

Міністерство охорони здоров'я України  
Запорізький державний медичний університет

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**ЯЦЕНКО ОЛЕГ ВАДИМОВИЧ**

УДК 616.131-004.6+616.124-007.61]:  
[616.12-008.331.1-06:616.24-007.272]


**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**ЖОРСТКІСТЬ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ ТА РЕМОДЕЛЮВАННЯ**  
**ПРАВОВОГО ШЛУНОЧКА ПРИ КОМОРБІДНОМУ ПЕРЕБІГУ**  
**ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ І ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО**  
**ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ**

14.01.02 – внутрішні хвороби

22 Охорона здоров'я

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

  
О.В.Яценко

Науковий керівник – **Доценко Сергій Якович**, доктор медичних наук,  
професор

Запоріжжя – 2019

## АНОТАЦІЯ

*Яценко О.В.* Жорсткість легеневої артерії та ремоделювання правого шлуночка при коморбідному перебігу гіпертонічної хвороби і хронічного обструктивного захворювання легень. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби (22 Охорона здоров'я). Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2019.

Захист відбудеться у спеціалізованій вченій раді Д 17.600.02 Запорізького державного медичного університету МОЗ України, Запоріжжя, 2019.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності лікування гіпертонічної хвороби, поєднаної з ХОЗЛ, на підставі вивчення структурно-функціональних характеристик легеневої артерії та правого шлуночка, патогенетичних механізмів їх порушень та ефективності фармакотерапії амлодипіном в поєднанні з розувастатином на тлі базисної терапії.

У дослідження включено 112 пацієнтів, котрі були розподілені на дві групи: основна група – хворі на ГХ 2 стадії 2-3 ступеня у поєднанні з ХОЗЛ 2-3 стадії (62 пацієнта); група порівняння – 50 пацієнтів з ХОЗЛ 2-3 стадії. Контрольну групу склала 31 здорова особа.

При визначенні жорсткості легеневої артерії знайдено статистичну різницю усіх показників жорсткості між групою пацієнтів з коморбідним перебігом ГХ і ХОЗЛ та групою з ізольованим ХОЗЛ. В основній групі показник P1s ЛА був нижче на 27,33% у порівнянні з групою з ізольованим ХОЗЛ ( $p < 0,05$ ). Показник Smp1 ЛА в основній групі був нижче на 29,04% проти групи порівняння ( $p < 0,05$ ). За показником Dst ЛА теж спостерігалось його зниження у хворих основної групи проти групи порівняння на 31,54% ( $p < 0,05$ ). Показник жорсткості EM ЛА був вищим на 45,53% проти групи

порівняння ( $p < 0,05$ ). За таким показником, як індекс жорсткості В було відмічено його зростання в основній групі на 26,39% проти групи порівняння ( $p < 0,05$ ).

Результати кореляційного аналізу продемонстрували наявність достовірних зв'язків між таким показником функції зовнішнього дихання, як ОФВ1 та показником  $Strp1$  ЛА у вигляді прямого кореляційного зв'язку середньої сили ( $r = +0,39$ ;  $p < 0,05$ ) та показником ЕМ ЛА у вигляді зворотнього зв'язку середньої сили ( $r = -0,34$ ;  $p < 0,05$ ), з  $Pls$  ЛА – у вигляді прямого зв'язку середньої сили ( $r = +0,52$ ;  $p < 0,05$ ). Піддатливість ЛА мала достовірний прямий кореляційний зв'язок середньої сили з індексом Тифно (ІТ) ( $r = +0,39$ ;  $p < 0,05$ ) та показником МОС75 ( $r = +0,34$ ;  $p < 0,05$ ). Еластичний модуль мав статистично достовірний зворотній зв'язок малої сили з показником ОФВ1/ФЖЄЛ ( $r = -0,29$ ;  $p < 0,05$ ), а також достовірний зворотній зв'язок середньої сили з показником ОФВ1 ( $r = -0,38$ ;  $p < 0,05$ ).

При аналізі розрахунку ВР визначено, що в основній групі виникнення порушень ЛА проти групи з ізолюваним перебігом ХОЗЛ вірогідно вище: пульсативність (ВР = 2,25, 95% ДІ = 1,77 - 2,86,  $p < 0,05$ ), піддатливість (ВР = 2,39, 95% ДІ = 1,55-3,68,  $p < 0,05$ ), еластичний модуль (ВР = 2,51, 95% ДІ = 1,70-3,73,  $p < 0,05$ ), індекс жорсткості В (ВР = 2,39, 95% ДІ = 1,50 - 3,79,  $p < 0,05$ ). Отже, підвищений ризик розвитку цих порушень у данній категорії хворих проти хворих на ізолюваний перебіг ХОЗЛ найбільш значимо зростає при зміні еластичного модуля.

Показник, який відображає систолічну функцію міокарда ПШ, а саме систолічну екскурсію кільця трикуспідального клапану (TAPSE), був менше на 14,34% в основній групі у порівнянні з хворими на ХОЗЛ ( $p < 0,05$ ). За значенням зміни площі ПШ було відмічено достовірне зниження у групі з коморбідним перебігом ГХ та ХОЗЛ у порівнянні з ізолюваним перебігом ХОЗЛ на 8,69% ( $p < 0,05$ ). Товщина ЗСЛШ була достовірно більшою на 41,46% у групі з коморбідним перебігом ГХ та ХОЗЛ відносно групи порівняння ( $p < 0,05$ ). Також було відмічено достовірне збільшення товщини

МШП на 39,75% ( $p < 0,05$ ), підвищення ІММЛШ на 62,98% ( $p < 0,05$ ) у хворих основної проти групи порівняння.

При аналізі даних діастолічної функції міокарда лівого та правого шлуночків було доведено зменшення піку раннього діастолічного наповнення міокарда ПШ в основній групі хворих проти групи порівняння на 13,95% ( $p < 0,05$ ). Показник співвідношення ТК Е/А був вищим на 16,36% в групі порівняння проти основної групи ( $p > 0,05$ ). Встановлено прямий кореляційні зв'язок середньої сили між показником TAPSE та ФЖЄЛ ( $r = +0,34$ ;  $p < 0,05$ ), прямий зв'язок середньої сили між ОФВ1 та TAPSE ( $r = +0,34$ ;  $p < 0,05$ ).

При вивченні показників поздовжньої деформації міокарда правого шлуночка виявлено зменшення повздовжнього Strain ПШ в основній групі на 7,91% проти групи порівняння ( $p < 0,05$ ). Виявлено достовірне зменшення швидкості поздовжньої деформації ПШ на 14,66% в основній групі при порівнянні з групою на ізольований перебіг ХОЗЛ ( $p < 0,05$ ). Аналіз кореляційних зв'язків між показниками повздовжньої деформації міокарда обох шлуночків та показників функції зовнішнього дихання свідчить про наявність позитивних кореляційних зв'язків середньої сили між повздовжньою деформацією ПШ та показником ФЖЄЛ ( $r = +0,38$ ;  $p < 0,05$ ), ОФВ1 ( $r = +0,39$ ;  $p < 0,05$ ), ОФВ1/ФЖЄЛ ( $r = +0,35$ ;  $p < 0,05$ ).

Виявлені взаємозв'язки між порушенням поздовжньої деформації правого шлуночка та пружно-еластичними властивостями легеневої артерії: LS ПШ та Pls ЛА ( $r = +0,45$ ;  $p < 0,05$ ), LS ПШ та Cmpl ЛА ( $r = +0,41$ ;  $p < 0,05$ ), LS ПШ та Dst ЛА ( $r = +0,38$ ;  $p < 0,05$ ), LS ПШ та SI-B ( $r = -0,46$ ;  $p < 0,05$ ).

Встановлено достовірні відмінності показників варіабельності серцевого ритму між основною групою хворих та групою порівняння: зменшенням SDNN на 7,31% в основній групі ( $p < 0,05$ ); збільшення співвідношення низьких до високих частот в основній групі на 18,49% ( $p < 0,05$ ). Спостерігали збільшення LFnorm в основній групі у порівнянні з

групою із ізольованим ХОЗЛ на 2,56% ( $p < 0,05$ ), показник HFnorm був достовірно нижчим у основній групі на 9,09% ( $p < 0,05$ ).

При аналізі взаємозв'язку між показниками стану вегетативної нервової системи та ремоделюванням ПШ встановлено достовірний зворотній зв'язок малої сили між базальним розміром ПШ та RMSDD ( $r = -0,27$ ;  $p < 0,05$ ) та взаємозв'язок середньої сили між показником SI та швидкістю повздовжньої деформації ЛШ ( $r = +0,39$ ;  $p < 0,05$ ).

Виявлено достовірне збільшення Вч-СРБ у групі пацієнтів з коморбідним перебігом ГХ та ХОЗЛ порівняно з ізольованим перебігом ХОЗЛ на 98,28% ( $p < 0,05$ ). За результатами аналізу рівня матриксної металопротеїнази-9, виявлено достовірне його підвищення у групі з поєднаним перебігом ГХ та ХОЗЛ у 2,89 рази проти групи порівняння ( $p < 0,05$ ). Концентрація ендотеліну - 1 була також вище на 47,22% у хворих основної групи.

Виявлено наявність достовірних кореляційних зв'язків рівня Вч-СРБ з ОФВ1, та МОС75 ( $r = -0,59$ ;  $r = -0,55$  відповідно;  $p < 0,05$ ). Між показником функції зовнішнього дихання ОФВ1 та рівнем ендотеліну-1 спостерігався зворотній кореляційний зв'язок високої сили ( $r = -0,80$ ;  $p < 0,05$ ).

Результати лікування в обох підгрупах оцінювали через 24 тижні. Отримані дані свідчать про більш виражені позитивні зміни у хворих на ГХ у поєднанні з ХОЗЛ, які отримували комплексну терапію з додаванням амлодипіна та розувастатина впродовж 24 тижнів у вигляді покращення пружньо-еластичних властивостей ЛА (збільшення Pls ЛА на 15,26%, Strpl ЛА на 12,11%, Dst ЛА на 9,86%), функції міокарда правого та лівого шлуночків за даними деформаційних показників міокарда (збільшення LS ПШ на 20,26%, LSR ПШ на 19,88% та деформаційних властивостей міокарда ЛШ), а також пригнічення активності системного запалення (зменшення Вч-СРБ на 70,00%, зменшення ММП-9 на 57,54%, зменшення ендотеліну-1 на 64,69%).

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше у хворих з ГХ та ХОЗЛ визначені особливості змін структурно-функціональних показників легеневої артерії і правих відділів серця, вплив на них ремоделювання лівого шлуночка, вегетативної дисфункції, системної запальної відповіді та ендотеліальної дисфункції. Уточнено, що у хворих на ХОЗЛ спостерігається підвищення жорсткості судинної стінки зі зниженням її пульсативності, піддатливості та розтяжності, ступінь яких вірогідно зростає при приєднанні гіпертонічної хвороби II стадії.

Доповнені наукові дані щодо асоціації порушень пружно-еластичних властивостей легеневої артерії у хворих з коморбідним перебігом ГХ та ХОЗЛ зі зниженням показників функції зовнішнього дихання за обструктивним типом, розвитком гіпертрофії міокарда правого шлуночка, збільшенням його порожнини та порушенням поздовжньої деформації. Уточнена клініко-патогенетична роль дисбалансу вегетативної системи, чинників системного запалення, деградації екстрацелюлярного матриксу, ендотеліальної дисфункції у структурно-функціональних змінах легеневої артерії і правого шлуночка. Поглиблені наукові дані щодо діагностичної значущості маркерів пульсативності і піддатливості легеневої артерії та поздовжньої деформації правого шлуночка, вірогідні зміни яких спостерігались у хворих на ГХ з 2-3 стадією ХОЗЛ.

Вперше доведено ефективність включення до базисної терапії ГХ, коморбідної з ХОЗЛ, комбінації амлодипіну та розувастатину, що сприяло вірогідному зниженню рівнів Вч-СРБ, ET-1, ММП-9 та супроводжувалось більш суттєвою нормалізацією структурно-функціональних показників легеневої артерії і правого шлуночка порівняно зі стандартною терапією.

Практичне значення одержаних результатів. Визначено необхідність у хворих з коморбідним перебігом ГХ та ХОЗЛ після проведення стандартного протоколу обстеження ехокардіографії, проводити оцінку пружно-еластичних властивостей ЛА, деформації міокарда ПШ, як додаткових маркерів, які характеризують тяжкість перебігу захворювання.

Запропоновано новий спосіб корекції порушень жорсткості легеневої артерії, деформаційних властивостей міокарда, зниження маркерів системної запальної відповіді, ендотеліальної дисфункції, деградації екстрацелюлярного матриксу у хворих на ГХ у поєднанні з ХОЗЛ, що полягає у тривалому застосуванні розувастатина у добовій дозі 10 мг та амлодипіна у дозі 5 мг на день протягом 24 тижнів. За результатами роботи отримано патент України на корисну модель № 111827 від 25.11.2016 року.

**Ключові слова:** хронічне обструктивне захворювання легень, гіпертонічна хвороба, пружно-еластичні властивості, легенева артерія.

## ANNOTATION

*Yatsenko O.V.* Stiffness of the pulmonary artery and right ventricle remodelling in a comorbide course of hypertensive disease and chronic obstructive pulmonary disease. – Qualifying scientific work on the rights of manuscript.

The thesis for a Candidate's Degree in Medical Sciences (Doctor of Philosophy), specialty 14.01.02 – Internal Diseases (22 Public Health). Zaporizhzhia State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2019.

The defence of the thesis will be held in the specialized Academic Council Д 17.600.02 of Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, 2019.

The thesis is concentrated on the improvement of treatment effectiveness of hypertensive disease with COPD on the basis of study of structural and functional characteristics of the pulmonary artery and right ventricle, pathogenetic mechanisms of their disorders and effectiveness of pharmacotherapy with amlodipine combined with rosuvastatin on the background of a baseline therapy.

The research involved 112 patients who were divided into two groups: a main group – patients with stage 2 and stage 3 HD with stage 2 and stage 3 COPD (62 patients); a comparison group – 50 patients with stage 2 and stage 3 COPD. A control group consisted of 31 healthy persons.

In determining the stiffness of the pulmonary artery, a statistical difference in all stiffness values was found between the group of patients with a comorbid course of HD and COPD and the group with isolated COPD. In the main group Pls value of PA was lower (27,33%) compared to the group with isolated COPD ( $p < 0,05$ ). Cmpl value of PA in the main group was lower (29,04%) versus the comparison group ( $p < 0,05$ ). The research demonstrated a decrease of Dst value of PA in patients from the main group versus the comparison group of 31,54% ( $p < 0,05$ ). EM stiffness value of PA was higher (45,53%) versus the comparison group ( $p < 0,05$ ). On the basis of stiffness index B, its increase of 26,39% was detected in the main group versus the comparison group ( $p < 0,05$ ).

The results of correlation analysis demonstrated the presence of reliable associations with such a value of the external respiration function as FEV1 and Cmpl value of PA by means of direct correlation relationship of moderate strength ( $r = +0,39$ ;  $p < 0,05$ ) and EM value of PA as an inverse relationship of moderate strength ( $r = +0,34$ ;  $p < 0,05$ ), with Pls value of PA – as a direct relationship of moderate strength ( $r = +0,52$ ;  $p < 0,05$ ). The PA compliance had reliable direct relationship of moderate strength with Tiffeneau index (TI) ( $r = +0,39$ ;  $p < 0,05$ ) and MEF75 ( $r = +0,34$ ;  $p < 0,05$ ). Elastic modulus showed statistically reliable inverse relationship with FEV1/FVC ( $r = -0,29$ ;  $p < 0,05$ ), as well as reliable inverse relationship with FEV1 ( $r = -0,38$ ;  $p < 0,05$ ).

In the analysis of VR evaluation it was revealed that in the main group PA disorders are more common versus the group with isolated COPD: pulsatility (VR = 2,25, 95% CI = 1,77 - 2,86,  $p < 0,05$ ), compliance (VR = 2,39, 95% CI = 1,55-3,68,  $p < 0,05$ ), elastic modulus (VR = 2,51, 95% CI = 1,70-3,73,  $p < 0,05$ ), stiffness index B (BP=2,39, 95% CI = 1,50 - 3,79,  $p < 0,05$ ). In this way, the higher risk of these disorders development in this particular group versus patients with isolated course of COPD can be significantly increased in case of elastic modulus change.

The value demonstrating RV myocardial systolic function, namely tricuspid annual plane systolic excursion (TAPSE), was lower (14,34%) in the main group versus patients with COPD ( $p < 0,05$ ).



According to the significance of PA area change the research revealed a reliable decrease of 8,69% ( $p<0,05$ ) in the group with a comorbid course of HD and COPD versus group with isolated course of COPD. LVPW thickness was reliably higher (41,46%) in the group with a comorbid course of HD and COPD versus the comparison group ( $p<0,05$ ). Also, the study demonstrated a reliable increase of IVS thickness (39,75%) ( $p<0,05$ ), LVMMI increase of 62,98% ( $p<0,05$ ) in patients from the main group versus the comparison group.

While analyzing data on diastolic function of the left and right ventricular myocardium peak decrease of 13,95% of early RV myocardial diastolic filling ( $p<0,05$ ) was proved in the main group versus the comparison group. The ratio of TV E/A was higher (16,36%) in the group of comparison versus the main group ( $p>0,05$ ). The research detected direct correlation relationship of moderate strength between TAPSE and FVC ( $r=+0,34$ ;  $p<0,05$ ), direct correlation relationship of moderate strength between FEV1 and TAPSE ( $r=+0,34$ ;  $p<0,05$ ).

During values study of the longitudinal right ventricular myocardial deformation a decrease of 7,91% of RV longitudinal strain was detected in the main group versus the comparison group ( $p<0,05$ ). A reliable decrease of 14,66% in velocity of RV longitudinal deformation was found in the main group when compared with the group with isolated course of COPD ( $p<0,05$ ). The analysis of correlation relationships between the values of longitudinal myocardial deformation of both ventricles and the external respiration values indicates the presence of the positive correlation relations of moderate strength between the RV longitudinal deformation and FVC ( $r=+0,38$ ;  $p<0,05$ ), FEV1 ( $r=+0,39$ ;  $p<0,05$ ), FEV1/ FVC ( $r=+0,35$ ;  $p<0,05$ ).

The relationships between longitudinal deformation of the right ventricle and pulmonary artery elastic modulus are: LS RV and Pls PA ( $r=+0,45$ ;  $p<0,05$ ), LS RV and Dst PA ( $r=+0,38$ ;  $p<0,05$ ), SL RV and SI-B ( $r=-0,46$ ;  $<0,05$ ).

Reliable differences in the heart rate variability were determined between the main group of patients and the comparison group: SDNN decrease of 7,31% in the main group ( $p<0,05$ ); an increase of frequencies ratio from low to high in the main

group of 18,49% ( $p < 0,05$ ). The research demonstrated an increase of LFnorm in the main group in comparison with the group with isolated course of COPD of 2,56% ( $p < 0,05$ ), HFnorm value reliably decreased in the main group by 9,09% ( $p < 0,05$ ).

In the analysis of the relationship between values of the autonomic nervous system state and RV remodeling the reliable inverse relationship of weak strength between basal size of RV and RMSDD ( $r = -0,27$ ;  $p < 0,05$ ) and relationship of moderate strength between SI value and the velocity of LV longitudinal deformation ( $r = +0,39$ ;  $p < 0,05$ ).

A significant increase of hsCRP in the group of patients with a comorbid course of HD and COPD in a comparison with isolated course of COPD totaled 98,28% ( $p < 0,05$ ). According to the results analysis of matrix metalloproteinase-9 level, its reliable increase of 2,89 times was detected in the group with the combined course of HD and COPD versus the group of the comparison ( $p < 0,05$ ). Concentration of endothelin-1 was also higher (47,22%) in patients from the main group.

The presence of the reliable correlation relationships of hsCRP level with FEV1, and MEF75 was revealed ( $r = -0,59$ ;  $r = -0,55$  consistently;  $p < 0,05$ ). An inverse correlation relationship of strong strength was observed between values of the FEV1 external respiration function and the level of endothelin-1 ( $r = -0,80$ ;  $p < 0,05$ ).

The results of treatment in both subgroups were assessed after 24 weeks. The obtained data demonstrate more significant positive changes in patients with HD and COPD, who were received complex therapy with amlodipine and rosuvastatin for 24 weeks as represented by improvement of PA elastic modulus (an increase of PA Pls of 15,26%, PA Cmpl of 12,11%, PA Dst of 9,86%), the right and left ventricular myocardial functions according to the myocardial deformation values (an increase of RV LS of 20,26%, RV LSR of 19,88% and myocardial deformation properties of LV), as well as inhibition of systemic

inflammation activity (hsCRP increase of 70,00%, MMP-9 decrease of 57,54%, endothelin-1 decrease of 64,69%).

