш виражений позитивний ефект відмічено у групі хворих із застосуванням комбінації розувастатину і фенспіриду гідрохлориду, де через 3 місяці лікування покращення результатів відмічено на 34,95% ($1,34 \pm 0,34$) бала, ($p < 0,05$) та на 55,34% ($0,94 \pm 0,36$) бала, ($p < 0,05$) (табл. 3. 16).

Таблиця 3. 15

Оцінка больового, суглобового та запального індексів у хворих I групи

| Показник індексу, бали | До лікування (n=45) | Через 3 міс від початку лікування | | Через 6 міс від початку лікування | |
|---|---------------------|-----------------------------------|--------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| | M±m | M±m | %, змін p | M±m | %, змін p |
| Больовий індекс | 2,12±0,52 | 1,73±0,4 | - 18,39' p>0,05 | 1,09±0,49 | - 36,99* – 48,58* p>0,05 p>0,05 |
| Суглобовий індекс | 1,43±0,56 | 1,37±0,35 | - 4,2' p>0,05 | 0,84±0,39 | - 38,68* – 41,26' p>0,05 p>0,05 |
| Запальний індекс | 1,41±0,47 | 1,32±0,54 | - 6,38' p>0,05 | 0,95±0,28 | - 26,36* – 31,65' p>0,05 p>0,05 |
| Примітка: ' – %, покращення результатів у порівнянні із даними до лікування; * – %, покращення результатів у порівнянні із даними, що отримали через 3 місяці від початку лікування. | | | | | |

Через 6 місяців після лікування, у порівнянні із даними при поступленні ($2,06 \pm 0,43$) бала. Позитивний ефект лікування відмічено і при застосуванні розувастатину, проте зміни були менш вагомими: на 18,39% ($1,73 \pm 0,4$) бала, ($p > 0,05$) та на 48,5% ($1,09 \pm 0,49$) бала, ($p < 0,05$) відповідно (табл. 3. 15).

При оцінці суглобового індексу через 3 місяці від початку лікування позитивні зміни при застосуванні комбінації розувастатину і фенспіриду гідрохлориду відмічено у 23,48% ($1,32 \pm 0,35$) бала, ($p > 0,05$) проти 4,2%

(1,43±0,56) бала, ($p > 0,05$) у I групі, де використовувався у схемі лікування розувастатин.

Зміни оцінки суглобового індексу через 3 місяці обстеження та через 6 місяців відмічено у бік переваги комбінації розувастатину і фенспіриду гідрохлориду, порівняно із розувастатином, а саме середня кількість балів зменшилася в процесі лікування на 54,46% (1,01 ± 0,29) бала, ($p > 0,05$) проти 38,68% (1,37 ± 0,35) бала, ($p > 0,05$) відповідно (табл. 3. 16).

Через 6 місяців лікування суглобовий індекс знизився у бік покращення на 65,15% (0,46 ± 0,25) бала у II групі та на 41,26% (0,84 ± 0,39) бала, ($p > 0,05$) у I групі, відповідно у порівнянні із даними до лікування (табл. 3. 15, табл. 3. 16).

Таблиця 3. 16

Оцінка больового, суглобового та запального індексів у хворих II групи

| показники індексів, бали | До лікування (n=45) | Через 3 міс від початку лікування | | Через 6 міс від початку лікування | |
|---|---------------------------|--------------------------------------|----------------------|--------------------------------------|--|
| | M±m | M±m | %, змін p | M±m | %, змін p |
| Больовий індекс | 2,06±0,43 | 1,34±0,34 | – 34,95' p > 0,05 | 0,94±0,36 | – 45,65* – 35,34* p > 0,05 p > 0,05 |
| Суглобовий індекс | 1,32±0,35 | 1,01±0,29 | – 23,48' p > 0,05 | 0,46±0,25 | – 54,46* – 65,15' p < 0,05 p < 0,05 |
| Запальний індекс | 1,39±0,57 | 1,29±0,49 | – 7,19' p > 0,05 | 0,35±0,42 | – 74,3* – 75,17' p < 0,05 p < 0,05 |
| Примітка: ' – %, покращення результатів у порівнянні із даними до лікування; * – %, покращення результатів у порівнянні із даними, що отримали через 3 місяці від початку лікування. | | | | | |

Запальний індекс в процесі лікування розувастатином і фенспіриду гідрохлориду хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ОА і дисліпідемією через 3 місяці більш позитивно зменшився на 7,19% (1,29 ± 0,49) бала, ($p > 0,05$), ніж у I групі, де зниження відбулося на 6,38% (1,32 ± 0,54) бала, ($p > 0,05$). Через 6 місяців лікування середній показник запального індексу в II групі становив (0,35 ± 0,42) бала, ($p < 0,05$), що свідчить про вдвічі кращий результат зміни запального

індексу, який спостерігали при застосуванні комбінації розувастатину і фенспіриду гідрохлориду, а саме на 75,17% ($0,35 \pm 0,42$) бала, ($p < 0,05$) проти 31,65% ($0,95 \pm 0,28$) бала, ($p > 0,05$) у I групі відповідно у порівнянні із вихідними даними до лікування: ($1,41 \pm 0,47$) бала і ($1,39 \pm 0,57$) бала (табл. 3. 15, табл. 3. 16).

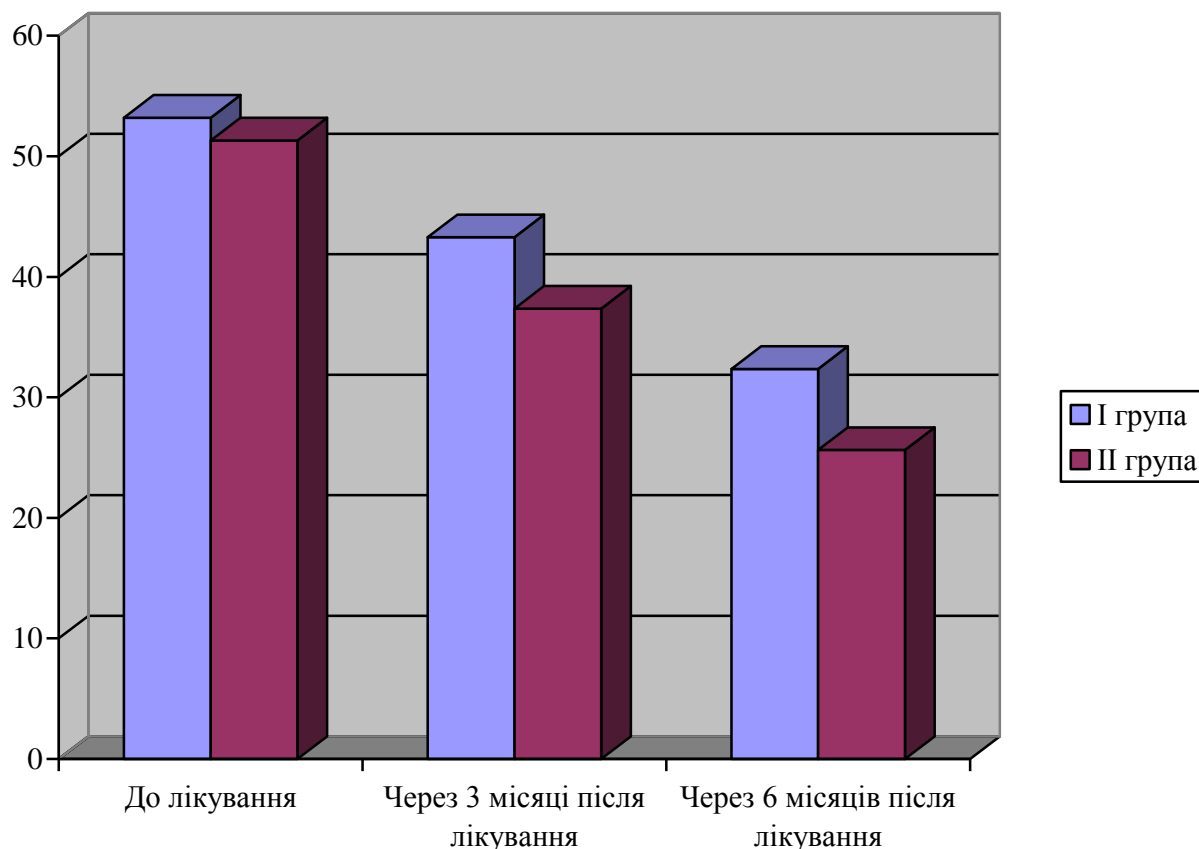


Рис. 3. 17. Порівняльна оцінка болю за ВАШ в залежності від схеми лікування хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ОА і дисліпідемією

Аналіз результатів ВАШ показав покращення результатів в II групі хворих через 3 місяці прийому комбінації розувастатину і фенспіриду гідрохлориду на 27,19% ($37,36 \pm 3,78$) мм, ($p < 0,05$). На момент закінчення дослідження покращення склало 50,05% ($25,63 \pm 6,32$) мм, ($p < 0,05$) у порівнянні із показниками до лікування. У I групі зміни відбувалися у тому ж напрямку, проте були менш значимими: на 3 місяць лікування оцінка за шкалою ВАШ становила ($43,28 \pm 4,43$) мм, що свідчить про позитивний ефект вживання розувастатину, а

через 6 місяців спостереження на 39,19% ($32,36 \pm 4,48$) мм, ($p < 0,05$), що доводить вдвічі гірші результати у порівнянні із II групою хворих (рис. 3. 17, табл. 3. 17, табл. 3. 18).

Іншим показником, що свідчить про інтенсивність проявів ОА, є тривалість ранкової скутості, яка у групах дослідження перебувала у межах ($26,27 \pm 3,26$) хвилин та ($27,34 \pm 4,61$) хвилин.

Таблиця 3. 17

Порівняльна оцінка змін у I групі хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ОА і ДЛ

| Показник | До лікування (n=45) | Через 3 міс від початку лікування | | Через 6 міс від початку лікування | |
|---|------------------------|--------------------------------------|--------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| | M±m | M±m | %, змін p | M±m | %, змін p |
| Індекс Лекена | 8,82±1,21 | 8,53±1,26 | - 3,29' p>0,05 | 8,48±1,29 | - 0,59 p>0,05 - 3,85 p>0,05 |
| Оцінка ВАШ, мм | 53,2±5,75 | 43,36±4,43 | - 17,25' p>0,05 | 32,36±4,48 | - 25,23*' p<0,05 - 38,12' p<0,05 |
| Ранкова скутість, хвилин | 27,34±4,61 | 17,22±3,15 | - 46,16' p>0,05 | - | - |
| Болючі суглобі, кількість | 4,34±0,74 | 3,04±0,57 | - 29,95' p>0,05 | 2,11±0,49 | - 30,59* p<0,05 - 51,38' p<0,05 |
| Примітка: '– %, покращення результатів у порівнянні із даними до лікування; *– %, покращення результатів у порівнянні із даними, що отримали через 3 місяці від початку лікування. | | | | | |

Отримані результати різко залежали від типу лікування – у групі хворих із застосуванням комбінації розувастатину і фенспіриду гідрохлориду відмічено зниження тривалості скутості у суглобах через 3 місяці на 46,16% ($13,63 \pm 3,7$) хвилин, ($p < 0,05$) та на 34,45% ($17,22 \pm 3,15$) хвилин, ($p < 0,05$) у I групі відповідно, у порівнянні із показниками при поступленні, а через 6 місяців

подальшого спостереження ранкова скутість була відсутня у хворих в обох досліджуваних групах (табл. 3. 17, табл. 3. 18).

Таблиця 3. 18

Порівняльна оцінка змін у II групі хворих на поєднану патологію

| Показник | До лікування (n=45) | Через 3 міс від початку лікування | | Через 6 міс від початку лікування | |
|---|------------------------|--------------------------------------|--------------------|--------------------------------------|---|
| | M±m | M±m | %, змін p | M±m | %, змін p |
| Індекс Лекена | 9,53±1,06 | 8,08 ± 1,34 | – 15,22' p>0,05 | 7,62±1,04 | – 5,69* –20,04' p<0,05 |
| Оцінка ВАШ, мм | 51,31±5,67 | 37,36±3,78 | – 18,39' p>0,05 | 25,63±6,32 | – 31,39* – 50,05' p < 0,05 p < 0,05 |
| Ранкова скутість, хвилин | 26,27±3,26 | 13,63±3,70 | – 34,45' p<0,05 | – | – |
| Болючі суглобі, кількість | 4,52±0,64 | 2,99±0,76 | – 18,39' p>0,05 | 1,05±0,61 | – 64,88* – 76,76' p < 0,05 p < 0,05 |
| Примітка: ' – %, покращення результатів у порівнянні із даними до лікування; * – %, покращення результатів у порівнянні із даними, що отримали через 3 місяці від початку лікування. | | | | | |

Отримані результати показали позитивний вплив комбінації препаратів розувастатину і фенспіриду гідрохлориду на артрологічний статус у хворих з коморбідною патологією. Цю додаткову комбінацію до комплексного лікування хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ОА і дисліпідемією можна вважати вдалою для підсилення як протизапального ефекту, так і для покращення якості життя даної категорії пацієнтів.

За допомогою системи EuroQol-5D проведено оцінку якості життя у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ОА і дисліпідемією (табл. 3. 19).

Таблиця 3. 19

Оцінка якості життя за EuroQol-5D в динаміці лікування при застосуванні комбінації розувастатину і фенспіриду гідрохлориду у хворих на ХОЗЛ, ОА і дисліпідемією

| Показник якості життя | До лікування | Через 3 міс від початку лікування | | Через 6 міс від початку лікування | |
|---|--------------|-----------------------------------|--------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| | M±m | M±m | %, змін p | M±m | %, змін p |
| I група | 5,81±0,49 | 5,04±0,32 | + 20,18' p>0,05 | 4,18±0,52 | + 28,13* + 1,71' p<0,05 |
| II група | 5,67±0,43 | 3,88±0,62 | + 31,57' p>0,05 | 3,12± 0,14 | + 24,35* + 1,73' p < 0,05 p < 0,05 |
| Примітка: '– %, покращення результатів у порівнянні із даними до лікування; *– %, покращення результатів у порівнянні із даними, що отримали через 3 місяці від початку лікування. | | | | | |

Через 6 місяців терапії препаратами розувастатин і фенспіриду гідрохлорид рівень якості життя достовірно покращився за оцінкою EuroQol-5D: (3,12± 0,14) бала проти (5,67±0,43) балів (p < 0,05). Рівень якості життя I групи склав (4,18±0,52) бала проти (5,81±0,49) бала, (p>0,05).

Рентгенологічні ознаки ОА визначаються у хворих віком понад 55 років в 60-70% випадків, а у віковій групі понад 70 років – в 100% випадків [44].

При дослідженні 40 хворих на ОА рентгенологічна картина вивчалася більш детально, окремо проводили аналіз рентгенологічної стадії остеоартриту колінних суглобів в залежності від наявності супутньої дисліпідемії. В основній групі хворих на ХОЗЛ, ОА та ДЛ у 60% (n=12) хворих відмічаються пізні стадії рентгенологічних змін проти 18% (n=4) у групі контролю. Частіше відмічали двобічний тип ураження колінних суглобів у 80% (n=16) проти 14% (n=3) у групі без супутньої ДЛ. Ознаки остеофітозу, наявність кіст, явищ субхондрального остеосклерозу та навколосуглобового остеопорозу в основній групі відмічалось у 16% (n=4) хворих, що в чотири рази рідше, ніж в контрольній групі (ХОЗЛ+ОА).

Рентгенологічні ознаки I-II стадії захворювання при наявності клінічних проявів захворювання у віці до 40 років не спостерігали (табл. 3. 20).

Таблиця 3. 20

Зміни колінних суглобів в залежності від віку та I-II рентгенологічної стадії в досліджуваних хворих

| Рентгенологічна стадія OA | Вік, роки | Основна група (ХОЗЛ+OA+ДЛ) n=20 | | Контрольна група (ХОЗЛ+OA) n=20 | |
|---------------------------|-----------|------------------------------------|------|------------------------------------|------|
| | | абс. | % | абс. | % |
| I-II ст. | > 40 | – | – | – | – |
| | 41-50 | 3 | 15,0 | 1 | 5,0 |
| | 51-60 | 5 | 25,0 | 3 | 15,0 |
| | 61 і < | 2 | 10,0 | 13 | 65,0 |
| Разом I-II стадія | | 10 | 50,0 | 17 | 85,0 |

При аналізі отриманих даних встановлено, що у групі із ДЛ OA I-II ст. переважав у пацієнтів у віці 51-60-років (n=5), у групах без явищ ДЛ максимальні рентгенологічні зміни уражень колінних суглобів відмічено у хворих старше 61 року (n=13) (табл.3. 20).

Серед ранніх рентгенологічних ознак в основній групі хворих зустрічалось витягування та загострення країв міжвиросткового підвищення великогомілкової кістки, в групі контролю переважали процеси незначного звуження суглобової щілини.

Таблиця 3. 21

Зміни колінних суглобів в залежності від віку та III рентгенологічної стадії у досліджуваних хворих

| Рентгенологічна стадія OA | Вік, роки | Основна група (ХОЗЛ+OA+ДЛІ) n=20 | | Контрольна група (ХОЗЛ+OA) n=20 | |
|---------------------------|-----------|-------------------------------------|------|------------------------------------|------|
| | | абс. | % | абс. | % |
| III ст. | > 40 | – | – | – | – |
| | 41-50 | 4 | 20,0 | – | – |
| | 51-60 | 3 | 15,0 | – | – |
| | 61 і < | 3 | 15,0 | 3 | 15,0 |
| Разом III стадії | | 10 | 50,0 | 3 | 15,0 |

Слід звернути увагу, що в пацієнтів із супутньою дисліпідемією найчастіше відмічали пізні рентгенологічні ознаки – субхондральний остеосклероз у 55 % (n=11) проти 45 % (n=9) у контрольній групі, значне звуження суглобової щілини у 100% (n=20) проти 50 % (n=10), наявність множинних остеофітів у 95% (n=19) проти 35% (n=7), субхондральних кіст у 55 % (n=11) проти 10 % (n=2), кіст Бейкера у 35 % (n=7) проти 15 % (n=3).

Відмінністю рентгенологічної картини у різних групах хворих з коморбідною патологією є наявність більш глибоких рентген-ознак у хворих із супутньою дисліпідемією та без неї, що проявлялося витягуванням за загостренням країв міжвиросткового підвищення. Із вдвічі більшою частотою зустрічалися значне звуження суглобової щілини, нерівності і сплюснення суглобових поверхонь стегнової кістки, прояви субхондрального остеосклерозу, множинні остеофіти, наявність субхондральних кіст та кіст Бейкера, що свідчить про давність процесу та, очевидно, безсимптомність перебігу остеоартриту у пацієнтів даної категорії.

Основній групі хворих (n=20) було включено до терапії комбінацію розувастатину і фенспіриду гідрохлориду. При подальшому спостереженні за хворими обох груп через 6 місяців достовірної відмінності отриманих результатів від вихідних даних не відмічалось ($p > 0,05$).

Таким чином, у порівнянні із I групою хворих, що додатково приймали розувастатин, було встановлено, що у II групі хворих, які приймали додатково комбінацію препаратів розувастатину і фенспіриду гідрохлориду, більш достовірно покращились клінічні ознаки ОА.

У проведеному дослідженні встановлені достовірні зміни індексу Лекена у групі хворих, що приймали розувастатин, індекс в процесі лікування зменшився на 3,29% ($p > 0,05$) через 3 місяці і практично залишався на тому ж рівні через 6 місяців подальшого спостереження 3,27% ($p > 0,05$). Натомість, застосування комбінації розувастатину і фенспіриду гідрохлориду дав більш значний результат терапії: через 3 місяці – на 15,22% ($p > 0,05$) та через 6 місяців на 20,04% ($p <$

0,05), разом з тим знизилися прояви больового, суглобового та запального індексів, ранкової скутості ($p < 0,05$),

За шкалою ВАШ зміни відбувалися в позитивному напрямку, проте через 6 місяців спостереження в I групі результати були гірші у порівнянні із II групою хворих ($32,36 \pm 4,48$) мм проти ($25,63 \pm 6,32$) мм.

Також значно покращився показники якості життя EuroQol-5D у пацієнтів, що застосовували комбінацію розувастатину і фенспіриду гідрохлорид ($p < 0,05$).

У розділі представлені результати дослідження взаємозв'язку змін рентгенологічної картини у хворих з коморбідною патологією в залежності від наявності супутньої ДЛ. Тяжкість стану у хворих з коморбідною патологією підтверджувалася результатами додаткових методів обстеження колінних суглобів. Встановлено, що при рентгенологічному дослідженні переважали процеси двобічного ураження колінних суглобів, частіше III стадії ОА у групі хворих із супутньою дисліпідемією. У порівнянні із групою без супутньої ДЛ, частіше відмічали витягування та загострення країв міжвиросткового підвищення великогомілкової кістки, більш значне звуження суглобової щілини, субхондральний остеосклероз, множинні остеофіти, субхондральні кісти, кісти Бейкера та нерівність і сплюснення суглобових поверхонь стегнової та великогомілкової кісток.

Отже, був відмічений більш несприятливий перебіг та гірший прогноз остеоартриту у хворих основної групи через наявність супутньої дисліпідемії.

Комбінація препаратів розувастатину і фенспіриду гідрохлориду достовірно покращує показники артрологічного статусу, що значно підвищує ефективність лікування коморбідної патології.

Матеріали підрозділу опубліковані в таких працях.

1. Ждан ВН, Китура ЕМ, Бабанина МЮ, Хайменова ГС, Волченко ГВ, Ткаченко МВ. Альтернативное направление терапии у больных ХОЗЛ при сочетании с остеоартритом. *Wiadomosci Lekarskie*. 2015;LXVIII. nr 3(cz. II):354-7. Polska [49].

2. Хайменова ГС. Сучасний підхід до профілактики загострень та лікування хворих на ХОЗЛ у поєднанні з остеоартритом. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Укр. мед. стомат. акад. 2016;16(вип. 2 (54):192-5 [159].

3. Хайменова ГС. Визначення ефективності терапії поєднаної патології: ХОЗЛ та ОА. Матеріали XIII міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених: Актуальні питання сучасної медицини; 2016 Квіт 14-15; Харків. Харків; 2016. с. 29 [152].

4. Ждан ВМ, Хайменова ГС, Люлька НО, Скрипник ІМ, Мамонтова ТВ, Дубровінська Т.В. Спосіб лікування остеоартиту у поєднанні з артеріальною гіпертензією. Пат. 114638 Україна, МПК (2016.01) А61К 31/00. А61Р 19/02. А61Р 9/12. № u201610329, заяв. 10.10.2016; опубл. 10.03.2016, Бюл. № 5 [48].

3.4. Результати динаміки клінічних і лабораторних показників ДЛ

Для оцінки ступеня та типу ожиріння у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ОА і ДЛ визначали антропометричні показники – зріст, вагу, окружність талії (ОТ), окружність стегон (ОС), розраховували індекс маси тіла та співвідношення ОТ/ОС (табл. 3. 22).

Таблиця 3.22

Антропометричні показники хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ОА і ДЛ (М±m)

| Показник антропометрії | Загальна група хворих | | |
|-------------------------------------|-----------------------|-------------|----------------|
| | Чоловіки, n=35 | Жінки, n=55 | в цілому, n=90 |
| Стать, кількість, % | 38,88% | 61,12% | 100% |
| Вік, роки | 59,94±6,82 | 59,16±8,56 | 59,40±8,01 |
| Зріст, см | 170,76±2,44 | 165,97±4,32 | 167,76±4,67 |
| Вага, кг | 97,12±12,28 | 92,29±11,30 | 94,20±11,85 |
| Індекс маси тіла, кг/м ² | 31,81±2,10 | 30,79±2,06 | 31,79±2,80 |
| Окружність талії, см | 108,06±9,47 | 99,58±3,11 | 103,82±9,80 |
| Показник ОТ/ОС | 0,98±0,04 | 0,90±0,02 | 0,94±0,10 |

Усі пацієнти до початку проведення дослідження мали підвищену вагу тіла – (94,20 ± 11,85) кг (серед жінок – (92,29 ± 11,30) кг у чоловіків – (97,12 ± 12,28) кг),

збільшений окружності талії – $(103,82 \pm 9,80)$ см (жінки – $(99,58 \pm 3,11)$ см, чоловіки – $(108,06 \pm 9,47)$ см), підвищений ІМТ – $(31,79 \pm 2,80)$ (жінки – $(30,79 \pm 2,06)$, чоловіки – $(31,81 \pm 2,10)$) та показник співвідношення ОТ/ОС – $(0,94 \pm 0,10)$ (відповідно жінки і чоловіки – $(0,90 \pm 0,02)$ та $(0,98 \pm 0,04)$).

Отримані антропометричні дані в досліджуваних групах хворих вказують на наявність вісцерального ожиріння, що значно підвищує ризик серцево-судинної патології у даних пацієнтів (табл. 3. 22).

Серед хворих переважали особи із середнім сумарним ризиком за шкалою Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) (65, 72%). Низький серцевий ризик був розрахований у 22 (24%) хворих. Високий ризик мали 3 (4%) обстежених. Після проведеного 6 місячного дослідження показник недостовірно знизився у II групі хворих ($p > 0,05$).

Таблиця 3. 23

Показники ліпідного обміну в сироватці крові
у хворих на ХОЗЛ, ОА і ДЛ ($M \pm m$)

| Показник ліпідограми | Загальна група хворих | | |
|--------------------------|-----------------------|-----------------|-----------------|
| | чоловіки, n=35 | жінки, n=55 | в цілому, n=90 |
| ЗХ, ммоль/л | $7,63 \pm 0,82$ | $8,02 \pm 0,93$ | $7,85 \pm 0,89$ |
| Тригліцериди, ммоль/л | $2,82 \pm 0,56$ | $2,79 \pm 0,42$ | $2,76 \pm 0,48$ |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | $0,85 \pm 0,25$ | $0,98 \pm 0,38$ | $0,91 \pm 0,27$ |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | $4,76 \pm 0,94$ | $5,50 \pm 0,80$ | $4,92 \pm 0,82$ |
| Коефіцієнт атерогенності | $7,97 \pm 0,34$ | $7,18 \pm 0,22$ | $7,62 \pm 0,28$ |

У всіх пацієнтів оцінювали динаміку стану ліпідного обміну шляхом вимірювання різних фракцій ліпідів: рівня ЗХ, ТГ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ та розраховували коефіцієнт атерогенності (КА) (табл. 3. 23).

Дані таблиці 3. 23 свідчать, що середні показники загального холестерину – $(7,63 \pm 0,89)$ ммоль/л, ХС ЛПВЩ – $(0,91 \pm 0,27)$ ммоль/л, ХС ЛПНЩ – $(4,92 \pm 0,82)$ ммоль/л, ТГ – $(2,76 \pm 0,38)$ ммоль/л та КА – $(7,62 \pm 0,28)$ були вище норми.

Таблиця 3. 24.

Антропометричні показники у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ОА і ДЛ
після 3-х та 6-ти місячного курсів лікування

| Показник, одиниці виміру | Групи клінічного дослідження | | | | | |
|---------------------------------|------------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------|---------------------------|---------------------------|
| | І Група (n=45) | | | ІІ Група (n=45) | | |
| | До лікування | Після 3 міс. лікування | Після 6 міс. лікування | До лікування | Після 3 міс. лікування | Після 6 міс. лікування |
| ІМТ, кг/м ² | 30,79±2,21 | 30,74±2,17 | 30,76±2,15 | 30,8±2,20 | 30,77±2,11 | 30,6±2,10 |
| ОТ, см (чоловіки) | 107,39±6,84 | 107,35±6,85 | 108,11±6,73 | 108,06±9,47 | 105,70±9,54 | 103,70±9,80* |
| ОТ, см (жінки) | 99,08±3,16 | 98,95±3,10 | 99,56±3,23 | 99,58±3,11 | 97,73±3,03* | 96,13±3,07* |
| Показник ОТ/ОС (чоловіки) | 0,98±0,05 | 0,99±0,05 | 0,98±0,05 | 0,98±0,04 | 0,96±0,04* | 0,94±0,03* |
| Показник ОТ/ОС (жінки) | 0,89±0,02 | 0,91±0,02 | 0,90±0,02 | 0,90±0,03 | 0,89 ±0,02* | 0,88±0,02* |

Примітка: * – статистично достовірні відмінності показників від вихідних даних ($p < 0,05$).

У групах хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ОА і ДЛ після стаціонарного лікування антропометричні показники статистично значимо не змінилися.

Через 3 місяці комбінованої терапії розувастатином і фенспіриду гідрохлориду ми спостерігали незначне зниження ІМТ (з $(30,8 \pm 2,20)$ кг/м² до $(30,77 \pm 2,11)$ кг/м²), статистично значиме зменшення ОТ у жінок з $(99,58 \pm 3,11)$ см до $(97,73 \pm 3,03)$ см ($p < 0,05$) та ОТ/ОС з $(0,90 \pm 0,03)$ до $(0,89 \pm 0,02)$ ($p < 0,05$), у жінок I групи даний показник збільшився з $(0,89 \pm 0,02)$ до $(0,91 \pm 0,02)$. ОТ у чоловіків між досліджуваними групами через 3 місяці лікування статистично значимо не змінився. Індекс ОТ/ОС у чоловіків із I групи порівняння збільшився з $(0,98 \pm 0,05)$ до $(0,99 \pm 0,05)$, а у чоловіків із II групи цей показник зменшився з $(0,98 \pm 0,04)$ до $(0,96 \pm 0,04)$ ($p < 0,05$) (табл. 3. 24).

Через 6 місяців комбінованої терапії розувастатином і фенспіриду гідрохлоридом зафіксовано також незначне зниження ІМТ до $(30,6 \pm 2,10)$ кг/м², статистично значиме зменшення ОТ у жінок до $(96,13 \pm 3,07)$ см ($p < 0,05$) та ОТ/ОС до $(0,88 \pm 0,027)$ ($p < 0,05$), на відміну від жінок із I групи, у яких ОТ та ОТ/ОС практично не відрізнялись від показників зафіксованих до лікування.

У чоловіків, які отримували комбіновану терапію з включенням розувастатину і фенспіриду гідрохлориду також зафіксовано статистично значиме зменшення ОТ з $(108,06 \pm 9,47)$ см до $(103,7 \pm 9,8)$ см та ОТ/ОС до $(0,94 \pm 0,03)$ ($p < 0,05$). У хворих, що отримували тільки розувастатин, ці показники статистично значимо не змінилися. Відмічена статистично значима різниця показників ОТ та ОТ/ОС у хворих I і II групи, які отримували комплекс препаратів або тільки розувастатин.

Таким чином, використання в комплексному лікуванні хворих на ХОЗЛ, остеоартрит і дисліпідемією комбінованої терапії з включенням розувастатину і фенспіриду гідрохлориду призводило до статистично значимого зменшення рівня ОТ та індексу ОТ/ОС як у чоловіків, так і у жінок у порівнянні з терапією з включенням тільки розувастатину.

Таблиця 3.25.

Показники ліпідного обміну у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ОА і ДЛ
після 3-х та 6-ти місячного курсів лікування

| Показник, одиниці виміру | Групи клінічного дослідження | | | | | |
|--|------------------------------|------------------------|------------------------|-----------------|------------------------|------------------------|
| | I Група (n=45) | | | II Група (n=45) | | |
| | До лікування | Після 3 міс. лікування | Після 6 міс. лікування | До лікування | Після 3 міс. лікування | Після 6 міс. лікування |
| Тригліцериди, ммоль/л | 2,31±0,52 | 2,29±0,32 | 2,27±0,31 | 2,36±0,58 | 1,71±0,31* | 1,59±0,29* |
| Загальний холестерин, ммоль/л | 7,72±0,89 | 7,44±0,86 | 6,64±0,81 | 7,68±0,73 | 5,63±0,82* | 4,45±0,64* |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 0,89±0,27 | 0,92±0,29 | 0,96±0,36 | 0,86±0,24 | 1,06±0,23 | 1,13±0,25 |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 4,82±0,94 | 4,77±0,82 | 4,15±0,83 | 4,76±0,94 | 3,50±0,80 | 2,44±0,80* |
| Коефіцієнт атерогенності | 7,67±0,32 | 7,08±0,27 | 5,26±0,23 | 7,93±0,28 | 3,13±0,22 | 2,11±0,27* |
| Примітка: * статистично достовірні відмінності показників від вихідних даних (p < 0,05). | | | | | | |

У всіх пацієнтів після завершення 3 та 6 місячного курсу терапії визначали показники ліпідного обміну. Отримані показники ліпідного обміну наведені в таблиці 3. 25.

При порівнянні показників ліпідного обміну встановлено, що до початку терапії між досліджуваними групами статистично значимої різниці не було.

Через 3 місяці лікування в обох групах пацієнтів рівень загального холестерину та тригліцеридів зменшився, але статистично значимо лише у хворих, які отримували комбінацію препаратів розувастатину і фенспіриду гідрохлориду. При порівнянні цих показників між досліджуваними групами зафіксовано: рівень загального холестерину в сироватці крові пацієнтів I групи знизився з $(7,72 \pm 0,89)$ ммоль/л до $(7,44 \pm 0,86)$ ммоль/л, тоді як у хворих II групи цей показник знизився з $(7,68 \pm 0,73)$ ммоль/л до $(5,63 \pm 0,82)$ ммоль/л ($p < 0,05$) (табл. 3. 25).

Рівень тригліцеридів в I групі зменшився з $(2,31 \pm 0,52)$ ммоль/л до $(2,29 \pm 0,32)$ ммоль/л, тоді як в II групі, що застосовувала комбінацію препаратів розувастатину і фенспіриду гідрохлориду з $(2,36 \pm 0,58)$ ммоль/л до $(1,71 \pm 0,31)$ ммоль/л ($p < 0,05$). Рівень ХС ЛПНЩ через 3 місяці терапії в II групі був статистично значимо меншим $(3,50 \pm 0,80)$ ммоль/л, ніж в I групі $(4,77 \pm 0,82)$ ммоль/л ($p < 0,05$).

Через 6 місяців лікування у хворих, які отримували розувастатин, рівень загального холестерину знизився до $(6,64 \pm 0,81)$ ммоль/л, тоді як у хворих, які отримували комплексне лікування розувастатином і фенспіриду гідрохлоридом цей показник знизився до $(4,45 \pm 0,64)$ ммоль/л ($p < 0,05$) (табл. 3. 25).

Рівень тригліцеридів в I групі залишився на тому ж рівні, тоді як в II групі зменшився до $(1,59 \pm 0,29)$ ммоль/л ($p < 0,05$).

Рівень ХС ЛПНЩ в I групі залишився на тому ж рівні, тоді як в II групі зменшився до $(2,44 \pm 0,80)$ ммоль/л ($p < 0,05$) (табл. 3. 25).

У процесі лікування у хворих, що отримували запропоновану нами комбінацію препаратів, відмічена тенденція до підвищення рівня ХС ЛПВЩ, яка не досягла рівня статистичної значимості.

Коефіцієнт атерогенності в групі, що отримували комплексне лікування з включенням розувастатину і фенспіриду гідрохлориду був статистично значимо меншим ($p < 0,05$) ніж у пацієнтів, що отримували розувастатин ($(2,11 \pm 0,27)$ ммоль/л та $(5,26 \pm 0,23)$ ммоль/л відповідно) (табл. 3. 25).

Таким чином, використання в комплексному лікуванні хворих на ХОЗЛ, остеоартрит із дисліпідемією комбінованої терапії розувастатину і фенспіриду гідрохлориду призводило до статистично значимого зменшення рівня ОТ та індексу ОТ/ОС як у чоловіків, так і у жінок у порівнянні з терапією тільки розувастатином.

Використання в комплексному лікуванні хворих на ХОЗЛ, остеоартрит і дисліпідемію комбінованої терапії з включенням розувастатину і фенспіриду гідрохлориду призводило до статистично значимого зменшення рівня загального холестерину проти групи хворих, що приймали розувастатин ($6,64 \pm 0,81$) ммоль/л, тригліцеридів ($1,59 \pm 0,29$) ммоль/л проти ($2,27 \pm 0,31$) ммоль/л, ХС ЛПНЩ ($2,44 \pm 0,80$) ммоль/л проти ($4,15 \pm 0,83$) ммоль/л та коефіцієнту атерогенності ($2,11 \pm 0,27$) ммоль/л проти ($5,26 \pm 0,23$) ммоль/л.

Подібні результати свідчать про позитивний вплив комбінації розувастатину і фенспіриду гідрохлориду на процеси атерогенезу, що веде до зниження ризику виникнення і прогресування серцево-судинних захворювань.

Матеріали підрозділу опубліковані в таких працях.

1. Хайменова ГС, Бабанина МЮ, Волченко ГВ, Ткаченко МВ, Иваницкий ИВ, Ждан ВН. Современный взгляд на фармакотерапию остеоартрита в сочетании с сердечно-сосудистой патологией. *Wiadomosci Lekarskie*. 2016;LXIX, nr 2 (cz.II):180-2. Polska [156].

2. Хайменова ГС. Застосування статинів у хворих з констеляцією ХОЗЛ і ІХС. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених Медична наука в практику охорони здоров'я; 2016 Груд 9; Полтава. Полтава; 2016. с. 58-9 [154].

3. Ждан ВМ, Люлька НО, Хайменова ГС, Потяженко ММ, Соколюк НЛ, Дубровінська ТВ. Спосіб оцінки ефективності лікування статинами хворих на хронічне захворювання легень у поєднанні з ішемічною хворобою серця. Пат. 114637 Україна, МПК (2017.01) А61В 5/02, G01N 33/49, А61К 31/00. № u201610328, заяв. 10.10.2016; опубл. 10.03.2017, Бюл. № 5 [46].

4. Потяженко ММ, Люлька НО, Дубровінська ТВ, Хайменова ГС, Тесленко Ю.В. Сучасні методи лікування ішемічної хвороби серця. Полтава: ТОВ «Фірма «Техсервіс»; 2016. 103 с. [126].

3. 5. Результати лабораторного обстеження хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ОА і ДЛ

Проведене дослідження хворих на ХОЗЛ з різним ступенем тяжкості. Було встановлено, що при тяжкому ступені ХОЗЛ рівень лейкоцитів крові достовірно вище $(13,08 \pm 0,9) \times 10^9/\text{л}$, ($p < 0,05$) в порівнянні з перебігом середнього ступеня захворювання $(10,16 \pm 0,12) \times 10^9/\text{л}$, ($p < 0,05$). Рівень фібриногену крові був також достовірно вище при тяжкому перебігу ХОЗЛ $(6,15 \pm 0,30)$ г/л, ($p < 0,05$) при порівнянні з середнім перебігом захворювання $(4,73 \pm 0,12)$ г/л, ($p < 0,05$) (табл. 3. 26).

Таблиця 3. 26

Рівень системних маркерів запалення в сироватці крові в залежності від ступеня тяжкості ХОЗЛ

| Ступінь тяжкості ХОЗЛ | Лейкоцити (Од $\times 10^9/\text{л}$) | ШОЕ (мм/год) | Фібриноген (г/мл) | СРП (мг/л) | ФНП- α (пг/мл) |
|--|--|------------------|-------------------|------------------|-----------------------|
| Середній ступінь (n=25) | 10,16 \pm 0,12 | 16,04 \pm 0,99 | 4,73 \pm 0,12 | 12,05 \pm 1,00 | 7,51 \pm 1,12 |
| Тяжкий ступінь (n=25) | 13,08 \pm 0,90* | 19,5 \pm 1,01 | 6,15 \pm 0,30* | 16,56 \pm 0,60 | 8,9 \pm 0,25 |
| Примітка: * – достовірність відмінностей між групами ($p < 0,05$). | | | | | |

Однак, достовірних відмінностей значень ШОЕ, СРП в залежності від ступеня тяжкості ХОЗЛ не виявлено. Рівень ФНП- α сироватки крові в

досліджуваних групах перевищує допустимі середні значення (0-6 пг/мл). При тяжкому ступені захворювання рівень маркерів запалення достовірно вище, ніж при середньому, що говорить про достовірну залежність перебігу захворювання від рівня запалення.

У пацієнтів, що курять, відзначалася тенденція до підвищення всіх маркерів системного запалення в сироватці крові. Достовірні відмінності отримані для рівня фібриногену. У пацієнтів, що курять він достовірно вище ($5,51 \pm 0,89$) г/л, ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів, що не курять ($3,25 \pm 0,56$) г/л, ($p < 0,05$). Рівень лейкоцитів крові, ШОЕ, СРП був підвищений у пацієнтів, що курять (табл.3. 27).

Таблиця 3. 27

Вплив куріння на рівень маркерів запалення в сироватці крові

| Маркери запалення | Курильщики (n=45) | Не курять (n=15) |
|---|--------------------|------------------|
| Лейкоцити ($\text{Од} \times 10^9/\text{л}$) | $11,03 \pm 2,00^*$ | $7,28 \pm 1,57$ |
| Фібриноген (г/л) | $5,51 \pm 0,89^*$ | $3,25 \pm 0,56$ |
| ШОЕ (мм/год) | $17,72 \pm 2,06^*$ | $11,4 \pm 2,0$ |
| СРП (мг/л) | $15,2 \pm 1,50^*$ | $5,45 \pm 0,80$ |
| Примітка: * – достовірність між групами ($p < 0,05$). | | |

За даними таблиці 3.28. в групі хворих на ХОЗЛ, ОА і супутню дисліпідемію реєструються більш високі рівні маркерів системного запалення: достовірно підвищений рівень фібриногену ($5,17 \pm 0,12$) г/л, при порівнянні з групою хворих на ХОЗЛ і ОА без супутньої ДЛ ($3,98 \pm 0,11$) г/л.

Таблиця 3.28

Рівень системних маркерів запалення в сироватці крові у хворих на ХОЗЛ з остеоартритом в поєднанні з дисліпідемією і при її відсутності

| Маркери запалення | ХОЗЛ+ОА (n=20) | ХОЗЛ+ОА+ДЛ (n=45) |
|---|------------------|--------------------|
| Лейкоцити ($\text{Од} \times 10^9/\text{л}$) | $11,47 \pm 1,20$ | $13,51 \pm 2,84$ |
| Фібриноген (г/л) | $3,98 \pm 0,11$ | $5,17 \pm 0,12^*$ |
| ШОЕ (мм/год) | $13,61 \pm 0,82$ | $17,89 \pm 2,20$ |
| СРП (мг/л) | $10,15 \pm 1,0$ | $15,32 \pm 0,01^*$ |
| ФНП- α (пг/мл) | $7,08 \pm 0,45$ | $14,65 \pm 3,11^*$ |
| Примітка: * – достовірність відмінностей при порівнянні з групою з поєднаною патологією ($p < 0,05$). | | |

При поєднанні ХОЗЛ, ОА і дисліпідемії достовірно підвищується СРП до $(15,32 \pm 0,01)$ мг/л, у хворих на ХОЗЛ і ОА цей показник складав $(10,15 \pm 1,0)$ мг/л. Рівень ФНП- α при поєднанні ХОЗЛ, ОА і дисліпідемії склав $(14,65 \pm 3,11)$ пг/мл, що достовірно ($p < 0,05$) вище такого при ХОЗЛ і ОА $(7,08 \pm 0,45)$ пг/мл (табл. 3. 28).

Дослідження рівня системного запалення проводили у 90 хворих ХОЗЛ у поєднанні з ОА і дисліпідемією. Були визначені рівні лейкоцитів, ШОЕ, СРП, фібриногену, ІЛ-1 β та ФНП- α . Пацієнти обох груп мали підвищені значення всіх біомаркерів та статистично значимо не відрізнялися між собою.

Показник концентрації ІЛ-1 β в II групі хворих, що застосували комбіновану терапію, становив – $(4,11 \pm 2,79)$ пг/мл, а в I-й групі $(5,08 \pm 2,37)$ пг/мл, рівень ФНП- α – $(4,89 \pm 2,0)$ пг/мл в I групі та $(5,04 \pm 2,65)$ пг/мл в II-й групі спостереження, рівень СРП в I-й групі $(13,1 \pm 1,70)$ мг/л в II-й групі $(12,5 \pm 1,47)$ мг/л (табл. 3. 29).

Через 3 місяці після лікування в обох групах пацієнтів рівень ФНП- α та ІЛ-1 β зменшився. Разом з тим при порівнянні цих показників між досліджуваними групами зафіксовано, що рівень ФНП- α в сироватці крові пацієнтів, що отримували розувастатин знизився до $(3,44 \pm 1,59)$ пг/мл, тоді як у хворих, які отримували комбінацію препаратів розувастатин і фенспіриду гідрохлориду він знизився до $(2,2 \pm 1,3)$ пг/мл, ($p < 0,05$). Рівень ІЛ-1 β в I групі зменшився до $(2,84 \pm 1,73)$ пг/мл, тоді як в II-й групі до $(1,79 \pm 0,77)$ пг/мл, ($p < 0,05$).

При дослідженні рівня СРП в сироватці крові після 3-х місяців лікування у хворих, що отримували комбінацію препаратів розувастатину і фенспіриду гідрохлориду відмічалось достовірне зниження його до $(5,0 \pm 1,13)$ мг/л, а у хворих, що отримували розувастатин – до $(8,7 \pm 1,27)$ мг/л, ($p < 0,05$) (табл. 3. 29).

Через 6 місяців терапії комбінації препаратів розувастатину і фенспіриду гідрохлориду всі маркери системного запалення, що досліджувались мали тенденцію до зниження (ФНП- α до $(1,17 \pm 0,68)$ пг/мл, ІЛ-1 β до $(1,31 \pm 0,67)$ пг/мл та СРП до $(4,1 \pm 0,90)$ мг/л), ($p < 0,05$), тоді як у хворих, що приймали тільки розувастатин достовірного зниження не відмічалось (ФНП- α до $(3,23 \pm 0,9)$ пг/мл, ІЛ-1 β до $(2,71 \pm 0,8)$ пг/мл та СРП до $(8,6 \pm 1,1)$ мг/л).

Таблиця 3. 29.

Показники системного запалення у хворих до та після 3-х і 6 місяців лікування

| Показник, одиниця виміру | Групи клінічного дослідження | | | | | |
|--|------------------------------|------------------------|------------------------|-----------------|------------------------|------------------------|
| | І група (n=45) | | | ІІ група (n=45) | | |
| | До лікування | Після 3 міс. лікування | Після 6 міс. лікування | До лікування | Після 3 міс. лікування | Після 6 міс. лікування |
| ФНП- α , пг/мл | 4,89 \pm 2,0 | 3,44 \pm 1,59 | 3,23 \pm 0,90 | 5,04 \pm 2,65 | 2,2 \pm 1,30* | 1,17 \pm 0,68* |
| ІЛ-1 β , пг/мл | 5,08 \pm 2,37 | 2,84 \pm 1,73 | 2,71 \pm 0,80 | 4,11 \pm 2,79 | 1,79 \pm 0,77* | 1,31 \pm 0,67* |
| СРП, мг/л | 13,1 \pm 1,70 | 8,7 \pm 1,27 | 8,6 \pm 1,10 | 12,5 \pm 1,47 | 5,0 \pm 1,13* | 4,1 \pm 0,90* |
| Примітки: * – статистично достовірні відмінності показників від вихідних даних (p < 0,05). | | | | | | |

Таким чином, застосування в комплексному лікуванні хворих на ХОЗЛ у поєднанні з остеоартритом і дисліпідемією розувастатину та фенспіриду гідрохлориду призводить до статистично значимого зменшення рівня ФНП- α , ІЛ-1 β та С-реактивного пептиду у порівнянні з терапією тільки розувастатином, що вказує на потужну протизапальну дію їх поєданого застосування та має позитивний вплив на розвиток та перебіг коморбідної патології.

Показник концентрації лейкоцитів, ШОЕ, фібриногену наведені в таблиці 3. 30.

При дослідженні рівня лейкоцитів, ШОЕ, фібриногену крові нами встановлено, що до початку лікування ці показники були підвищені в усіх групах пацієнтів.

Після 3-х місяців лікування у хворих, що отримували розувастатин у комбінації з фенспіриду гідрохлоридом відмічалось достовірне зниження всіх досліджуваних маркерів, а саме: лейкоцитів з $(13,7 \pm 2,16) \times 10^9/\text{л}$ до $(7,3 \pm 0,06) \times 10^9/\text{л}$, ШОЕ з $(22,85 \pm 3,16)$ мм/год до $(9,8 \pm 1,12)$ мм/год, рівень фібриногену знизився з $(5,64 \pm 0,36)$ г/л до $(4,85 \pm 0,3)$ г/л. Показники рівня системного запалення в I групі через 3 місяці знизились, але відрізнялись від таких у хворих II групи, рівень лейкоцитів знизився до $(9,65 \pm 0,06) \times 10^9/\text{л}$, ШОЕ до $(13,81 \pm 2,20)$ мм/год, фібриногену до $(5,42 \pm 0,40)$ г/л (табл. 3. 30).