Scientific novelty of the results. For the first time peculiarities of changes in the structural and functional values of the pulmonary artery and respiratory heart, the effect on them of remodeling of the left ventricle, autonomic dysfunction, systemic inflammatory response and endothelial dysfunction are determined in patients with HD and COPD. It is clarified that in patients with COPD stiffness increase of the vascular wall with a decrease of its pulsatility, compliance and elastic abilities, the chance of which significantly increases in case of stage 2 hypertensive disease.

The scientific data on to the association of the elastic modulus disorders of the pulmonary artery in patients with a comorbid course of HD and COPD with a decrease of the external respiration function values (obstructive type), development of the right ventricular hypertrophy, the increase of its cavity and longitudinal deformation are specified. Clinical and pathogenetic role of the autonomic system disbalance, systemic inflammation factors, extracellular matrix degradation, endothelial dysfunction, structural and functional changes of the pulmonary artery and right ventricle was defined. The research demonstrates the in-depth study of the scientific data on diagnostic value of the pulsatility and compliance markers of the pulmonary artery and longitudinal deformation of the right ventricle, and possible changes of which were observed in patients with stage 2 and 3 HD and with stage 2 and 3 COPD.

For the first time, the inclusion of amlodipine and rosuvastatin combination to the basic treatment of HD, comorbid with COPD, demonstrated its effectiveness in the decrease of hsCRP, EDN1, MMP9 levels and was accompanied by more substantial normalization of structural and functional values of the pulmonary artery and right ventricle versus conventional therapy.

Practical value of the results. The research demonstrates the importance of evaluation of PA elastic modulus, RV myocardial deformation, that can be used as additional markers, after standard echocardiographic screening protocol, that

characterize the severity of the disease in patients with a comorbid course of HD and COPD. The new correction method of the pulmonary artery stiffness, myocardial deformation values, the decrease of systemic inflammatory response markers, endothelial dysfunction, degradation of the extracellular matrix in patients with HD combined with COPD, involves long-term course of rosuvastatin at a dose 10 mg daily and amlodipine at a dose 5 mg daily for 24 weeks. According to the results of the research, the Ukrainian patent for utility model № 111827 dated November 25, 2016 was obtained.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, hypertensive disease, elastic modulus, pulmonary artery.

**Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

1. Яценко О. В. Оцінка скоротливої функції міокарда та показників системної запальної відповіді при гіпертонічній хворобі у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень під впливом терапії. *Укр. журн. медицини, біології та спорту*. 2017. № 6. С. 120–125.

2. Яценко О. В. Порівняльна характеристика рівня показників матриксної металопротеїнази-9 та високочутливого С реактивного білку при коморбідному перебігу гіпертонічної хвороби та хронічного обструктивного захворювання легень. *Science Rise: Medical science*. 2017. № 5 (13). С. 32–36.

3. Яценко О. В. Показники варіабельності серцевого ритму при коморбідному перебігу гіпертонічної хвороби та хронічного обструктивного захворювання легень. *Актуальні проблеми сучасної медицини = Вісник Укр. мед. стомат. академії*. 2017. Т. 14, вип. 4 (60), ч. 1. С. 151–154.

4. Яценко О. В. Оценка сегментарной и глобальной деформации миокарда правого желудочка при хроническом обструктивном заболевании легких. *East Eur. Sci. J*. 2016. Vol. 2, N 4 (8). P. 128–131.

5. Доценко С. Я., Яценко О. В. Elastic properties of pulmonary artery in chronic obstructive pulmonary disease. *Запорозж. мед. журн*. 2017. № 1. С. 26–

30 (Здобувачем проведено клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів, написання статті).

6. Доценко С. Я., Яценко О. В. Патогенетичні механізми порушення жорсткості легеневої артерії при поєднаному перебігу хронічного обструктивного захворювання легень з гіпертонічною хворобою. *Актуальні проблеми сучасної медицини = Вісник Укр. мед. стомат. академії*. 2017. Т. 17, вип. 2 (58). С. 125–129. (Здобувачем проведено клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів, написання та оформлення статті).

#### **Опубліковані праці апробаційного характеру:**

7. Яценко О. В. Показатели гемодинамики малого круга кровообращения у пациентов с гипертонической болезнью и ХОЗЛ 1-3 стадии. *Актуальні питання внутрішньої медицини від клінічних досліджень до клінічної практики* : тези наук. доп. наук.-практ. конф., присвяч. пам'яті акад. НАМН України Г.В. Дзяка. м. Дніпро, 17-18 трав. 2017 р. Дніпро, 2014. С. 134.

8. Яценко О. В. Деформаційні властивості міокарда правого шлуночка у хворих з хронічним обструктивним захворюванням легень. *Укр. кардіол. журн.* 2015. Додаток 1 : матеріали XVI нац. конгресу кардіологів України. м. Київ 23-25 вер. 2015 р. С. 213–214.

9. Яценко О. В. Жорсткість легеневої артерії у хворих та ремоделювання правого шлуночка при хронічному обструктивному захворюванні легень. *Сучасні аспекти медицини і фармації-2015* : тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, присвяч. Дню науки, 14-15 трав. 2015 р. Запоріжжя, 2015. С. 134.

10. Яценко О. В. Варіабельність серцевого ритму при коморбідному перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби. *Профілактика неінфекційних захворювань: фокус на коморбідність* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків 3 листоп. 2017 р. Харків, 2017. С. 191.

11. Яценко О.В. Порівняльна характеристика показників ендотеліну-1 та високочутливого С-реактивного білка при гіпертонічній хворобі у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. *Сучасні аспекти медицини і фармації - 2017* : тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студ. з міжнар. участю, присвяч. Дню науки, 11-12 трав. 2017 р. Запоріжжя, 2017. С. 135.

12. Яценко О. В. Оцінка скоротливої функції міокарда та показників системної запальної відповіді при гіпертонічній хворобі у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. *78-а підсумкова науково-практична конференція ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»*. Запоріжжя, 2017. С. 139.

**Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:**

13. Пат. 111827. МПК А61В 8/00 (2016.01). Спосіб діагностики порушень систолічної функції міокарда правого шлуночка при хронічному обструктивному захворюванні легень / заявники і патентовласники Запорізький держ. мед. ун-т, Доценко С. Я., Яценко О. В. № u2016 04622 ; заявл. 26.04.16 ; опубл. 25.11.16, Бюл. № 22. *(Здобувачем проведено патентний пошук, проведено обстеження хворих, оформлення заявки)*.

## ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	18
Вступ	20
Розділ 1 Огляд літератури	27
1.1 Сучасний погляд на коморбідний перебіг гіпертонічної хвороби з хронічним обструктивним захворюванням легень	27
1.2 Клініко-патогенетичне значення структурно-функціональних порушень легеневої артерії і міокарда правого шлуночка у хворих на поєднаний перебіг гіпертонічної хвороби та хронічного обструктивного захворювання легень	33
1.3 Роль вегетативно-нервової системи при коморбідному перебігу гіпертонічної хвороби і хронічного обструктивного захворювання легень	39
1.4 Значення системного запалення, порушень обміну сполучної тканини та ендотеліальної дисфункції при гіпертонічній хворобі та хронічному обструктивному захворюванні легень	43
1.5 Можливості фармакотерапії структурно-функціональних порушень правого шлуночка та жорсткості легеневої артерії	50
Розділ 2 Матеріали та методи дослідження	54
2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих	54
2.2 Методи дослідження	64
2.3 Методи статистичної обробки отриманих результатів	72
Розділ 3 Пружно-еластичні властивості та артеріальний тиск в легеневій артерії при коморбідному перебігу гіпертонічної хвороби та хронічного обструктивного захворювання легень	74
Розділ 4 Структурно-функціональний стан правого і лівого шлуночків у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень	86

4.1 Структурні показники і характеристика скорочувальних властивостей правого і лівого шлуночків у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень	86
4.2 Внутрішньосерцева гемодинаміка правого і лівого шлуночків у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень	95
4.3 Деформаційні властивості міокарда лівого і правого шлуночків у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень	102
4.4 Оцінка діагностичної цінності показників пружно-еластичних властивостей легеневої артерії у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень	109
Розділ 5 Варіабельність серцевого ритму та концентрація матриксної металопротеїнази-9, ендотеліну-1, високочутливого с-реактивного білка при коморбідному перебігу гіпертонічної хвороби та хронічного обструктивного захворювання легень	112
5.1 Варіабельність серцевого ритму у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень	112
5.2 Концентрація матриксної металопротеїнази-9, ендотеліну-1, високочутливого С-реактивного білка у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень	117
Розділ 6 Динаміка структурно-функціональних показників легеневої артерії та правого шлуночка, матриксної металопротеїнази-9, ендотеліну-1, високочутливого С-реактивного білка під впливом додатково проведеної терапії амлодипіном та розувастатином при поєднаному перебігу гіпертонічної хвороби і хронічного обструктивного захворювання легень	125



6.1 Динаміка показників жорсткості легеневої артерії, поздовжньої деформації міокарда лівого і правого шлуночків під впливом проведеної терапії при поєднаному перебігу гіпертонічної хвороби і хронічного обструктивного захворювання легень	125
6.2 Динаміка показників системної запальної відповіді, ендотеліальної дисфункції, внутрішньосерцевої гемодинаміки під впливом проведеної терапії при поєднаному перебігу гіпертонічної хвороби і хронічного обструктивного захворювання легень	130
Розділ 7 Аналіз та узагальнення результатів дослідження	134
Висновки	150
Практичні рекомендації	152
Список використаних джерел	153
Додаток А Список публікацій за темою дисертації	181
Додаток Б Апробація результатів дисертації	184
Додаток В Акти впровадження за результатами дисертації, копія патенту України на корисну модель в систему охорони здоров'я	185

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	– артеріальна гіпертензія
ГХ	– гіпертонічна хвороба
ВР	– відносний ризик
ВСР	– варіабельність серцевого ритму
ВНС	– вегетативна нервова система
ДАТЛА	– діастолічний артеріальний тиск легеневої артерії
ДДЛШ	– діастолічна дисфункція лівого шлуночка
ЕТ-1	– ендотелін-1
ЕхоКС	– ехокардіоскопія
ЗСЛШд	– товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу
ІММ ЛШ	– індекс маси міокарда лівого шлуночка
КДО	– кінцево-діастолічний об'єм
КДР	– кінцево-діастолічний розмір
КСО	– кінцево-сistolічний об'єм
КСР	– кінцево-сistolічний розмір
ЛА	– легенева артерія
ЛГ	– легенева гіпертензія
ЛШ	– лівий шлуночок
ММП-9	– матриксна металопротеїназа-9
ОФВ1	– об'єм форсованого видиху за 1 секунду
ПШ	– правий шлуночок
ПАТЛА	– пульсовий тиск легеневої артерії
САТЛА	– систолічний артеріальний тиск легеневої артерії
СерАТЛА	– середній артеріальний тиск легеневої артерії
СРБ	– С-реактивний білок
ТЗСЛШд	– товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу
ТМШПд	– товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу

ФВ	– фракція викиду
ФЖЄЛ	– функціональна життєва ємність легень
Cmpl ЛА	– піддатливість легеневої артерії
Dst ЛА	– розтяжність легеневої артерії
ЕМ	– еластичний модуль легеневої артерії
HF	– спектральна потужність в області високих частот
LF	– спектральна потужність в області низьких частот
LF/HF	– відношення симпатовагального балансу
LS ЛШ	– поздовжня деформація лівого шлуночка
LSR ЛШ	– швидкість поздовжньої деформації лівого шлуночка
LS ПШ	– поздовжня деформація правого шлуночка
LSR ПШ	– швидкість поздовжньої деформації правого шлуночка
Pls ЛА	– пульсативність легеневої артерії
RMSSD	– квадратний корінь із суми квадратів різниці величин послідовних пар кардіоінтервалів
SDNN	– стандартне відхилення нормальних кардіоінтервалів
SI-B	– індекс жорсткості В

## ВСТУП

### ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Гіпертонічна хвороба (ГХ) є головним фактором ризику розвитку хвороб системи кровообігу та заслуговує на першочергову увагу не тільки з медико-соціальної точки зору, а й через реальні можливості впливу на неї [1]. Як і в багатьох країнах світу, в Україні ГХ реєструється більш ніж у 30% дорослого населення, із стійкою тенденцією до зростання поширеності протягом останніх десятиліть, в більшій мірі – за рахунок осіб працездатного віку [2, 3]. Окрім цього, розповсюдженою патологією є хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), від якого страждає 7-18,2% дорослого населення [4, 5].

ХОЗЛ характеризується прогресуючим перебігом і відноситься до основних причин тимчасової або стійкої втрати працездатності у більшості розвинутих країнах світу [6, 7].

Через сучасну світову тенденцію до постаріння населення за рахунок зростання тривалості життя саме поєднання ГХ і ХОЗЛ стає одним із частих коморбідних станів в клініці внутрішніх хвороб і є предметом поглиблених наукових досліджень інтерністів, кардіологів, пульмонологів. Артеріальна гіпертензія виявляється у хворих на ХОЗЛ з різною частотою (від 6,8% до 76,3%), складаючи в середньому 34,3% [8, 9, 10]. З іншого боку наявні дані свідчать про наявність суттєвого впливу ХОЗЛ на розвиток серцево-судинної патології, рівень якої зростає при поєднаному перебігу з ГХ [11, 12, 13].

В той же час, на сьогодні залишається невирішеною низка питань стосовно коморбідного перебігу ГХ та ХОЗЛ, а саме: недостатньо вивчені особливості ремоделювання легеневої артерії (ЛА) та міокарда шлуночків

[14, 15, 16]. Існують протиріччя в поглядах на роль системного запалення у розвитку ендотеліальної дисфункції і деградації екстрацелюлярного матриксу стінки легеневої артерії [17, 18, 19].

Наукові дані доводять тісний зв'язок легеневої артеріальної гіпертензії (ЛГ) з вираженістю запального процесу в бронхіальному дереві [20]. При цьому відзначається, що показники жорсткості ЛА залежать не тільки від градієнта тиску ЛА [21]. Також в останні роки доведеним є факт патогенетичної ролі зростання жорсткості ЛА в прогресуванні легеневої артеріальної гіпертензії (ЛГ) і легеневого серця при ХОЗЛ [22].

Висувається припущення щодо цінності визначення показників, які характеризують жорсткість ЛА як одного з ранніх маркерів ремоделювання легених судин [23]. Нині при вивченні структурно-функціонального стану правого шлуночка у хворих на ХОЗЛ найбільше уваги приділяють його систолічній і діастолічній функції, ступінь порушення яких зростає при прогресуванні ХОЗЛ [24, 25, 26]. Однак даних щодо ремоделювання ПШ на початкових стадіях захворювання, в тому числі при поєднаному перебігу з ГХ, недостатньо. Патогенетичні механізми порушень функції ПШ при ХОЗЛ багатofакторні і складаються з негативного впливу гіпоксемії, зростання післянавантаження, гіпертрофії міокарда, дилатації правих відділів серця [27].

Водночас, нечисленними залишаються відомості стосовно деформаційних властивостей міокарда ПШ [28].

Таким чином, узагальнення наведених даних свідчить про актуальність вивчення жорсткості ЛА, ролі деформаційних властивостей міокарда ПШ, прозапальних і нейрогуморальних порушень з метою оптимізації медикаментозного лікування хворих на коморбідний перебіг ГХ і ХОЗЛ, що обґрунтовує доцільність проведення даного наукового дослідження.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**  
Дисертаційна робота виконана у межах науково-дослідної роботи кафедри внутрішніх хвороб З Запорізького державного медичного університету на тему: «Патогенетичні механізми розвитку, клініко-прогностичні аспекти та стратегія медикаментозної корекції ураження серцево-судинної системи при коморбідному перебігу деяких захворювань внутрішніх органів», № державної реєстрації 0115U003876. В рамках науково-дослідної роботи кафедри дисертантом було виконано загальноклінічний огляд, ультразвукове дослідження хворих.

**Мета дослідження:** підвищення ефективності лікування гіпертонічної хвороби, поєднаної з ХОЗЛ, на підставі вивчення структурно-функціональних характеристик легеневої артерії і правого шлуночка, патогенетичних механізмів їх порушень та ефективності фармакотерапії амлодипіном в поєднанні з розувастатином на тлі базисної терапії.

**Завдання дослідження:**

1. Дослідити стан пружно-еластичних властивостей легеневої артерії при коморбідному перебігу ГХ з ХОЗЛ.
2. Оцінити структурно-функціональні характеристики правого та лівого шлуночків у хворих на ГХ у поєднанні з ХОЗЛ.
3. Визначити роль вегетативних чинників у розвитку структурно-функціональних порушень легеневої артерії і правого шлуночка у хворих на ГХ у поєднанні з ХОЗЛ.
4. Вивчити патогенетичний зв'язок порушень пружно-еластичних властивостей легеневої артерії з чинниками запалення, деградації сполучної тканини та ендотеліальної дисфункції у хворих на ГХ у поєднанні з ХОЗЛ.
5. Оцінити ефективність впливу 24-тижневої терапії амлодипіном бесілату і розувастатином, доданими до базисної терапії, на динаміку показників пружно-еластичних властивостей легеневої артерії та структурно-функціональні показники правого шлуночка.

*Об'єкт дослідження:* гіпертонічна хвороба 2 стадії 2-3 ступеня у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень 2-3 стадії.

*Предмет дослідження:* пружно-еластичні властивості легеневої артерії, вегетативний статус, легеневий артеріальний тиск, ремоделювання правих і лівих відділів серця, маркери системного запалення, деградації сполучної тканини, ендотеліальної дисфункції, фармакотерапія антагоністом кальцію дигідроперидинового ряду – амлодипіну бесілатом і селективним конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази – розувастатином кальцію.

*Методи дослідження:* загальноклінічні – для клінічної характеристики хворих; інструментальні: ультразвукове дослідження легеневої артерії – для оцінки пружно-еластичних властивостей артерії; ехокардіографія – для оцінки деформаційних властивостей міокарда обох шлуночків; спірографія – для визначення ступеня порушень функції зовнішнього дихання; розрахунок варіабельності серцевого ритму – для визначення стану вегетативної нервової системи; імуноферментні – для визначення концентрації матриксної металопротеїнази-9, ендотеліну-1, високочутливого СРБ (Вч-СРБ); статистичні: непараметричні, параметричні, кореляційний аналіз, проведення ROC-аналізу – для визначення діагностичної значущості показників пружно-еластичних властивостей ЛА.

### **Наукова новизна одержаних результатів**

Вперше у хворих з ГХ і ХОЗЛ визначені особливості змін структурно-функціональних показників легеневої артерії і правих відділів серця, вплив на них ремоделювання лівого шлуночка, вегетативної дисфункції, системної запальної відповіді та ендотеліальної дисфункції. Уточнено, що у хворих на ХОЗЛ спостерігається підвищення жорсткості судинної стінки зі зниженням її пульсативності, піддатливості і розтяжності, ступінь яких вірогідно зростає при приєднанні гіпертонічної хвороби II стадії.

Доповнені наукові дані щодо асоціації порушень пружно-еластичних властивостей легеневої артерії у хворих з коморбідним перебігом ГХ і ХОЗЛ зі зниженням показників функції зовнішнього дихання за обструктивним

типом, розвитком гіпертрофії міокарда правого шлуночка, збільшенням його порожнини і порушенням поздовжньої деформації.

Уточнена клініко-патогенетична роль дисбалансу вегетативної системи, чинників системного запалення, деградації екстрацелюлярного матриксу, ендотеліальної дисфункції у структурно-функціональних змінах легеневої артерії і правого шлуночка, що підтверджується наявністю кореляційних зв'язків між LF/HF та LS ПШ, LF/HF та PIs ЛА, Вч-СРБ та розтяжністю ЛА, Вч-СРБ, ET-1, ММП-9 та індексом жорсткості ЛА, концентрації ET-1, ММП-9 та пульсативністю ЛА, LS ПШ та усіма показниками жорсткості ЛА.

Поглиблені наукові дані щодо діагностичної значущості маркерів пульсативності і піддатливості легеневої артерії та поздовжньої деформації правого шлуночка, вірогідні зміни яких спостерігались у хворих на ГХ з 2-3 стадією ХОЗЛ.

Вперше доведено ефективність включення до базисної терапії ГХ, коморбідної з ХОЗЛ, комбінації амлодипіну та розувастатину, що сприяло вірогідному зниженню рівнів Вч-СРБ, ET-1, ММП-9 та супроводжувалось більш суттєвою нормалізацією структурно-функціональних показників легеневої артерії і правого шлуночка порівняно зі стандартною терапією.

### **Практичне значення одержаних результатів**

Визначено необхідність у хворих з коморбідним перебігом ГХ та ХОЗЛ після проведення стандартного протоколу обстеження проводити оцінку пружно-еластичних властивостей ЛА, деформації міокарда ПШ як додаткових маркерів, які характеризують тяжкість перебігу захворювання. Запропоновано новий спосіб корекції порушень жорсткості легеневої артерії, деформаційних властивостей міокарда, зниження маркерів системної запальної відповіді, ендотеліальної дисфункції, деградації екстрацелюлярного матриксу у хворих на ГХ у поєднанні з ХОЗЛ, що полягає у тривалому застосуванні розувастатину у добовій дозі 10 мг та амлодипіну у дозі 5 мг на день протягом 24 тижнів. За результатами роботи отримано патент України на корисну модель № 111827 від 25.11.2016 року.



Результати дослідження впроваджено в практику роботи КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР, пульмонологічного, кардіологічного і терапевтичного відділень КУ «Запорізька міська багатoproфільна лікарня № 9» м. Запоріжжя, кардіологічного відділення Дніпропетровської міської клінічної лікарні №11, Горішньоплавнівської міської лікарні м. Горішні плавні, кардіологічного відділення Миколаївської обласної клінічної лікарні, МСЧ ПрАТ «Полтавський гірничо-збагачувальний комбінат», також у навчальний процес на кафедрі кардіології, кафедрі фтизіатрії та пульмонології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», кафедрі сімейної медицини з курсом дерматовенерології Медичного інституту Сумського державного університету МОН України.

#### **Особистий внесок здобувача**

Дисертація є самостійною науковою працею здобувача. Автором власноруч здійснено патентно-інформаційний пошук, аналіз літератури з даної наукової задачі. Самостійно проведено відбір, клініко-інструментальне обстеження всіх пацієнтів, а саме: ехокардіографія – для визначення пружно-еластичних властивостей легеневої артерії, деформації міокарда; спірографічні та імуноферментні дослідження проведені при особистій участі автора базі навчально медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету. Самостійно проаналізовано результати дослідження, здійснена їх статистична обробка, сформульовано висновки, практичні рекомендації, відібрані дані, які покладено в основу надрукованих статей, оформлено патент на корисну модель. Самостійно написано всі розділи дисертаційної роботи. Автор не використовував ідеї та/або розробки, які належать співавторам, разом з якими були опубліковані наукові роботи.

#### **Апробація результатів дисертації**

Основні положення дисертаційної роботи представлені та обговорені на Всеукраїнській науково-практичній конференції студентів і молодих вчених з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації» (м. Запоріжжя, 2015, 2017 рр.), науково-практичній конференції «Актуальні

питання внутрішньої медицини: від клінічних досліджень до клінічної практики» (м. Дніпро, 2017 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Профілактика неінфекційних захворювань: фокус на коморбідність» (м. Харків, 2017 р.), науково-практичній конференції «76-а підсумкова науково-практична конференція ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» (м. Запоріжжя, 2015 р.), науково-практичній конференції «78-а підсумкова науково-практична конференція ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» (м. Запоріжжя, 2017 р.).

Основні положення дисертаційної роботи доповідались на спільному засіданні кафедр внутрішніх хвороб №3, загальної практики-сімейної медицини, клінічної фармакології, фармації і фармакотерапії та косметології, пропедевтики внутрішніх хвороб з доглядом за хворими Запорізького державного медичного університету МОЗ України 16 листопада 2018 р.

### **Публікації**

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 13 наукових праць, 11 робіт без співавторів, із них 5 статей – у фахових наукових виданнях України та у виданнях України, які входять до міжнародних наукометричних баз, 1 стаття – у виданні іншої держави, 6 тез, отримано 1 патент України на корисну модель.

### **Структура та обсяг дисертації**

Дисертаційна робота викладена на 197 сторінках друкованого тексту, основний текст становить 158 сторінок, складається зі вступу, огляду літератури, п'яти розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, який містить 245 джерел (67 – кирилицею, 178 – латиною), що займає 27 сторінок. Дисертація ілюстрована 42 таблицями та 5 рисунками.

## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

#### 1.1 Сучасний погляд на коморбідний перебіг гіпертонічної хвороби з хронічним обструктивним захворюванням легень

Хронічне обструктивне захворювання легень - патологія з прогресуючим порушенням функції зовнішнього дихання, яка зв'язана із запальною реакцією легеневої тканини на подразнення різними патогенними агентами і газами [29, 30, 31]. Встановлено, що поширеність ХОЗЛ у світі в популяції людей старше 40 років становить від 7 до 18,2% [31, 32, 33]. Крім того, експерти Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) прогнозують, що до 2020 року дана патологія буде займати 5-е місце серед загальної захворюваності у світі і 3-є місце - серед всіх причин смерті [34]. У той час як за останнє десятиліття смертність від усіх захворювань знизилася на 22%, а від серцево-судинних захворювань на 23%, смертність від ХОЗЛ зросла на 28% [35, 36, 37]. Поряд зі стійкою легеневою дисфункцією ХОЗЛ має суттєві позалегенові прояви і часто поєднується із захворюваннями, які можуть додатково обтяжувати перебіг хвороби [38]. Показано, що розвиток позалегенових ефектів ХОЗЛ має важливе клінічне та прогностичне значення. В якості важливих потенційних системних проявів ХОЗЛ розглядаються кардіоваскулярні ефекти, серед яких пошкодження ендотелію з розвитком ЕД [38]. Дані літератури свідчать, що розвиток ЕД в даний час є одним з основних факторів патогенезу ЛГ при ХОЗЛ [31, 38]. Розвиток ЛГ зі зміною правих, а на певних етапах і лівих відділів серця, має суттєве значення у формуванні серцево-судинної дисфункції та погіршує прогноз і перебіг ХОЗЛ.

Особливо слід підкреслити, що тільки у 25% випадків ХОЗЛ виявляється на ранніх стадіях.

Продемонстровано існування взаємозв'язку не тільки з рівнем артеріального тиску, а й зі ступенем бронхообструкції, вираженістю хронічного запалення низької градації, оксидативного стресу та дисфункцією ендотелію у хворих з поєднанням АГ і ХОЗЛ [39, 40].

За даними ВООЗ, близько 40% дорослого населення планети мають підвищений артеріальний тиск (АТ). Згідно з даними дослідження глобальної тяжкості хвороби [41], неадекватний контроль артеріального тиску визнаний основною причиною смертності як у розвинених країнах, так і в країнах, що розвиваються. Встановлено, що 95% всіх випадків АГ в загальній популяції можна віднести до есенціальної гіпертонії [42]. У світі поширеність АГ зростає. Вважається, що поширеність АГ у 2025 р. досягне показника 1,5 млрд. осіб (у 2000 році цей показник оцінювався в 1 млрд.) [43, 44].

Гіпертонічна хвороба у хворих з ХОЗЛ – один з частих коморбідних станів у клініці внутрішніх хвороб і виявляється з різною частотою (від 6,8% до 76,3%), складаючи в середньому 34,3% [45, 46]. Практична значущість даної коморбідності має неоднозначне трактування щодо патогенетичного зв'язку між АГ і ХОЗЛ [47, 48, 49]. Великі епідеміологічні дослідження показали, що ХОЗЛ характеризується системними проявами і підвищує ризик розвитку серцево-судинних захворювань у 2-3 рази [48]. Припускається, що така часта асоціація ХОЗЛ і серцево-судинних захворювань може бути обумовлена спільним фактором ризику - курінням [49], персистуючим системним запаленням, прийомом деяких лікарських засобів, що підвищують симпатичну активність нервової системи [50, 51].

В основі розвитку АГ при ХОЗЛ лежить раннє формування ендотеліальної дисфункції, підвищення симпатичної активності з дисбалансом синтезу катехоламінів, порушення ролі легень у метаболізмі вазоактивних речовин, оксидативний стрес, хронічне системне запалення, дисбаланс в ренін-ангіотензин-альдостероновій системі (РААС) [52].

Раніше вважалось, що ці захворювання є окремими незалежними нозологічними формами, не пов'язані між собою, і кожна патологія, що

розвивається під дією різних факторів ризику, є прерогативою різних галузей медичної практики. Однак дані, отримані в ході нещодавно проведених великомасштабних досліджень, свідчать про наявність високозначущого патогенетичного зв'язку розвитку серцево-судинної патології при ХОЗЛ [53, 54]. У хворих на ХОЗЛ при наявності АГ в період загострення є більш виражені порушення вазорегулюючої функції ендотелію, тенденція до зниження ендотелійзалежної дилатації, ніж у хворих на ХОЗЛ без АГ та здорових осіб [55, 56, 57].

Одне з провідних місць в патогенезі ХОЗЛ належить хронічному запаленню, ініціація і підтримка якого опосередковано посилює утворення вільних радикалів зі збільшенням ендотелій-пошкоджуючих стимулів [58], запускається патологічне коло, основними ланками якого є системна гіпоксія, хронічне системне запалення, пошкодження ендотелію судин, формування оксидативного стресу [59].

Системні зміни при ХОЗЛ підвищують кардіальний ризик, прискорюють прогресування атерогенезу, що сприяє підвищенню артеріального тиску [60]. З іншого боку, наявність ХОЗЛ, у свою чергу, також негативно впливає на перебіг серцево-судинних захворювань [61,62,63]. Так, в дослідженні The Lung Health Study [64] відзначено, що 10% зменшення об'єму форсованого видиху за 1–у секунду (ОФВ1) збільшує загальну смертність на 14%, серцево-судинну – на 28%, ризик розвитку ІХС – на 20% [65, 66]. Ряд дослідників вказує на домінуючу при ХОЗЛ тенденцію до системної АГ. Частота її виникнення у хворих на ХОЗЛ, за різними даними, варіює від 0,4 до 76,3%, що в середньому становить 34,3% [67]. При використанні індексу Charlson відзначено, що у 65,7% пацієнтів спостерігалися коморбідні стани, з яких 57,7% склала АГ. ХОЗЛ частіше зустрічається у курців і колишніх курців, ніж у тих, хто не курить. У курців більше респіраторних симптомів, порушень функції легень, зниження ОФВ1 і вища смертність від ХОЗЛ [68, 69, 70].

Існують дві точки зору на поєднання АГ і ХОЗЛ: перша – співіснування двох захворювань, що розвиваються під впливом різних факторів ризику і патогенетично не пов'язані між собою, тобто, мова йде про поєднання двох незалежних захворювань; друга – існує патогенетичний зв'язок між АГ і ХОЗЛ, який є причиною розвитку АГ [71], і навіть позначають її пульмогенною АГ (за аналогією з нефрогенною, ендокринною та ін.). На користь «пульмогенних» механізмів АГ у хворих на ХОЗЛ може свідчити розвиток АГ через кілька років після маніфестації ХОЗЛ, а також зв'язок між підйомами АТ і загостренням легеневого захворювання з посиленням бронхіальної обструкції, збільшенням гіпоксемії.

Особливості так званої пульмогенної АГ: менші середньодобові значення систолічного артеріального тиску; підвищена варіабельність АТ; більш значне підвищення середнього діастолічного АТ; превалювання типів non-dipper і night ricker; зміни показників ФЗД і газового складу крові; погіршення реологічних властивостей крові (підвищення агрегації тромбоцитів і еритроцитів).

ГХ і ХОЗЛ мають різні асоційовані чинники (куріння, зайва вага, низька фізична активність, вторинний еритроцитоз, вторинний гіперальдостеронізм, обструктивне апное у сні; легенева гіпертонія, гіпертензивний ефект деяких медикаментів при лікуванні ХОЗЛ (глюкокортикоїди,  $\beta$ 2-агоністи)), які відіграють важливу роль в перебігу і прогресуванні кожного з цих двох захворювань [72].

На сьогодні відсутня узгодженість з питань причинно-наслідкових взаємовідносин між АГ і ХОЗЛ. Протягом більше 40 останніх років обговорюються питання про виділення окремої пульмогенної АГ, вторинної відносно ХОЗЛ. Вперше зв'язок АГ з бронхообструктивним синдромом був відзначений Н.М. Мухарлямовим [71], який описав підйоми АТ після наростання явищ бронхообструкції і зниження цифр АТ без застосування гіпотензивних препаратів на тлі лікування бронхоспазму і зменшення явищ гіпоксемії. Зниження напруження кисню в крові і тканинах стимулює

хеморецептори артеріальних і венозних судин, викликаючи посилення аферентних збуджуючих впливів на центральні вегетативні нейрони, і далі підвищує еферентну симпатичну вазоконстрикторну дію на периферії. У міру посилення бронхіальної обструкції та прогресування АГ підвищується центральна  $\alpha$ -адренергічна і дофамінергічна активність, яку підвищують навіть відносно короткі періоди гіпоксії. Підвищення активності САС за допомогою збільшення вироблення катехоламінів сприяє порушенню функціонального стану центрального адренергічного апарату гіпоталамо-гіпофізарної системи і посилення модулюючого впливу адренкортикотропного гормону на мінералокортикоїдні функції надниркових залоз, що призводить до збільшення секреції альдостерону [56].

Таким чином, до патогенезу АГ при ХОЗЛ підключається ниркова ланка, дія якої полягає в гіперреактивності ангіотензин-альдостеронової системи, підвищенні активності юстагломерулярного апарату, гіперпродукції реніну й ангіотензину II; при цьому нирковий механізм формування АГ при ХОЗЛ швидко стає домінуючим. При бронхіальній обструкції в поєднанні з АГ спостерігається висока активність РААС вже в початковій стадії ХОЗЛ, в тому числі відзначається гіперактивність її тканинних компонентів. [49]. Крім гіпоксії причиною підвищення артеріального тиску у хворих на ХОЗЛ можуть служити різкі коливання інтраторакального тиску, що виникають під час епізодів задухи, які також призводять до значної активації САС і розвитку системної вазоконстрикції. Коливання інтраторакального тиску впливають не тільки на симпатичну нервову систему, а й на синтез гормонів, відповідальних за регуляцію об'єму циркулюючої крові (простагландини, передсердний NTproBNP) [55].

Пригнічення механізмів активної модуляції тканинного кровотоку супроводжується компенсаторним зростанням ролі пасивної модуляції, яка спрямована, перш за все, на розвантаження веноулярної ланки мікроциркуляторної системи [73]. Безумовно, що при висвітлених вище механізмах патогенезу АГ і ХОЗЛ взаємному обтяженню двох цих патологій

сприяють неспецифічне персистуюче запалення низької градації й оксидативний стрес, які призводять до розвитку ендотеліальної дисфункції, підвищення вироблення ендотеліну і тромбоксану [72]. Вивчення цитокінового статусу і СРБ у пацієнтів з АГ показало, що збільшується рівень прозапальних маркерів при підвищенні артеріального тиску [72]. Таким чином, наявність латентного запального процесу (наприклад, при ХОЗЛ) в осіб з підвищеним артеріальним тиском може викликати порушення регуляції судинного тону, формувати дисфункцію ендотелію і бути патогенетичним механізмом АГ. Гіперкатехоламіємія, що розвивається, підвищення симпатичної стимуляції нирок сприяють активації РААС з прогресуванням патологічної вазоконстрикторної реакції, що призводить до підйому артеріального тиску [55].

Протилежною точкою зору є твердження про автономний, незалежний характер АГ і ХОЗЛ [71]. Відповідно до цього висувається концепція коморбідності, що припускає формування взаємозв'язків і взаємовпливу між супутніми захворюваннями, наявність оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції [71]. Ці патологічні процеси більш виражені у хворих з поєднанням АГ і ХОЗЛ, ніж у пацієнтів з ізольованою АГ, а рівень їх активності корелює з вираженістю бронхообструкції [74].

Встановлені відмінні риси АГ, існуючої на тлі ХОЗЛ, є підставою для виділення даної патології в окремий клінічний варіант. Крім того, високий ступінь судинного та органного пошкодження при коморбідності АГ і ХОЗЛ збільшує серцево-судинний ризик, що переконує в необхідності розгляду питання про включення ХОЗЛ у шкали стратифікації серцево-судинного ризику, а також індивідуалізації схем терапії з вибором антигіпертензивних препаратів з вираженими органопротективними, антиоксидантними та ендотелій-регулюючими ефектами [59].

Отже, легенева гіпертензія збільшується у міру прогресування ХОЗЛ, має загальні механізми розвитку з кардіоваскулярними хворобами, що пояснює її стійку асоціацію зі збільшенням кардіоваскулярного ризику.



Однак взаємозв'язки параметрів функції зовнішнього дихання з показниками структурно-функціонального стану серця і судин у хворих з коморбідними ГХ та ХОЗЛ залишаються маловивченими.

1.2 Клініко-патогенетичне значення структурно-функціональних порушень легеневої артерії і міокарда правого шлуночка у хворих на поєднаний перебіг гіпертонічної хвороби та хронічного обструктивного захворювання легень

ХОЗЛ характеризується руйнуванням альвеолярних стінок і легневих капілярів, гіперінфляцією з результируючим позитивним альвеолярним тиском під час вдиху, гіпоксичною вазоконстрикцією і легеневою судинною ендотеліальною дисфункцією з подальшою легеневою гіпертензією. За даними різних авторів, від 25 до 70% пацієнтів з ХОЗЛ мають легеневу гіпертензію. Патологічні зміни легеневої артерії присутні в зразках тканин у пацієнтів з ХОЗЛ, у яких немає діагнозу легеневої гіпертензії. За іншими оцінками, у 25% пацієнтів з ХОЗЛ з помірною і важкою формою захворювання буде розвиватися легенева гіпертензія впродовж 6 років, якщо у них немає захворювання на початковому рівні [76].

Важка легенева гіпертензія, обумовлена середнім тиском в легеневій артерії більше 40 мм рт. ст., складає <5% діагнозів і зазвичай непропорційна ступеню обструкції повітряного потоку. У більшості цих пацієнтів буде наявне супутнє захворювання, яке сприяє підвищенню ступеня легеневої гіпертензії [77].

Легенева гіпертензія є патофізіологічним розладом, який може включати в себе кілька клінічних умов і може ускладнити більшість серцево-судинних і респіраторних захворювань [78, 79, 80]. Слід зазначити, що зміни легневих судин відбуваються при легкому ХОЗЛ до виникнення легеневої гіпертензії [81, 82, 83]. Усі захворювання, які викликають перевантаження правого шлуночка тиском, об'ємом або порушують систолічну і/або

діастолічну його функцію, рано чи пізно спричинюють порушення гемодинаміки з розвитком легеневої гіпертензії [84 - 87].

У дослідженні В. Виттовс і співавт. [87] в ході 7-річного спостереження за 50 хворими на ХОЗЛ було показано, що легеневий судинний опір був одним з найбільш вагомих предикторів виживання хворих. За спільними даними, отриманими в декількох довгострокових дослідженнях, летальність хворих на ХОЗЛ тісно пов'язана з вираженістю легеневої гіпертензії: при рівні СерАТ ЛА 20-30 мм рт. ст. 5-річна виживаність пацієнтів становить 70–90%, при значеннях СерАТ ЛА 30-50 мм рт.ст. – 30%, при СерАТ ЛА > 50 мм рт.ст. 5-річна виживаність пацієнтів практично дорівнює нулю [88]. Важка легенева гіпертензія у пацієнтів з ХОЗЛ знижує середню виживаність приблизно на 40 місяців [89]. Зв'язок між смертністю та ЛГ може бути частково пов'язаний з тим фактом, що легеневий тиск має тенденцію значно погіршувати перебіг загострень ХОЗЛ. Зв'язок між легеневою гіпертензією та іншими серцево-судинними захворюваннями, пов'язаними з ХОЗЛ, залишається маловивченим [89]. За даними С.Н. Авдєєва, рівень тиску в легеневій артерії є не тільки фактором прогнозу захворювання, а й фактором ризику повторних госпіталізацій хворих на ХОЗЛ [90]. У дослідженні R. Kessler та співавт. [91], за участю 64 хворих на ХОЗЛ, підвищення тиску легеневої артерії у спокої > 18 мм рт. ст. виявилось найбільш сильним незалежним чинником ризику госпіталізації.