Через 6 місяці після лікування в обох групах пацієнтів рівень лейкоцитів, ШОЕ, фібриногену статистично значимо зменшились. Разом з тим при порівнянні цих показників між досліджуваними групами зафіксовано, що рівень лейкоцитів крові пацієнтів, що отримували додатково розувастатин знизився до $(7,21 \pm 0,50) \times 10^9/\text{л}$, тоді як у хворих, які отримували комбінацію розувастатину і фенспіриду гідрохлориду до $(5,11 \pm 0,70) \times 10^9/\text{л}$, ($p < 0,05$).

Рівень ШОЕ у хворих I групи знизився до $(10,70 \pm 2,10)$ мм/год, тоді як у пацієнтів II групи рівень ШОЕ – $(7,5 \pm 0,87)$ мм/год ($p < 0,05$). Значно зменшився фібриноген сироватки крові у хворих, що застосовували комбінацію препаратів розувастатину і фенспіриду гідрохлориду – $(3,17 \pm 0,46)$ г/л, ($p < 0,05$), у хворих, що приймали тільки розувастатин він склав – $(5,35 \pm 0,31)$ г/л.

Таблиця 3. 30.

Лабораторні показники у хворих до та після 3-х і 6 місяців лікування

| Показник, одиниця виміру | Групи клінічного дослідження | | | | | |
|--|------------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------|---------------------------|---------------------------|
| | I Група (n=45) | | | II Група (n=45) | | |
| | До лікування | Після 3 міс. лікування | Після 6 міс. лікування | До лікування | Після 3 міс. лікування | Після 6 міс. лікування |
| Лейкоцити, Од×10 ⁹ /л | 13,1±2,04 | 9,65±0,10 | 7,21±0,50* | 13,7±2,16 | 7,3±0,06* | 5,11±0,70* |
| ШОЕ, мм/год | 22,7±3,21 | 13,81±2,20 | 10,70±2,10* | 22,85±3,16 | 9,8±1,12* | 7,5±0,87* |
| Фібриноген, г/л | 5,9±0,33 | 5,42±0,40 | 5,35±0,31 | 5,64±0,36 | 4,85±0,30* | 3,17±0,46* |
| Примітки: * – статистично достовірні відмінності показників від вихідних даних (p < 0,05). | | | | | | |

Отже, нами виявлений підвищений рівень маркерів системного запалення в сироватці крові хворих на ХОЗЛ, ОА і ДЛ різного ступеня тяжкості, що свідчить про системний характер запалення при цій коморбідності.

Достовірні відмінності рівня маркерів запалення (фібриноген, лейкоцити, ШОЕ, СРП) отримані при дослідженні курців та некурців. У пацієнтів, що курять, ці показники були значно вищі ($p < 0,05$).

Встановлено, що в групі хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ОА і ДЛ реєструються більш високий рівень маркерів системного запалення (фібриноген ($5,17 \pm 0,12$) г/л, ФНП- α ($14,65 \pm 3,11$) пг/мл), ніж у хворих на ХОЗЛ і ОА без супутньої ДЛ (фібриноген ($3,98 \pm 0,11$) г/л, ФНП- α ($7,08 \pm 0,45$) пг/мл).

Використання в комплексному лікуванні хворих на ХОЗЛ у поєднанні з остеоартитом і дисліпідемією розувастатину і фенспіриду гідрохлориду призводить до статистично значимого зменшення рівня лейкоцитів, ШОЕ, фібриногену, ФНП- α , ІЛ-1 β та СРП у порівнянні з терапією тільки розувастатином, що вказує на потужну протизапальну дію їх поєданого застосування та має позитивний вплив на розвиток та перебіг коморбідної патології.

Матеріали підрозділу опубліковані в таких працях.

1. Zhdan V, Khaymenova G, Shilkina L, Martynyuk D, Babanina M, Mamontova T. Determine the effectiveness of lipid-lowering therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease combined with coronary heart disease. *Wiadomosci Lekarskie*. 2017;LXX. nr 2 (cz.II):303-5. Polska [282].

2. Zhdan V, Potyazhenko M, Khaymenova G, Lyulka N, Dubrovinskaya T, Ivanitsky I. Intensifying approach to the therapy of patients with constellation of the diseases: chronic obstructive pulmonary disease and osteoarthritis. *Wiadomosci Lekarskie*. 2017;LXX. nr 3 (cz.II):578-80. Polska [284].

3. Хайменова ГС. Ефективність використання статинів при коморбідній патології. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю

Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реалій клінічної практики XXI століття; 2015 Квіт 23-24; Харків. Харків; 2015. с. 292 [153].

4. Хайменова ГС, Бабанина МЮ, Волченко ГВ, Ткаченко МВ, Иваницкий ИВ, Ждан ВН. Современный взгляд на фармакотерапию остеоартрита в сочетании с сердечно-сосудистой патологией. *Wiadomosci Lekarskie*. 2016;LXIX, nr 2 (cz.II):180-2. Polska [48].

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Хронічне обструктивне захворювання легень – хвороба XXI століття. ХОЗЛ страждає 210 мільйонів осіб у всьому світі, і щороку від цієї хвороби помирає 3 млн. людей. За невтішного прогнозу ВООЗ, ХОЗЛ до 2020 займатиме 5 місце по захворюваності й 3 місце в структурі смертності серед хвороб. Основними причинами такого песимістичного прогнозу є: хронічний перебіг захворювання з прогресуючою бронхообструкцією, пізня маніфестація симптомів, відсутність ефективних методів лікування, здатних зупинити хворобу і наявність, як правило, множинної поєднаної патології, яка, в одних випадках, може бути патогенетично пов'язана з легеневим захворюванням [4, 168,180].

Проблема коморбідності набирає все більше актуальності. Хронічне обструктивне захворювання легень, остеоартрит та дисліпідемія – саме даним патологіям присвячена дисертаційна робота.

Відомо, що при наявності коморбідної патології у пацієнта можливі суттєві зміни клінічних проявів, характеру перебігу та лабораторно-біохімічних результатів кожного з асоційованих захворювань [168, 171].

В основі розвитку ХОЗЛ лежить хронічне запалення в дихальних шляхах, поряд з яким відбувається формування системного запального процесу, який не може не впливати на цілий ряд подальших патофізіологічних змін в інших системах і органах – позалегенові його прояви [87, 98, 139]. Однак, на сьогоднішній день механізми розвитку та прогресування системного запалення вивчені недостатньо

Разом з тим можна припустити, що порушення співвідношення концентрації про- та протизапальних медіаторів в бронхолегеневій тканині і на системному рівні буде відображати стан формування як осередкового, так і системного запального процесу. Тому, в даний час оцінка біологічних та серологічних маркерів в динаміці є новим орієнтиром і критерієм визначення ефективності лікування та перебігу захворювань [81, 141].

Серед біомаркерів, які відображають зміни при запаленні, велике значення мають білки гострої фази [2, 53, 239], фактор некрозу пухлини- α , інтерлейкін-1 β [10].

За сучасними уявленнями, дисліпідемія – це хронічна системна запальна реакція організму, яка супроводжується утворенням поодиноких або множинних вогнищ ліпідних відкладень в органах-мішенях, що детермінують розвиток поліорганної патології [67, 77, 193]. Доведено, що розвиток дисліпідемії тісно пов'язаний з синдромом запалення та антиоксидантним захистом, які грають велику роль у розвитку ХОЗЛ [57, 82, 123].

У структурі поширеності хвороб кістково-м'язової системи в Україні найбільша питома вага припадає на артрити (32,0 %) і остеоартрити (ОА) (серед працездатних – 17,5 %) [72].

Дані літератури свідчать, що особи з ХОЗЛ мають високі концентрації маркерів запалення, що може призвести до прогресування ОА і надалі – до обмеження функції суглобів. Крім прямого впливу на суглоб, медіатори запалення можуть вплинути на функції м'язів. Недавні дослідження підтверджують, що запалення відіграє важливу роль у патофізіології ОА. Підтвердженням наявності системного запалення при ОА є підвищення концентрації С-реактивного пептиду та інших запальних маркерів (інтерлейкіну-1 та -6, ФНП- α) [34, 132, 165, 166, 259].

Актуальним питанням є поєднання порушень ліпідного обміну і ревматичних захворювань, у тому числі ОА [23, 31, 115, 285]. Коморбідність цих захворювань може призводити до розвитку серцево-судинної патології.

Стрімке розповсюдження та прогресування поєднаної патології ХОЗЛ, ОА і ДЛ у однієї людини дає підставу для вивчення патогенетичних ланок розвитку цієї констеляції і на цій основі розробити оптимальні схеми комплексного патогенетичного лікування.

За мету поставлено підвищити ефективність комплексної терапії пацієнтів з ХОЗЛ у поєднанні з ОА і ДЛ шляхом оптимізації застосування статинів та

фенспіриду гідрохлориду для підвищення якості життя, покращення безпосередніх та віддалених наслідків лікування.

У дослідження було включено 90 хворих на ХОЗЛ у сполученні з остеоартритом і дисліпідемією обох статей (35 чоловіків і 55 жінок). Середній вік хворих, що включені у дослідження, складав (59,40±8,05) років.

Досліджувались клінічний симптомокомплекс, показники якості життя, лабораторно-інструментальні дані (лейкоцити, ШОЕ, фібриноген, ФНП- α , СРП, ІЛ-1 β ; ліпідограма; рентгенологічне дослідження легень і суглобів, спірограма).

Після скринінгу всім хворим призначалась протокольна терапія (β_2 -агоніст пролонгованої дії або холінолітик пролонгованої дії; індивідуальне призначення інгаляційних кортикостероїдів; антибактеріальні препарати; муколітики).

Для визначення поставлених завдань хворі з коморбідною патологією були рандомізовано розділені на дві групи: I група (45 хворих) – хворі на ХОЗЛ I-II (A-B), III (C) та ОА (функціональна недостатність суглоба (ФНС) I-III) у поєднанні з ДЛ – базисна терапія і розувастатин 10 мг/добу (Крестор[®], AstraZeneca UK Ltd.); II група (45 хворих) – хворі на ХОЗЛ I-II (A-B), III (C) та ОА (ФНС I-III) у поєднанні з ДЛ – базисна терапія, розувастатин 10 мг/добу (Крестор[®], AstraZeneca UK Ltd.) і фенспіриду гідрохлориду 80 мг 2 рази на добу (Ереспал[®], Les Laboratoires Servier).

Обстеження пацієнтів та дослідження проводилося при госпіталізації, виписці; через 3 місяці та через 6 місяців.

На заключному етапі проводили контроль та оцінку ефективності проведеного лікування на основі клінічних показників, опитувальників та шкал, лабораторно-інструментальних даних.

Згідно з першим поставленим завданням встановили, що у 64,89% хворих на ХОЗЛ Полтавської області зустрічається коморбідна дисліпідемія і у 12,77% остеоартрит. Ці дані свідчать про високий рівень коморбідності, що безумовно негативно впливає на перебіг захворювання, що підтверджують раніше проведені дослідження [17, 30, 68].

Згідно з другим поставленим завданням визначили ступінь тяжкості ХОЗЛ і остеоартриту та оцінили клінічні прояви та рівень якості життя хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, остеоартрит і дисліпідемію, за допомогою опитувальників SF-36, mMRC, CAT, Св. Георгія, EuroQol-5D, тесту з 6-ти хвилинною ходою, показників візуальної аналогової шкали, суглобового індексу Річі, Лекена.

У досліджуваних хворих з коморбідною патологією основними скаргами були: кашель з незначною кількістю харкотиння, що важко відходить мав місце у 56 (62,0%) пацієнтів, зі значною кількістю – у 9 (10,0%) пацієнтів, сухий кашель мав місце у 25 (28,0%) пацієнтів; гнійне харкотиння мало місце у 4 (4,4%) пацієнтів, слизово-гнійне у 58 (64,0%) пацієнтів, слизове – у 29 (32,0%) пацієнтів; задишка, яка виникала при помірному фізичному навантаженні у 67 (74,0%) хворих, при незначному – у 23 (26,0%) хворих та симптоми інтоксикаційного синдрому: підвищення температури тіла до субфебрильних цифр, пітливість, головний біль, зниження працездатності, загальна слабкість. Фізикально найбільш характерними ознаками були коробковий звук, ослаблене везикулярне дихання і наявність сухих свистячих хрипів в легенях, схильність до тахікардії та підвищення артеріального тиску (середні показники систолічного артеріального тиску склали $(149,84 \pm 7,49)$ мм рт. ст., діастолічного артеріального тиску – $(92,6 \pm 4,63)$ мм рт. ст.).

Підвищення АТ, на нашу думку, можна пояснити наслідком гіпоксії та різким коливанням внутрішньо-торакального тиску, що виникає під час кашлю і викликає активацію симпатичного відділу автономної (вегетативної) нервової системи, що співпадає з думкою авторів [61, 226].

Клініко-функціональне порушення у хворих ХОЗЛ у поєднанні з ОА і дисліпідемією супроводжуються не тільки посиленням вираженості симптомів, а і обмеженням фізичної активності, зростаючим спектром психоемоційних і соціальних проблем, що демонструє вивчення ЯЖ хворих. За результатами нашого дослідження встановлено, що поєднана патологія негативно впливає на клінічний перебіг та рівень ЯЖ хворих на ХОЗЛ, ОА і ДЛ, тест із 6-ти хвилинною

ходою (336 ± 18) м, погіршує важкість гонартриту ($p < 0,05$), призводить до зростання показника ВАШ, вираженості ранкової скутості майже в 2 раза.

Встановлено статистично достовірний зв'язок ($p < 0,05$), між стадією ХОЗЛ і погіршенням якості життя. Так у хворих на ХОЗЛ із I стадією цей показник склав ($31,4 \pm 3,20$) %, у хворих із II стадією до ($49,2 \pm 4,10$) % із III стадією – ($64,0 \pm 3,4$) %. У процесі дослідження оцінки якості життя хворих на ХОЗЛ у поєднанні з остеоартритом і дисліпідемією було встановлено, що більше страждають від захворювання жінки.

За останніми літературними даними доведено, що люди з надмірною масою тіла, у яких відмічається і дисліпідемія, мають високий ризик розвитку остеоартриту. Це є наслідком додаткового навантаження на суглоби та порушення ліпідного обміну [143, 197, 211]. У нашому дослідженні відмічена достовірна залежність між ознаками дисліпідемії та наявності ожиріння ($p < 0,05$), що доводить, у свою чергу, про несприятливий клінічний перебіг та прогноз у хворих на ХОЗЛ і остеоартрит, через наявність значимої коморбідної патології.

Для вирішення третього завданням було оцінено показники вентиляційної функції легень за даними оцінки ФЗД, рентгенологічно дослідили суглоби хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ОА та ДЛ.

Отримані результати поглибили наявні сучасні уявлення про ХОЗЛ як про захворювання, що характеризується неухильним прогресуванням хронічного запального процесу в бронхах і легеневій паренхімі з поступовою втратою оборотного компонента бронхіальної обструкції [81, 223]. Поряд з прогресуванням хронічного запального процесу в бронхах, бронхообструктивного синдрому тяжкість клінічної картини захворювання у значної частини хворих погіршувалася супутньою патологією. Встановлена наявність у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з остеоартритом та дисліпідемією більш вираженого бронхообструктивного синдрому (ОФВ1 – ($54,2 \pm 2,4$) % від належного значення, різко зниженого (в середньому до 4,5%) показнику проросту ОФВ1.

Популяційними дослідженнями доведено, що смертність у хворих на ОА від серцево-судинних катастроф вища, ніж у людей без остеоартриту. У

американських дослідженнях над індіанським населення Аризони (США) встановлено, що ураження двох і більше суглобів є предиктором смертності від серцево-судинних хвороб [229, 263]. Зафіксовано, що летальність від серцево-судинних катастроф прямо пропорційна змінам на рентгенографії суглобів [105, 285]. Нами було встановлено, що при рентгенологічному дослідженні частіше відмічали двобічний тип ураження колінних суглобів у 80% (n=16) проти 14% (n=3) у групі контролю. Звернули увагу, що у пацієнтів із супутньою дисліпідемією найчастіше відмічали виражені рентгенологічні ознаки – субхондральний остеосклероз у 55% (n=11) проти 45% (n=9) у контрольній групі, значне звуження суглобової щілини у 100% (n=20) проти 50,0% (n=10), наявність множинних остеофітів у 95% (n=19) проти 35% (n=7), субхондральних кіст у 55% (n=11) проти 10% (n=2), кіст Бейкера у 35% (n=7) проти 15% (n=3) ($p < 0,05$). Наявність супутньої дисліпідемії достовірно ускладнювало перебіг остеоартриту.

Згідно з четвертим поставленим завданням дисертаційної роботи дослідили показники загально-клінічного аналізу крові (ШОЕ, лейкоцити), біохімічного аналізу крові (СРП, фібриноген, ФНП- α , інтерлейкін-1 β) та ліпидограми (загальний холестерин, тригліцериди, ліпопротеїди низької щільності, ліпопротеїди високої щільності та коефіцієнт атерогенності) у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, остеоартрит та дисліпідемію.

Запалення дихальних шляхів є основним компонентом в патогенезі ХОЗЛ [1, 4, 21]. Воно характеризується різними клітинними профілями, які можуть відображати різний ступінь ХОЗЛ в залежності від характеру запалення і рівня медіаторів запалення. Нами встановлено, що при тяжкому ступені ХОЗЛ рівень лейкоцитів крові достовірно вище $(13,08 \pm 0,9) \times 10^9/\text{л}$, ($p < 0,05$) в порівнянні з перебігом середнього ступеня захворювання $(10,16 \pm 0,12) \times 10^9/\text{л}$, ($p < 0,05$). Рівень фібриногену крові був також достовірно вище при тяжкому перебігу ХОЗЛ $(6,15 \pm 0,3)$ г/л, ($p < 0,05$) при порівнянні з середнім перебігом захворювання $(4,73 \pm 0,12)$ г/л.

Універсальним фактором ризику розвитку ХОЗЛ і кардіоваскулярної патології є куріння. Існує тісний взаємозв'язок між курінням і виникненням

системної запальної реакції, активацією оксидативного стресу, порушенням ендотеліальної функції [186, 238, 264]. У пацієнтів нашого дослідження, що курять, була зафіксована тенденція до підвищення всіх показників системного запалення в сироватці крові (ШОЕ, лейкоцити, СРП, фібриноген, ФНП- α , інтерлейкін – 1 β). При коморбідному перебігу захворювань реєструвались більш високі рівні маркерів системного запалення: фібриногену ($5,17 \pm 0,12$) г/л, СРП ($15,32 \pm 0,01$) мг/мл, ФНП- α ($14,65 \pm 3,11$) пг/мл, у порівнянні з хворими на ХОЗЛ і ОА без супутньої дисліпідемії. Що також співпадає з літературними даними [71, 77, 233].

Для рішення п'ятого завданням нами була оцінена ефективність застосування розувастатину та комбінації розувастатину і фенспіриду гідрохлориду у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з остеоартритом і дисліпідемією.

Завдяки своїм плейотропним ефектам статини, зокрема розувастатин, знайшли широке застосування при лікуванні великого спектру некардіологічної патології [201, 261]. Дослідниками доведено, що статини достовірно знижують 90-денну смертність при загостренні ХОЗЛ, а також знижують рівень системного запалення і покращують ендотеліальну функцію у пацієнтів зі стабільною ХОЗЛ, навіть при відсутності прямих показань до призначення їх [137, 194].

Сучасна терапія ХОЗЛ направлена на зменшення симптомів захворювання і поліпшення якості життя пацієнтів, проте дане лікування має слабкий вплив на патогенетичні механізми захворювання (процеси запалення, оксидативний стрес). З огляду на те, що основним лікуванням ХОЗЛ є терапія коротко- і довгодіючими бета-агоністами, М-холінолітиками, що викликають розширення дихальних шляхів, і кортикостероїдами, які малоефективні при нейтрофільному запаленні, стає зрозумілим, чому сучасні терапевтичні стратегії слабо впливають на прогресування ХОЗЛ і прогноз [43, 179].

Встановлено, що під дією статинів відбувається гальмування утворення цитокінів, таких як фактор некрозу пухлини, інтерлейкін-6, інтерлейкін-8, зниження ступеню інфільтрації нейтрофілів в легенях [241, 281]. Прийом статинів пригнічує процеси фіброутворення в легенях, що веде до фіброзу дрібних

дихальних шляхів і необоротного обмеження повітряного потоку. Під дією статинів знижується запальна відповідь на легеневу інфекцію, відзначено гальмування розвитку епітеліально-мезенхімального переходу, попередника раку легенів [186, 249]. Аналізуючи клінічні дані, лабораторно-інструментальні показники та рівень якості життя у хворих з коморбідною патологією нашого дослідження, було встановлено, що включення в комплексне лікування розувастатину призводило до не значних змін.

Згідно з думкою деяких авторів, фенспіриду гідрохлориду впливає як на судини, так і на клітинну фазу запалення. Крім того, він впливає на метаболізм арахідонової кислоти, подібно глюкокортикоїдам, але без багатьох побічних ефектів, властивих гормональній терапії [27, 163].

У 12 центрах Польщі було проведено 6-ти місячне рандомізоване мультицентрове дослідження ефективності фенспіриду гідрохлориду при ХОЗЛ. Показники кашлю, якості і кількості мокротиння значно покращилися в групі, що одержувала фенспіриду гідрохлориду. Істотна різниця між групами спостерігалася в кількості епізодів загострень і їх тривалості [222].

Група дослідників на чолі з Є.І. Шмельовим [177, 179] застосовувала фенспіриду гідрохлорид протягом 6 міс. як засіб протизапальної терапії. У хворих на ХОЗЛ 1-й стадії відзначений істотний приріст ОФВ1, підтверджений збільшенням толерантності фізичного навантаження на 17,3%, а при 2-й стадії була помітна тенденція до збільшення цих показників. Автори зробили висновок, що фенспіриду гідро хлориду – засіб, який може сповільнити прогресування ХОЗЛ.

Вітчизняні та зарубіжні автори все частіше включають фенспірид в рекомендації з лікування ХОЗЛ. Так, О. В. Сергєєва Л. І. Дворецький [139] зазначили, що останнім часом арсенал медикаментозної терапії хворих на ХОЗЛ поповнився препаратом фенспіриду гідрохлорид, який має протизапальні властивості і надає бронхолитический ефект за рахунок різних механізмів (папавериноподібна дія, муколітичний ефект, антагонізм до гістамінових H1-рецепторів, зниження продукції ряду прозапальних цитокінів).

Проведене нами дослідження з комбінацією розувастатину і фенспіриду гідрохлориду статистично значимо покращив клінічні прояви ХОЗЛ (100 % зменшення вираженості задишки за шкалою mMRC, кашель, нічні симптоми), підвищує рівень ЯЖ: загальний бал за опитувальником SGRQ після 6-ти місячної терапії склав $(40,3 \pm 1,90)$ бала проти $(45,8 \pm 2,40)$ бала на вихідному етапі. Достовірно відмічено підвищення толерантності до фізичного навантаження протягом усього періоду дослідження, через 6 місяців від початку лікування дистанція, що долали хворі II групи за 6 хвилин достовірно збільшилася ($p < 0,05$) у середньому на 36,5%.

На тлі терапії з включенням розувастатину і фенспіриду гідрохлориду середнє число загострень запального процесу в легенях у хворих на ХОЗЛ I-II стадії $(0,78 \pm 0,15)$ загострень в рік було в 2,6 рази нижче ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів контрольної групи $(1,84 \pm 0,17)$ загострень в рік, та незначно нижче ніж у хворих I групи $(0,80 \pm 0,20)$ загострень в рік. Що вказує на тривалу протизапальну дію комбінації препаратів розувастатину і фенспіриду гідрохлориду.

У хворих на ХОЗЛ III стадії II групи показник середньої кількості загострень достовірно знизився відносно вихідних даних $(1,64 \pm 0,17)$ загострень в рік проти $(2,86 \pm 0,18)$ загострень в рік, проте лише в 1,5 рази, що було недостовірно нижче ($p > 0,05$), ніж у пацієнтів контрольної групи $(2,46 \pm 0,12)$ загострень в рік та I групи хворих $2,12 \pm 0,17$ загострень за рік.