Патофізіологічні механізми легеневої гіпертензії повністю не вивчені. У розвитку ЛГ при ХОЗЛ можуть брати участь ряд чинників: зміна тиску наповнення лівого серця, серцевий викид, частота серцевих скорочень, гематокрит, об'єм крові в легенях [92-94]. Однак найбільш важливим патофізіологічним фактором є підвищення легеневого судинного опору, головним чином на рівні прекапілярних артерій та артеріол. Гіпертензія може бути викликана як звуженням або оклюзією мікроциркулярного ложа (анатомічна основа), так і вазоспазмом, але частіше діють обидва механізми. Коли, незалежно від етіології, резерви судинного русла скорочуються в

результаті зниження його протяжності або розтяжності, збільшення серцевого викиду призводить до легеневої гіпертензії [95, 96, 97]. З плином часу все менший показник серцевого викиду супроводжується підвищенням легеневого артеріального тиску. Найбільш вираженим стимулом легеневої вазоконстрикції є альвеолярна гіпоксія, яка діє на прилеглі до альвеол дрібні легеневі артерії та артеріоли [98, 99, 100]. Медіатори, залучені в гіпоксичну легеневу вазоконстрикцію, на сьогодні повністю не ідентифіковані.

Слід пам'ятати, що нормальний стан легеневої артерії є ключовою ланкою роботи правого шлуночка, котра дозволяє правому шлуночку працювати з максимальною ефективністю і захищати мікроциркуляцію від великих градієнтів тиску. Жорсткість ЛА збільшується зі зростанням тяжкості ХОЗЛ і корелює з наявністю індукованої легеневої гіпертензії [101, 102, 103]. Криволінійна залежність існує між середнім тиском ЛА і ЛСО з вираженою втратою розтяжності ЛА, швидкістю підйому середнього артеріального тиску ЛА і ЛСО з результируючою недостатністю правого шлуночка [104-107].

Аналогічний зв'язок також спостерігається при ХОЗЛ між жорсткістю легеневої артерії і периферичним судинним опором, причому швидке підвищення ЛСО відбувається тільки після значного збільшення жорсткості легених артерій [108]. Легенева жорсткість збільшується на ранніх стадіях розвитку легеневої гіпертензії і підвищується навіть у пацієнтів з легеневою гіпертензією, викликаною тренуванням, при дослідженнях як змішаної легеневої артеріальної гіпертензії, так і при ХОЗЛ [109-112].

Численні дослідження виявили зниження пульсативності при легеневій гіпертензії [113, 114, 115]. Ехокардіографічне дослідження показало зниження пульсації легеневої артерії при ХОЗЛ, що мало кореляцію з функціональними параметрами правого шлуночка [116, 117]. Однак жорсткість ЛА залежить не тільки від градієнта тиску, але й від внутрішньої еластичності стінки легеневої судини [118, 119].

Швидкість пульсової хвилі є загальноприйнятим маркером артеріальної жорсткості в системному кровообігу, котрий пов'язаний з майбутніми серцево-судинними подіями [120-124]. Методи аналізу неінвазійних сигналів є золотим стандартом для вимірювання швидкості пульсової хвилі аорти, що включає тиск, розтяжність і форму хвилі потоку [125, 126]. Хоча даний параметр можна виміряти інвазивно при катетеризації правого відділу серця, вважається, що магнітно-резонансна томографія є можливою альтернативою неінвазійної оцінки легеневих артерій [127, 128, 129]. Дотепер не проводилося досліджень, які оцінюють легеневу швидкість розповсюдження пульсової хвилі при ХОЗЛ методом ехокардіографії [130, 131]. Комбінація ознак (легеневого судинного опору та швидкість пульсової хвилі) визначає жорсткість ЛА як перспективний біомаркер для раннього виявлення захворювань ЛА і має значну роль у виявленні порушень правого шлуночка при ХОЗЛ [132, 133].

У пацієнтів з ХОЗЛ ремоделювання ПШ проявляється навіть на ранній стадії захворювання гіпертрофією правого шлуночка і діастолічною дисфункцією, яка присутня при легкій та помірній стадії ХОЗЛ із систолічним розладом, що виникає при важкому перебігу ХОЗЛ [134, 135, 136].

У хворих на ХОЗЛ відбуваються структурно-функціональні зміни правих відділів серця, а саме: збільшення поздовжнього і поперечного розмірів правого передсердя, товщини стінки і поздовжнього розміру ПШ [137, 138]. Припускається, що поширення товщини стінки правого шлуночка призводить до зміни геометрії ПШ – зростання його поздовжнього розміру, а також до появи функціональних змін – зменшення часу прискорення раннього діастолічного наповнення ПШ. Порушення діастолічного наповнення ПШ викликає надмірне навантаження на праве передсердя, що може бути причиною його розширення. Певний внесок у розвиток даних змін робить збільшення у хворих тиску в легеневій артерії, що проте не досягає високих цифр, тому

механізми подібних структурно-функціональних змін ПШ вимагають подальшого вивчення [139].

Основними чинниками ураження міокарда при ХОЗЛ є хронічна гіпоксія і легенева гіпертензія, яка повільно розвивається при обструктивному захворюванні легень [140].

Гіпоксія викликає порушення енергетичного забезпечення міокарда, зміни гомеостазу у вигляді метаболічного ацидозу, гіпокаліємії, активації еритропоезу зі вторинним еритроцитозом, які у свою чергу посилюють енергетичний дефіцит у міокарді. Зміни гемодинаміки, систолічної і діастолічної функцій міокарда у хворих на хронічні захворювання органів дихання з'являються рано, залежать від вираженості дихальної недостатності, швидко прогресують. Прогноз працездатності у таких хворих пов'язаний не тільки з темпами наростання вираженості ЛГ, а й з функціональним станом міокарда.

Встановлено, що ЛГ призводить до дисфункції і ремоделювання правого шлуночка і правого передсердя, тобто розглядається як провідна причина формування легеневого серця і серцевої недостатності. У правих відділах серця у пацієнтів з ХОЗЛ доведено наявність гіпертрофії правого шлуночка і підвищений кінцевий діастолічний тиск ПШ – як один з перших проявів адаптації до підвищених тисків легеневої артерії з подальшим порушенням релаксації і систолічною дисфункцією. Як серцева недостатність, так і легенева гіпертензія пов'язані зі збільшенням смертності у пацієнтів з ХОЗЛ.

Оцінка функції ПШ за допомогою традиційної ехокардіографії обмежена внаслідок його неправильної геометричної форми. Порушення функції ПШ у пацієнтів з ХОЗЛ широко розповсюджені, але часто не діагностуються стандартним методом ехокардіографії [141]. Впровадження в практику спекл-трекінг-ехокардіографії (СТЕ) дозволяє більш точно оцінити роботу міокарда ПШ, яка до впровадження цієї методики аналізувалася виключно за допомогою МРТ.

Нова ультразвукова технологія – STE, розроблена для вивчення біомеханіки серця. Метод "відстеження плями", який ґрунтується на векторному аналізі деформації міокарда (стрейн), дозволяє оцінити її в трьох напрямках: поздовжньому, радіальному і циркулярному [141]. Значення деформації і швидкості деформації, отримані методом STE, були підтверджені МРТ [135]. До впровадження STE тільки магнітно-резонансна томографія з міченими молекулами дозволяла виконати точний аналіз декількох компонентів деформації, які характеризують динаміку змін міокарда. Форма правого шлуночка не має істотного впливу на точність аналізу деформації за допомогою STE, що дає додаткові діагностичні можливості в осіб з патологією ПШ [132].

Перевагою STE є можливість кількісної оцінки систолічної і діастолічної функції у напівавтоматичному режимі, знижуючи суб'єктивність й операторо- залежність, характерну для стандартної ехокардіографії [132, 134].

У літературі, присвяченій оцінці деформації міокарда, підкреслюється, що визначення міокардіальної швидкості, деформації і її швидкості дає можливість кардіологам на ранній стадії виявити погіршення скоротливої функції міокарда. Визначення рівня міокардіальної деформації можна використовувати для диференціювання фізіологічної кардіальної гіпертрофії і гіпертрофії при гіпертонічній хворобі. У ряді робіт автори пропонують застосовувати визначення деформаційних характеристик міокарда для оцінки функції правого шлуночка при легеневій гіпертензії, а також при захворюваннях ПШ різної етіології: інфаркт міокарда, аритмогенна дисплазія, кардіоміопатія [128-132]. Двовірний стрейн позбавлений обмежень, характерних для методу тканинного доплера (ТД), і дозволяє оцінювати міокардіальну деформацію і швидкість деформації [133, 134, 135].

Існують дані про зниження деформації ПШ у хворих з легеневою гіпертензією, тромбоемболією легеневої артерії [136]. Останнім часом цей новий метод продемонстрував свою цінність для визначення змін систолічної

функції правого шлуночка за оцінкою деформації і швидкості деформації в залежності від ступеня підвищення тиску в легенях у пацієнтів з легеневою гіпертензією [137]. Крім того, він досить чутливий, щоб виявити ранні зміни функції ПШ у пацієнтів [135, 137]. До переваг СТЕ слід віднести те, що наявність акустичних маркерів дозволяє більш точно, в порівнянні з тканинною доплерографією, оцінювати механіку окремих ділянок міокарда [1132].

Метод СТЕ має великі перспективи в оцінці регіональної і глобальної деформації правого шлуночка в різних напрямках [142, 143].

Отже, представляє інтерес подальше вивчення особливостей змін легеневої артерії і додаткових параметрів скоротливості правого шлуночка, що дозволить більш адекватно оцінити їх вплив на клінічний перебіг ГХ у поєднанні з ХОЗЛ.

### 1.3 Роль вегетативно-нервової системи при коморбідному перебігу гіпертонічної хвороби і хронічного обструктивного захворювання легень

ХОЗЛ супроводжується вираженими функціональними змінами із залученням до патологічного процесу багатьох фізіологічних систем, які визначають гомеостаз організму. Дисбаланс в системах протеоліз-антипротеоліз та оксиданти-антиоксиданти, порушення ліпідного метаболізму в бронхах, пошкодження сурфактанту або порушення його синтезу, зміна реактивності організму – це прояви дезадаптації при ХОЗЛ. Вегетативна нервова система (ВНС) контролює м'язовий тонус і секреторну активність бронхіального дерева [144]. Порушення вегетативної регуляції кардіореспіраторної системи у хворих на ХОЗЛ формують типові патогенетичні синдроми – дискінетичний і дисекреторний, які лежать в основі бронхообструкції. Метод визначення варіабельності серцевого ритму (ВСР), випробуваний при хронічному обструктивному бронхіті, показав свою діагностичну значущість на фоні особливості хронічного легеневого серця

[145]. Це найбільш інформативний неінвазійний метод дослідження вегетативного тону [146, 147], який дозволяє визначити стан симпатовагального балансу в організмі при поєднанні ГХ та ХОЗЛ. Частина авторів вказує на початкове переважання парасимпатичної ланки ВНС у хворих на ХОЗЛ, але окремі роботи показують більш високу активність симпатичної нервової системи при даній патології.

ВСР вважається, перш за все, віддзеркаленням тону ВНС, балансу двох її основних ланок – симпатичної і парасимпатичної.

Загальноприйнято вважати, що збільшення параметрів часового аналізу ВРС відображає переважання парасимпатичних впливів, а зниження цих же показників – активацію симпатичної частини ВНС. На думку більшості дослідників, HF характеризує тонус парасимпатичної, а LF і VLF – симпатичної частини ВНС; загальний тонус ВНС відображає індекс LF/HF, показник часової області – SDNN, тонус парасимпатичної частини – pNN50 і r-MSSD, симпатичної частини – SDANN. У хворих на ХОЗЛ відзначається зниження як часових, так і частотних показників ВСР, що свідчить про переважання симпатичних впливів [146,147].

Проте докази порушення балансу між активністю симпатичної і парасимпатичної частин ВНС у хворих на ХОЗЛ отримували і в інших, раніше проведених дослідженнях. M.S. Reis при обстеженні хворих на ХОЗЛ виявив зниження RMSSD і SDNN у порівнянні зі здоровими волонтерами. Також у даній роботі відмічено зниження високочастотних та низькочастотних спектрів ВНС [148]. M.E. Bédard та співавт. отримали дані, котрі свідчать про вплив ВНС на бронхообструкцію в залежності від стадії ХОЗЛ. Вони виявили взаємозв'язок між погіршенням показників ВСР та тяжкістю перебігу захворювання [149]. A.J. Van Gestel та співавт. виявили у 60 пацієнтів зв'язок між погіршенням функції ВСР та якістю життя [150]. У дослідженні T. Tukek і співавт. у хворих на ХОЗЛ з порушеннями ритму виявлено відхилення показників ВРС, що характеризують відсутність зміни парасимпатичного тону в нічний час, порушення симпатовагального



балансу з переважанням впливів симпатичної частини ВНС протягом всього дня, що, на думку авторів, може пояснити високу частоту розвитку аритмій у хворих на ХОЗЛ [151, 152]. С. Zamarron та співавт. зробили аналіз частотних показників у хворих із стабільним перебігом ХОЗЛ та нестабільним і виявили зв'язок із нестабільністю захворювання [153].

Коливання інтервалів між синусовими комплексами після шлуночкової екстрасистоли позначаються поняттям ТСР (турбулентність серцевого ритму). У нормі відразу після екстрасистоли спостерігається прискорення ритму серця, що позначається параметром ТО (turbulence onset), потім відбувається уповільнення синусового ритму, що виражається показником TS (turbulence slope). При патологічних станах реакція синусового вузла на шлуночкові екстрасистоли знижується або повністю відсутня. На підставі великої кількості спостережень автори методу запропонували використовувати як патологічні такі значення:  $TO \geq 0$ ,  $TS \leq 2,5$  мс. RR. Вважається, що у формуванні ТСР основне місце займають барорефлекси, стимульовані змінами артеріального тиску при передчасному скороченні шлуночків. Однак існують і досить переконливі докази впливу парасимпатичної частини ВНС на параметри ТСР, особливо другого її етапу. Саме зі зниженням парасимпатичної активності пов'язують зменшення TS при багатьох захворюваннях серцево-судинної системи. Вплив симпатичної частини ВНС на ТСР поки не знайшов підтвердження. Описано кореляції параметрів ТСР з віком, фракцією викиду лівого шлуночка, наявністю СД, більшістю параметрів ВСР [154, 155].

Слід зауважити, що ТСР є одним із найпростіших методів оцінки автономної функції серця, насамперед у разі серцево-судинних захворювань [156, 157].

Порушення симпатовагального балансу, ремоделювання правих відділів серця привертають увагу до розвитку аритмій у хворих на ХОЗЛ. У зв'язку з цим дослідження параметрів ТСР може відкрити додаткові можливості у вивченні механізмів захворювання і стратифікації ризику. У

дослідженні Н. Gunduz і співавт. [158] поряд з достовірним зниженням параметрів ВСР виявлено достовірно нижчий ТО у хворих на ХОЗЛ в порівнянні з контрольною групою. Слід зазначити, що, як і в нашому дослідженні, не виявлено достовірних кореляцій параметрів ВСР і ТСР з основним показником ФВД–ОФВ1, ехокардіографічними даними, показниками газів крові.

Необхідно врахувати, що наростання ступеня бронхообструкції пов'язане з посиленням тяжкості перебігу ХСН. В іншій роботі при обстеженні 18 хворих на ХОЗЛ виявлено достовірні кореляції параметрів ВСР з ОФВ1. При цьому більш виражене зниження параметрів ВСР спостерігалось в групі хворих, у яких захворювання в подальшому перебігало важче. Асоціація параметрів ВСР з тяжкістю перебігу ХОЗЛ виявлена також у дослідженні М. Bedard і співавт. [150]. Незважаючи на те, що достовірних відмінностей всередині групи ХОЗЛ в залежності від ступеня тяжкості не було отримано, при порівнянні груп контролю, ХОЗЛ з ОФВ1 > 50% і ОФВ1 < 50%, відзначалася тенденція до найбільшого зниження параметрів ВСР саме в групі з ОФВ1 < 50%. Це може додатково відображати більш виражену активацію симпатичної частини ВНС при більш тяжкому перебігу захворювання [150].

С.А. Camillo і співавт. [159] не визначили взаємозв'язку між змінами показників ВСР і ступенем тяжкості перебігу ХОЗЛ. Існують роботи, в яких зміни показників ВСР виявилися асоційовані не зі ступенем бронхіальної обструкції, а з іншими ознаками тяжкості захворювання (толерантність до фізичного навантаження, ступінь гіпоксемії). Так, у дослідженні W.–L. Chen і співавт. [160], в якому параметри частотного спектру ВСР порівнювали у 30 хворих на ХОЗЛ у стабільному стані та у 18 здорових добровольців, дослідники не виявили зв'язку параметрів ВРС зі ступенем бронхіальної обструкції, проте відзначили кореляцію параметрів частотного спектру ВРС зі ступенем гіпоксемії та зробили висновок про асоціацію гіпоксемії з підвищенням парасимпатичної і зниженням симпатичної активності у хворих

на ХОЗЛ. Доведено зв'язок гіпоксемії з розвитком ЛГ у хворих на ХОЗЛ. Незважаючи на відносно невисоку частоту розвитку ЛГ у хворих на ХОЗЛ, це ускладнення істотно знижує якість і тривалість життя таких хворих. Можливо, рання діагностика цього ускладнення могла б допомогти в запобіганні його прогресуванню. У той же час виявлення ЛГ у хворих на ХОЗЛ із супутньою ГХ утруднено в силу об'єктивних причин, що робить актуальним пошук простих неінвазійних маркерів гіпоксичної ЛГ. Наявні в літературі клінічні та експериментальні дані вказують на порушення ВСР при ЛГ різного походження та ізольованій правошлуночкової серцевій недостатності.

Зміни активності симпатичного і парасимпатичного відділів ВНС і ступінь їх впливу на функцію синусового вузла при поєднанні АГ і ХОЗЛ залишаються недостатньо вивченими.

1.4 Значення системного запалення, порушень обміну сполучної тканини та ендотеліальної дисфункції при гіпертонічній хворобі та хронічному обструктивному захворюванні легень

Загальновідомо, що у хворих на ХОЗЛ відзначається підвищення рівня маркерів системної запальної відповіді у периферичній крові [161, 162]. Системна запальна реакція, або системне запалення, розвивається з ранніх стадій захворювання, коли клінічні прояви мінімальні або відсутні взагалі [163].

Це підтверджує підвищений рівень маркерів запалення у периферичній крові, а саме: С-реактивного білка (СРБ), фібриногену, нейтрофільної еластази, прозапальних цитокінів ІЛ-1 $\alpha$ , ІЛ-6, TNF- $\alpha$ , хемокінів ІЛ-8, IFN- $\alpha$ , ТФРф, фактора росту фібробластів, епітеліальних та ендотеліальних факторів росту [164]. Порушення функції ендотелію лежить в основі порушення механічних властивостей артерій, що, у свою чергу, викликає порушення гемодинаміки і може стати причиною серйозних кардіоваскулярних

патологій. Ендотеліальна дисфункція виступає в якості перших проявів судинних ускладнень ХОЗЛ, виявляючись уже на ранніх стадіях захворювання, посилює дихальну недостатність, гіпоксемію і гіпоксію тканин [165, 166, 167]. При бронхіальній обструкції розвивається гіпоксія з прогресуючою нерівномірністю альвеолярної вентиляції, що сприяє зміні легеневої гемодинаміки. В огляді Kelly E. приводить результати своїх досліджень стосовно того, що гіпоксія у хворих на ХОЗЛ викликає активацію нейтрофілів, макрофагів і посилює збільшення цитокінів [168]. На тлі хронічної гіпоксемії відзначається потовщення м'язового шару легеневих артерій, мускуляризація прекапілярних легеневих судин, проліферація гладком'язових клітин і фібробластів, адвенція, підвищення вмісту колагену й еластину у стінці легеневих судин [169]. Дані літератури вказують на провідну роль ендотеліальної дисфункції в патогенезі легеневої гіпертензії при ХОЗЛ [170-173].

На сьогодні при ХОЗЛ найбільш детально вивчений такий маркер запалення, як СРБ, що поряд з фібриногеном і лейкоцитами відноситься до біомаркерів запалення, які зазвичай використовуються для моніторингу захворювання у пацієнтів з ХОЗЛ. Збільшення рівня будь-якого з цих трьох або всіх біомаркерів може бути пов'язане з підвищеним ризиком розвитку супутніх захворювань у пацієнтів з ХОЗЛ [174, 175, 176].

Kolsum U. і співавт. (2009) у своєму дослідженні виявили зв'язок підвищення концентрації СРБ, ІЛ-6, ІЛ-8, фібриногену й альбуміну у хворих на ХОЗЛ з тяжкістю захворювання та наявністю депресивного стану [177]. Збільшення концентрацій циркулюючого СРБ у хворих з важкою ХОЗЛ встановлені F. Rasmussen і співавт. [178, 179, 180].

Згідно з результатами дослідження NHANES III (n = 6629), в групі пацієнтів з ХОЗЛ 4 стадії відзначалися значно вищі рівні циркулюючих лейкоцитів, тромбоцитів, фібриногену і в 2,2 раза більша ймовірність мати підвищений рівень СРБ у порівнянні з особами без обструкції дихальних шляхів [181]. Збільшення запальних маркерів при середньоважкому ХОЗЛ,

хоча і в меншій мірі, вказувало на те, що системне запалення пов'язане не тільки з тяжкістю ХОЗЛ. Підвищення рівня СРБ у хворих на ХОЗЛ пов'язують з ризиком госпіталізації і смертності [182].

Встановлено, що високочутливий СРБ є предиктором летальності у пацієнтів з легким і середньоважким ХОЗЛ [183, 185]. Схожі результати представлені і в інших роботах, де автори звернули увагу на те, що при важкій і вкрай важкій формах ХОЗЛ рівень СРБ не був пов'язаний з виживанням пацієнтів і не збільшував ризик летальності, оцінений за іншими параметрами (індекс BODE) [184].

Рівень прозапальних цитокінів і СРБ у хворих на ХОЗЛ залежить від ступеня тяжкості захворювання і може змінюватися під впливом деяких лікарських засобів, підвищуватися в період загострення захворювання. Збільшення деяких маркерів запалення і медіаторів у плазмі крові пацієнтів з ХОЗЛ пов'язане зі значними позалегеновими ефектами, такими, як серцево-судинні захворювання, дисфункція скелетних м'язів. У дослідженнях показано, що при стабільному ХОЗЛ відзначається низький рівень системного запалення зі збільшенням у крові рівня лейкоцитів, білків гострої фази, СРБ, фібриногену і запальних цитокінів (TNF- $\alpha$ ), в той час як при загостренні ХОЗЛ відзначається більш високий рівень IL-6, СРБ і фібриногену [186, 187]. Підвищення рівня СРБ у крові хворих зі стабільним перебігом ХОЗЛ може бути прогностичним маркером госпіталізацій і смерті від ХОЗЛ. Слід зазначити, що СРБ можна вважати незалежним предиктором кардіоваскулярної смертності.

Серцево-судинні ефекти розглядають серед найбільш частих системних проявів ХОЗЛ, серед яких фігурує пошкодження ендотелію з розвитком ендотеліальної дисфункції. Прогностичній значущості ендотеліальної функції в останні роки приділяється серйозна увага. Вона асоціюється з високим серцево-судинним ризиком. Серед головних чинників прогресування серцево-судинної патології виділяють втрату еластичності судин. Збільшення ригідності артерій рекомендується відносити до клінічних

ознак ураження органів-мішеней поряд з традиційними клінічними ознаками. До теперішнього часу найбільш повно вивчені особливості формування і клінічне значення підвищеної артеріальної ригідності у пацієнтів кардіологічного профілю (при атеросклерозі, гіпертонічній хворобі, ішемічній хворобі). Можливо, саме розвиток артеріальної ригідності та ендотеліальної дисфункції є загальною ланкою між ХОЗЛ і серцево-судинними захворюваннями (ССЗ).

Відносно давно виконані дослідження, присвячені вивченню механічних властивостей артерій у хворих з респіраторною патологією. Однак клініко-патогенетичні і функціональні аспекти цих порушень неоднозначні і вивчені недостатньо. Зміна артеріальної ригідності може не тільки мати прогностичне значення, а й впливати на терапевтичні підходи при захворюваннях органів дихання. Збільшення артеріальної ригідності мають лінійну залежність від ступеня тяжкості ХОЗЛ. Підвищення даного показника є незалежним чинником ризику серцево-судинних подій, що вказує на достовірне підвищення ступеня серцево-судинного ризику у пацієнтів з ХОЗЛ. Так, Бродська Т.А. і співавт. [188] показали, що у хворих на ХОЗЛ ригідність центральних артерій була вище, ніж у здорових осіб. Зростання ригідності аорти при ХОЗЛ асоціювалося з тривалістю і тяжкістю захворювання, вираженістю системних проявів (запалення й оксидативного стресу), нітрооксидпродукуючою функцією судинного ендотелію, а також зі станом міокарда лівого шлуночка [189, 190, 191]. Виявлено взаємозв'язок швидкості пульсової хвилі, який корелював з вираженістю обструкції дихальних шляхів, системного запалення. Дослідники припустили, що в механізмі підвищення артеріальної ригідності задіяні системне запалення, гіпоксемія і бронхіальна обструкція [192]. A.Boussuges et al. (2007) не виключали, що причиною підвищення артеріальної ригідності міг бути вплив системного запалення [193]. У цьому дослідженні у пацієнтів з ХОЗЛ ендотеліальну дисфункцію виявили як за допомогою фотоплетизмографічного методу, так і за допомогою оцінки рівня ET1 у

сироватці крові. При ХОЗЛ за обома параметрами порушення ендотеліальної функції достовірно вищі, ніж в групах контролю та порівняння. Відмічена статистично недостовірна залежність вираженості ендотеліальної дисфункції у хворих з ХОЗЛ різних стадій.

У роботі Н.А.Каролі та співавт. (2012) констатується пошкодження ендотелію і вазорегулюючої функції судинної стінки у хворих на ХОЗЛ різного ступеня тяжкості [194]. А. W. Vaes et al. також повідомили про наявність ендотеліальної дисфункції у хворих на ХОЗЛ. На думку авторів, зниження синтезу ендотеліального фактора росту призводить до ендотеліальної дисфункції, яка має велике значення в патогенезі ХОЗЛ [195]. Проте рівноцінна і думка про те, що такі фактори, як тканинна гіпоксія, оксидативний стрес, системне запалення, мають місце при ХОЗЛ і можуть призвести до порушення функції ендотелію. У даній роботі виявлено залежність ендотеліальної дисфункції від гіпоксії – як при денній активності, так і в нічний час, а також встановлено кореляційний зв'язок з обструкцією дихальних шляхів (з ОФВ1). Було виявлено, що у хворих на ХОЗЛ ендотеліальна дисфункція знаходиться у зворотній кореляційній взаємозалежності від артеріальної ригідності. Даний процес можна пояснити тим, що в результаті ендотеліальної дисфункції знижується системна експресія ендотеліальної NO-синтетази і продукції NO потужного природного вазопротектора. Ендотелій з порушеним фенотипом експресує у великій кількості ET1 й ангіотензин-перетворюючий фермент. ET1 викликає тривалу вазоконстрикцію, гіпертрофію гладких міоцитів і перебудову ендотеліоцитів, що має значення в зниженні еластичності артерій [196]. При визначенні рівня ET1 у сироватці крові була встановлена тенденція до його підвищення у зв'язку з великим навантаженням залежно від стадії ХОЗЛ. Припускається, що й ендотеліальна дисфункція та артеріальна ригідність є системними ефектами ХОЗЛ. Можливо, перша з них запускає каскад змін в артеріях. Такі ж припущення висловлювали D.A.McAllister et. al. [197]. Ендотеліальна дисфункція – важливий фактор, що впливає на формування

артеріальної ригідності. Дослідники висловили гіпотезу, що анатомічна емфізема більшою мірою, ніж просто обструкція дихальних шляхів, відповідальна за пошкодження судинної функції. Крім того, припускають, що саме анатомічна емфізема, а не вираженість зниження ОФВ1, є найважливішим системним ефектом ХОЗЛ. За даними експертів, хронічне персистуюче запалення у хворих на ХОЗЛ відіграє важливу роль в ураженні ендотелію судин і розвитку атеросклерозу, що, у свою чергу, сприяє зростанню серцево-судинної захворюваності (ССЗ) і ризику летальності [198].

Існує думка, що центральним чинником, який запускає патогенетичний каскад пошкодження судин і серця при ХОЗЛ, є гіпоксія [199, 200]. У той же час при оксидативному стресі і системному запаленні при ХОЗЛ ці процеси прискорюються, призводячи до порушення механічних властивостей артерій, збільшення товщини стінки судини і зменшення просвіту [201,202].

Згідно з результатами дослідження Matthias H. та співавт. (2017), збільшення ТІМ, зниження еластичності і підвищення пружності загальної сонної артерії і загальної стегнової артерії у хворих на ХОЗЛ і ХОЗЛ та АГ підтверджує єдиний механізм цих порушень, де визначальним фактором, ймовірно, є гіпоксія, гіпоксемія з наступним пошкодженням ендотелію і системне запалення [203]. АГ стає предиктором подальшого ремоделювання великих периферичних судин у пацієнтів з ХОЗЛ на тлі гіпоксії, гіпоксемії та системного запалення.

Підвищені рівні колагенази (ММР-1) і желатинази В (ММП-9) були виявлені у пацієнтів з емфіземою. Існує помітне збільшення експресії й активності ММР-2 і ММР-9 у паренхімі легень пацієнтів з емфіземою в порівнянні з пацієнтами без легневих порушень [204].

ММП сприяють вивільненню TNF-а макрофагами, що призводить до вироблення нейтрофілами нейтрофільної еластази, сприяють участі в деградації колагену IV типу, фібронектину, еластану та беруть участь у патогенезі ХОЗЛ. Одна з основних гіпотез в патогенезі емфіземи: головною



причиною захворюваності і смертності при ХОЗЛ є антипротеазний дисбаланс [205, 206, 207].

Матричні металопротеїнази грають важливу роль у пошкодженні позаклітинного матриксу і розглядаються в якості біомаркерів пошкодження тканин, пов'язаного з курінням при захворюванні легень [208].

Багато ММП активуються при курінні і/або окисному стресі. Вони утворюються в діапазоні стромальних клітин і двох основних запальних клітин, залучених в ХОЗЛ – нейтрофілів й альвеолярних макрофагів [209, 210, 211]. ММП можуть бути розділені на 6 основних класів відповідно до їх субстратної специфічності, клітинної локалізації та первинної структури: колагенази, желатинази, стромелізини, ММП мембранного типу й інші. Недавні дослідження показали, що рівні ММП, особливо ММП-9, підвищені у бронхолаважі пацієнтів з ХОЗЛ, в порівнянні з контрольною групою. Високі рівні ММП-9 і його родинного інгібітора ТІМП-1 були виявлені в мокроті від хронічного бронхіту [212] і вони мають кореляцію зі зниженням функції легень. ММП-9 може відігравати важливу роль у фізіологічних процесах позаклітинного матриксу легень, ремоделюванні, а також у регулюванні запальної відповіді легень на пошкодження. Проте ММП-9 також бере участь в патогенезі різних захворювань легень, включаючи хронічні обструктивні захворювання легень.

Доведено, що концентрація ММП-9 збільшується при ХОЗЛ; існує взаємозв'язок між збільшенням рівня ММП-9 і тяжкістю перебігу ХОЗЛ [213]. Асоціація вираженої інтенсивності концентрації ММП-9 від помірного до важкого перебігу захворювання з обструкцією і зниженням дифузійної ємності, а також визначенням великої емфіземи, підтвердженої на КТ, вказує, що зміна показника ММП-9 відіграє істотну роль в патогенезі емфіземи [214]. Крім того, збільшення рівня ММП-9 може бути маркером тяжкості захворювання у пацієнтів, у яких вже є емфізема, але не проявляється клінічно. Доведено підвищення концентрації мокротиння та/або активність ММП-9 у курців з ХОЗЛ в порівнянні з особами, які курять, але не мають

хронічного захворювання легень. Проте роль ММП-9 у розвитку емфіземи остаточно не визначена [215, 216].

Наростання концентрації ET1 реєструється у хворих на ХОЗЛ і ЛАГ, провокуючи розвиток вазоконстрикції і прогресування ЕД. Так, при обстеженні хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ІХС і гіпертонічною хворобою виявлено ЕД, яка проявляється гіперпродукцією ET1 і натрійуретичного пептиду С (НУПС) [217,218].

Незважаючи на велику кількість досліджень, роль запалення та ендотеліальної дисфункції у розвитку і становленні легеневої гіпертензії при коморбідності ГХ та ХОЗЛ до кінця не з'ясована. Отже, необхідні подальші дослідження в цьому напрямку. У міру накопичення даних виникає багато складнощів щодо інтерпретації показників запалення та ендотеліальної дисфункції, відтворюваності і кореляції їх з іншими параметрами захворювання. У зв'язку з цим, подальше вивчення їх профілю є необхідним і важливим для верифікації причин загострення ХОЗЛ у хворих на ГХ, для оцінки індивідуального ризику, з'ясування відповіді на терапію, пошуку можливих взаємозв'язків з орієнтованими на пацієнта результатами [219, 220, 221].

1.5 Можливості фармакотерапії структурно-функціональних порушень правого шлуночка та жорсткості легеневої артерії

Лікування хворих з поєднанням ГХ і ХОЗЛ залишається серйозною проблемою, оскільки застосовувані антигіпертензивні препарати і бронхолітичні лікарські засоби в ряді випадків мають небажані ефекти, ускладнюючи перебіг коморбідних патологій. Деякі препарати, які знижують артеріальний тиск, можуть викликати побічні ефекти у хворих на ХОЗЛ: посилювати кашель, погіршувати бронхіальну прохідність, що вимагає заміни препарату вже на тлі розвиненої ятрогенної патології [222, 223].

При виборі антигіпертензивного препарату у хворих на ГХ, поєднану з ХОЗЛ, перевагу слід віддавати лікарським засобам, які не тільки ефективно знижують артеріальний тиск, але і відповідають ряду вимог: адекватний контроль артеріального тиску в нічні та ранні ранкові години; сумісність препаратів з базисними засобами лікування ХОЗЛ; відсутність ефектів, які погіршують бронхіальну прохідність, поглиблюють гіпоксію; позитивний вплив на гемодинаміку малого кола кровообігу; виражені кардіо- та вазопротективні ефекти; відсутність впливу на фармакодинаміку антигіпертензивних препаратів в умовах гіпоксії.

Нині підкреслюється перспективність використання препаратів з групи антагоністів кальцію (АК) у хворих на ССЗ в поєднанні з ХОЗЛ. Антагоністи кальцію вважаються препаратами вибору при лікуванні АГ у хворих з хронічним бронхообструктивним синдромом [224, 225, 226]. Виконуючи роль периферійних вазодилататорів, вони більш ефективні при наявності гіпоксичної периферичної вазоконстрикції. З огляду на вазодилатаційну дію на судини малого кола кровообігу, перспективним виявилось застосування антагоністів кальцію в корекції порушень легеневої гемодинаміки у хворих на ХОЗЛ. Системна і легенева вазоконстрикція є важливою частиною патогенетичної ланки ЛГ, яка обумовлена наявністю гіпертрофії медії в ЛА й артеріолах, що обумовлює необхідність цілеспрямовано впливати, застосовуючи лікарські засоби із широким спектром дії. Такий широкий спектр мають антагоністи кальцію.

Особливе місце серед АК займає амлодипін, застосування якого у хворих на ГХ і ХОЗЛ дозволило досягти клінічного результату. Однак дослідження показали, що тільки у малого числа хворих на ЛГ при застосуванні вазодилататорів, зокрема АК, можна досягти клінічно значущого зниження тиску. Амлодипін є препаратом вибору для пацієнтів з ЛГ та початковими явищами правошлуночкової СН [190].

АК при лікуванні АГ на тлі ХОЗЛ, поряд зі здатністю розширювати артерії великого кола, здійснює дилатуючу дію на судини малого кола

кровообігу, знижує легеневу гіпертензію, має бронходилатуючий ефект, поліпшуючи тим самим вентиляцію легень. Тому додатковим показанням до призначення АК є розвиток легеневого серця і вторинної легеневої гіпертензії. Бронходилатуючі властивості виявлені у фенілалкіламінів, дигідропіридинів короткої і тривалої дії, в меншій мірі – у бензодіазепінових антагоністів кальцію. Особливо вони ефективні при загостренні легеневого процесу, коли ступінь гіпоксемії особливо виражений.

Д.А.Яхонтов та співавт. відзначили зменшення числа пацієнтів з недостатнім нічним зниженням АТ, тенденцію до зниження СерАТ ЛА, які поєднувалися зі значним поліпшенням об'ємних і швидкісних показників легеневої вентиляції при додаванні до терапії амлодипіну [198]. А.Л. Аляві і співавт. виявили позитивний вплив амлодипіну на вазодилатацію і діастолічну функцію ПШ серця, він знижує рівень середнього легеневого артеріального тиску й афективну симптоматику у хворих на ХОЗЛ, ускладнену ХЛС, з корекцією рівня стабільних метаболітів оксиду азоту, з поліпшенням ендотеліальної функції [210], поліпшенням гемодинаміки малого кола кровообігу, має безпосередній бронходилатуючий ефект [226]. Додавання до базової терапії антагоністів кальцію приводило до зниження концентрації СРБ у пацієнтів з АГ на тлі ХОЗЛ, що підтверджує непрямий протизапальний ефект препарату з пригніченням ендотелій-ушкоджуючих стимулів [227].

Проблема ефективної протизапальної терапії при ХОЗЛ остаточно не вирішена. У зв'язку з цим триває пошук нових груп препаратів, здатних вплинути на системну запальну реакцію у таких хворих [228]. В останні роки отримано інформацію про протизапальний потенціал статинів при ХОЗЛ [229, 230]. Терапія статинами асоціюється і зі зниженням легеневого артеріального тиску, ризику ІМ у хворих на ХОЗЛ [231]. В роботі Vlamoun А.І використання статинів у хворих на ХОЗЛ асоціювалося зі зниженням числа загострень і втручань з приводу основного захворювання [232].

Використання статинів поліпшує якість життя, достовірно знижує ризик госпіталізації, підвищує здатність до фізичного навантаження та асоціюється зі зниженням ризику загострень ХОЗЛ. [233, 234, 235]. У той же час в підгрупі пацієнтів з найбільш важким ХОЗЛ, які не мають супутніх кардіоваскулярних захворювань, зв'язок між прийомом статинів і ризиком загострень відсутній. Був зроблений висновок, що завдяки зниженню рівня СРБ статини сприяють зменшенню ризику загострень ХОЗЛ на 14% [236, 237].

Як зазначає Ватутін Н.Т. [222], в більшості опублікованих робіт відзначаються методологічні недоліки оцінки впливу статинів на клінічно значущі результати ХОЗЛ [230]. Питання про коректність та адекватність лікування хворих з коморбідною патологією ГХ та ХОЗЛ залишається до кінця не вирішеним.

Коморбідність ГХ з ХОЗЛ призводить до взаємного впливу на перебіг захворювань, характер і тяжкість ускладнень, нерідко ускладнює діагностику, визначає особливості вибору терапії та своєю багатогранністю привертає увагу і вчених, і клініцистів, є найбільш часто обговорюваною темою на форумах різного рівня, зберігає актуальність для подальших наукових досліджень, оскільки багато питань патогенетичного процесу, активації системи запалення, змін у судинах залишаються недостатньо вивченими. Наявність ГХ та ХОЗЛ вимагає індивідуального підходу до хворого, комплексної діагностики і тактики ведення хворих з урахуванням всіх патогенетичних змін, наявних при даній коморбідності.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих

Для вирішення поставленої мети та задач було проведено відкрите рандомізоване проспективне клінічне дослідження в паралельних групах на базі кафедри внутрішніх хвороб ЗЗДМУ КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня Запорізької обласної ради». Всі обстежувані пацієнти перед включенням у дослідження підписали форму «Добровільна інформована згода на участь у дослідженні». При проведенні дослідження дотримувалися етичних принципів згідно з вимогами Хельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (1964 р., 2008 ред.) та згідно з діючим законодавством України. Протокол дослідження погоджено з локальним комітетом з питань біоетики (№ 7 від 27.10.2017 року).

Критерії включення у клінічну групу дослідження:

- ХОЗЛ 2–3 стадії;
- ГХ 2 стадії 1-3 ступеня;
- інформована згода на участь у клінічному дослідженні;
- вік хворих 35–65 років.

Критерії виключення з дослідження:

- наявність симптоматичної АГ;
- порушення ритму серця;
- вроджені чи набуті вади серця;
- цукровий діабет 1 типу або 2 типу;
- злоякісні новоутворення;
- хронічна ниркова та/або печінкова недостатність;
- облітеруючі захворювання артерій нижніх кінцівок;
- перенесені оперативні втручання, спрямовані на відновлення коронарного кровотоку та імплантацію штучного водія ритму;

- гострі інфекційні захворювання;
- захворювання печінки;
- серцева недостатність III – IV функціонального класу;
- вагітність;
- інші захворювання внутрішніх органів у період загострення та у стадії декомпенсації;
- протипоказання до призначення блокаторів кальцієвих каналів пролонгованої дії дигідропіридинового ряду та селективного конкурентного інгібітора ГМГ–КоА–редуктази.