У проведеному дослідженні встановлені достовірні зміни індексу Лекена в групі хворих, що приймали розувастатин, який у процесі лікування зменшився на 3,29% $(8,53 \pm 1,26)$ бала, ($p > 0,05$) через 3 місяця і практично, залишався на тому ж рівні. Через 6 місяців подальшого спостереження 3,27% $(8,48 \pm 1,82)$ бала, ($p > 0,05$). Натомість застосування комбінації розувастатину і фенспіриду гідрохлориду дало більш значний результат терапії: через 3 місяця – на 15,22% $(8,08 \pm 1,34)$ бала, ($p > 0,05$) та через 6 місяців на 20,04% $(7,62 \pm 1,04)$ бала, ($p < 0,05$), разом із тим знизилися прояви больового, суглобового та запального індексів, ранкової скутості ($p < 0,05$).

За шкалою ВАШ зміни відбувалися в позитивному напрямку, проте через 6 місяців спостереження в I групі результати були гірші, порівняно з II групою хворих ($32,36 \pm 4,48$) мм проти ($25,63 \pm 6,32$) мм, ($p < 0,05$).

Також значно покращився показник ЯЖ EuroQol-5D у пацієнтів, що застосовували комбінацію препаратів розувастатину і фенспіриду гідрохлориду ($5,67 \pm 0,43$) бала проти ($3,12 \pm 0,14$) бала, ($p < 0,05$).

Встановлене істотне збільшенням приросту ОФВ1 (у середньому до 9,4 %), збільшення всіх показників ФЗД: ЖЄЛ – ($74,2 \pm 2,7$) % від належного значення, ОФВ1 ($70,4 \pm 2,9$) % від належного значення, ОФВ1/ФЖЄЛ – ($80,0 \pm 2,3$), МОШ₂₅₋₇₅ – ($60,2 \pm 2,2$), ПШВ – ($66,2 \pm 2,3$) під впливом систематичного прийому розувастатину і фенспіриду гідрохлориду.

Комбінована терапія призвела до статистично значимого зменшення рівня ОТ та індексу ОТ/ОС, порівняно з терапією тільки розувастатином, зменшення рівня загального холестерину – ($4,45 \pm 0,64$) ммоль/л проти групи з прийомом розувастатину – ($6,64 \pm 0,81$) ммоль/л, ТГ – ($1,59 \pm 0,29$) ммоль/л проти ($2,27 \pm 0,31$) ммоль/л, ХС ЛПНЦ – ($2,44 \pm 0,80$) ммоль/л проти ($4,15 \pm 0,83$) ммоль/л та КА ($2,11 \pm 0,27$) проти ($5,26 \pm 0,23$). Подібні результати свідчать про позитивний вплив комбінації препаратів розувастатину і фенспіриду гідрохлориду на процеси атерогенезу, що веде до зниження ризику серцево-судинних захворювань.

Після 3 місяців лікування у хворих, що отримували розувастатин і фенспіриду гідрохлориду, відмічали достовірне зниження всіх досліджуваних маркерів, а саме, лейкоцитів з ($13,7 \pm 2,16$) $\times 10^9$ /л до ($7,3 \pm 0,06$) $\times 10^9$ /л, ШОЕ з ($22,85 \pm 3,16$) мм/год до ($9,8 \pm 1,12$) мм/год, рівень фібриногену знизився з ($5,64 \pm 0,36$) г/л до ($4,85 \pm 0,30$) г/л. Показники рівня системного запалення в I групі через 3 місяця знизилися, але відрізнялися від таких у хворих II групи ($p < 0,05$).

Через 6 місяців після лікування в обох групах пацієнтів рівень лейкоцитів, ШОЕ, фібриногену статистично значимо зменшилися. Разом із тим при порівнянні цих показників між досліджуваними групами зафіксовано, що рівень лейкоцитів крові пацієнтів, що отримували тільки розувастатин, знизився до ($7,21 \pm 0,50$) $\times 10^9$ /л, тоді як у хворих, які отримували комбінацію розувастатину і

фенспіриду гідрохлориду – до $(5,11 \pm 0,70) \times 10^9/\text{л}$, ($p < 0,05$).

Рівень ШОЕ у хворих I групи знизився до $(10,70 \pm 2,10)$ мм/год, тоді як у пацієнтів II групи рівень ШОЕ – $(7,5 \pm 0,87)$ мм/год. Значно зменшився вміст фібриногену сироватки крові у хворих, що застосовували комбінацію препаратів розувастатину і фенспіриду гідрохлориду – $(3,17 \pm 0,46)$ г/л, у хворих, що приймали тільки розувастатин цей показник склав $(5,35 \pm 0,31)$ г/л, ($p < 0,05$).

Через 3 місяців після лікування в обох групах пацієнтів рівень ФНП- α , ІЛ-1 β та СРП зменшився. Разом із тим при порівнянні цих показників між досліджуваними групами зафіксовано, що рівень ФНП- α в сироватці крові пацієнтів, що отримували розувастатин знизився до $(93,44 \pm 1,59)$ пг/мл, тоді як у хворих, які отримували комбінацію препаратів розувастатин і фенспіриду гідрохлориду, показник знизився до $(2,2 \pm 1,3)$ пг/мл, ($p < 0,05$).

Рівень ІЛ-1 β в I групі зменшився до $(2,84 \pm 1,73)$ пг/мл, тоді як в II групі до $(1,79 \pm 0,77)$ пг/мл, ($p < 0,05$).

При дослідженні рівня СРП у сироватці крові після 3 міс лікування у хворих, що отримували розувастатин і фенспіриду гідрохлориду, відмічали достовірне зниження його до $(5,0 \pm 1,13)$ мг/л, а у хворих, що отримували тільки розувастатин до $(8,7 \pm 1,27)$ мг/л, ($p < 0,05$).

Через 6 місяців терапії комбінацією препаратів розувастатину і фенспіриду гідрохлориду усі маркери системного запалення, що досліджувалися, також мали тенденцію до зниження – ФНП- α до $(1,17 \pm 0,68)$ пг/мл, ІЛ-1 β – до $(1,31 \pm 0,67)$ пг/мл та СРП до $(4,1 \pm 0,90)$ мг/л, тоді як у хворих, що приймали тільки розувастатин достовірного зниження не відмічалось – ФНП- α до $(3,23 \pm 0,90)$ пг/мл, ІЛ-1 β до $(2,71 \pm 0,80)$ пг/мл та СРП до $(8,6 \pm 1,10)$ мг/л, що вказує на потужну протизапальну дію їхнього поєднаного застосування та призводить до позитивного впливу на перебіг коморбідної патології.

Включення до комплексної терапії пацієнтів із ХОЗЛ, ОА і ДЛ розувастатину і фенспіриду гідрохлориду зумовлює потенціювання позитивних ефектів цих препаратів, сприяє більш вираженій динаміці клінічних, лабораторних та інструментальних показників, значному покращенню ЯЖ, що обґрунтовує

доцільність використання запропонованої схеми з метою підвищення ефективності лікування досліджуваних захворювань.

Клінічний випадок №1.

Хворий В., 1963 року народження, інженер.

Клінічний діагноз: ХОЗЛ, змішаний тип, категорія С, фаза загострення, ДН II.

Супутній діагноз: Первинний поліостеоартрит з ураженням колінних, гомілковоступневих суглобів, повільнопрогресуючого перебігу, стадія I. Функціональна недостатність суглобів I ступеня. Реактивний синовіт правого колінного суглоба. АГ I ступеня, ризик 3. Ожиріння I ступеня, аліментарно-конституційного генезу. Дисліпідемія Ів.

Скарги на: епізоди дихального дискомфорту, свистяче дихання, задишку змішаного характеру при розмові, кашель сухий, періодично набряки на нижніх кінцівках, болі в колінних, гомілковоступневих і кульшових суглобах, посилення болю в колінних суглобах при спусканні по сходах, ходьбі, обмеження рухів в ногах, ранкову скутість до 30 хвилин, загальну слабкість, пітливість.

Анамнез захворювання: Стаж куріння 30 років по 2 пачки на добу (ІКЛ 60). Задишка при фізичному навантаженні з 2000 року (35 років) з тенденцією до прогресування, протягом 2 років став відзначати епізоди свистячого дихання на висоті кашлю. Стаціонарне лікування в 2002 році у пульмонологічному відділенні Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського, верифікація діагнозу ХОЗЛ. Пацієнт отримував Спіриву 18 мкг/добу без ефекту, протягом 2 років Симбикорт 4,5/160 мкг по 2 інгаляції 3 рази в день, Беродуал ситуаційно до 5-6 разів на добу з позитивним ефектом. Госпіталізація внаслідок наростання тяжкості симптомів, загострення не знімається терапією, часті загострення.

Анамнез життя: Хронічне обструктивне захворювання легень з 2002 року. На остеоартрит вважає себе хворим близько 5 років, коли вперше відзначив біль в зазначених суглобах, при ходьбі і фізичних навантаженнях. Останні 5 років приєдналися болі в колінних, гомілковоступневих і кульшових суглобах. Не регулярно приймає амбулаторно диклофенак, кетопрофен. Шкідливі звички:

курить 30 років по 2 пачки на добу. Спадковість – у брата БА. Алергологічний анамнез не обтяжений.

Об'єктивні дані: Стан хворого середньої тяжкості. Вага –108 кг, зріст –186 см. ІМТ – 31. Шкірні покриви чисті, акроціаноз. Підвищеного харчування. Набряки на нижніх кінцівках. Температура тіла 36,8°C.

ЧДР 24 в хвилину. Грудна клітка бочкоподібна, обидві половини симетрично беруть участь в акті дихання. Перкуторно – коробковий звук. Дихання ослаблене, везикулярне, хрипи є в нижньому відділі правої легені, видих подовжений.

Тони серця ритмічні, артеріальний тиск до 110/80 мм рт. ст., пульс 68 уд. за хв. З боку органів травлення і сечостатевої системи патології не виявлено.

Локальний статус: правий колінний і гомілковостопні суглоби з явищами ексудативно-проліферативних явищ, болючі при пальпації і рухах. Рухи в суглобах обмежені.

Шкала mMRC – 2 бали. Опитувальник SF-36: PF – 25; RP – 30; BP – 26; GH – 23; VT – 32; SF – 33; RE – 36; MN – 43.

Опитувальник SGRQ: «симптоми» – 79%; «активність» – 61%; «вплив» – 61%; «сумарного впливу» – 64%. 6MWD – 335 м.

Загальна інтенсивність суглобових болів становить 2 бали, тривалість ранкової скутості – 20 хвилин, суглобовий індекс Річі – 7 балів, суглобовий рахунок – 7 суглобів, індекс припухлості – 4 бали, Лекена – 11 балів, шкала ВАШ – 5,5 см. Опитувальник EuroQol-5D – (самообслуговування – 1,56; ступінь дискомфорту – 2,1; ступінь занепокоєння – 1,54; загальний індекс – 9,8).

Інструментальні дані. Спірографія: ОФВ1 – 41% від належного, ФЖЕЛ – 59% від належного, ОФВ1/ФЖЕЛ – 69%. Бронхолітичний тест – 5 %. Порухення ФЗД за змішаним типом, обструкція бронхів всіх калібрів. ЕКГ – в нормі.

Рентгенографія органів грудної клітки: в прямій і боковій проекціях чітко видно низьке розташування купола діафрагми, збільшення ретростернального простору (в бічній проекції), збільшення передньо-заднього розміру грудної порожнини (бочкоподібна грудна клітка), гіперпрозорість легеневих полів, посилення легеневого малюнка, сплющення діафрагми і зменшення числа та

калібру легневих судин в периферичних зонах. Легневий малюнок в базальних відділах з обох сторін деформований за рахунок пневмосклерозу.

На рентгенограмах колінних і гомілковоступневих суглобах відзначаються ознаки остеосклерозу, остеофітозу і звуження суглобової щілини.

Лабораторні дані: ер. – $4,35 \times 10^{12}/л$, Нв – 137 г/л, КП 0,9, лейкоцити – $16,8 \times 10^9/л$; формула: п – 2%, с – 58%, л – 32%, м – 6%, е – 2; ШОЕ – 22 мм/год.

Ліпидограма: тригліцериди – 3,29 ммоль/л; ЗХ – 12,52 ммоль/л; ХС ЛПВЩ – 1,39 ммоль/л; ХС ЛПНЩ – 2,85 ммоль/л; коефіцієнт атерогенності – 8.

Біохімічний аналіз крові: фібриноген – 5,17 г/л; СРП – 13 мг/л, ФНП-α – 14,65 пг/мл; ІЛ-1β – 5,08 пг/мл. РФ в реакції латекс-аглютинації негативний.

Лікування. Sulcef 2,0 x 2 рази в день в/в крапельно на 200,0 ml Sol. Natrii Chloridi 0,9% (№5); Atrovent 20 крапель x 3 рази в день через небулайзер; Tab. Ambroxoli 0,03 1 таблетка 3 рази на день; Crestor 10 мг один раз на добу; Eurespal 80 мг 2 рази на добу.

Огляд хворого через 6 місяців.

Скарг не пред'являє.

Об'єктивні дані: Стан хворого середньої тяжкості. Вага – 98 кг, зріст – 186 см. ІМТ – 28. Шкірні покриви чисті, звичайного кольору. Підвищеного харчування. набряки відсутні. Температура тіла 36,8 °С.

ЧДР 17 в хвилину. Грудна клітка бочкоподібна, обидві половини симетрично беруть участь в акті дихання. Перкуторно – коробковий звук. Дихання везикулярне, хрипи відсутні.

Тони серця ритмічні артеріальний тиск до 110/80 мм рт. ст., пульс 68 уд. за хв. З боку органів травлення і сечостатевої системи патології не виявлено.

Локальний статус: правий колінний і гомілковостопні суглоби не болючі. Рухи в суглобах вільні.

Загальна інтенсивність суглобових болів становить 0 бали, тривалість ранкової скутості – 3 хвилин, суглобовий індекс Річі – 2 бали, суглобовий рахунок – 1 суглобів, індекс припухлості – 1 бали, Лекена – 3 бали, шкала ВАШ – 3,2 см.

Опитувальник EuroQol-5D – (самообслуговування – 0,76; ступінь дискомфорту – 0,54; ступінь занепокоєння – 0,9; загальний індекс – 5,4).

Шкала mMRC – 0 бали. Опитувальник SF-36: PF – 65; RP – 54; BP – 39; GH – 41; VT – 51; SF – 66; RE – 65; MN – 71. Опитувальник SGRQ: «симптоми» – 34%; «активність» – 21%; «вплив» – 19%; «сумарного впливу» – 13%. 6MWD – 445 м.

Інструментальні дані. Спірографія: ОФВ1(% від належного) – 69%, ФЖЕЛ (% від належного) – 78%, ОФВ1/ФЖЕЛ – 88%. Бронхолітичний тест – 7 %. Порухення ФЗД за змішаним типом, обструкція бронхів всіх калібрів. ЕКГ – в нормі.

Рентгенографія органів грудної клітки: без динаміки.

На рентгенограмах колінних і гомілковоступневих суглобах відзначаються ознаки остеосклерозу, остеофітозу і звуження суглобової щілини.

Лабораторні дані: ер. – $4,35 \times 10^{12}/л$, Нь – 137 г/л, КП 0,9, лейкоц – $5,8 \times 10^9/л$; формула: п – 2%, с – 58%, л – 32%, м – 6%, е – 2; ШОЕ – 5 мм/год.

Ліпидограма: тригліцериди – 1,29 ммоль/л ; загальний холестерин – 5,52 ммоль/л; ХС ЛПВЩ – 2,13 ммоль/л; ХС ЛПНЩ – 1,09 ммоль/л; КА – 1,5.

Біохімічний аналіз крові: фібриноген – 3,13 г/л; СРП – 4 мг/л, ФНП-α – 8,65 пг/мл; ІЛ-1β – 2,08 пг/мл. РФ в реакції латекс-аглотинації негативний.

Клінічний випадок №2.

Хворий Д., 1968 року народження, підприємець.

Клінічний діагноз: ХОЗЛ, змішаний тип, категорія С, фаза загострення, ДН І.

Супутній діагноз: Первинний поліостеоартрит з ураженням колінних суглобів, повільнопрогресуючого перебігу, стадія І. Функціональна недостатність суглобів І ступеня. Реактивний синовіт правого колінного суглоба. Надмірна маса тіла. Дисліпідемія ІІв.

Скарги на: епізоди дихального дискомфорту, що супроводжуються свистячим диханням, задишку змішаного характеру при розмові, сухий кашель, періодично набряки на нижніх кінцівках, болі в колінних суглобах, посилення болю в колінних суглобах при спусканні по сходах, ходьбі, припухлість в колінних суглобах,

обмеження рухів в ногах, ранкову скутість до 30 хвилин, загальну слабкість, пітливість.

Анамнез захворювання: ІКЛ 15. Вважає себе хворим з 2011 року, коли після переохолодження підвищилась температура тіла до 39,8°C, з'явився кашель, задишка, відчуття нестачі повітря. Звернувся за медичною допомогою. Після обстеження верифікований діагноз ХОЗЛ. Стан погіршився тиждень тому, коли посилилась задишка. Госпіталізація внаслідок наростання тяжкості симптомів, загострення не знімається терапією, часті загострення.

Анамнез життя: Хронічне обструктивне захворювання легень з 2002 року. На остеоартрит вважає себе хворим близько 5 років. Спадковість не обтяжена. Алергологічний анамнез не обтяжений.

Об'єктивні дані: Стан хворого середньої тяжкості. Вага – 92 кг, зріст – 180 см. ІМТ – 28. Шкірні покриви чисті, акроціаноз. Підвищеного харчування. набряки відсутні. Чутливість при пальпації обох колінних суглобів, незначна припухлість. Температура тіла 37,4 °C.

ЧДР 21 в хвилину. Грудна клітка бочкоподібна, обидві половини симетрично беруть участь в акті дихання. Перкуторно – коробковий звук. Дихання ослаблене, везикулярне, хрипи є в нижніх відділах обох легень, видих подовжений.

Тони серця ритмічні артеріальний тиск до 125/85 мм рт. ст., пульс 72 уд. за хв. З боку органів травлення і сечостатевої системи патології не виявлено.

Локальний статус: обидва колінних суглоби з явищами ексудативно-проліферативних явищ, болючі при пальпації і рухах. Рухи в суглобах обмежені.

Шкала mMRC – 4 бали. Опитувальник SF-36: PF – 21; RP – 35; BP – 29; GH – 25; VT – 33; SF – 39; RE – 34; MN – 38. Опитувальник SGRQ: «симптоми» – 81%; «активність» – 77%; «вплив» – 59%; «сумарного впливу» – 71%. 6MWD – 349 м.

Загальна інтенсивність суглобових болів становить 4 бали, тривалість ранкової скутості – 30 хвилин, суглобовий індекс Річі – 8 балів, суглобовий рахунок – 8 суглобів, індекс припухлості – 5 бали, Лекена – 10 балів, шкала ВАШ – 5,3 см. Опитувальник EuroQol-5D – (самообслуговування – 2,22; ступінь дискомфорту – 2,13; ступінь занепокоєння – 2,65; загальний індекс – 9,9).

Інструментальні дані. Спірографія: ОФВ1 (% від належного) – 49%, ФЖЕЛ (% від належного) – 84%, ОФВ1/ ФЖЕЛ – 58%. Бронхолітичний тест – 4 %.
Порушення ФЗД за змішаним типом, обструкція бронхів всіх калібрів.

ЕКГ – в нормі.

Рентгенографія органів грудної клітки: в прямій і боковій проекціях картина емфіземи, поширеного хронічного бронхіту, бронхіоліту з ознаками запалення і бронхіальної обструкції

Рентгенограма колінних суглобів: невеликі остеофіти з нерізким субхондральним остеосклерозом; дрібні, субхондрально розташовані кісти при злегка звуженій суглобовій щілині, дрібні кальцифікати в м'яких тканинах в області бічних країв суглобових поверхонь кісток.

Лабораторні дані: ер. – $4,12 \times 10^{12}/л$, Нв – 145 г/л, КП 1, лейкоц – $13,9 \times 10^9/л$; формула: п – 2%, с – 58%, л – 32%, м – 6%, е – 2; ШОЕ – 28 мм/год.

Ліпидограма: тригліцериди – 4,05 ммоль/л ; загальний холестерин – 9,6 ммоль/л; ХС ЛПВЩ – 1,04 ммоль/л; ХС ЛПНЩ – 3,15 ммоль/л; КА – 8.

Біохімічний аналіз крові: фібриноген – 5,44 г/л; СРП – 11,6 мг/л, ФНП-α – 12,15 пг/мл; ІЛ-1β – 6,28 пг/мл. РФ в реакції латекс-аглоїтинації негативний.

Лікування. Sulcef 2,0 x 2 рази в день в / в крапельно на 200,0 ml Sol. Natrii Chloridi 0,9% (№5); Berodual 15 крапель в 2 мг Natrii Chloridi 0,9% через небулайзер 3 рази на добу (№5); Tab. Ambroxoli 0,03 1 таблетка 3 рази на день(№10); Crestor 10 мг один раз на добу.

Огляд хворого через 6 місяців.

Об'єктивні дані: Стан хворого задовільний. Вага – 90 кг, зріст – 180 см. ІМТ – 27. Шкірні покриви чисті, звичайного кольору. Підвищеного харчування. набряки відсутні. Температура тіла 36,6°C.

ЧДР 18 в хвилину. Грудна клітка бочкоподібна, обидві половини симетрично беруть участь в акті дихання. Перкуторно – коробковий звук. Дихання везикулярне, хрипи відсутні.

Тони серця ритмічні артеріальний тиск до 115/80 мм рт. ст., пульс 68 уд. за хв. З боку органів травлення і сечостатевої системи патології не виявлено.

Локальний статус: колінні суглоби не болючі. Рухи в суглобах вільні.

Шкала mMRC – 1 бали. Опитувальник SF-36: PF – 51; RP – 41; BP – 30; GH – 37; VT – 43; SF – 42; RE – 51; MN – 49. Опитувальник SGRQ: «симптоми» – 50%; «активність» – 56%; «вплив» – 39%; «сумарного впливу» – 58%. 6MWD – 403 м.

Загальна інтенсивність суглобових болів становить 1 бал, тривалість ранкової скутості – 10 хвилин, суглобової індекс Річі – 2 бали, суглобової рахунок – 2 суглобів, індекс припухлості – 4 бали, Лекена – 3 бали, шкала ВАШ – 4,1 см. Опитувальник EuroQol-5D – (самообслуговування – 1,25; ступінь дискомфорту – 1,4; ступінь занепокоєння – 1,2; загальний індекс – 7,4).

Інструментальні дані. Спірографія: ОФВ1 – 55%, ФЖЕЛ – 75%, ОФВ1/ФЖЕЛ – 73%. Бронхолітичний тест – 7 %. Порушення ФЗД за змішаним типом, обструкція бронхів всіх калібрів. ЕКГ – в нормі.

Рентгенографія органів грудної клітки: в прямій і боковій проекціях картина емфіземи, поширеного хронічного бронхіту.

Рентгенограма колінних суглобів: невеликі остеофіти з нерізким субхондральним остеосклерозом; дрібні, субхондрально розташовані кісти при незначному звуженні суглобової щілини, дрібні кальцифікати в м'яких тканинах в ділянці бічних країв суглобових поверхонь кісток.

Лабораторні дані: ер. – $4,12 \times 10^{12}/л$, Нь – 142 г/л, КП 1, лейкоц – $8,3 \times 10^9/л$; формула: п – 2%, с – 58%, л – 32%, м – 6%, е – 2; ШОЕ – 12 мм/год.

Ліпидограма: тригліцериди – 3,74 ммоль/л; загальний холестерин – 8,2 ммоль/л; ХС ЛПВЩ – 1,22 ммоль/л; ХС ЛПНЩ – 2,40 ммоль/л; КА – 7.

Біохімічний аналіз крові: фібриноген – 4,65 г/л; СРП – 10,2 мг/л, ФНП-α – 12,01 пг/мл; ІЛ-1β – 5,55 пг/мл. РФ в реакції латекс-аглютинації негативний.

Таким чином, результати нашого дослідження переконливо довели, що поєднання препаратів розувастатину і фенспіриду гідрохлориду є високоефективною комбінацією в терапії хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні з остеоартритом і дисліпідемією. Дана комбінація оптимізує план введення хворих з коморбідною патологією, покращує прогноз перебігу захворювань і підвищує якість життя пацієнтів.

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації.

1. Савченко ЛВ, Хайменова ГС. Модернізація лікування інфекційного загострення хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні з ішемічною хворобою серця у осіб похилого віку. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Укр. мед. стомат. акад. 2014;14(вип. 4 (48):92-6.

2. Ждан ВМ, Потяженко ММ, Соколюк НЛ, Хайменова ГС. Використання статинів при коморбідній патології у практиці сімейного лікаря. Сімейна медицина. 2015;3(59):145-147.

3. Ждан ВН, Китура ЕМ, Бабанина МЮ, Хайменова ГС, Волченко ГВ, Ткаченко МВ. Альтернативное направление терапии у больных ХОЗЛ при сочетании с остеоартритом. Wiadomosci Lekarskie. 2015;LXVIII. nr 3(cz. II):354-7. Polska.

4. Хайменова ГС, Бабанина МЮ, Волченко ГВ, Ткаченко МВ, Иваницкий ИВ, Ждан ВН. Современный взгляд на фармакотерапию остеоартрита в сочетании с сердечно-сосудистой патологией. Wiadomosci Lekarskie. 2016;LXIX, nr 2 (cz.II):180-2. Polska.

5. Хайменова ГС, Шилкина ЛН, Бабанина МЮ, Волченко ГВ, Ткаченко МВ, Ждан ВН. Оценка эффективности терапии пациентов с сочетанным течением ХОЗЛ и остеоартритом. Wiadomosci Lekarskie. 2016;LXIX. nr 2 (cz.II):214-8. Polska.

6. Хайменова ГС. Сучасний підхід до профілактики загострень та лікування хворих на ХОЗЛ у поєднанні з остеоартритом. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Укр. мед. стомат. акад. 2016;16(вип. 2 (54):192-5.

7. Zhdan V, Khaimenova G, Shilkina L, Potyazhenko M, Martynyuk D, Kiriyan E. Modernization of therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease. Clinical Practice (Therapy), London, United Kingdom. 2016;13(3):63-6.

8. Zhdan V, Khaimenova G, Shilkina L, Martynyuk D, Babanina M, Mamontova T. Determine the effectiveness of lipid-lowering therapy in patients with

chronic obstructive pulmonary disease combined with coronary heart disease. *Wiadomosci Lekarskie*. 2017;LXX. nr 2 (cz.II):303-5. Polska.

9. Zhdan V, Potyazhenko M, Khaymenova G, Lyulka N, Dubrovinskaya T, Ivanitsky I. Intensifying approach to the therapy of patients with constellation of the diseases: chronic obstructive pulmonary disease and osteoarthritis. *Wiadomosci Lekarskie*. 2017;LXX. nr 3 (cz.II):578-80. Polska.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації.

1. Хайменова ГС. Ефективність використання статинів при коморбідній патології. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реалій клінічної практики XXI століття; 2015 Квіт 23-24; Харків. Харків; 2015. с. 292.

2. Хайменова ГС. Визначення ефективності терапії поєднаної патології: ХОЗЛ та ОА. Матеріали XIII міжнародної наукова конференції студентів та молодих вчених: Актуальні питання сучасної медицини; 2016 Квіт 14-15; Харків. Харків; 2016. с. 29.

3. Хайменова ГС. Застосування статинів у хворих з констеляцією ХОЗЛ і ІХС. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених Медична наука в практику охорони здоров'я; 2016 Груд 9; Полтава. Полтава; 2016. с. 58-9.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації.

1. Хайменова ГС, Ждан ВМ, Бабаніна МЮ, Ткаченко МВ, Волченко ГВ, Іваницький ІВ. Спосіб лікування хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні з остеоартритом. Пат. 112751 Україна, МПК (2016.01) А61К 31/00, А61Р 11/00, А61Р 19/00. № u2016 07269, заяв. 04.07.2016; опубл.26.12.2016, Бюл. № 24.

2. Ждан ВМ, Люлька НО, Хайменова ГС, Потяженко ММ, Соколюк НЛ, Дубровінська ТВ. Спосіб оцінки ефективності лікування статинами хворих на хронічне захворювання легень у поєднанні з ішемічною хворобою серця. Пат.

114637 Україна, МПК (2017.01) А61В 5/02, G01N 33/49, А61К 31/00. № u201610328, заяв. 10.10.2016; опубл. 10.03.2017, Бюл. № 5.

3. Ждан ВМ, Хайменова ГС, Люлька НО, Скрипник ІМ, Мамонтова ТВ, Дубровінська Т.В. Спосіб лікування остеоартиту у поєднанні з артеріальною гіпертензією. Пат. 114638 Україна, МПК (2016.01) А61К 31/00. А61Р 19/02. А61Р 9/12. № u201610329, заяв. 10.10.2016; опубл. 10.03.2016, Бюл. № 5.

4. Хайменова ГС. Сучасний підхід до терапії хворих з поєднаною патологією: ХОЗЛ і ІХС. Здоров'я суспільства. 2016;5(3-4):126-7.

5. Потяженко ММ, Люлька НО, Дубровінська ТВ, Хайменова ГС, Тесленко Ю.В. Сучасні методи лікування ішемічної хвороби серця. Полтава: ТОВ «Фірма «Техсервіс»; 2016. 103 с.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведене теоретичне узагальнення та вирішення конкретного завдання оптимізації терапії коморбідної патології: хронічного обструктивного захворювання легень, остеоартриту і дисліпідемії, що полягає у застосуванні розувастатину та фенспіриду гідрохлорид, спрямованих на покращення безпосередніх та віддалених наслідків лікування, підвищення якості і тривалості життя.

1. У хворих на хронічне обструктивне захворювання легень Полтавської області супутня дисліпідемія зустрічається у 64,89% і в 12,77% захворювання остеоартрит, які безумовно мають негативний взаємовплив на перебіг захворювань.

2. Коморбідна патологія в значній мірі обтяжує клінічний перебіг та рівень якості життя, призводить до погіршення ступеня тяжкості захворювань, хворих хронічним обструктивним захворюванням легень у поєднанні з остеоартритом і дисліпідемією (загальний бал опитувальника госпіталю Святого Георгія – $(45,8 \pm 2,4)$, тест з 6-хвилинною ходою – (339 ± 18) м; зростання показника візуально аналогової шкали майже в 2 рази, вираженість ранкової скутості ($p < 0,05$)).

3. У хворих на коморбідну патологію встановлений високий рівень показників системного запалення: лейкоцити $(13,08 \pm 0,90) \times 10^9/\text{л}$, фібриноген $(5,17 \pm 0,12)$ г/л, С-реактивний пептид $(15,32 \pm 0,01)$ мг/мл, фактор некрозу пухлини- α $(14,65 \pm 3,11)$ пг/мл крові, порівняно з хворими без супутньої дисліпідемії ($p < 0,05$). По отриманим антропометричним даним хворі мали підвищену масу тіла, що значно підвищувало ризик серцево-судинних подій у даних пацієнтів.

4. Встановлений більш виражений бронхообструктивний синдром (обсяг форсованого видиху за першу секунду – $(64,2 \pm 2,4)$ % від належного), різко знижений (у середньому до 4,5%) показник приросту обсягу форсованого видиху

за першу секунду у хворих із коморбідною патологією, що обумовлено хронічним запальним процесом.

При рентгенологічному дослідженні суглобів у хворих із хронічним обструктивним захворюванням легень і остеоартритом переважає I-II стадія ураження колінних суглобів, супутня ж дисліпідемія достовірно ускладнює перебіг остеоартриту ($p < 0,05$).

5. Використання розувастатину в комплексній терапії протягом 6 місяців при коморбідній патології призводить до незначного покращення клінічних, лабораторно-запальних показників (фібриноген – $(5,35 \pm 0,31)$ г/л; фактор некрозу пухлини- α – $(3,23 \pm 0,9)$ пг/мл; інтерлейкін-1 β – $(2,71 \pm 0,8)$ пг/мл; С-реактивний пептид – $(8,6 \pm 1,10)$ мг/л, ($p > 0,05$) та рівня якості життя.

Комбінація препаратів розувастатину і фенспіриду гідрохлорид в комплексному лікуванні статистично значимо покращує клінічний перебіг хронічного обструктивного захворювання легень і остеоартриту (зменшення тривалості скутості у суглобах через 3 місяці на 46,16% ($13,63 \pm 3,7$), ($p < 0,05$), через 6 місяців терапії ранкова скутість була відсутня), підвищує рівень якості життя (дані опитувальника госпіталю Святого Георгія після 6 місячної терапії – $(40,3 \pm 1,9)$ бала, тест з 6-ти хвилинною ходою – (463 ± 21) м, ($p < 0,05$), зменшує середнє число загострень ХОЗЛ протягом року ($p < 0,05$).

Запропонована комбінація препаратів призводить до статистично значимого зменшення рівня загального холестерину ($4,45 \pm 0,64$) ммоль/л проти групи з прийомом розувастатину ($6,64 \pm 0,81$) ммоль/л, тригліцеридів ($1,59 \pm 0,29$) ммоль/л проти ($2,27 \pm 0,31$) ммоль/л, холестерин ліпопротеїдів низької щільності ($2,44 \pm 0,80$) ммоль/л проти ($4,15 \pm 0,83$) ммоль/л та коефіцієнту атерогенності ($5,26 \pm 0,23$) ммоль/л проти ($2,11 \pm 0,27$) ммоль/л.

Під впливом комбінованої терапії достовірно знижується рівень показників запальної відповіді (лейкоцити $(5,11 \pm 0,7) \times 10^9$ /л, швидкість осідання еритроцитів $(7,5 \pm 0,87)$ мм/год, фібриноген $(3,17 \pm 0,46)$ г/л, фактор некрозу пухлини- α $(1,17 \pm 0,68)$ пг/мл, інтерлейкін-1 β $(1,31 \pm 0,67)$ пг/мл та С-реактивний пептид $(4,1 \pm 0,9)$ мг/л.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Лікарям першої ланки у хворих на ХОЗЛ до плану обстеження необхідно включити скринінг ураження суглобів (індекс Лекена, больовий, суглобовий, запальний індекс, візуально-аналогова шкала, вираженість ранкової скутості, анкета EuroQol-5D) визначення показників антропометрії та ліпідного обміну.

2. Із метою підвищення ефективності тривалого лікування хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ОА і ДЛ до комплексної терапії, необхідно включати препарати розувастатин (10 мг/добу) і фенспіриду гідрохлорид (80 мг два рази на добу).

3. Для оцінки ефективності та безпечності комбінованої терапії розувастатином і фенспіриду гідрохлорид слід контролювати клініко-інструментальні (тяжкість ХОЗЛ, больовий синдром, рухова активність, реєстрація антропометричних даних, контроль функції зовнішнього дихання) та лабораторні дані (лейкоцити, ШОЕ, ІЛ-1 β , ФНП- α , СРП, ЗХ, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Авдеев СН. Системные эффекты у больных ХОБЛ. Врач. 2006;12:3-8.
2. Авдеев СН. Клиническое значение С-реактивного белка при ХОБЛ. Мед. вестн. 2009;18(487):17-21.
3. Авдеев СН, Баймаканова ГЕ. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации. Пульмонолог. 2008;1:5-13.
4. Авдеев СН. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание. В: Чучалина АГ, редактор. Хроническая обструктивная болезнь легких: монография. Москва: Атмосфера; 2007. с. 131-49.
5. Авдеев СН. Базисный препарат для терапии хронической обструктивной болезни легких. Consilium Medicum. 2011;13(3):15-20.
6. Айсанов ЗР, Калманова ЕН. Результаты исследования TORCH: новая эпоха в терапии ХОБЛ. Пульмонолог. 2007;5:88-93.
7. Айсанов ЗР, Черняк АВ, Калманова ЕН. Спирометрия в диагностике и оценке терапии хронической обструктивной болезни легких в общеврачебной практике. Пульмонолог. 2014;5:101-8.
8. Алексеева ЛИ. Современные представления о диагностике и лечении остеоартроза. Русс. мед. журн. 2000;8(9):377-9.
9. Амосова КМ. Практикум з внутрішньої медицини. Київ; 2010. 416 с.
10. Атаман ОВ. Патофізіологія. Вінниця: Нова книга; 2010. 511 с.
11. Ахметов РТ, Ахметова БХ. Хронический бронхит. Уфа; 2001. 100 с.
12. Багирова ГГ, Майко ОЮ, Попова ОВ. Остеоартрит: современный взгляд на проблему. Москва; 2003. 178 с.
13. Бадюкин В. Ревматология. Клинические лекции.— Литера, 2012 г. 620 с.
14. Бадюкин ВВ. Значение воспаления в развитии и течении остеоартроза. Consilium medicum. 2009;11(9):91-5.
15. Балабанова РМ. Новый подход к лечению остеоартроза как хронического воспалительного заболевания. Соврем. ревматол. 2013;2:95-8.
16. Балабанова РМ. Роль интерлейкина-1 при остеоартрозе и возможности его

- блокирования. *Совр. ревматол.* 2016;4:58-62.
17. Белевский АС, редактор. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни лёгких (пересмотр 2014 г.). Москва: Росс. респираторное общество; 2015. 93 с.
 18. Беленький АГ. Индивидуализация лечения остеоартроза. *Русс. мед. журн.* 2006;14(8):588-92.
 19. Бережная НМ. Цитокиновая регуляция при патологии. Цитокины и воспаление. 2007;2:26-34.
 20. Беркало ЛВ, Бобович ОВ, Боброва НО. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині. Кайдашев ІП, редактор. Полтава: Полімет; 2003. 230 с.
 21. Блюм НЭ. Особенности цитокинового баланса при хронической обструктивной болезни легких. *Русс. мед. журн.* 2006;22:1620-21.
 22. Борткевич ОП. Остеоартроз колінних суглобів: порівняльна рентгенологічна оцінка локальних змін в кістковій тканині. *Укр. ревматол. журн.* 2002;2(8):39-43.
 23. Васильева ЛВ, Лахин ДИ. Влияние метаболического синдрома на проявления остеоартроза. *Клин. геронтол.* 2010;3:37-9.
 24. Вельков ВВ. С-реактивный белок и липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2: новые факты и новые возможности для диагностики и стратификации сердечно-сосудистых рисков. *Поликлиника.* 2010;1:18-21.
 25. Вёрткин АЛ. Коморбидность в клинической практике. Ч. 1. *Арх. внутр. мед.* 2011;1:5-6.
 26. Вёрткин АЛ. Коморбидность в клинической практике. Ч. 2. *Леч. врач.* 2013;8:78.
 27. Визель АА, Визель ИЮ, Пронина ИЮ. Противовоспалительный препарат фенспирид. *Пульмонология.* 2007;2:80-8.
 28. Визель АА. Хроническая обструктивная болезнь легких: воспаление как ключевая проблема. *Практ. мед.* 2009;3(35):22-4.
 29. Визир ВА, Березин АЕ. Иммунопатология атеросклероза. Значение

- биологических маркеров в оценке кардиоваскулярного риска. Укр. мед. часопис. 2010;2(76):76-83.
30. Воронков ЛГ. Хроническая сердечная недостаточность и хроническое обструктивное заболевание легких. Серцева недостатність. 2010;1:12-9.
 31. Герасимова ЕБ. Коррекция обменных нарушений у больных стабильной стенокардией напряжения с метаболическим синдромом. Кардіологія. 2015;10:41-6.
 32. Гитель ЕП, Гусев ДЕ, Пономарь ЕГ. Роль интерлейкинов в патогенезе атеросклероза. Клин. мед. 2006;6:10-6.
 33. Глухов АВ, Моногарова НЕ, Кабанец НС, Кугаевская ТВ, Ле АТА, Чибисова ИЮ. Остеопороз и хроническое обструктивное заболевание легких. Новости медицины и фармации. 2010;(318):13-4(333-4).
 34. Головач ИЮ, Гуменюк МІ. Остеоартрит: перезагрузка взглядов на патогенез заболевания. Что важно для реальной клинической практики? Здоровье Укр. 2014:66-8.
 35. Григорьева НЮ, Шарабрин ЕГ, Кузнецов АН. Ишемическая болезнь сердца и сопутствующая хроническая обструктивная болезнь легких: новый взгляд на сочетанное течение. Соврем. технол. в мед. 2009;2:57-60.
 36. Гуревич ВС. Современные представления о возможности регрессии атеросклеротического поражения коронарных сосудов в результате фармакотерапии. Сердце. 2009;6:29-32.
 37. Давидович ОВ, Давидович НЯ. Клінічна фармакологія і фармакотерапія в кардіології (класифікації, препарати, схеми лікування). Тернопіль: Укрмедкнига; 2015. 318 с.
 38. Дроздов ВН. Остеоартроз (остеоартрит). Consilium medicum. 2004;6(12):913-8.
 39. Дубиков АИ. Остеоартроз: старая болезнь, новые подходы. Совр. ревма тол. 2013:82-8.
 40. Дюкса МН. Исследования по использованию лекарственных средств. Методы и применение. Региональные публикации ВОЗ, Европейская сер. 45. ВОЗ, Европейское региональное бюро. Копенгаген, Кыргызстан, Бишкек;

1995. 219 с.
41. Дядык АИ, Боева ИА, Здиховская ИИ. Клинические и лабораторно-инструментальные сопоставления и степень активности воспаления суставов у больных с остеоартрозом коленных суставов. Укр. ревмат. журн. 2008;3(33):75-80.
 42. Елисеев МС, Барскова ВГ, Насонов ЕЛ. Роль фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) в развитии обменных нарушений и атеросклероза и влияние на них ингибиторов ФНО- α у больных ревматическими заболеваниями. Научн.-практ. ревмат. 2009;2:67-71.
 43. Емельянов АВ. Терапевтические возможности холинолитиков у больных хронической обструктивной болезнью лёгких. Пульмонолог. 2004;1:112-5.
 44. Ждан ВМ, Потяженко ММ, Волченко ГВ, Хайменова ГС, Ткаченко МВ. Ефективність протизапальної терапії у хворих на ХОЗЛ при поєднанні з остеоартритом. Матеріали підсумкової наук.-практ. конф. Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2015 черв. 17; Тернопіль; 2015. с. 33-5.
 45. Ждан ВМ, редактор. Кардіологія в практиці сімейного лікаря. Полтава: АСМІ; 2008. 432 с.
 46. Ждан ВМ, Люлька НО, Хайменова ГС, Потяженко ММ, Соколюк НЛ, Дубровінська ТВ. Спосіб оцінки ефективності лікування статинами хворих на хронічне захворювання легень у поєднанні з ішемічною хворобою серця. Пат. 114637 Україна, МПК (2017.01) А61В 5/02, G01N 33/49, А61К 31/00. № u201610328, заяв. 10.10.2016; опубл. 10.03.2017, Бюл. № 5.
 47. Ждан ВМ, Потяженко ММ, Соколюк НЛ, Хайменова ГС. Використання статинів при коморбідній патології у практиці сімейного лікаря. Сімейна медицина. 2015;3(59):145-7.
 48. Ждан ВМ, Хайменова ГС, Люлька НО, Скрипник ІМ, Мамонтова ТВ, Дубровінська Т.В. Спосіб лікування остеоартиту у поєднанні з артеріальною гіпертензією. Пат. 114638 Україна, МПК (2016.01) А61К 31/00. А61Р 19/02. А61Р 9/12. № u201610329, заяв. 10.10.2016; опубл. 10.03.2016, Бюл. № 5.
 49. Ждан ВН, Китура ЕМ, Бабанина МЮ, Хайменова ГС, Волченко ГВ,

- Ткаченко МВ. Альтернативное направление терапии у больных ХОЗЛ при сочетании с остеоартритом. *Wiadomosci Lekarskie*. 2015;LXVIII. nr 3(cz. II):354-7. Polska.
50. Жеребкин ВВ. Распространенность и тяжесть остеоартроза. *Проблемы остеологии*. 2015;8/9(4):68-79.
 51. Зайцева ЕМ, Алексеева ЛИ, Насонов ЕЛ. Патогенез остеоартроза и обоснование. *Науч.-практ. ревматол*. 2013:696-702.
 52. Зупанец ИА, Шебеко СК. Современная ревматология. *Фармацевт. практик*. 2008;2:22-4.
 53. Зыков КА, Соколов ЕИ. Новая классификация хронической обструктивной болезни лёгких: новые возможности или новые проблемы? *Consillium Medicum*. 2013;5:65.
 54. Игнатова, ГЛ, Ивашкин ВТ, Султанов ВК. *Болезни суставов*. Москва: Литера; 2014. 544 с.
 55. Ищейкин КЕ, Потяженко ММ, Люлька НА, Соколюк НЛ, Хайменова ГС. Современные тенденции терапии коморбидных состояний. *Georgian medical news: Тбилиси-Нью-Йорк*. 2014;10(235):49-53.
 56. Кадушкин АГ, Таганович АД. Молекулярно-клеточные механизмы развития хронической обструктивной болезни легких. *Военная медицина: научно-практический рецензируемый журнал*. 2012;1:132-8.
 57. Кайдашев ИП, Куценко ЛА, Солохина ИЛ. Метаболический синдром – основы патогенеза и лечение. *Пробл. екол. та мед*. 2009;13(3/4):23-9.
 58. Кайдашев ИП. NF-κB-сигнализация как основа развития системного воспаления, инсулинорезистентности, липотоксичности, сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза. *Междунар. эндокринолог. журн*. 2011;3(35):35-40.
 59. Кайдашев ПП. Активация NF-κB при метаболічному синдромі. *Фізіологічний журн*. 2012;58(1):93-101.
 60. Каразей ЕА. Диагностическое и клиническое значение определение некоторых цитокинов в сыворотке крови при обострении ХОБЛ. *Медицина*. 2007;7:12.

61. Кароли НА, Ребров АП. Смертность при хронической обструктивной болезни легких. Роль коморбидности. Клини. мед. 2015;7:397-412.
62. Катеренчук ІІ. Побічні ефекти нестероїдних протизапальних засобів та їх оптимальний вибір у практиці сімейного лікаря. Сімейна мед. 2010:19-28.
63. Катеренчук ІІ. Серцево-судинний континуум – фактори ризику та ендотеліальна дисфункція: завдання і можливості сімейного лікаря щодо впливу на первинні ланки. Практична ангіологія. 2008;5:47-52.
64. Климов НА, Никульчева НГ. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. Санкт-Петербург: Питер; 1995. с. 89-199.
65. Кобалава ЖД, Толкачева ВВ. Метаболический синдром: принципы лечения. Русс. мед. журн. 2005;13(7):451-8.
66. Коваленко ВМ, Борткевич ОП. Остеоартроз. Практична настанова. 3-тє вид., доп., змін. Київ: МОРІОН; 2010. 608 с.
67. Коваленко ВМ, Дорогой АП. Хвороби системи кровообігу в Україні: проблеми і резерви збереження здоров'я населення. Серце і судини. 2003;2:4-10.
68. Коваленко ВМ, Корнацький ВМ, Манойленко ТС. Динаміка стану здоров'я народу України та регіональні особливості. Аналітично-статистичний посібник. Київ; 2013. 211 с.
69. Коваленко ВМ, Корнацький ВМ. Регіональні особливості рівня здоров'я народу України. Київ: Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска»; 2011. 165 с.
70. Коваленко ВМ, Корнацький ВМ. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема. Аналітично-статистичний посібник. Київ; 2014. 279 с.
71. Коваленко ВМ, Лутай МІ, Сіренко ЮМ, редактори. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування кардіологічних хворих. Київ; 2007. 128 с.
72. Коваленко ВМ. Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та програми лікування ревматичних хвороб. Коваленко ВМ, Шуба НМ,

- редактори. Київ; 2010. 156 с.
73. Коваленко ВМ, Шуба НМ. Національний підручник з ревматології. Київ: МОРИОН; 2013. 672 с.
 74. Коваленко ВМ, Шуба НМ. Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та програми лікування ревматичних хвороб. Київ; 2004. 156 с.
 75. Коваленко ВН, Борткевич ОП. Остеоартроз. Практическое руководство. 2-е изд., перераб. и доп. Київ: МОРИОН; 2005. 592 с.
 76. Коваленко ВН, Викторова АП, редакторы. Компендиум 2008 – лекарственные препараты. Киев: МОРИОН; 2008. 2270 с.
 77. Конопкіна ЛІ, Перцева ТА. Новые аспекты в лечении больных хроническим обструктивным заболеванием легких. Український пульь монологічний журнал. 2011;2:19.
 78. Копылова ДА, Остапенко ВА. Клинико-патогенетические особенности остеоартроза, ассоциированного с ожирением. Науч.-практ. ревматол. 2011;3:28-31.
 79. Корнацький ВМ, Дорогой АП, Манойленко ТС. Серцево-судинна захворюваність в Україні та рекомендації щодо покращання здоров'я в сучасних умовах. Аналітично-статистичний посібник. Київ; 2012. 117 с.
 80. Корнилов НН, Новоселов КА, Корнилов НВ. Современные взгляды на этиопатогенез, принципы диагностики и консервативную терапию дегенеративно-дистрофических заболеваний коленного сустава. Травматология и ортопед. Росс. 2012;2:47-59.
 81. Королёва АА, Журавков ЮЛ, Метельский СМ. Принципы лечения хронической обструктивной болезни лёгких с позиции GOLD 2014 года. Обзоры и лекции. 2014:102-6.
 82. Корочина ИЕ, Багирова ГГ. Метаболический синдром и течение остеоартроза. Тер. архив. 2007;79(10):13-20.
 83. Коррейя ЛЛ, Лебедев ТЮ, Ефремова ОА, Прощаев КИ. Проблема полиморбидности при сочетании хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний. Научн. ведомости. 2013;4(147):12-7.