*Розподіл хворих на групи.* Після отримання письмової згоди у дослідження включено 112 пацієнтів, котрі були розподілені на дві групи: основна група – хворі на ГХ 2 стадії 2-3 ступеня у поєднанні з ХОЗЛ 2-3 стадії (62 пацієнта); група порівняння – 50 пацієнтів з ХОЗЛ 2-3 стадії.

Діагноз ГХ верифікували відповідно до наказу МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії». Діагноз ХОЗЛ встановлювали згідно з чинними рекомендаціями глобальної ініціативи з обструктивних захворювань легень 2016 (Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD): Updated 2016) та згідно з наказом МОЗ України № 555 від 27.07.2013р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень».

Контрольну групу склала 31 здорова особа у віці від 42 до 65 років (54 (49; 55)), чоловіки – 60% (19 осіб), жінки – 40% (12 осіб), з рівнем „офісного” систолічного АТ < 140 мм рт. ст., діастолічного АТ < 90 мм рт. ст., без наявності порушень показників функції зовнішнього дихання, які були порівняними за віком і статтю з контрольною та основною групами.

Дизайн проведення дослідження представлений на рисунку 2.1

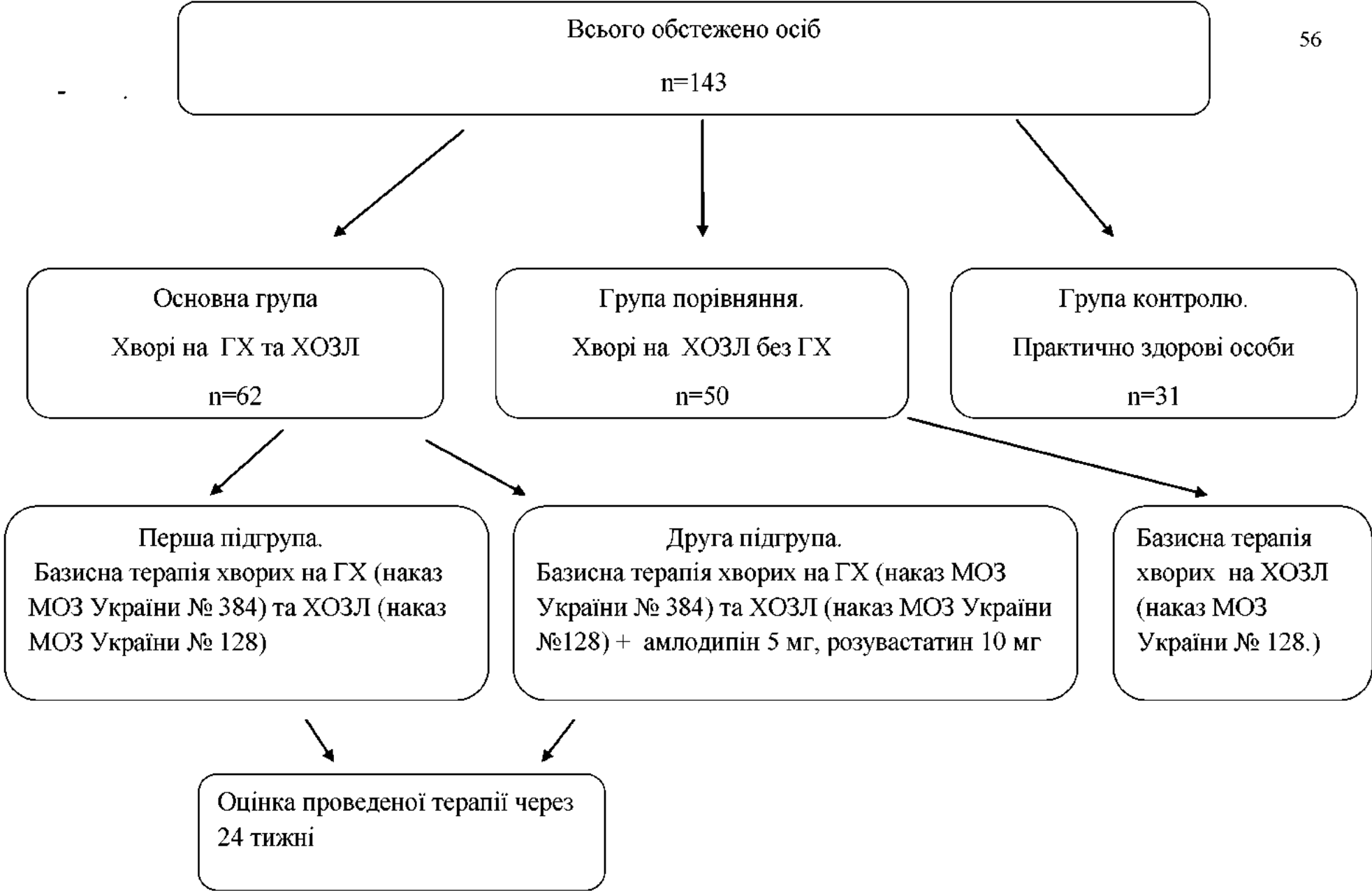


Рисунок 2.1 – Дизайн дослідження



Методом блокової рандомізації пацієнти основної групи були поділені на дві підгрупи, по 31 пацієнту у кожній. Перша підгрупа отримувала стандартну терапію ГХ (наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012) та ХОЗЛ (наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007р.); у терапію пацієнтів другої підгрупи додавали інгібітор ГМГ-КоА-редуктази (розувастатин) 10 мг та амлодипін бесилат 5-10 мг на добу (ПАТ "Фармак"), що було обґрунтовано доведеним позитивним впливом препаратів на деформаційні властивості міокарда та пружно-еластичні властивості судинної стінки у пацієнтів з ізольованим ХОЗЛ.

Характеристику медикаментозної терапії хворих основної групи, які були розподілені на дві підгрупи в залежності від призначеної терапії, представлено у табл. 2.1.

Таблиця 2.1 – Антигіпертензивна фармакотерапія у підгрупах хворих з поєднаним перебігом ГХ і ХОЗЛ

Назва фармакологічної групи	Перша підгрупа (n=31)		Друга підгрупа (n=31)	
	Кількість пацієнтів	%	Кількість пацієнтів	%
ІАПФ/БРА	25	80,6	24	77,4
Діуретики	14	45,16	15	48,38
ІАПФ/БРА + діуретики	27	87,09	26	83,8

Як представлено у таблиці 2.1, хворі на гіпертонічну хворобу у поєднанні з ХОЗЛ отримували однаково антигіпертензивну терапію ІАПФ або сартаном та діуретином, при цьому на подвійній антигіпертензивній терапії знаходилось 53 пацієнта. Оцінка серцево-судинного ризику була розрахована для основної групи за допомогою шкали сумарного кардіального ризику SCORE. Дані, отримані за шкалою, наведено на рис. 2.2.

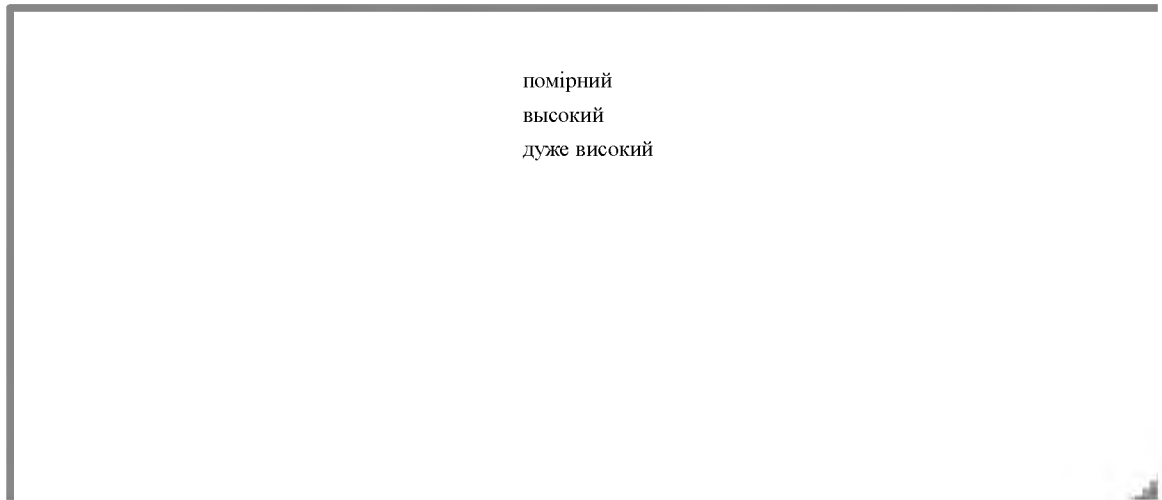


Рисунок 2.2 – Розподіл хворих основної групи за оцінкою серцево-судинного ризику SCORE

Як видно з рисунку 2.1, серцево-судинний ризик за шкалою SCORE був розподілений таким чином: помірний ризик – у 24 (38,71%) пацієнтів, високий ризик – у 21 (33,87%) пацієнта, дуже високий ризик – у 17 (27,41%) пацієнтів з коморбідними ГХ і ХОЗЛ.

Клінічна характеристика обстежених наведена у табл. 2.2.

Таблиця 2.2 – Клінічна характеристика обстежених осіб (n = 143)

Показник, одиниці вимірювання	Основна група (n=62)	Група порівняння (n=50)	Контрольна група (n=31)
1	2	3	4
Вік, років	51 (48; 55)	51 (46; 58)	54 (49; 55)
Чоловіки	54 (87,1%)	42 (84%)	19 (61%)
Жінки	8 (12,9%)	8 (16%)	12 (40%)
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,41 (22,83; 27,85)	25,25 (22,99; 28,09)	24,32 (22,32; 24,81)

Продовження таблиці 2.2

1	2	3	4
Тривалість ХОЗЛ, років	7 (5; 10)	9 (6; 13)	–
Тривалість ГХ, років	8 (6; 10)	–	–
ДН 1 ст	18 (29,04%)	15 (30,00%)	–
ДН 2ст	44 (70,96%)	35 (70,00%)	–
ХОЗЛ 2ст.	41 (66,12%)	34 (68,00%)	–
ХОЗЛ 3 ст	21 (33,87%)	16 (32,00%)	–

В основній групі хворі за ступенем ГХ були розподілені таким чином: другий ступінь гіпертонічної хвороби – у 41 пацієнта (66,13%), третій ступінь гіпертонічної хвороби – у 21 пацієнта (33,87%). Дані представлені на рис. 2.3.

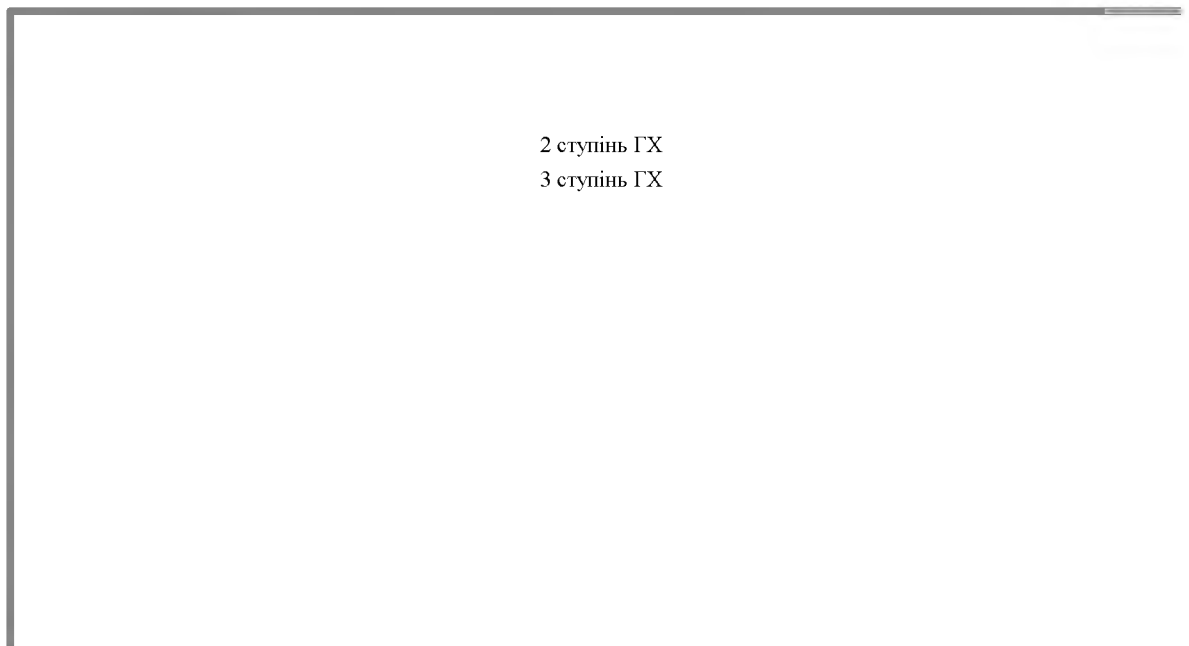


Рисунок 2.3 – Розподіл хворих основної групи за ступенем важкості гіпертонічної хвороби

Характеристика скарг хворих основної групи та групи порівняння з боку легеневої системи.

Таблиця 2.3 – Основні скарги хворих в клінічних групах

Симптом	Основна група (n=62)	Група порівняння (n=50)
Задишка при незначному фізичному навантаженні	15 (23,08%)	15 (30,00%)
Задишка при ходьбі	35 (53,85%)	28 (56,00%)
Загальна слабкість	29 (44,62%)	18 (36,00%)
Біль у грудній клітці	10 (15,38%)	7 (14,00%)
Кашель	53 (81,54%)	44 (88,00%)

Як свідчать отримані дані з табл. 2.3, найбільш розповсюдженими в обох групах були скарги на кашель, задишку при ходьбі та загальну слабкість, але при проведенні статистичного аналізу отриманих даних за допомогою критерію  $\chi^2$  статистична розбіжність отриманих даних не виявлена.

Розподіл хворих, включених у дослідження, за показниками ліпідограм представлений у табл. 2.4.

Таблиця 2.4 – Показники ліпідного спектру в обстежених хворих

Показник, одиниці вимірювання	Основна група (n=62)	Група порівняння (n=50)
Загальний холестерин, ммоль/л	5,13 (4,53; 5,83)	4,99 (4,17; 5,54 )
ЛПВЩ, ммоль/л	1,11 (0,89; 1,28)	1,20 (1,03; 1,40)
ЛПНЩ, ммоль/л	3,07 (2,57; 3,39 )	2,66 (2,20; 3,34)
ТГ, ммоль/л	1,49 (1,30; 1,96)	1,40 (1,22; 1,58)

Статистично достовірних відмінностей у показниках ліпідограми між групами не знайдено.

Показники загального аналізу крові і біохімічні показники в основній і контрольній групах знаходились у межах вікової норми, статистично вірогідних відмінностей між ними не відмічено ( $p>0,05$ ).

Дані біохімічних властивостей крові основної групи та групи порівняння представлені у табл. 2.5.

Таблиця 2.5 – Загальноклінічні лабораторні показники в обстежених хворих

Показник, одиниці вимірювання	Основна група (n=62)	Група порівняння (n=50)
Гемоглобін, г/л	143,00 (135,00;154,00)	141,50 (130,00;145,00)
Еритроцити, $10^{12}/л$	4,45 (4,20; 4,90)	4,25 (4,00; 4,68)
Глюкоза, ммоль/л	5,20 (4,60; 5,80)	4,90 (4,20; 5,40)
Білірубін, мкмоль/л	14,50 (12,00; 18,00)	15 (14,00; 19,00)
АлТ, у.о.	29,00 (21,00; 33,00 )	27,00 (20,30; 31,00)
Тимолова проба, у.о.	2,05 (1,50; 2,60)	2,10 (1,40; 2,90)

Показники загального аналізу крові і біохімічні показники в основній і контрольній групах знаходились у межах вікової норми, статистично вірогідних відмінностей між ними не відмічено ( $p>0,05$ ).

Спірографічні дані пацієнтів основної групи та групи порівняння наведені у табл. 2.6.

Таблиця 2.6 – Показники спірографії в обстежених хворих

Показник, од. вимірювання	Основна група (n=62)	Група порівняння (n=50)	Контрольна група (n=31)
ФЖЄЛ, %	69,50 (55,00; 84,00) <sup>#</sup>	72,00 (54,00; 82,00)**	101,50 (88,00; 114,00)
ОФВ1, %	56,00 (46,00; 68,00) <sup>#</sup>	58,00 (44,00; 68,00)**	108,50 (97,00; 121,00)
ІТ	64,00 (57,00; 89,00) <sup>#</sup>	68,50 (64,00; 85,00)**	109,00 (105,00; 114,00)
МОС25, %	33,00 (22,00; 58,00) <sup>#</sup>	39,50 (27,00; 54,00)**	78,50 (66,00; 90,00)
МОС50, %	26,00 (18,00; 42,00) <sup>#</sup>	35,50 (21,00; 46,00)**	97,00 (85,00; 110,00)
МОС75, %	29,00 (20,00; 40,00) <sup>#</sup>	31,00 (23,00; 43,00)**	135,00 (101,00; 176,00)
Примітка 1. ** – вірогідність розбіжностей показників між групою порівняння та контрольною групою ( $p < 0,05$ ).			
Примітка 2. <sup>#</sup> – вірогідність розбіжностей показників між основною групою та групою контролю ( $p < 0,05$ ).			

За даними спірографії, у всіх пацієнтів основної групи та групи порівняння виявлено порушення вентиляційної функції дихання за обструктивним типом, однак вихідні спірографічні дані були зіставні між собою ( $p > 0,05$ ).

Розподіл обстежуваних пацієнтів основної групи за ступенем та ризиком ХОЗЛ представлений на рис. 2.4.

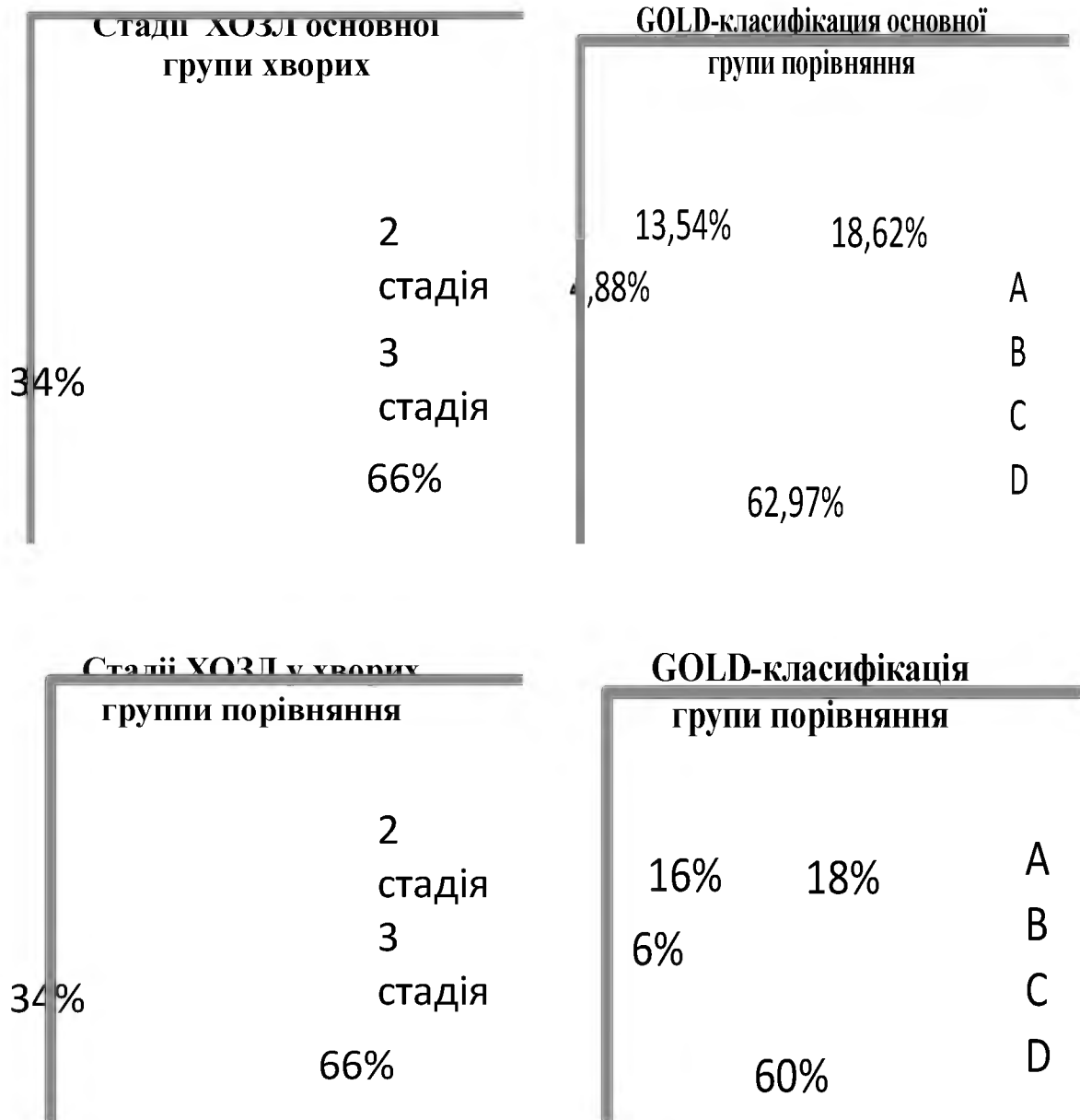


Рисунок 2.4 – Розподіл обстежуваних пацієнтів основної групи та групи порівняння за стадією ХОЗЛ та ризиком загострень ХОЗЛ за GOLD

Згідно з отриманими даними, в основній групі з ХОЗЛ 2 стадії була 41 (66,1%) особа, в групі порівняння – 33 (66,0%), із ХОЗЛ 3 стадії – 21 (33,9%) та 17 (34,0%) відповідно. Розподіл на групи, згідно з GOLD-класифікацією, в основній та в групі порівняння був таким: група А – 18,62% та 18,00%, група

В – 62,97% та 60,00%, група С – 13,54% та 16,00%, група D – 4,88% та 6,00% відповідно.