84. Косарев ВВ, Бабанов СА. ХОБЛ: факторы риска, профилактика и лечение. Вестн. семейн. мед. 2010;1:10-3.
85. Краснова ЮН. Дзизинский ЕВ, Гримайлова ЕВ. Эпидемиология хронической обструктивной болезни легких. Атмосфера. 2006;1:54-6.
86. Кратнов АЕ. Курылева КВ, Кратнов АА. Связь первичного остеоартроза и метаболического синдрома. Клин. мед. 2006;6:42-6.
87. Крахмалова ОО, Воєйкова Л, Талалай ІВ. Український терапевтичний журнал. 2011;2:79-83.
88. Куваев ВС. Эндотелиальная дисфункция у курящих и пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2012;14(5/2):463-6.
89. Кулинич-Міський МО, Островський ММ. Патогенетичні механізми становлення і прогресування хронічного обструктивного захворювання легень. Галицький лікарський вісник. 2010;2:147-152
90. Ландышев ЮС, Леншин АВ. Руководство по пульмонологии. Благовещенск: РИО; 2003. 183 с.
91. Лесняк ОМ, редактор. Остеоартрит. Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2006. 176 с.
92. Лесняк ОМ. Клинические рекомендации. Остеоартрит. Диагностика и ведение больных остеоартритом коленных и тазобедренных суставов. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2006. 176 с.
93. Лещенко ИВ, Овчаренко СИ. Современные проблемы диагностики хронической обструктивной болезни легких. Русс. мед. журн. 2003;11(4):160-3.
94. Лещенко ИВ. Медикаментозная терапия стабильного течения хронической обструктивной болезни легких. Пульмонолог. 2008;(3):73-82.
95. Лещенко ИВ. Современные подходы к лекарственной терапии при стабильном течении хронической обструктивной болезни лёгких. Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2009;(3):10-4.
96. Ли́ла АМ. Остеоартроз коленных суставов: лечение с позиций доказательной

- медицины. Новые Санкт-Петербург. врачебные ведомости, 2006;1(35):38-44.
97. Ли́ла АМ. Современная фармакотерапия остеоартроза. Terra Medica. 2005;1(37):3-9.
98. Лопухова ВА, Тарасенко ИВ, Танченко ОА. Исследование качества жизни пациентов с бронхиальной астмой и больных ХОБЛ на фоне комбинированной терапии. Вестн. ВолгГМУ. 2016;3(39):94-6.
99. Лук'янчук ВД, Рисухіна НВ, П'ятниця МВ. Сучасний погляд на фармакологію нестероїдних протизапальних препаратів. Укр. мед. альманах. 2008;(3):208-11.
100. Лутай МИ, Голикова ИП, Деяк СИ, Слободской ВА. Системное воспаление у пациентов с ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с клиническим течением и наличием факторов риска. Укр. мед. часопис. 2006;2(52):80-3.
101. Ляпунов НА, Ковтун ЛИ, Безуглая ЕП. Фармацевтический сектор: фармаконадзор за лекарственными препаратами для человека. Стефанов АВ, редактор. Киев: МОРИОН; 2013. 216 с.
102. Мамедов МН. Значимость метаболического синдрома в клинической практике: диагностические основы и пути медикаментозной коррекции. Междунар. эндокрин. журн. 2007;(2):100-3.
103. Манойленко ТС, Кириченко АГ, Ревенько ІЛ, Коваленко ВМ, редактор. Динаміка стану здоров'я народу України та регіональні особливості. Аналітично-статистичний посібник. Київ: ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска»; 2012. 53 с.
104. Машковський МД. Лекарственные средства. В 2 т. Т. 2. 14-е изд., перераб., испр. и доп. Москва: Новая волна; 2002. 608 с.
105. Мендель ОІ, Наумов АВ, Алексеева ЛІ. Остеоартроз как фактор риска кардиоваскулярных катастроф. Ліки Укр. 2011;(2):64-70.
106. Мендель ОІ, Наумов АВ, Вёрткин АЛ. Остеоартроз и сердечно-сосудистые заболевания у лиц пожилого возраста: клинические и патогенетические взаимосвязи. Успехи геронтол. 2010;23(2):304-13.
107. Мітченко ОІ, Корпачев ВВ, редактори. Діагностика і лікування

- метаболического синдрома, сахарного диабета, предиабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Метод. рекоменд. рабочей группы с проблем метаболического синдрома, сахарного диабета, предиабета та сердечно-сосудистых заболеваний Укр. асоціації кардіологів і Укр. асоціації ендокринологів. Київ; 2009. 40 с.
108. Мітченко ОІ, Лутай МІ. Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування. Київ: Четверта хвиля; 2007. 56 с.
109. Морозова ОГ. Комплексный региональный болевой синдром в клинической практике. Здоров'я України. 2009;22(1):18-21.
110. Наконечников СН, Ратова ЛГ, Чазова ИЕ, Мартынюк ТВ. Воспаление и легочная гипертензия у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Системн. гипертенз. 2011;(1):15-8.
111. Насонов ЕЛ, редактор. Клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2006. 288 с.
112. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2006. с. 99-112.
113. Насонов ЕЛ. Иммунологические маркеры атероклероза. Тер. архив. 2002;(5):80-5.
114. Насонов ЕЛ. Перспективы применения статинов в ревматологии. Рус. мед. журн. 2003;11(23):1273-7.
115. Насонова ВА, Денисов ЛН. Остеоартроз – проблема полиморбидности. Укр. мед. часопис. 2010;6(74):81-3.
116. Наумов АВ, Шевцова ОЮ, Верткин АЛ, Заиченко ДМ. Остеоартрит у кардиологического больного: как это происходит. Кардиология: от науки к практике. 2014;2(09):25-30.
117. Нетяженко ВЗ, Пузанова ОГ. Пацієнт високого кардіоваскулярного ризику: як покращити прогноз. Внутрішня мед. 2008;(5-6):123-9.
118. Островський ММ, Кулинич-Міськів МО. Вплив базового лікування хронічного обструктивного захворювання легень на процеси морфологічної перебудови та місцевих бар'єрних факторів захисту слизових оболонок бронхів. Український пульмонологічний журнал. 2009;3:49-54.

119. Островський ММ, Савеліхіна Ю. Вплив базового лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень III стадії на процеси морфологічної перебудови слизової оболонки бронхів. Український пульмонологічний журнал. 2013;4:29-35.
120. Островський ММ. Стовбан МП. Фенотип ХОЗЛ із частими загостреннями : вплив на швидкість прогресування хвороби і прогноз для пацієнта. Здоров'я України. 2013;29-30.
121. Перцева ТА. Противовоспалительная терапия больных ХОЗЛ: результаты клинических исследований. Український пульмонологічний журнал. 2011;2:26.
122. Перцева ТО, Саніна НА. Роль системних запальних процесів у патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень. 2012;2:48-50.
123. Попкова ТВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Интерлейкин-6 и сердечно-сосудистая патология при ревматоидном артрите. Науч.-практ. ревматол. 2011;(4):64-72.
124. Попова ТН. Неспецифические маркеры воспаления в прогнозировании течения ишемической болезни сердца. Кардиология. 2009;(9):59-65.
125. Потяженко ММ, Люлька НО, Дубровінська ТВ, Хайменова ГС, Тесленко Ю.В. Сучасні методи лікування ішемічної хвороби серця. Полтава: ТОВ «Фірма «Техсервіс»; 2016. 103 с.
126. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень. Наказ МОЗ України від 27.06.2013 № 555 (зі змінами наказ від 16.04.2014 № 270).
127. Протокол надання медичної допомоги хворим із ІХС: стабільною стенокардією. Наказ МОЗ України від 03.07.2006 № 436.
128. Проценко ГО, Іванова КА. Альтернативний підхід до лікування остеоартрозу з коморбідними станами. Ліки Укр. 2013;(1):84-8.
129. Проценко ГО. Алгоритм діагностики та лікування хворих на остеоартроз. Укр. ревматол. журн. 2009;(3):91-4.

130. Расин МС, Кайдашев ИП. Пероксисом пролифератор-активирующие рецепторы и их роль в системном воспалении, атерогенезе, артериальной гипертензии и хроническом обструктивном заболевании легких (обзор литературы). Укр. терапевтич. журн. 2006;(2):100-8.
131. Раскина ТА, Летаева МВ. Новый взгляд на проблему остеоартроза. Современ. ревма тол. 2012;4:86-9.
132. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва:Медиа-сфера;2004.312 с.
133. Риган ММ. Проблеми діагностики і лікування артрозу: інформаційні аспекти і висновки. Мед. інформатика та інженерія. 2013;(2):29-32.
134. Рязанов АС, Киреев СА, Еременко НН. Особенности клинического течения ХОБЛ при метаболическом синдроме: роль системного воспаления. Ожирение и метаболизм. 2010;2:49-51.
135. Савехіна ІО, Островський ММ. Вплив базового лікування хронічного обструктивного захворювання легень III стадії на клініко-функціональні показники та процеси морфологічної перебудови слизових оболонок бронхів. Архів клінічної медицини. 2014;1:57-61.
136. Савченко ЛВ, Хайменова ГС. Модернізація лікування інфекційного загострення хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні з ішемічною хворобою серця у осіб похилого віку. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Укр. мед. стомат. акад. 2014;14(вип. 4 (48)):92-6.
137. Саморукова ЕИ. Плейотропный эффект розувастатина у больных хронической болезнью легких. ГБУЗ ГКБ № 11 ДЗМ. Москва; 2014. с. 23-30.
138. Свінціцький АС, Яременко ОБ, Пузанова ОГ. Ревматичні хвороби і синдроми. Київ: Книга плюс; 2006. 680 с.
139. Сергеева ЕВ, Дворецкий ЛИ, Черкасова НА. Хроническая обструктивная болезнь легких. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 66 с.
140. Симбирцев АС. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека. Мед. академ. журн. 2013;13(3):18-41.
141. Синько УВ. Динаміка показників поверхнево-активної фракції системи

- сурфактанта легень, функції зовнішнього дихання та функціональних резервів міокарда у пацієнтів із ХОЗЛ, що поєднується з ішемічною хворобою серця. Буковинський медичний вісник. 2011; 15(3/59): 236-8.
142. Сміян СІ, Гусак СР. Оцінка ефективності лікування остеоартрозу в пацієнтів із надмірною масою тіла та метаболічним синдромом. Внутр. мед. 2008;4(10):38-42.
143. Стефанов ОВ, Вікторов ОП, Мальцев ВІ. Організація системи фармакологічного нагляду в Україні. Київ: Авіцена; 2012. 68 с.
144. Тарасенко ОФ, Осія АО, Свиридова АЮ. Патологические особенности клиники и лечения ИБС в сочетании с ХОБЛ. Антибиот. и химиотерапия. 2009;54:3-4.
145. Тарасенко ОФ. ИБС и ХОБЛ, патологические особенности клиники и лечения [диссертация]. Москва: ГОУВПО "Московская медицинская академия"; 2009. 92 с.
146. Титаренко НВ. Лікування остеоартрозу: вплив на хрящову тканину різних протизапальних препаратів. Укр. мед. журнал. Ревматологія. 2015;13(8):539-43.
147. Фещенко ЮІ, Яшина ЛА, Полянская МА. Основы спирометрии и ее особенности при хроническом обструктивном заболевании легких. Астма та алергія. 2012;(2):22-7.
148. Фещенко ЮІ. Новая редакция глобальной инициативы по ХОЗЛ. Укр. пульмонол. журн. 2012;(2):6-8.
149. Фещенко ЮІ, Яшина ЛО, Дзюблик ОЯ. Хронічне обструктивне захворювання легень : етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, терапія (проект національної угоди). Укр. пульмонологічний журнал. 2013;3:7-12.
150. Филатова ЕС, Туровская ЕФ, Алексеева ЛИ. Анализ патогенетических механизмов хронической суставной боли у больных ревматоидным артритом и остеоартрозом коленных суставов. Науч.-практ. ревматол. 2014;6(52):631-5.
151. Хайменова ГС. Визначення ефективності терапії поєднаної патології: ХОЗЛ та ОА. Матеріали XIII міжнародної наукової конференції студентів та

- молодих вчених: Актуальні питання сучасної медицини; 2016 Квіт 14-15; Харків. Харків; 2016. с. 29.
152. Хайменова ГС. Ефективність використання статинів при коморбідній патології. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реалій клінічної практики XXI століття; 2015 Квіт 23-24; Харків. Харків; 2015. с. 292.
153. Хайменова ГС. Застосування статинів у хворих з констеляцією ХОЗЛ і ІХС. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених Медична наука в практику охорони здоров'я; 2016 Груд 9; Полтава. Полтава; 2016. с. 58-9.
154. Хайменова ГС. Сучасний підхід до терапії хворих з поєднаною патологією: ХОЗЛ і ІХС. Здоров'я суспільства. 2016;5(3-4):126-7.
155. Хайменова ГС, Бабанина МЮ, Волченко ГВ, Ткаченко МВ, Іваницький ІВ, Ждан ВН. Современный взгляд на фармакотерапию остеоартрита в сочетании с сердечно-сосудистой патологией. *Wiadomosci Lekarskie*. 2016;LXIX, nr 2 (cz.II):180-2. Polska.
156. Хайменова ГС, Ждан ВМ, Бабанина МЮ, Ткаченко МВ, Волченко ГВ, Іваницький ІВ. Спосіб лікування хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні з остеоартритом. Пат. 112751 Україна, № u201607269, заяв. 04.07.2016; опубл.26.12.2016. Бюл. 24.
157. Хайменова ГС, Шилкина ЛН, Бабанина МЮ, Волченко ГВ, Ткаченко МВ, Ждан ВН. Оценка эффективности терапии пациентов с сочетанным течением ХОЗЛ и остеоартритом. *Wiadomosci Lekarskie*. 2016;LXIX. nr 2 (cz.II):214-8. Polska.
158. Хайменова ГС. Сучасний підхід до профілактики загострень та лікування хворих на ХОЗЛ у поєднанні з остеоартритом. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Укр. мед. стомат. акад. 2016;16(вип. 2 (54):192-5.
159. Хитров НА, Коренев ММ, Шевченко НС. Остеоартроз и остеоартрит – от новых взглядов на патогенез к новому названию. *Мед. совет*. 2013;(4):74-8.
160. Храмова СН, Щеплягина ЛА. Роль цитокинов и гормонов в формировании

- костной ткани. Рос. педиатр. журн. 2005;(5):25-9.
161. Цветкова ОА, Мустафина МХ. Хроническая обструктивная болезнь легких у женщин. Пульмонолог. 2010;(1):111-8.
162. Цветкова ОА. Противовоспалительная терапия фенспиридом больных с обострениями ХОБЛ. РМЖ. 2014;(25):18-31.
163. Цой АН, Лазарева НБ. Возможности влияния современной фармакотерапии на исход заболевания при хронической обструктивной болезни легких. Пульмонолог. 2008;(1):110-4.
164. Цурко ВВ. Остеоартроз: гериатрическая проблема. Русс. мед. журн. 2005;13(24):1627-31.
165. Чвамания МА, Широкова ЛЮ. Особенности прогрессирования и лечения остеоартроза. РМЖ. 2010;(13):403-6.
166. Чичерина ЕН, Милютин ОВ. Системное воспаление и атеросклероз общих сонных артерий у больных хронической обструктивной болезнью легких. Клини. мед. 2009;(2):18-20.
167. Чучалин АГ, редактор. Качество жизни у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. Москва: Атмосфера; 2004. 256 с.
168. Чучалин АГ. Белая книга. Пульмонология. Пульмонолог. 2014;(1):7-34.
169. Чучалин АГ. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Пульмонолог. 2008;(2):5-14.
170. Чучалин АГ. Хронические обструктивные болезни легких. Москва: Атмосфера; 2008. 568 с.
171. Чучалин АГ. Хронические обструктивные болезни легких. Москва: БИНОМ; 2014. 512 с.
172. Шварц Г. Переносимость современных нестероидных противовоспалительных препаратов. Врач. 2004;(7):49-52.
173. Швец НИ, Бенца ТМ. Метаболический синдром: методы ранней диагностики и лечения. Ліки Укр. 2002;62(9):11-4.
174. Шевченко ОП, Мишнев ОД, Шевченко АО. Ишемическая болезнь сердца.

- Москва: Реафарм; 2005. 416 с.
175. Шилов АМ, Тарасенко ОФ, Осия АО. Особенности лечения ИБС в сочетании с ХОБЛ. Леч. врач. 2009;(7):22-6.
176. Шмелев Е.И. Качество жизни больных хроническими обструктивными болезнями легких. Пульмонолог. 1998;(2):79-81.
177. Шмелев ЕИ, Овчаренко СИ, Цой АН. Эффективность фенспирида (Эреспала) у больных хронической обструктивной болезнью легких. Пульмонолог. 2005;(5):93-101.
178. Шмелёв ЕИ. Ингаляционные кортикостероиды при стабильной хронической обструктивной болезни лёгких: эволюция взглядов. Пульмонолог. 2008;(5)108-12.
179. Шмелев ЕИ. Противовоспалительная терапия фенспиридом больных хронической обструктивной болезнью легких. Consilium Medicum. 2008:35-9.
180. Шмелёв ЕИ. Свежий взгляд на ХОБЛ. Атмосфера. Пульмонолог. и аллергол. 2013;(4):51-4.
181. Шмелев ЕИ. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Пульмонолог. 2007;(2):5-9.
182. Шуба НМ, Воронова ТД, Тарасенко ТМ. Нові аспекти патогенезу остеоартрозу та шляхи корекції. Укр. ревматол. журн. 2012;47(1):51-8.
183. Шуба НМ, Пилипенко АВ. Вивчення впливу протизапальних препаратів на основні клініко-патогенетичні аспекти у хворих на остеоартрит. Зб. наук. праць співроб. НМАПО ім. П. Л. Шупика. 2015;24(2):214-22.
184. Шумада ИВ. Диагностика и лечение дегенеративно-дистрофических поражений суставов. Київ: Здоров'я; 1990. 196 с.
185. Щукин ЮВ, Дьячков ВА, Селезнев ЕИ. Молекулярные механизмы влияния розувастатина на системный окислительный стресс и эндогенное воспаление больных с атеросклерозом. Кардиология. 2008;48(8):41-5.
186. Юбицкая НС, Антонюк МВ, Веремчук ЛВ, Ходосова КК. Роль фактора некроза опухоли в развитии метаболического синдрома. Тер. архив. 2009;81(11):59-63.

187. Ябелялов ФИ. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности. Монография. 2-е изд. Иркутск, 2010;105.
188. Яблонский ПК, Степаненко ТА, Вишняков НИ. Возможности оптимизации медицинской помощи больным пульмонологического профиля в условиях мегаполиса. Пульмонолог. 2002;(5):16-24.
189. Якименко ЕА, Ефременкова ЛН. Ожирение, остеоартроз и сопутствующие заболевания. Актуал. пробл. транспортной мед. 2012;(2):51-4.
190. Abramson SB. Inflammation in osteoarthritis. J. Rheumat. 2004;31:70-6.
191. Aigner T, Söder S, Gebhard PM, McAlinden A, Haag J. Mechanisms of Disease: role of chondrocytes in the pathogenesis of osteoarthritis – structure, chaos and senescence. Nat Clin Pract Rheumatol. 2007 Jul;3(7):391-9.
192. Akasaki Y, Matsuda S, Nakayama K, Fukagawa S, Miura H, Iwamoto Y. Mevastatin reduces cartilage degradation in rabbit experimental osteoarthritis through inhibition of synovial inflammation. Osteoarthritis Cartilage. 2009;17(2):235-43.
193. Alberti KG, Zimmet PZ, Shaw J. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. Lancet. 2015;366(9491):1059-62.
194. Asztalos BF, Le Maulf F, Dallal GE, Stein E, Jones PH, Horvath KV, McTaggart F, Schaefer EJ. Comparison of the effects of high doses of rosuvastatin versus atorvastatin on the subpopulations of high-density lipoproteins. Am. J. Cardiol. Mar. 2007 Mar 1;99(5):681-5.
195. Azendt-Nilsen L, Hoeck HC. Peripheral and Central Sensitisation in Osteoarthritis – Implication for Treatment. Eur. Musculoskel. Rev. 2011;6(3):158-61.
196. Balasubramanian VP, Varkey B. Chronic obstructive pulmonary disease: effects beyond the lungs. Curr. Opin. Pulm. Med. 2006;12(2):106–12.
197. Berenbaum F. Diabetes-induced osteoarthritis: from a new paradigm to a new phenotype. Ann. Rheum. Dis. 2011;(70):1354-6.
198. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). Osteoarthritis Cartilage. 2013 Jan;21(1):16-21. doi:

- 10.1016/j.joca.2012.11.012.
199. Berenbaum F. Signaling transduction: target in osteoarthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2004;16(5):616-22.
 200. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet.* 2011 Jun 18;377(9783):2115-26. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60243-2.
 201. Binbrek A, S. Elis A, Al-Zaibag M, Eha J, Keber I, Cuevas AM, et al. Rosuvastatin versus atorvastatin in achieving lipid goals in patients at high risk for cardiovascular disease in clinical practice: A randomized, open-label, parallel-group, multicenter study (DISCOVERY Alpha study). *Curr Ther Res Clin Exp.* 2006 Jan; 67(1): 21-43.
 202. Bischoff-Ferrari HA, Vondechend M, Bellamy N, Theiler R. Validation and patient acceptance of a computer touch screen version of the WOMAC 3.1 osteoarthritis index. *Ann Rheum Dis.* 2005 Jan; 64(1): 80–84.
 203. Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, Branco J, Luisa Brandi M, Guillemin F. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum* 2014;44:253-63.
 204. Bon JM. Statin use is associated with reduced mortality in COPD. *Eur. Respir. J.* 2007 Feb;29(2):279-83.
 205. Buckwalter JA, Lotz M, Stoltz Je-F, editors. *Osteoarthritis, Inflammation and Degradation: A Continuum.* IOS Press, Amsterdam, Berlin, Oxford, Tokyo, Washington; 2007. 299 p.
 206. Calabro P, Willerson JT, Yeh ET. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation.* 2003;108(16):1930-2.
 207. Calguneri M, Gunes D, Ozbalkan Z. Cytokine levels and glucose tolerance in osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2003;62:325.
 208. Cannon C.P. Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-Analysis of

- Cardiovascular Outcomes Trials Comparing Intensive versus Moderate Statin Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Aug 1;48(3):438-45.
209. Castañeda S, Roman-Blas JA, Largo R, Herrero-Beaumont G. Osteoarthritis: a progressive disease with changing phenotypes *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Jan;53(1):1-3. doi: 10.1093/rheumatology/ket247.
210. Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, Vermeire PA, Buist AS, Thun MJ, et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2006 Jan;27(1):188-207..
211. Conaghan PG, Vanharanta H, Dieppe PA. Is progressive osteoarthritis an atheromatous vascular disease? *Ann Rheum Dis*. 2005 Nov; 64(11): 1539–1541.
212. Cossutta R, Zeni S, Soldi A, Colombelli P, Belotti Masserini A, Fantini F. Evaluation of quality of life in patients with systemic sclerosis by the SF-36 questionnaire. *Reumatismo*. 2002 Apr-Jun;54(2):122-7.
213. Denoble AE, Huffman KM, Stabler TV, Kelly SJ, Hershfield MS, McDaniel GE, et al. Uric acid is a danger signal of increasing risk for osteoarthritis through inflammasome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Feb 1;108(5):2088-93. doi: 10.1073/pnas.1012743108
214. Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation*. 2002 Oct 15;106(16):2067-72.
215. Evensen AE. Management of COPD exacerbations. *Am Fam Physician*. 2010 Mar 1;81(5):607-13.
216. Farias DR, Pereira AF, Rosa G. Metabolic syndrome in coronary artery and occlusive vascular disease: a systematic review. *Arq Bras Cardiol*. 2010 Jun;94(6):150-78.
217. Feinstein AR. Pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J Chronic Dis*. 1970 Dec;23(7):455-68.
218. Feinstein AR. The Pretherapeutic classification of co morbidity in chronic diseases. *J. Chronic Diseases*. 1970;23(7):455-68.
219. Gan W, Man S, Senthilselvan A, Sin D. Association between chronic obstructive

- pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*. 2004 Jul;59(7):574-80.
220. García-Olmos L, Alberquilla A, Ayala V, García-Sagredo P, Morales L, Carmona M, et al. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in family practice: a cross sectional study. *BMC Fam Pract*. 2013 Jan 16;14:11. doi: 10.1186/1471-2296-14-11.
221. Guilak F. Biomechanical factors in osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011 Dec;25(6):815-23. doi: 10.1016/j.berh.2011.11.013.
222. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta analysis. *Eur Respir J*. 2006 Sep;28(3):523-32.
223. Haun G, Arno F, Blanchens F. Influence of phenpyridine on the respiratory tract and blood gas function in stable patients with COPD. *Eur Resp Re* 2005; 1 (ReV 2):111-25.
224. Huiart L, Ernst P, Ranouil X, Suissa S. Low-dose inhaled corticosteroids and the risk of acute myocardial infarction in COPD. *Eur Respir J*. 2005 Apr;25(4):634-9.
225. Hochberg MC, Altman RD, April KT. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res* 2012;64:455–74.
226. Joppa P, Petrasova D, Stancak B, Tkacova R. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension. *Chest*. 2013 Aug;130(2):326-33.
227. Joppa P, Petrasova D, Stancak B. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension. *Chest*. 2016;20:111-9.
228. Jørgensen NR, Schwarz P, Holme I, Henriksen BM, Petersen LJ, Backer V. The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease – a cross sectional study. *Respir Med*. 2007 Jan;101(1):177-85.
229. Kadam UT, Jordan K, Croft PR. Clinical comorbidity in patients with osteoarthritis: a case-control study of general practice consultants in England and Walls. *Ann Rheum Dis*. 2004 Apr;63(4):408-14.
230. King D, Mainous AG, Buchanan TA, Pearson WS. C-reactive protein and

- glycemic control in adult with diabetes. *Diabetes Care*. 2003 May;26(5):1535-9.
231. Kinsman RA, Fernandez E, Schocket M, Dirks JF, Covino NA. Multidimensional analysis of the symptoms of chronic bronchitis and emphysema. *Behav Med*. 1983 Dec;6(4):339-57.
232. Kraemer H. C. Statistical issues in assessing comorbidity. *Stat Med*. 1995 Apr 30;14(8):721-33.
233. Libby P. Inflammation and cardiovascular disease mechanisms *Am J Clin Nutr*. 2006 Feb;83(2):456-460.
234. Libby P. Inflammatory mechanisms: the molecular basis of inflammation and disease. *Nutr Rev*. 2007 Dec;65(12 Pt 2):S140-6.
235. Libby P. Inflammatory mechanisms: the molecular basis of inflammation and disease. *Nutr Rev*. 2007 Dec;65(12 Pt 2):S140-6.
236. Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, Goldring MB. Osteoarthritis: A Disease of the Joint as an Organ. *Arthritis Rheum*. 2012 Jun;64(6):1697-707. doi: 10.1002/art.34453.
237. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J*. 2006 Feb;27(2):397-412.
238. MacNee W. Oxidative stress and lung inflammation in airways disease / W. MacNee. *Eur J Pharmacol*. 2001 Oct 19;429(1-3):195-207.
239. Magliano M. Obesity and arthritis. *Menopause Int*. 2008 Dec;14(4):149-54. doi: 10.1258/mi.2008.008018.
240. Man SF, Connett JE, Anthonisen NR, Wise RA, Tashkin DP, Sin DD. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2006 Oct; 61(10): 849–853. doi: 10.1136/thx.2006.059808
241. Marcetou ME, Zacharis EA, Nokitovich D. Early effects of simvastatin versus atorvastatin on oxidative stress and proinflammatory cytokines in hyperlipidemic subjects. *Sage J*. 2006;57(Issue 2):211-8.
242. Marks R, Allegrante JP. Comorbid disease profiles of adults with end-stage hip osteoarthritis. *Med. Sci. Monit*. 2002;8:305-9.

243. Márquez-Martín E, Soriano JB, Rubio MC, Lopez-Campos JL. Differences in the use of spirometry between rural and urban primary care centers in Spain. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10: 1633–1639. doi: 10.2147/COPD.S86074
244. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006;3(11):2011-30.
245. McFarlane A. *Respiratory disease in Canada*. Ottawa : Health Canada; 2001. 45-55.
246. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS medicine.* 2011;8(9):1211.
247. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature.* 2008 Jul 24;454(7203):428-35. doi: 10.1038/nature07201.
248. Mostert R. Tissue depletion and health related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2000 Sep;94(9):859-67.
249. Nakagami H, Jensen KS, Liao JK. A novel pleiotropic effect of statins: prevention of cardiac hypertrophy by cholesterol-independent mechanisms. *Ann. Med.* 2006;35(6):398-403.
250. National Clinical Guideline Centre for Acute and Chronic Conditions. *Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care*. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2010. 2 p.
251. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, Davignon J, Erbel R, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA.* 2006 Apr 5;295(13):1556-65.
252. Nobili A, Garattini S, Mannucci P. Multiple diseases and polypharmacy in the elderly: challenges for the internist of the third millennium. *Journal of Comorbidity.* 2011;1(1):28-44.
253. Malo O, Sauleda J, Nuralieva G, Avdeev S, Chuchalin A. Time course and recovery of respiratory muscles strength in acute exacerbation of COPD. *Eur.*

- Respir. J. 2005;(26):23-41.
254. O'Donnell DE, Parker CM. COPD exacerbations. 3: Pathophysiology. *Thorax*. 2006 Apr;61(4):354-61.
255. Oudijk EJ, Lammers JW, Koenderman L. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J Suppl*. 2003 Nov;46:5-13.
256. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, Romagnoli M, Casolari P, Caramori G, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 May 15;173(10):1114-21.
257. Dahl M, Tybjaerg A, Vestbo J, Lange P. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur Respir J*. 2005 Sep;26(3):420-8.
258. Pearle AD, Scanzello CR, George S, Mandl LA, DiCarlo EF, Peterson M, et al. Elevated high-sensitivity C-reactive protein levels are associated with local inflammatory findings in patients with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007 May;15(5):516-23.
259. Punzi L, Ramonda R, Oliviero F, Sfriso P, Mussap M, Plebani M, et al. Value of C-reactive protein in the assessment of erosive osteoarthritis of the hand. *Ann Rheum Dis*. 2005 Jun;64(6):955-7.
260. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. C-Reactive protein levels and out-comes after statin therapy. *N Engl J Med*. 2005 Jan 6;352(1):20-8.
261. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008 Nov 20;359(21):2195-207. doi: 10.1056/NEJMoa0807646.
262. Rogers R, Shepstone L, Dieppe F. Is osteoarthritis a systemic disorder? *Arthritis Rheum*. 2004;50:452-7.
263. Sattar N, Crompton P, Cherry L, Kane D, Lowe G, McInnes IB. Effects of tumor necrosis factor blockade on cardiovascular risk factors in psoriatic arthritis: a double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2007 Mar;56(3):831-9.

264. Schoonover LL. Oxidative stress and antioxidants. *Prog. Cardiovasc. Nurs.* 2011;16(1):30-2.
265. Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. J. Sellam, *Nat. Rev. Rheumatol.* 2010;6(11):625-35.
266. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J.* 1995 Aug;8(8):1398-420.
267. Silberstein SD, Lipton RB. Headache in clinical practice. 2nd ed. Medical Media; 1998. 213 p.
268. Simpson K, Killian K, McCartney N. Randomised controlled trial of weightlifting exercise in patients with chronic airflow limitation. *Thorax.* 1992 Feb;47(2):70-5.
269. Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation.* 2003;107(11):1514-9.
270. Spector TD, Hart DJ, Nandra D, Doyle DV, Mackillop N, Gallimore JR, Pepys MB. Low-level increases in serum C-reactive protein are present in early osteoarthritis of the knee and predict progressive disease *Arthritis Rheum.* 1997 Apr;40(4):723-7.
271. Spruit M. A. Resistance versus endurance training in patients with COPD and skeletal muscle weakness *Eur Respir J.* 2002 Jun;19(6):1072-8.
272. Standford AJ, Paré PD. Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med.* 2000 Dec;21(4):633-43.
273. Stang P, Lydick E, Silberman C, Kempel A, Keating ET. The prevalence of COPD: using Smoking rates to estimate diase frequency in the general population. *Chest.* 2000 May;117(5 Suppl 2):354S-9S.
274. Stevens AL, Wishnok JS, White FM, Grodzinsky AJ, Steven R. Mechanical injury and cytokines cause loss of cartilage integrity and upregulate proteins associated with catabolism, immunity, inflammation, and repair. *Mol. Cell Proteomics.*

- 2009;8(7):1475-89.
275. Sturmer T, Brenner H, Koenig W, Gunther K. Severity and extent of osteoarthritis and low grade systemic inflammation as assessed by high sensitivity C-reactive protein. *Ann. Rheum. Dis.* 2004 Feb; 63(2): 200-5.
276. Van den Akker M. Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of the literature. *Eur. J. Gen. Pract.* 1996;2(2):65-70.
277. Wedzicha J, Seemungal T, MacCallum P. Lifestyle-related risk factors, smoking status and cardiovascular disease. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2012;19(22):85-92.
278. Wüst RCI, Degens H. Factors contributing to muscle wasting and dysfunction in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2007 Sep; 2(3): 289–300.
279. Yokota K, Miyazaki T, Hirano M, Akiyama Y, Mimura T. Yokota K. Simvastatin inhibits the production of interleukin 6 (IL-6) and IL-8 and cell proliferation induced by tumor necrosis factor-alpha in fibroblast-like synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2006 Mar;33(3):463-71.
280. Young RP, Hopkins R, Eaton TE. Pharmacological actions of statins: potential utility in COPD. *Eur Respir Rev.* 2009;18:222–232.
281. Younis WG, Chbeir EA, Daher NN. Statins protect smokers from lung disease. *Chest.* 2005;139:180.
282. Zhdan V, Khaymenova G, Shilkina L, Martynyuk D, Babanina M, Mamontova T. Determine the effectiveness of lipid-lowering therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease combined with coronary heart disease. *Wiadomosci Lekarskie.* 2017;LXX. nr 2 (cz.II):303-5. Polska.
283. Zhdan V, Khaymenova G, Shilkina L, Potyazhenko M, Martynyuk D, Kiriyan E. Modernization of therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease. *Clinical Practice (Therapy)*, London, United Kingdom. 2016;13(3):63-6.
284. Zhdan V, Potyazhenko M, Khaymenova G, Lyulka N, Dubrovinskaya T, Ivanitsky I. Intensifying approach to the therapy of patients with constellation of

- the diseases: chronic obstructive pulmonary disease and osteoarthritis. *Wiadomości Lekarskie*. 2017;LXX. nr 3 (cz.II):578-80. Polska.
285. Zhuo Q, Yang W, Chen J, Wang Y. Metabolic syndrome meets osteoarthritis. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2012 Dec;8(12):729-37. doi: 10.1038/nrrheum.2012.135. Epub 2012 Aug 21.
286. Zimmet P, Alberti G, Shaw JA. New IDF worldwide definition of the metabolic syndrome: the rationale and the results. *Diabetes Voice*. 2005;50:31-3.
287. Zu Wallack R. Clinical interpretation of health-related quality of life outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. Rev*. 2002;12;65.

Додаток А1

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації.

1. Савченко ЛВ, Хайменова ГС. Модернізація лікування інфекційного загострення хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні з ішемічною хворобою серця у осіб похилого віку. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Укр. мед. стомат. акад. 2014;14(вип. 4 (48)):92-6.

2. Ждан ВМ, Потяженко ММ, Соколюк НЛ, Хайменова ГС. Використання статинів при коморбідній патології у практиці сімейного лікаря. Сімейна медицина. 2015;3(59):145-147.

3. Ждан ВН, Китуря ЕМ, Бабанина МЮ, Хайменова ГС, Волченко ГВ, Ткаченко МВ. Альтернативное направление терапии у больных ХОЗЛ при сочетании с остеоартритом. Wiadomosci Lekarskie. 2015;LXVIII. nr 3(cz. II):354-7. Polska.

4. Хайменова ГС, Бабанина МЮ, Волченко ГВ, Ткаченко МВ, Иваницкий ИВ, Ждан ВН. Современный взгляд на фармакотерапию остеоартрита в сочетании с сердечно-сосудистой патологией. Wiadomosci Lekarskie. 2016;LXIX, nr 2 (cz.II):180-2. Polska.

5. Хайменова ГС, Шилкина ЛН, Бабанина МЮ, Волченко ГВ, Ткаченко МВ, Ждан ВН. Оценка эффективности терапии пациентов с сочетанным течением ХОЗЛ и остеоартритом. Wiadomosci Lekarskie. 2016;LXIX. nr 2 (cz.II):214-8. Polska.

6. Хайменова ГС. Сучасний підхід до профілактики загострень та лікування хворих на ХОЗЛ у поєднанні з остеоартритом. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Укр. мед. стомат. акад. 2016;16(вип. 2 (54)):192-5.

7. Zhdan V, Khaimenova G, Shilkina L, Potyazhenko M, Martynyuk D, Kiriyan E. Modernization of therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease. Clinical Practice (Therapy), London, United Kingdom. 2016;13(3):63-6.

8. Zhdan V, Khaymenova G, Shilkina L, Martynyuk D, Babanina M, Mamontova T. Determine the effectiveness of lipid-lowering therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease combined with coronary heart disease. *Wiadomosci Lekarskie*. 2017;LXX. nr 2 (cz.II):303-5. Polska.

9. Zhdan V, Potyazhenko M, Khaymenova G, Lyulka N, Dubrovinskaya T, Ivanitsky I. Intensifying approach to the therapy of patients with constellation of the diseases: chronic obstructive pulmonary disease and osteoarthritis. *Wiadomosci Lekarskie*. 2017;LXX. nr 3 (cz.II):578-80. Polska.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації.

1. Хайменова ГС. Ефективність використання статинів при коморбідній патології. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реалій клінічної практики XXI століття; 2015 Квіт 23-24; Харків. Харків; 2015. с. 292.

2. Хайменова ГС. Визначення ефективності терапії поєднаної патології: ХОЗЛ та ОА. Матеріали XIII міжнародної наукова конференції студентів та молодих вчених: Актуальні питання сучасної медицини; 2016 Квіт 14-15; Харків. Харків; 2016. с. 29.

3. Хайменова ГС. Застосування статинів у хворих з констеляцією ХОЗЛ і ІХС. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених Медична наука в практику охорони здоров'я; 2016 Груд 9; Полтава. Полтава; 2016. с. 58-9.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації.

1. Хайменова ГС, Ждан ВМ, Бабаніна МЮ, Ткаченко МВ, Волченко ГВ, Іваницький ІВ. Спосіб лікування хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні з остеоартритом. Пат. 112751 Україна, МПК (2016.01) А61К 31/00, А61Р 11/00, А61Р 19/00. № u2016 07269, заяв. 04.07.2016; опубл.26.12.2016, Бюл. № 24.

2. Ждан ВМ, Люлька НО, Хайменова ГС, Потяженко ММ, Соколюк НЛ, Дубровінська ТВ. Спосіб оцінки ефективності лікування статинами хворих на хронічне захворювання легень у поєднанні з ішемічною хворобою серця. Пат. 114637 Україна, МПК (2017.01) А61В 5/02, G01N 33/49, А61К 31/00. № u201610328, заяв. 10.10.2016; опубл. 10.03.2017, Бюл. № 5.

3. Ждан ВМ, Хайменова ГС, Люлька НО, Скрипник ІМ, Мамонтова ТВ, Дубровінська Т.В. Спосіб лікування остеоартиту у поєднанні з артеріальною гіпертензією. Пат. 114638 Україна, МПК (2016.01) А61К 31/00. А61Р 19/02. А61Р 9/12. № u201610329, заяв. 10.10.2016; опубл. 10.03.2016, Бюл. № 5.

4. Хайменова ГС. Сучасний підхід до терапії хворих з поєднаною патологією: ХОЗЛ і ІХС. Здоров'я суспільства. 2016;5(3-4):126-7.

5. Потяженко ММ, Люлька НО, Дубровінська ТВ, Хайменова ГС, Тесленко Ю.В. Сучасні методи лікування ішемічної хвороби серця. Полтава: ТОВ «Фірма «Техсервіс»; 2016. 103 с.

Додаток А2

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Основні положення роботи оприлюднені на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реалій клінічної практики XXI століття» (Харків, 2015); XIII міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених: «Актуальні питання сучасної медицини» (Харків, 2016); науково-практичній конференції молодих вчених «Медична наука в практику охорони здоров'я» (Полтава, 2016 року).

Додаток Б1

ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Головний лікар ДЗ «Відділкова
 клінічна лікарня ст. Полтава» СТГО
 «Південна залізниця»
 Бондаренко В.М.
 «1» 0 2015 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** «Оптимізація терапії інфекційного ХОЗЛ у осіб похилого та старечого віку з ІХС».
2. **Установа - розробник, автори:** УМСА, кафедра сімейної медицини та терапії, вул. Шевченка 23, м. Полтава, 36024 В.М. Ждан, Г.С. Хайменова.
3. **Джерело інформації:** Хайменова Г.С. Модернізація лікування інфекційного загострення ХОЗЛ у поєднанні з ішемічною хворобою серця у осіб похилого та старечого віку / Г.С. Хайменова, Л.В. Савченко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМСА, м. Полтава. – 2014. – Т.14, вип. 4 (48). – С. 92-96.
4. **Термін впровадження:** 2015 рік
5. **Загальна кількість спостережень** 15
6. **Результати застосування методу за період з** 15.01.2015 до 28.09.2015 року
7. **Позитивні (кількість спостережень)** 15
8. **Не визначені** 0
9. **Негативні** 0
10. **Ефективність впровадження:** Запропонований спосіб лікування хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ІХС корегує метаболічний гомеостаз та атеросклеротичні порушення, безперечно покращує якість життя та подовжує період ремісії, що не можливо при призначенні базисної терапії.
11. **Зауваження не виявлено.**
12. **Пропозиції поширити інформацію серед лікарів.**

Відповідальний за впровадження
 завідувач терапевтичним відділенням
 ДЗ «Відділкова клінічна лікарня ст. Полтава»
 СТГО «Південна залізниця»

 В.В. Шепітько

Додаток Б2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Заступник головного
лікаря по поліклінічній
роботі Полтавської
обласної клінічної лікарні
ім. М.В. Скліфосовського
Величко Є.О.

«28» жовтня 2015 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** «Оптимізація терапії інфекційного ХОЗЛ у осіб похилого та старечого віку з ІХС».
2. **Установа - розробник, автори:** УМСА, кафедра сімейної медицини та терапії, вул. Шевченка 23, м. Полтава, 36024 В.М. Ждан, Г.С. Хайменова.
3. **Джерело інформації:** Хайменова Г.С. Модернізація лікування інфекційного загострення ХОЗЛ у поєднанні з ішемічною хворобою серця у осіб похилого та старечого віку / Г.С. Хайменова, Л.В. Савченко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМСА, м. Полтава. – 2014. – Т.14, вип. 4 (48). – С. 92-96.
4. **Термін впровадження:** 2015 рік
5. **Загальна кількість спостережень** 60
6. **Результати застосування методу за період з** 15.01.2015 до 28.09.2015 року
7. **Позитивні (кількість спостережень)** 60
8. **Не визначені** 0
9. **Негативні** 0
10. **Ефективність впровадження:** Запропонований спосіб лікування хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ІХС корегує метаболічний гомеостаз та атеросклеротичні порушення, безперечно покращує якість життя та подовжує період ремісії, що не можливо при призначенні базисної терапії.
11. **Зауваження не виявлено.**
12. **Пропозиції поширити інформацію серед лікарів.**

Ревматолог поліклінічного
відділення Полтавської обласної
клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського



Л.П. Веденкіна

Додаток Б3



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Завідуюча амбулаторії №1
КЗ «Центр ПМСД №2»
Калатур Г.В. *[Signature]*
[Signature] 2015 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** «Оптимізація терапії інфекційного ХОЗЛ у осіб похилого та старечого віку з ІХС».
2. **Установа - розробник, автори:** УМСА, кафедра сімейної медицини та терапії, вул. Шевченка 23, м. Полтава, 36024 В.М. Ждан, Г.С. Хайменова.
3. **Джерело інформації:** Хайменова Г.С. Модернізація лікування інфекційного загострення ХОЗЛ у поєднанні з ішемічною хворобою серця у осіб похилого та старечого віку / Г.С. Хайменова, Л.В. Савченко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМСА, м. Полтава. – 2014. – Т.14, вип. 4 (48). – С. 92-96.
4. **Термін впровадження:** 2015 рік
5. **Загальна кількість спостережень** 14
6. **Результати застосування методу за період з** 15.01.2015 до 28.09.2015 року
7. **Позитивні (кількість спостережень)** 14
8. **Не визначені** 0
9. **Негативні** 0
10. **Ефективність впровадження:** Запропонований спосіб лікування хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ІХС корегує метаболічний гомеостаз та атеросклеротичні порушення, безперечно покращує якість життя та подовжує період ремісії, що не можливо при призначенні базисної терапії.
11. **Зауваження не виявлено.**
12. **Пропозиції поширити інформацію серед лікарів.**

Завідуюча амбулаторії №1
КЗ «Центр ПМСД №2»



[Signature]

Калатур Г.В.

Додаток Б4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

Полтавського обласного
клінічного кардіологічного
диспансеру

К.Є. Вакуленко

15.01.2015 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** «Оптимізація терапії інфекційного ХОЗЛ у осіб похилого та старечого віку з ІХС».
2. **Установа - розробник, автори:** УМСА, кафедра сімейної медицини та терапії, вул. Шевченка 23, м. Полтава, 36024 В.М. Ждан, Г.С. Хайменова.
3. **Джерело інформації:** Хайменова Г.С. Модернізація лікування інфекційного загострення ХОЗЛ у поєднанні з ішемічною хворобою серця у осіб похилого та старечого віку / Г.С. Хайменова, Л.В. Савченко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМСА, м. Полтава. – 2014. – Т.14, вип. 4 (48). – С. 92-96.
4. **Термін впровадження:** 2015 рік
5. **Загальна кількість спостережень** 45
6. **Результати застосування методу за період з** 15.01.2015 до 28.09.2015 року
7. **Позитивні (кількість спостережень)** 45
8. **Не визначені** 0
9. **Негативні** 0
10. **Ефективність впровадження:** Запропонований спосіб лікування хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ІХС корегує метаболічний гомеостаз та атеросклеротичні порушення, безперечно покращує якість життя та подовжує період ремісії, що не можливо при призначенні базисної терапії.
11. **Зауваження не виявлено.**
12. **Пропозиції поширити інформацію серед лікарів.**

Відповідальні за впровадження:

Асистент кафедри сімейної медицини і терапії

Г.С. Хайменова

Головний лікар Полтавського
обласного клінічного кардіологічного
диспансеру

К.Є. Вакуленко

Додаток Б5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар КЗ «3-я міська клінічна
лікарня м. Полтави»

Полтавської міської ради

Бондаренко В.М.
«28» вересня 2016 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** «Оптимізація терапії хворих на ХОЗЛ у поєднанні з остеоартритом».

2. **Установа - розробник, автори:** УМСА, кафедра сімейної медицини та терапії, вул. Шевченка 23, м. Полтава, 36024 В.М. Ждан, Г.С. Хайменова.

3. **Джерело інформації:** Хайменова Г.С. Сучасний підхід до профілактики загострень та лікування хворих на ХОЗЛ у поєднанні з остеоартритом/ Актуальні проблеми сучасної медицини : вісник Української медичної стоматологічної академії. –Полтава, 2016. –Т.16, випуск 2 (54). – С.192-195.

4. **Термін впровадження:** 2016 рік.

5. **Загальна кількість спостережень** 20.

6. **Результати застосування методу за період з** 15.01.2016 до 28.09.2016 року.

7. **Позитивні (кількість спостережень)** 20.

8. **Не визначені** 0.

9. **Негативні** 0.

10. **Ефективність впровадження:** Запропонований спосіб лікування хворих на ХОЗЛ у поєднанні з остеоартритом корегує метаболічний гомеостаз та усуває запальний процес, безперечно покращує якість життя та подовжує період ремісії, що не можливо при призначенні базисної терапії.

11. **Зауваження не виявлено.**

12. **Пропозиції** поширити інформацію серед лікарів.