## 2.2 Методи дослідження

При включенні у дослідження виконано фізикальні, загальноклінічні, інструментальні методи дослідження і лабораторні методи: ЕКГ у 12 відведеннях, Ехо-КГ (в М- та В-режимах з одночасним записом ЕКГ та розрахунком показників деформації міокарда), спірографія, визначення ВСР за методикою 5-хвилинних інтервалів у стані спокою, загальні дослідження крові, сечі, а також біохімічне дослідження крові з визначенням рівня глюкози, загального білка і білірубіну, дослідження ендотеліальної функції (за рівнем ендотеліну 1), маркерів системного запалення (ММП-9, високочутливого С-реактивного білка).

Визначення вмісту біомаркерів у сироватці крові виконувалося на базі Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету (директор – д.мед.н., професор А. В. Абрамов) на імуноферментному повноплашковому аналізаторі «SIRIO S» (Італія). Визначення активності високочутливого С-реактивного протеїну сироватки крові (АРП) здійснювалося методом імуноферментного аналізу за допомогою набору ВСМ Diagnostics (США). Визначення активності ендотеліну-1 у сироватці крові здійснювалося методом імуноферментного аналізу за допомогою Biomedica (Австрія). Визначення рівня матричної металопротеїнази-9 у сироватці крові здійснювалося методом імуноферментного аналізу за допомогою набору R&D systems inc.

Для дослідження забір крові із кубітальної вени здійснювали зранку, натще. Для одержання сироватки крові використовувалися пробірки з сепарованим гелем. Для одержання плазми крові використовували пробірки з



антикоагулянт – насиченим розчином натрієвої солі етилендіамінтетраоцтової кислоти (EDTA).

Кров витримували протягом 30 хвилин при температурі 25<sup>0</sup>С до повного її згортання. Потім пробірку з кров'ю центрифугували 15 хвилин при 2,5g і відбирали сироватку крові в пластикову мікропробірку, об'ємом 1,5 мл. Мікропробірку із сироваткою та плазмою крові зберігали до аналізу при температурі нижче – 22<sup>0</sup>С, не допускаючи повторного циклу замерзання-відтавання. Забір крові і наступна її обробка проводилися відповідно до інструкції виробника.

Вимір офісного АТ проводили за допомогою механічного сфігмоманометра, каліброваного за ртутним сфігмоманометром. Методика вимірювання відповідала вимогам, наведеним в рекомендаціях Української асоціації кардіологів 2013 року.

Пружно-еластичні властивості легеневої артерії та артеріальний тиск в легеневій артерії оцінювали за даними ультразвукової ангіографії та імпульсно-хвильової дуплексної доплерографії легеневої артерії (ультразвукова система “MyLab 50”, компанії “ESAOTE S.p.A”, Італія) з лінійним датчиком частотою 3,5 МГц.

Вимірювання діаметра легеневої артерії проводилося в анатомічному М режимі в систолу (Ds) та діастолу (Dd). Забір проводили на рівні короткого зрізу аортального клапана, основною умовою була чітка візуалізація стінок ЛА. Маркер ставився перпендикулярно кореню ЛА 1 см дистальніше за стулки клапана ЛА. З огляду на анатомічні особливості пацієнтів і супутні захворювання, які можуть призводити до погіршення візуалізації ехокардіографічного вікна, легенева артерія не візуалізувалася у 14% пацієнтів на стадії відбору в клінічне дослідження.

Артеріальний тиск в легеневій артерії розраховували опосередковано, за даними імпульсно-хвильової дуплексної доплерографії легеневої артерії.

Систолічний тиск в легеневій артерії розраховували за формулою:

$$САТЛА=3 \times (СерАТЛА-2 \times ДАТЛА/3) \quad (2. 1),$$

де СерАТЛА – середній тиск в ЛА

ДАТЛА – діастолічний тиск ЛА

Діастолічний тиск легеневої артерії розраховували як похідний згідно з формулою:

$$ДАТЛА=24,7 \times ПНПШ/ФУПЖ-9,1 \quad (2.02),$$

де ПНПШ – період напруги ПШ

ФУПЖ – протяжність фази прискорення потоку в ЛА

Середній тиск ЛА розраховували за методикою Katabotake:

$$СерАТЛА = ФПЛА/ФППШ \quad (2.03),$$

де ФПЛА – фаза прискорення кровотоку в ЛА

ФППШ – час фази кровотоку в ЛА, з подальшим аналізом за методикою A.Kitabatake.

Пульсовий тиск в ЛА розраховували за формулою:

$$ПАТЛА= (СерАТЛА -ДАТЛА) \times 3 \quad (2.04),$$

де СерАТЛА – середній тиск ЛА

ДАТЛА – діастолічний тиск ЛА

Пружно-еластичні властивості ЛА. Показники оцінювали на підставі загальноприйнятих розрахунків:

Пульсативність ЛА (Pulsatility, Pls),%

$$Pls = (\max S - \min S) / \min S \times 100; \quad (2.05)$$

Піддатливість ЛА (Compliance, Cmpl), мм<sup>2</sup>/мм рт. ст.

$$Cmpl = (\max S - \min S) / \text{ПАТЛА}; \quad (2.06)$$

Розтяжність ЛА (Distensibility, Dst),%. мм рт. ст.

$$Dst = Pls / \text{ПАТЛА}; \quad (2.07)$$

Еластичний модуль (Elastic modulus, EM) мм рт. ст.

$$EM = \text{ПАТЛА} \times (\min S / (\max S - \min S)); \quad (2.08)$$

Індекс жорсткості В (Stiffness index В, SI-B) у.о.

$$SI-B = \ln (\text{САТЛА} / \text{ДАТЛА} = \max S - \min S / \min S); \quad (2.09),$$

де  $\max S$  – максимальна поперечна площа ЛА, мм<sup>2</sup>;

$\min S$  – мінімальна поперечна площа ЛА, мм<sup>2</sup>;

САТЛА – систолічний АТ в ЛА, мм рт. ст.;

ДАТЛА – діастолічний АТ в ЛА, мм рт. ст.;

ПАТЛА – пульсовий АТ в ЛА, мм рт. ст.

Структуру, порожнини серця, центральну і внутрішньосерцеву гемодинаміку досліджували ультразвуковим методом у М-, В- та D-режимах (ультразвукова система “MyLab 50”, компанії “ESAOTE S.p.A”, Італія) за методикою рекомендацій Європейської ехокардіографічної асоціації та

Американської ехокардіографічної спільноти за 2015 рік, використовуючи датчик 3,5 МГц. Після візуалізації порожнини ЛШ у діастолу і систолу здійснювався вимір таких параметрів:

- КДР ЛШ – кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка (см);
- КСР ЛШ – кінцево-систолічний розмір лівого шлуночка (см);
- ТЗС ЛШд – товщина задньої стінки лівого шлуночка у діастолу;
- ТМШПд – товщина міжшлуночкової перетинки у діастолу;
- КДО ЛШ – кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка;
- КСО ЛШ – кінцево-систолічний об'єм лівого шлуночка.

Площу поверхні тіла (ППТ) розраховували за формулою:

$$\text{ППТ} = 0,007184 \times H \times 0,725 + W \times 0,425, \text{ (м}^2\text{)} \quad (2.10),$$

де  $H$  - зріст досліджуваного, см;

$W$  - маса досліджуваного, кг;

Ударний об'єм лівого шлуночка (УО) розраховували за формулою:

$$\text{УО} = \text{КДО} - \text{КСО} \text{ (мл)} \quad (2.11),$$

де КДО – кінцево-діастолічний об'єм ЛШ;

КСО – кінцево-систолічний об'єм ЛШ.

Хвилинний об'єм кровообігу (ХОК) розраховували за формулою:

$$\text{ХОК} = \text{УО} / \text{ЧСС} \text{ (л/хв.)} \quad (2.12),$$

де УО – ударний об'єм ЛШ;

ЧСС – число серцевих скорочень.

Серцевий індекс (СІ) розраховували за формулою:

$$CI = \text{ХОК} : \text{ППТ}, (\text{л/хв/м}^2) \quad (2.13),$$

де ХОК – хвилинний об'єм кровообігу, л/хв.;

ППТ – площа поверхні тіла, м<sup>2</sup>.

Фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ) розраховували за формулою:

$$\text{ФВ} = (\text{КДО} - \text{КСО}) \times 100 / \text{КДО} (\%) \quad (2.14),$$

де КДО – кінцево-діастолічний об'єм ЛШ;

КСО – кінцево-систолічний об'єм ЛШ.

Маса міокарда лівого шлуночка (ММЛШ), згідно з рекомендаціями Американського товариства ехокардіографії (2015 рік), обчислювалась за формулою R.В. Devereaux та N. Reichek:

$$\text{ММЛШ} = 1,04 \times ((\text{КДР} + \text{ТЗСЛШ} + \text{ТМШП}) \times 3 - (\text{КДР}) \times 3) - 13,6, (\text{г}) \quad (2.15),$$

де КДР – кінцево-діастолічний розмір ЛШ;

ТЗСЛШд – товщина задньої стінки лівого шлуночка у діастолу;

ТМШПд – товщина міжшлуночкової перетинки у діастолу.

Індекс маси міокарда (ІММЛШ) розраховували за формулою:

$$\text{ІММЛШ} = \text{ММЛШ} / \text{ППТ} (\text{г/м}^2) \quad (2.16),$$

де ММЛШ – маса міокарда лівого шлуночка.

Наявність гіпертрофії міокарда ЛШ (ГЛШ) діагностували при значенні ІММЛШ вище, ніж 115 г/м<sup>2</sup> у чоловіків та 95 г/м<sup>2</sup> у жінок, за

Фрамінгемськими критеріями.

Показник деформації розраховували за формулою:

$$\varepsilon = (L - L_0) / L_0 \quad (2.17),$$

де  $\varepsilon$  – Strain міокарда (%)

$L$  – довжина об'єкта після деформації;

$L_0$  – початкова довжина об'єкта.

Швидкість деформації міокарда ( $s^{-1}$ ) розраховували таким чином:

$$\varepsilon' = (V_1 - V_2) / L, \quad (2.18),$$

де  $L$  – відстань між двома точками;

$V_1$  і  $V_2$  – швидкість руху цих точок.

Розміри ПШ вимірювали у чотирикамерній позиції в В-режимі. При цьому базовий поперечний розмір ПШ вимірювали на рівні ТК, серединний поперечний розмір - на рівні хорд ТК і поздовжній розмір ПШ - від його верхівки до точки змикання стулок ТК.

Систолічну екскурсію кільця трикуспідального клапана (TAPSE) проводили в 4-камерній позиції за допомогою М-режиму, маркер М-лінії було розташовано на рівні базально-латерального сегмента ЛШ, паралельно руху фіброзного кільця трикуспідального клапана. Вимірювалась амплітуда зміни положення фіброзного кільця у систолу.

Крім стандартного протоколу дослідження було проведено дослідження деформаційних властивостей ендокарда правого і лівого шлуночка за методикою Speckle Tracking з аналізом показників strain та strain rate, з одночасним записом ЕКГ в апікальній чотирикамерній позиції для правого і лівого шлуночка, із записом трьох послідовних серцевих циклів з подальшою їх обробкою в офлайн-режимі за допомогою програми XStrain, після чого

реєструвались криві деформації у поздовжньому напрямку з оцінкою середнього відсотка поздовжньої деформації (Strain, %) та швидкості поздовжньої деформації (strain rate,  $\text{c}^{-1}$ ).

Дослідження ВСР проводили із застосуванням комп'ютерного діагностичного комплексу "Reosom" (НТЦ "ХАІ-Медика", м. Харків, Україна), відповідно до міжнародних стандартів, запропонованих у 1996 році на засіданні робочої групи Європейської ради кардіологів та Північно-Американської ради з питань кардіостимуляції та електрофізіології. Згідно з цими рекомендаціями, використовувалася реєстрація електрокардіографії протягом 5 хвилин з наступним аналізом часових і спектральних показників ВСР.

За 12 годин до дослідження виключалось вживання пацієнтом медикаментів, кави, алкоголю. Дослідження проводилося в певних умовах: в кімнаті, ізольованій від сторонніх шумів і надлишкового освітлення, між 9 та 12 годиною, натще або не раніше ніж через 1,5-2 години після прийому їжі. Пацієнт знаходився в положенні лежачи із закритими очима у стані спокою. Під час дослідження не рекомендувалося розмовляти.

За результатами дослідження визначались такі часові показники ВСР:

SDNN – стандартне відхилення N-N інтервалів, яке відображає стан сумарної ВСР (мс);

rMSSD – квадратний корінь різниці величин послідовних пар нормальних інтервалів R-R, з метою оцінки малої тривалості циклів ВСР (мс);

pNN50% – частка від загальної кількості послідовних пар інтервалів, різниця між якими перевищує 50 мс – відображає ВСР з малою тривалістю циклів (%).

Також визначалися значення спектральних показників ВСР:

TP (Total Power) – загальна спектральна потужність кардіоінтервалограми, розраховувалась в частотному діапазоні 0,003-0,40 Гц, ( $\text{мс}^2$ );

LF (Low Frequency) – потужність низькочастотного спектру кардіоінтервалограми в діапазоні 0,04-0,15 Гц ( $\text{мс}^2$ );

HF (High Frequency) – потужність високочастотного спектру кардіоінтервалограми в діапазоні 0,15-0,40 Гц ( $\text{мс}^2$ );

LF/HF – відношення симпатовагального балансу;

VLF (very low Frequency) – суперечливий компонент ВСР, найчастіше пов'язаний з парасимпатичним відділом нервової системи;

SI (стрес індекс) – ступінь напруження регуляторних систем.

### 2.3 Методи статистичної обробки отриманих результатів

Статистичну обробку проводили за допомогою програми "Statistica 13" (StatSoftInc., № JPZ804I382130ARCN10-J). Для визначення методів статистичного аналізу результатів дослідження отримані дані виражались у кількісних шкалах з проведенням аналізу характеру розподілу варіант. Оскільки переважна більшість даних належала до розподілу, що відрізнявся від нормального, усі дані в роботі представлені у вигляді медіани (Me) і міжквартильного інтервалу (Q25;Q75). Перевірку на нормальність розподілу проводили за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Після визначення розподілу даних обирали статистичний метод обробки, для даних з нормальним розподілом був використаний t-критерій Стюдента для залежних і незалежних вибірок. Якщо вибірка мала розподіл, відхилений від нормального, використовувався U-тест за методом Манна-Уїтні для незалежних вибірок та критерій Вілкоксона для залежних вибірок. При порівнянні показників декількох груп використовували метод Краскела-Уолліса та ANOVA-тест. Для визначення якісних даних використовували ANOVA-тест Левина. При перевірці статистичних гіпотез при рівні статичної значущості ( $p$ ) нижче 0,05 нульову гіпотезу відкидали. Для виявлення зв'язку між параметрами застосовували кореляційний аналіз Спірмана.



Визначали відносний ризик виявлення порушень еластичних властивостей ЛА, використовуючи точки відсічення, отримані за допомогою ROC-аналізу для кожного із досліджених параметрів. Проводився розрахунок відносних ризиків, аналіз кривих операційних характеристик (ROC–Receiver Operating Characteristic curve analysis), з розрахунком площі під ROC-кривою (AUC–Area under the ROC curve) і її 95% довірчого інтервалу. Статистично значущою вважали величину AUC більше 0,5. Розраховували чутливість (Se), специфічність (Sp), відношення правдоподібності для позитивного (+LR) та негативного (-LR) результату. Для того, щоб порівняти AUC, був використаний метод перекриття довірчих інтервалів.

**РОЗДІЛ 3**

**ПРУЖНО–ЕЛАСТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА АРТЕРІАЛЬНИЙ ТИСК**

**В ЛЕГЕНЕВІЙ АРТЕРІЇ ПРИ КОМОРБІДНОМУ ПЕРЕБІГУ**

**ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ ТА ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО**

**ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ**

Аналіз результатів дослідження пружно-еластичних властивостей ЛА довів їх суттєві відмінності в обстежених групах, що наведено у табл. 3.1.

Таблиця 3.1 – Пружно-еластичні властивості легеневої артерії в обстежених групах, Ме (Q25; Q75)

Показник, одиниці вимірювання	Основна група (n=62)	Група порівняння (n=50)	Контрольна група (n=31)
Pls ЛА, %	28,53 (25,68; 33,21)* <sup>#</sup>	36,52 (31,31; 42,56)**	49,81 (45,58; 55,33)
Сmpl ЛА, мм <sup>2</sup> /мм рт. ст.	4,51 (3,97; 5,47)* <sup>#</sup>	5,82 (4,84; 7,28)**	10,87 (9,57; 12,35)
Dst ЛА, %/мм рт. ст.	1,02 (0,86; 1,31)* <sup>#</sup>	1,49 (1,23; 1,85)**	3,15 (2,70; 3,77)
EM, мм рт. ст.	97,83 (76,58; 116,18)* <sup>#</sup>	67,22 (54,14; 81,27)**	31,77 (26,54; 37,04)
SI-B, у,о,	3,40 (2,97; 3,77)* <sup>#</sup>	2,69 (2,06; 3,31)**	2,10 (1,78; 2,55)

Примітка 1. \* – вірогідність розбіжностей показників між основною групою та групою порівняння (p<0,05).

Примітка 2. \*\* – вірогідність розбіжностей показників між групою порівняння та групою контролю (p<0,05).

Примітка 3. <sup>#</sup> – вірогідність розбіжностей показників між основною групою та групою контролю (p<0,05).

Як видно з наведених даних, спостерігалось погіршення усіх показників пружно-еластичних властивостей ЛА у хворих основної групи та групи порівняння проти групи контролю.

Показник Pls ЛВ в основній групі був нижче на 27,33% у порівнянні з групою хворих на ХОЗЛ без ГХ (28,53 (25,68; 33,21)% проти 36,52 (31,31; 42,56)%;  $p < 0,05$ ). Показник Cmpl ЛА в основній групі був достовірно нижче на 29,04% проти групи порівняння (4,51 (3,97; 5,47) мм<sup>2</sup>/мм рт. ст. проти 5,82 (4,84; 7,28) мм<sup>2</sup>/мм рт. ст.;  $p < 0,05$ ). Показник Dst ЛА був нижче у хворих основної групи проти групи порівняння на 31,54% (1,02 (0,86; 1,31) мм рт. ст. проти 1,49 (1,23; 1,85) мм рт. ст.;  $p < 0,05$ ). Аналіз даних пружно-еластичних властивостей ЛА показав, що ЕМ був вищим у групі хворих на ГХ у поєднанні з ХОЗЛ на 45,53% проти групи порівняння (97,83 (76,58; 116,18) мм рт. ст. проти 67,22 (54,14; 81,27) мм рт. ст.;  $p < 0,05$ ). Щодо показника SI-B було відмічено його зростання в основній групі на 26,39% проти хворих на ізольований перебіг ХОЗЛ (3,40 (2,97; 3,77) у. о. проти 2,69 (2,06; 3,31) у. о.;  $p < 0,05$ ).