Відповідальний за впровадження:

Асистент кафедри сімейної медицини і терапії

Хайменова Г.С.

Завідувач терапевтичним відділенням
КЗ «3-я міська клінічна лікарня м. Полтави»
Полтавської міської ради

Шепітько В.В. /

«28» вересня 2016 року

Додаток Б6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Олександр Мехелько
Полтавської ЦРЛ
Мехелько О.А.

«28 вересня» 2016 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** «Оптимізація терапії інфекційного ХОЗЛ у осіб похилого та старечого віку з ІХС».
2. **Установа - розробник, автори:** УМСА, кафедра сімейної медицини та терапії, вул. Шевченка 23, м. Полтава, 36024 В.М. Ждан, Г.С. Хайменова.
3. **Джерело інформації:** Хайменова Г.С. Ефективність використання статинів при коморбідній патології/Матеріали науково-практичної конференції з між-народною участю «Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реалій клінічної практики XXI століття». – Харків, 2016. – С. 292
4. **Термін впровадження:** 2016 рік.
5. **Загальна кількість спостережень** 30.
6. **Результати застосування методу** за період з 15.01.2016 до 28.09.2016 року.
7. **Позитивні (кількість спостережень)** 30.
8. **Не визначені** 0.
9. **Негативні** 0.
10. **Ефективність впровадження:** Запропонований спосіб лікування хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ІХС корегує метаболічний гомеостаз та атеросклеротичні порушення, безперечно покращує якість життя та подовжує період ремісії, що не можливо при призначенні базисної терапії.
11. **Зауваження не виявлено.**
12. **Пропозиції поширити інформацію** серед лікарів.

Відповідальний за впровадження
зав. терапевтичним відділенням

Бандалстова Н.С.

Додаток Б7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Заступник головного
 лікаря по поліклінічній
 роботі Полтавської
 обласної клінічної лікарні
 ім. М.В. Скліфосовського
 Величко Є.О.
 «_____» _____ 2016 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** «Застосування статинів при коморбідній патології».
2. **Установа - розробник, автори:** УМСА, кафедра сімейної медицини та терапії, вул. Шевченка 23, м. Полтава, 36024 В.М. Ждан, Г.С. Хайменова.
3. **Джерело інформації:** Хайменова Г.С. Ефективність використання статинів при коморбідній патології / Г.С. Хайменова // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реалій клінічної практики XXI століття». – Харків, 2015. – С. 292.
4. **Термін впровадження:** 2016 рік
5. **Загальна кількість спостережень** 15.
6. **Результати застосування методу за період з** 14.09.2015 до 29.03.2016 року.
7. **Позитивні (кількість спостережень)** 15.
8. **Не визначені** 0.
9. **Негативні** 0.
10. **Ефективність впровадження:** Запропонований спосіб лікування хворих на ХОЗЛ у поєднанні з остеоартритом корегує метаболічний гомеостаз та атеросклеротичні порушення, безперечно покращує якість життя та подовжує період ремісії, що не можливо при призначенні базисної терапії.
11. **Зауваження не виявлено.**
12. **Пропозиції поширити інформацію серед лікарів.**

Ревматолог поліклінічного
 відділення Полтавської обласної
 клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського

 Л.П. Віденкіна

Додаток Б8

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар Полтавської
обласної клінічної лікарні
ім. М.В. Скліфосовського

2016 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** «Застосування ереспалу у лікуванні хворих на ХОЗЛ».
2. **Установа - розробник, автори:** УМСА, кафедра сімейної медицини та терапії, вул. Шевченка 23, м. Полтава, 36024 В.М. Ждан, Г.С. Хайменова.
3. **Джерело інформації:** Хайменова Г.С. Сучасний підхід до профілактики загострень та лікування хворих на ХОЗЛ у поєднанні з остеоартритом/Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник Української медичної стоматологічної академії. – Полтава, 2016. –Т.16, випуск 2 (54). – С.192-195.
4. **Термін впровадження:** 2016 рік.
5. **Загальна кількість спостережень** 130.
6. **Результати застосування методу за період з** 15.01.2016 до 28.09.2016 року.
7. **Позитивні (кількість спостережень)** 130.
8. **Не визначені** 0.
9. **Негативні** 0.
10. **Ефективність впровадження:** Запропонований спосіб лікування хворих на ХОЗЛ у поєднанні з остеоартритом корегує метаболічний гомеостаз та усуває запальний процес, безперечно покращує якість життя та подовжує період ремісії, що не можливо при призначенні базисної терапії.
11. **Зауваження не виявлено.**
12. **Пропозиції** поширити інформацію серед лікарів.

Завідуюча пульмонологічним
відділенням Полтавської обласної
клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського

Моторна Н.М.

Додаток Б9

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Заступник головного лікаря

по поліклінічній роботі

Полтавської обласної

клінічної лікарні

ім. М.В. Скліфосовського

Величко Є.О.

«29 вересня 2016 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** «Оптимізація терапії хворих на ХОЗЛ у поєднанні з остеоартритом».
2. **Установа - розробник, автори:** УМСА, кафедра сімейної медицини та терапії, вул. Шевченка 23, м. Полтава, 36024 В.М. Ждан, Г.С. Хайменова.
3. **Джерело інформації:** Хайменова Г.С. Сучасний підхід до профілактики загострень та лікування хворих на ХОЗЛ у поєднанні з остеоартритом/ Актуальні проблеми сучасної медицини : вісник Української медичної стоматологічної академії. –Полтава, 2016. –Т.16, випуск 2 (54). – С.192-195.
4. **Термін впровадження:** 2016 рік.
5. **Загальна кількість спостережень** 20.
6. **Результати застосування методу за період з** 15.01.2016 до 28.09.2016 року.
7. **Позитивні (кількість спостережень)** 20.
8. **Не визначені** 0.
9. **Негативні** 0.
10. **Ефективність впровадження:** Запропонований спосіб лікування хворих на ХОЗЛ у поєднанні з остеоартритом корегує метаболічний гомеостаз та усуває запальний процес, безперечно покращує якість життя та подовжує період ремісії, що не можливо при призначенні базисної терапії.
11. **Зауваження не виявлено.**
12. **Пропозиції** поширити інформацію серед лікарів.

Ревматолог поліклінічного
відділення Полтавської обласної
клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського

 Л.П. Віденкіна

 Хайменова Г.С.

Додаток Б10

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Завідуюча амбулаторії №1

КЗ «Центр ПМСД № 2»

Калатур Г.В.

«10» 2016 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** «Оптимізація терапії хворих на ХОЗЛ у поєднанні з остеоартритом».

2. **Установа - розробник, автори:** УМСА, кафедра сімейної медицини та терапії, вул. Шевченка 23, м. Полтава, 36024 В.М. Ждан, Г.С. Хайменова.

3. **Джерело інформації:** Хайменова Г.С. Сучасний підхід до профілактики загострень та лікування хворих на ХОЗЛ у поєднанні з остеоартритом/ Актуальні проблеми сучасної медицини : вісник Української медичної стоматологічної академії. –Полтава, 2016. –Т.16, випуск 2 (54). – С.192-195.

4. **Термін впровадження:** 2016 рік.

5. **Загальна кількість спостережень** 20.

6. **Результати застосування методу** за період з 15.01.2016 до 28.09.2016 року.

7. **Позитивні (кількість спостережень)** 20.

8. **Не визначені** 0.

9. **Негативні** 0.

10. **Ефективність впровадження:** Запропонований спосіб лікування хворих на ХОЗЛ у поєднанні з остеоартритом корегує метаболічний гомеостаз та усуває запальний процес, безперечно покращує якість життя та подовжує період ремісії, що не можливо при призначенні базисної терапії.

11. **Зауваження не виявлено.**

12. **Пропозиції** поширити інформацію серед лікарів.

Завідуюча амбулаторії №1
КЗ «Центр ПМСД № 2»

Калатур Г.В.

Додаток Б11



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** «Спосіб лікування артеріальної гіпертензії у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень».
2. **Ким впроваджено, адреса:** УМСА, кафедра сімейної медицини і терапії, кафедра внутрішніх хвороб та медицини невідкладних станів з шкірними та венеричними хворобами, вул. Шевченка 23, м. Полтава, 36024
3. **Автори:** Люлька Н.О., Хайменова Г.С., Потяженко М.М., Соколюк Н.Л.
4. **Джерело інформації:** Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я, випуск № 2, Том 1, 2, Київ, 2016.
5. **Впроваджено по плану впровадження** 2016 рік.
6. **Де впроваджено:** Полтавський обласний клінічний кардіологічний диспансер.
7. **Строки впровадження** з 2016 р. по 2017 р.
8. **Загальна кількість спостережень** 30.
9. **Ефективність впровадження:** Запропонований спосіб лікування хворих на артеріальною гіпертензією у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень простий у використанні, ефективний при лікуванні. Відсутність можливих ускладнень або помилок при використанні дозволяє рекомендувати даний спосіб лікування для практичної охорони здоров'я.
10. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальні за впровадження:

К.мед.н., доцент кафедра внутрішніх хвороб та медицини невідкладних станів з шкірними та венеричними хворобами

Люлька Н.О.

Асистент кафедри сімейної медицини і терапії

Хайменова Г.С.

Головний лікар Полтавського обласного клінічного кардіологічного диспансеру

Вакуленко К.С.

Додаток Б12



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Завідуюча амбулаторією №1

КЗ «Центр ПМСД № 2»

Калатур Г.В.

15 лютого 2017 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** «Оптимізація терапії хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з ІХС».

2. **Установа - розробник, автори:** УМСА, кафедра сімейної медицини та терапії, вул. Шевченка 23, м. Полтава, 36024 В.М. Ждан, Г.С. Хайменова.

Джерело інформації: Хайменова Г.С. Сучасний підхід до терапії хворих з поєднаною патологією: ХОЗЛ і ІХС / Здоров'я суспільства. – 2016. – № 3-4. – Т.5. – С. 126-127.

3. **Термін впровадження:** 2017 рік.

4. **Загальна кількість спостережень** 15.

5. **Результати застосування методу за період з** 15.09.2016 до 28.03.2017 року.

6. **Позитивні (кількість спостережень)** 15.

7. **Не визначені** 0.

8. **Негативні** 0.

9. **Ефективність впровадження:** Запропонований спосіб лікування хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ІХС корегує метаболічний гомеостаз та усуває запальний процес, безперечно покращує якість життя та подовжує період ремісії, що не можливо при призначенні базисної терапії.

10. **Зауваження не виявлено.**

11. **Пропозиції** поширити інформацію серед лікарів.

Асистент кафедри сімейної медицини і терапії

Хайменова Г.С.

Завідуюча амбулаторії №1

КЗ «Центр ПМСД № 2»

Калатур Г.В.

15 лютого 2017 року

Додаток Б13

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар КЗ «3-я міська клінічна
лікарня м. Полтави»
Полтавської міської ради
Рудич А.І.

«22» 03 _____ 2017 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** «Оптимізація терапії хворих на ХОЗЛ у поєднанні з остеоартритом».

2. **Установа - розробник, автори:** УМСА, кафедра сімейної медицини та терапії, вул. Шевченка 23, м. Полтава, 36024 В.М. Ждан, Г.С. Хайменова.

3. **Джерело інформації:** Хайменова Г.С. Визначення ефективності терапії поєднаної патології: ХОЗЛ та ОА / Матеріали XIII міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених: «Актуальні питання сучасної медицини», Харків, 14-15 квітня 2016 р. – Харків, 2016. – С. 29.

4. **Термін впровадження:** 2017 рік.

5. **Загальна кількість спостережень** 20.

6. **Результати застосування методу** за період з 15.09.2016 до 28.02.2017 року.

7. **Позитивні (кількість спостережень)** 20.

8. **Не визначені** 0.

9. **Негативні** 0.

10. **Ефективність впровадження:** Запропонований спосіб лікування хворих на ХОЗЛ у поєднанні з остеоартритом корегує метаболічний гомеостаз та усуває запальний процес, безперечно покращує якість життя та подовжує період ремісії, що не можливо при призначенні базисної терапії.

11. **Зауваження не виявлено.**

12. **Пропозиції** поширити інформацію серед лікарів.

Відповідальний за впровадження:

Асистент кафедри сімейної медицини і терапії

Хайменова Г.С.

Завідувач терапевтичним відділенням
КЗ «3-я міська клінічна лікарня м. Полтави»
Полтавської міської ради

Шепітько В.В.

«22» 03 _____ 2017 року

Додаток Б14

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар медичного
центру «Медіон»

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** «Оптимізація терапії хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з ІХС».

2. **Установа - розробник, автори:** УМСА, кафедра сімейної медицини та терапії, вул. Шевченка 23, м. Полтава, 36024 В.М. Ждан, Г.С. Хайменова.

Джерело інформації: Хайменова Г.С. Сучасний підхід до терапії хворих з поєднаною патологією: ХОЗЛ і ІХС / Здоров'я суспільства. – 2016. – № 3-4. – Т.5. – С. 126-127.

3. **Термін впровадження:** 2017 рік.

4. **Загальна кількість спостережень** 10.

5. **Результати застосування методу за період з** 15.09.2016 до 31.03.2017 року.

6. **Позитивні (кількість спостережень)** 10.

7. **Не визначені** 0.

8. **Негативні** 0.

9. **Ефективність впровадження:** Запропонований спосіб лікування хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ІХС корегує метаболічний гомеостаз та усуває запальний процес, безперечно покращує якість життя та подовжує період ремісії, що не можливо при призначенні базисної терапії.

10. **Зауваження не виявлено.**

11. **Пропозиції** поширити інформацію серед лікарів.

Асистент кафедри сімейної медицини і терапії

Хайменова Г.С.

Головний лікар
Медичного центру «Медіон»
відповідальний за впровадження



Лавренко Д.О.

«22» 03 2017 року

Додаток Б15

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

Полтавської центральної

районної клінічної лікарні

Мехедзько О.А.

«26» _____ 2017 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** «Оцінка ефективності комбінованої терапії розувастатину і фенспіриду гідрохлориду у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з дисліпідемією».
2. **Установа - розробник, автори:** УМСА, кафедра сімейної медицини та терапії, вул. Шевченка 23, м. Полтава, 36024 В.М. Ждан, Г.С. Хайменова.
3. **Джерело інформації:** Хайменова Г.С. Сучасний підхід до терапії хворих з поєднаною патологією: ХОЗЛ і ІХС / Здоров'я суспільства. – 2016. – № 3-4. – Т.5. – С. 126-127.
4. **Термін впровадження:** 2017 рік.
5. **Загальна кількість спостережень** 15.
6. **Результати застосування методу за період з** 15.09.2016 до 28.03.2017 року.
7. **Позитивні (кількість спостережень)** 15.
8. **Не визначені** 0.
9. **Негативні** 0.
10. **Ефективність впровадження:** Запропонований спосіб лікування хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ІХС корегує метаболічний гомеостаз та атеросклеротичні порушення, безперечно покращує якість життя та подовжує період ремісії, що не можливо при призначенні базисної терапії.
11. **Зауваження не виявлено.**
12. **Пропозиції поширити інформацію серед лікарів.**

Відповідальний за впровадження:

Асистент кафедри сімейної медицини і терапії

Зав. терапевтичним відділенням

Хайменова Г.С.

Бандалетова Н.С.

«26» 03 2017 року

Додаток Б16

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Заступник головного лікаря
по поліклінічній роботі
Полтавської обласної
клінічної лікарні
ім. М.В. Скліфосовського
Величко Є.О.

«04» _____ 2017 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** «Визначення ефективності терапії хворих на ХОЗЛ у поєднанні з остеоартритом».

2. **Установа - розробник, автори:** УМСА, кафедра сімейної медицини та терапії, вул. Шевченка 23, м. Полтава, 36024 В.М. Ждан, Г.С. Хайменова.

Джерело інформації: Хайменова Г.С. Оценка эффективности терапии пациентов с сочетанным течением ХОЗЛ и остеоартритом / Г.С. Хайменова, Л.Н. Шилкина, М.Ю. Бабанина, В.Н. Ждан // Wiadomosci Lekarskie, Польша, 2016. – Tom LXIX, nr 2 (cz.II). – С.214-218.

3. **Термін впровадження:** 2017 рік.

4. **Загальна кількість спостережень** 20.

5. **Результати застосування методу за період з** 15.09.2016 до 31.03.2017 року.

6. **Позитивні (кількість спостережень)** 20.

7. **Не визначені** 0.

8. **Негативні** 0.

9. **Ефективність впровадження:** Запропонований спосіб лікування хворих на ХОЗЛ у поєднанні з остеоартритом корегує метаболічний гомеостаз та усуває запальний процес, безперечно покращує якість життя та подовжує період ремісії, що не можливо при призначенні базисної терапії.

10. **Зауваження не виявлено.**

11. **Пропозиції** поширити інформацію серед лікарів.

Асистент кафедри сімейної медицини і терапії

 Хайменова Г.С.

Ревматолог поліклінічного
відділення Полтавської обласної
клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського

 Віденкіна Л.П.

«04» 04 2017 року

Додаток В1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор з науково-педагогічної роботи
ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»
професор _____

Бобирьов В.М.

« _____ 2015 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Позиція для впровадження:** Обґрунтовується думка, що науково-дослідна діяльність лікарів-інтернів, курсантів ТУ і ПАЦ забезпечує формування, розвиток та вдосконалення науково-дослідних умінь і сприяє більш поглибленому засвоєнню фахових дисциплін.

2. **Установа – розробник, автори:** ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», кафедра сімейної медицини і терапії, вул. Шевченка 23, м. Полтава, 36024 В.М. Ждан, Г.С. Хайменова.

3. **Джерело інформації:** Хайменова Г.С. Модернізація лікування інфекційного загострення ХОЗЛ у поєднанні з ішемічною хворобою серця у осіб похилого та старечого віку / Г.С. Хайменова, Л.В. Савченко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМСА, м. Полтава. – 2014. – Т.14, вип. 4 (48). – С. 92-96.

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра сімейної медицини та терапії ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія».

5. **Форма впровадження:** в навчальний процес – у матеріали практичних, семінарських занять та лекцій при викладанні тематичної програми.

6. **Термін впровадження:** вересень – жовтень 2015 рік.

7. **Суть впровадження:** Запропонований спосіб лікування хворих на ХОЗЛ у поєднанні з дисліпідемією корегує метаболічні порушення, безперечно покращує якість життя, безпосередні та віддалені наслідки лікування.

8. **Обговорення і затверджено:** на засіданні кафедри сімейної медицини і терапії ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», протокол № 6 від 4 листопада 2015 р.

9. **Зауваження та пропозиції:** немає.

Завідувач кафедри
сімейної медицини і терапії,
д. мед. н., проф.



Ждан В.М.

Аспірант кафедри сімейної медицини і терапії



Хайменова Г.С.

Додаток В2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор з науково-педагогічної роботи
ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»

професор _____ Бобирьов В.М.

«24» _____ 2015 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Позиція для впровадження:** Обґрунтовується думка, що науково-дослідна діяльність лікарів-інтернів, курсантів ТУ і ПАЦ забезпечує формування, розвиток та вдосконалення науково-дослідних умінь і сприяє більш поглибленому засвоєнню фахових дисциплін.

2. **Установа – розробник, автори:** ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», кафедра сімейної медицини і терапії, вул. Шевченка 23, м. Полтава, 36024 В.М. Ждан, Г.С. Хайменова.

3. **Джерело інформації:** Хайменова Г.С. Ефективність використання статинів при коморбідній патології. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реалій клінічної практики XXI століття». – Харків, 2015. – С. 292.

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра сімейної медицини та терапії ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія».

5. **Форма впровадження:** в навчальний процес – у матеріали практичних, семінарських занять та лекцій при викладанні тематичної програми.

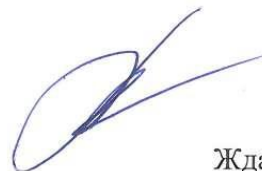
6. **Термін впровадження:** квітень – травень 2015 рік.

7. **Суть впровадження:** запропонований спосіб лікування хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ІХС корегує метаболічний гомеостаз та атеросклеротичні порушення, безперечно покращує якість життя та подовжує період ремісії, що не можливо при призначенні базисної терапії.

8. **Обговорення і затверджено:** на засіданні кафедри сімейної медицини і терапії ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», протокол № 1 від 27 серпня 2015 р.

9. **Зауваження та пропозиції:** немає.

Завідувач кафедри
сімейної медицини і терапії,
д. мед. н., проф.



Ждан В.М.

Аспірант кафедри сімейної медицини і терапії



Хайменова Г.С.

Додаток В3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор з науково-педагогічної роботи
ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»

професор _____ Бобирьов В.М.

« 24 » _____ 2015 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Позиція для впровадження:** Обґрунтовується думка, що науково-дослідна діяльність лікарів-інтернів, курсантів ТУ і ПАЦ забезпечує формування, розвиток та вдосконалення науково-дослідних умінь і сприяє більш поглибленому засвоєнню фахових дисциплін.
2. **Установа – розробник, автори:** ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», кафедра сімейної медицини і терапії, вул. Шевченка 23, м. Полтава, 36024 В.М. Ждан, Г.С. Хайменова.
3. **Джерело інформації:** Ждан В.М. Альтернативний напрямок терапії у хворих на ХОЗЛ при поєднанні з остеоартритом / В.М. Ждан, Є.М. Кітура, М.Ю. Бабаніна, Г.С. Хайменова, Г.В. Волченко, М.В. Ткаченко // Wiadomosci Lekarskie, Польща. – 2015. – ТОМ LXVIII, №. 3 cz. II. – р. 354-357.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра сімейної медицини та терапії ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія».
5. **Форма впровадження:** в навчальний процес – у матеріали практичних, семінарських занять та лекцій при викладанні тематичної програми.
6. **Термін впровадження:** квітень – травень 2015 рік.
7. **Суть впровадження:** запропонована модифікована терапія поєднаної патології ХОЗЛ та ОА в порівнянні з протокольною сприяє більш швидкому зменшенню респіраторно-запальних симптомів, покращенню дренажної функції бронхолегеневої системи, поліпшенню спірометричних показників, зменшенню гіперреактивності і бронхообструкції, підвищує клінічну ефективність лікування, що дає можливість скоротити термін перебування пацієнтів в стаціонарі, підвищити толерантність до фізичного навантаження з покращенням якості життя пацієнтів.
8. **Обговорення і затверджено:** на засіданні кафедри сімейної медицини і терапії ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», протокол № 1 від 27 серпня 2015 р.
9. **Зауваження та пропозиції:** немає.

Завідувач кафедри
сімейної медицини і терапії,
д. мед. н., проф.

Ждан В.М.

Аспірант кафедри сімейної медицини і терапії

Хайменова Г.С.

Додаток В4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор з науково-педагогічної роботи
ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»
професор _____ Бобирьов В.М.
«24» _____ 2015 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Позиція для впровадження:** Обґрунтовується думка, що науково-дослідна діяльність лікарів-інтернів, курсантів ТУ і ПАЦ забезпечує формування, розвиток та вдосконалення науково-дослідних умінь і сприяє більш поглибленому засвоєнню фахових дисциплін.

2. **Установа – розробник, автори:** ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», кафедра сімейної медицини і терапії, вул. Шевченка 23, м. Полтава, 36024 В.М. Ждан, Г.С. Хайменова.

3. **Джерело інформації:** Ждан В.М. Ефективність протизапальної терапії у хворих на ХОЗЛ при поєднанні з остеоартритом / В.М. Ждан, М.М. Потяженко, Г.В. Волченко, Г.С. Хайменова, М.В.Ткаченко // «Здобутки клінічної та експериментальної медицини»: матеріали підсумкової науково-практичної конференції, (17 червня 2015р.). – м.Тернопіль. – С.33-35.

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра сімейної медицини та терапії ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія».

5. **Форма впровадження:** в навчальний процес – у матеріали практичних, семінарських занять та лекцій при викладанні тематичної програми.

6. **Термін впровадження:** вересень – листопад 2015 рік.

7. **Суть впровадження:** запропонований спосіб лікування хворих на ХОЗЛ у поєднанні з остеоартритом на відміну від базисної терапії, корегує метаболічні порушення, безперечно покращує якість життя, безпосередні та віддалені наслідки лікування.

8. **Обговорення і затверджено:** на засіданні кафедри сімейної медицини і терапії ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», протокол № 6 від 4 листопада 2015 р.

9. **Зауваження та пропозиції:** немає.

Завідувач кафедри
сімейної медицини і терапії,
д. мед. н., проф.

Ждан В.М.

Аспірант кафедри сімейної медицини і терапії

Хайменова Г.С.