В подальшому отримані результати дослідження пружно-еластичних властивостей ЛА у хворих основної групи були згруповані в залежності від змін таких клінічних характеристик, як вік, ІМТ, тривалість ГХ і ХОЗЛ, ступінь АГ. Отримані дані представлені у табл. 3.2.

Таблиця 3.2 – Показники пружно-еластичних властивостей ЛА в залежності від клінічних характеристик хворих на ГХ у поєднанні з ХОЗЛ, Me (Q25; Q75)

Показник, одиниці вимірювання		Pls ЛА,%	Cmpl ЛА мм <sup>2</sup> /мм рт. ст.	Dst ЛА%/мм рт. ст.	ЕМ мм рт. ст.	SI-B, у.о
1		2	3	4	5	6
Вік, років	≤51 (n=35)	31,40 (27,83; 35,16)	4,85 (4,10; 5,54)	1,07 (0,90; 1,31)	93,13 (76,54; 111,27)	3,25 (2,83; 3,63)
	>51 (n=27)	26,11 * (22,48; 32,74)	4,14 (3,54; 5,47)	1,00 (0,80; 1,33)	100,11 (74,95; 125,37)	3,63 (3,05; 4,00)

Продовження таблиці 3.2

1		2	3	4	5	6
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	≤26,4 (n=32)	29,89 (25,72; 35,55)	4,53 (4,14; 5,51)	1,05 (0,88; 1,27)	93,73 (74,12; 113,16)	3,18 (2,90; 3,61)
	>26,4 (n=30)	26,33 (23,55; 33,44)	4,43 (3,56; 5,28)	1,01 (0,84; 1,31)	98,60 (78,50; 118,36)	3,62 (3,13; 4,20)
Тривалість ГХ, років	<7 (n=29)	31,16 (28,10; 35,65)	4,75 (4,18; 6,22)	1,10 (0,97; 1,48)	90,6 (67,34; 102,97)	3,13 (2,64; 3,61)
	≥7 (n=33)	23,70* (23,0; 27,2)	4,23* (3,54; 4,69)	0,90* (0,76; 1,00)	111,00* (100,13; 130,85)	3,70* (3,49; 4,26)
Тривалість ХОЗЛ, років	≤8 (n=34)	31,72 (27,61; 35,70)	6,51 (5,10; 9,04)	1,36 (1,07; 1,63)	99,83 (80,07; 116,15)	3,19 (2,84; 3,43)
	>8 (n=28)	26,28 * (24,34; 30,82)	4,67 * (3,68; 6,66)	1,02 * (0,86; 1,11)	71,40 * (60,02; 84,74)	3,52* (3,17; 4,00)
Ступінь АГ	2 (n=41)	27,54 (23,16; 31,77)	4,58 (4,18; 5,47)	1,01 (0,90; 1,26)	98,56 (79,14; 111,08)	3,40 (3,03; 3,70)
	3 (n=21)	28,76 (25,74; 34,40)	4,35 (3,54; 5,28)	1,07 (0,85; 1,31)	93,12 (76,53; 117,45)	3,32 (2,97; 4,00)
Примітка. * – вірогідність розбіжності між підгрупами (p<0,05).						

Як видно з представлених даних, у підгрупах розподілення за віком відмічено зменшення Pls ЛА на 20,26% у підгрупі у віці >51 року (31,40 (27,83; 35,16) % проти 26,11 (22,48; 32,74) %; p<0,05). Так само в даних підгрупах відзначено зниження показника Стрpl ЛА у підгрупі у віці >51 року на 14,63% у порівнянні з підгрупою ≤51 року, однак ці значення не мали достовірних відмінностей (4,85 (4,1; 5,54) мм<sup>2</sup>/мм рт. ст. та 4,14 (3,54; 5,47) мм<sup>2</sup>/мм рт. ст.; p>0,05). За показником ЕМ відмічається тенденція до зменшення у підгрупі хворих >51 року на 7,49% порівняно з підгрупою ≤51

року ( $p < 0,05$ ). Показники SI-B та Dst не мали суттєвої різниці при розподіленні на підгрупи за віком.

При клінічному розподілі основної групи за ІМТ не відмічено достовірних відмінностей між підгрупами, але відмічалась тенденція до збільшення показника SI-B на 13,83% у підгрупі з  $ІМТ > 26,4 \text{ кг/м}^2$  у порівнянні з підгрупою  $ІМТ \leq 26,4 \text{ кг/м}^2$ , але ця різниця не була достовірною (3,18 (2,90; 3,61) у.о. проти 3,62 (3,13; 4,20) у.о.;  $p > 0,05$ ).

При розподілі на підгрупи залежно від тривалості гіпертонічної хвороби було виявлено збільшення показника SI-B в підгрупі з тривалістю ГХ  $< 7$  років: з 3 ступенем на 18,21% у порівнянні з 2 ступенем ГХ ( $p < 0,05$ ). Щодо такого показника, як ЕМ, відзначено достовірне збільшення його у хворих підгрупи тривалості ГХ  $< 7$  років у порівнянні із підгрупою, де тривалість ГХ була  $\geq 7$  років, на 22,52% ( $p < 0,05$ ). Показники Pls ЛА, Cmrpl ЛА та Dst ЛА мали достовірне зменшення у підгрупі, де тривалість ГХ була  $\geq 7$  років, проти підгрупи з тривалістю ГХ  $< 7$  років: Pls ЛА - на 31,47%, Cmrpl ЛА - на 12,29%, Dst ЛА - на 22,22% відповідно;  $p < 0,05$ .

У підгрупах, розподілених за тривалістю ХОЗЛ, достовірно зменшується показник Pls ЛА на 17,15% у підгрупі, де тривалість ХОЗЛ  $> 8$  років, у порівнянні із підгрупою, де тривалість  $\leq 8$  років (31,72 (27,61; 35,70) % проти 26,28 (24,34; 30,82) %;  $p < 0,05$ ). Водночас збільшуються показники SI-B на 10,34% та ЕМ на 39,72% у підгрупі, де тривалість ХОЗЛ  $> 8$  років, у порівнянні з підгрупою, де тривалість ХОЗЛ  $\leq 8$  років (3,52 (3,17; 4,00) у.о. проти 3,19 (2,84; 3,43) у.о. та 99,83 (80,06; 116,14) мм рт. ст. проти 71,45 (60,05; 84,79) мм рт. ст. відповідно;  $p < 0,05$ ). За показниками Cmrpl ЛА та Dst ЛА відмічається їх погіршення у підгрупі хворих з тривалістю ХОЗЛ  $> 8$  на 39,40% та 33,33% відповідно;  $p < 0,05$ .

При розподілі за ступенем ГХ не виявлено достовірно статистичних відмінностей між підгрупами 2 та 3 стадії ГХ ( $p > 0,05$ ).

Для виявлення зв'язків між показниками пружно-еластичних властивостей ЛА та показниками функції зовнішнього дихання було проведено кореляційний аналіз між ними. Отримані дані наведено у табл. 3.3.

Таблиця 3.3 – Результати кореляційного аналізу між показниками пружно-еластичних властивостей ЛА та функції зовнішнього дихання в основній клінічній групі

Показник	ФЖЄЛ	ОФВ <sub>1</sub>	ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЄЛ	МОС <sub>25</sub>	МОС <sub>50</sub>	МОС <sub>75</sub>
Pls ЛА	r=+0,18	r=+0,52*	r=+0,34*	r=+0,24	r=+0,12	r=+0,34*
Сmpl ЛА	r=+0,32*	r=+0,39*	r=+0,30*	r=+0,09	r=+0,10	r=+0,34*
Dst ЛА	r=+0,23	r=+0,30*	r=+0,28	r=+0,08	r=+0,19	r=+0,30*
ЕМ	r=-0,34*	r=-0,38*	r=-0,29*	r=-0,12	r=-0,15	r=-0,24
SI-B	r=-0,21	r=-0,49*	r=-0,29*	r=-0,12	r=-0,11	r=-0,37*
Примітка. * – статистично достовірний кореляційний зв'язок (p<0,05).						

Результати кореляційного аналізу продемонстрували наявність достовірних зв'язків між такими показниками функції зовнішнього дихання, як ФЖЄЛ та Сmpl ЛА, у вигляді прямого кореляційного зв'язку середньої сили (r=+0,32; p<0,05), ФЖЄЛ та ЕМ - у вигляді зворотного зв'язку середньої сили (r=-0,34; p<0,05). Показник ОФВ<sub>1</sub> мав достовірні зв'язки з жорсткістю ЛА, а саме з показником Сmpl ЛА у вигляді прямого кореляційного зв'язку середньої сили (r=+0,39; p<0,05), та показником ЕМ у вигляді зворотного зв'язку малої сили (r=-0,28; p<0,05), із SI-B у вигляді зворотного зв'язку середньої сили (r=-0,49; p<0,05). Найтісніший кореляційний зв'язок показника ОФВ<sub>1</sub> було виявлено з Pls ЛА у вигляді прямого кореляційного зв'язку середньої сили (r=+0,52; p<0,05).

За показником Сmpl ЛА визначено прямий достовірний кореляційний зв'язок середньої сили з ІТ (r=+0,30; p<0,05); з показником МОС<sub>75</sub> був зворотній зв'язок середньої сили (r=-0,64; p<0,05). ЕМ мав статистично достовірний зворотній зв'язок малої сили з показником ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ (r=-0,29; p<0,05), також цей показник мав достовірний зворотній зв'язок малої сили з показником ОФВ<sub>1</sub> (r=-0,38; p<0,05). Між іншими показниками пружно-еластичних властивостей ЛА та показниками функції зовнішнього дихання не отримано достовірних статистичних зв'язків.

Показники пружно-еластичних властивостей ЛА у хворих основної групи з коморбідним перебігом були згруповані в залежності від показників функції зовнішнього дихання. Дані статистичного аналізу жорсткості ЛА в залежності від показників функції зовнішнього дихання у хворих основної групи представлені у табл. 3.4.

Таблиця 3.4 – Пружно-еластичні властивості ЛА в основній групі хворих в залежності від змін показників функції зовнішнього дихання, Me (Q25; Q75)

Показник, одиниці вимірювання		Pls ЛА,%	Сmpl ЛА, мм <sup>2</sup> /мм рт. ст.	Dst ЛА,%/мм рт.ст.	ЕМ, мм рт. ст.	SI-B, у.о
ФЖЄЛ, %	≤69,5 (n=31)	27,28 (23,14; 28,72)	4,36 (3,69; 5,28)	0,98 (0,80; 1,22)	102,29 (81,88; 124,48)	3,60 (3,07; 4,20)
	>69,5 (n=31)	30,34* (27,56;35,74)	4,54 (3,96; 6,15)	1,08 (0,94; 1,39)	92,11 (71,59; 105,92)	3,15* (2,64; 3,69)
ОФВ 1,%	≤56 (n=32)	27,35 (23,14; 28,70)	4,24 (3,54; 4,95)	0,92 (0,77; 1,09)	118,50 (91,80; 129,71)	3,67 (3,11; 4,23)
	>56 (n=30)	32,48* (28,18; 35,93)	4,86* (4,35; 6,06)	1,31* (1,00; 1,68)	90,10* (79,57; 107,16)	3,08* (2,22; 3,52)
ОФВ 1/ ФЖЄЛ	≤64 (n=32)	28,77 (26,30; 34,47)	4,22 (3,76; 5,31)	1,03 (0,88; 1,21)	116,72 (82,64; 123,88)	3,73 (3,18; 4,18)
	>64 (n=30)	31,58 * (27,32; 35,74)	4,89* (4,24; 6,02)	1,21 (0,95; 1,38)	99,30* (72,63; 117,46)	3,09* (2,64; 3,67)

Примітка. \* – вірогідність розбіжності між підгрупами (p<0,05).

Як видно з табл. 3.4, спостерігається достовірне збільшення показника Pls ЛА у підгрупі ФЖЄЛ>69,5 у порівнянні з ФЖЄЛ <69,5 на 11,21% (30,34 (27,56; 35,74) % проти 27,28 (23,14; 28,72) %; p<0,05). Також у даній підгрупі

достовірно збільшувався показник SI-B у підгрупі ФЖЄЛ <69,5% у порівнянні з ФЖЄЛ >69,5% на 14,28% (3,60 (3,07; 4,20) у .о. проти 3,15 (2,64; 3,69) у .о.;  $p < 0,05$ ). За іншими показниками у підгрупах хворих з різною ФЖЄЛ суттєвої різниці не виявлено.

У підгрупах розподілу за показником ОФВ1,% виявлено вірогідні статистичні розбіжності між усіма показниками, що характеризують жорсткість ЛА. Виявлено зниження Pls ЛА у підгрупі ОФВ1  $\leq 56\%$  у порівнянні з підгрупою ОФВ1  $> 56$  на 15,79% (27,35 (23,14; 28,70)% проти 32,48 (28,18; 35,93) %;  $p < 0,05$ ); показник Cmprl ЛА був вищим у підгрупі з ОФВ1  $> 56\%$  порівняно з ОФВ1  $\leq 56\%$  на 14,62% (4,86 (4,35; 7,06) мм<sup>2</sup>/мм рт. ст. проти 4,24 (3,54; 4,95) мм<sup>2</sup>/мм рт. ст.;  $p < 0,05$ ). Виявлено збільшення Dst ЛА на 42,39% у підгрупі ОФВ1  $> 56\%$  порівняно ОФВ1  $\leq 56\%$  (1,31 (1,00; 1,68) %/мм рт. ст. проти 0,92 (0,77; 1,09) %/мм рт. ст.;  $p < 0,05$ ). Підгрупа хворих основної групи з ОФВ1  $\leq 56\%$  мала підвищення жорсткості ЛА у вигляді таких показників, як EM - на 31,52% у порівнянні з підгрупою ОФВ1  $> 56\%$  (118,50 (91,80; 139,71) мм рт. ст. проти 90,10 (79,5; 107,1) мм рт. ст.;  $p < 0,05$ ), та збільшення показника SI-B - на 19,15% (3,67 (3,11; 4,23) у .о. проти 3,08 (2,22; 3,52) у .о.;  $p < 0,05$ ).

При розподіленні показників жорсткості ЛА за рівнем ІТ (ОФВ1/ФЖЄЛ) знайдено достовірні відмінності між підгрупами. Так, виявлено вірогідне достовірне зниження показника Pls ЛА у підгрупі ІТ  $\leq 64\%$  порівняно з ІТ  $> 64\%$  на 8,89% (28,77 (26,30; 34,47) % проти 31,58 (27,32; 35,74) %;  $p < 0,05$ ). Також відзначено достовірне зниження показників Cmprl ЛА на 13,70%, Dst ЛА на 7,76% у підгрупі хворих з рівнем ІТ  $\leq 64\%$  порівняно ІТ  $> 64\%$  (4,89 (4,24; 6,02) мм<sup>2</sup>/мм рт. ст. проти 4,22 (3,76; 5,31) мм<sup>2</sup>/мм рт. ст.;  $p < 0,05$  та 1,21 (0,95; 1,38) %/мм рт. ст. проти 1,03 (0,88; 1,21) %/мм рт. ст. відповідно;  $p < 0,05$ ). При статистичному аналізі доведено достовірне збільшення показника EM на 16,86% та збільшення показника SI-B на 20,71% ( 116,07 (82,65; 123,84) мм рт. ст. проти 99,32 (72,64; 117,43) мм рт. ст. та 3,73 (3,18; 4,18) у .о. проти 3,09 (2,64; 3,67) у.о. відповідно;  $p < 0,05$ ).



Артеріальний тиск в ЛА є одним із найважливіших показників гемодинаміки малого кола кровообігу, який характеризує динаміку перебігу ХОЗЛ та приєднання до нього ускладнень. Тому в дослідженні вивчались як відмінності цих показників, так і їх зв'язок з пружно-еластичними властивостями легеневої артерії в клінічних групах порівняння. Величини АТ в ЛА в обстежених групах представлено у таблиці 3.5.

Таблиця 3.5 – Артеріальний тиск в легеневій артерії в обстежених групах, Me (Q25; Q75)

Показник, одиниці вимірювання	Основна група (n=62)	Група порівняння (n=50)	Контрольна група (n=31)
САТЛА, мм рт. ст.	43,64 (39,88; 49,81)* <sup>#</sup>	39,49 (36,23; 43,03)**	24,19 (22,88; 25,66)
ДАТЛА, мм рт. ст.	16,82 (15,19; 18,25)* <sup>#</sup>	14,38 (12,74; 16,82)**	8,35 (7,20; 9,68)
СерАТЛА, мм рт. ст.	26,20 (23,10; 28,50)* <sup>#</sup>	23,10 (21,70; 24,60)**	13,80 (13,00; 14,70)
ПАТЛА, мм рт. ст.	28,22 (22,92; 31,67) <sup>#</sup>	24,71 (21,80; 27,82)**	15,32 (13,43; 17,79)
Примітка 1. * – вірогідність розбіжностей показників між основною групою та групою порівняння (p<0,05). Примітка 2. ** – вірогідність розбіжностей показників між групою порівняння та групою контролю (p<0,05). Примітка 3. <sup>#</sup> – вірогідність розбіжностей показників між основною групою та групою контролю (p<0,05).			

Відмічено достовірне збільшення показників артеріального тиску в ЛА в основній групі та групи порівняння проти групи контролю (p<0,05).

Було відзначено підвищення ДАТЛА в основній групі на 16,96% проти групи порівняння (16,82 (15,19; 18,25) мм рт. ст. проти 14,38 (12,74; 16,82) мм рт. ст.; p<0,05), СерАТЛА - на 13,41 % (26,20 (23,10; 28,50) мм рт. ст. проти 23,10 (21,70; 24,60) мм рт. ст.; p<0,05). САТЛА в основній групі суттєво перевищував, на 10,50%, аналогічний показник групи хворих на ХОЗЛ (43,64 (39,88; 49,81)мм рт. ст. проти 39,49 (36,23; 43,03)мм рт. ст.; p<0,05). За

таким гемодинамічним показником ЛА, як пульсовий тиск, відмічено достовірне підвищення в групі коморбідного перебігу ГХ із ХОЗЛ на 14,17% проти групи порівняння (28,22 (22,92; 31,67) мм рт. ст. проти 24,71 (21,80; 27,82) мм рт. ст.;  $p < 0,05$ ).

Хворі з коморбідним перебігом ГХ і ХОЗЛ були згруповані в залежності від клінічних характеристик показників АТ ЛА. Отримані дані наведено у таблиці 3.6.

Таблиця 3.6 – Показники артеріального тиску в легеневій артерії в залежності від клінічних характеристик хворих в основній клінічній групі, Me (Q25; Q75)

Показник, одиниці вимірювання		САТЛА, мм рт. ст.	ДАТЛА, мм рт. ст.	СерАТЛА, мм рт. ст.	ПАТЛА, мм рт. ст.
Вік, років	≤51 (n=35)	42,04 (39,64; 49,81)	15,82 (14,31; 18,19)	24,60 (21,10; 28,50)	27,43 (20,89; 33,72)
	>51 (n=27)	45,95 (39,88; 49,83)	17,96 (15,60; 18,25)	26,30 (23,10; 29,90)	32,13 (24,14; 31,15)
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	≤26,4 (n=32)	42,84 (40,05; 43,13)	14,82 (12,20; 16,79)	25,40 (23,10; 28,50)	26,16 (22,14; 31,41)
	>26,4 (n=30)	45,25 (39,64; 50,98)	16,86 (16,02; 17,83)	26,30 (23,10; 28,50)	28,62 (24,16; 33,72)
ГХ, років	<7 (n=29)	40,42 (36,88; 44,54)	15,96 (14,02; 17,25)	24,23 (21,10; 26,50)	25,25 (22,92; 29,96)
	≥7 (n=33)	45,95 * (40,33; 50,98)	16,82 (15,60; 18,90)	26,30 (23,10; 28,50)	28,43* (24,14; 33,72)
ХОЗЛ, років	≤8 (n=34)	42,03 (38,22; 46,44)	14,77 (15,10; 18,19)	24,23 (21,05; 26,50)	25,60 (20,33; 29,16)
	>8 (n=28)	46,13 * (43,33; 49,81)	16,93 (15,60; 18,25)	28,38 * (24,10; 32,50)	29,62 * (25,21; 33,72)
Примітка. * – вірогідність розбіжності між підгрупами ( $p < 0,05$ ).					

За даними табл. 3.6, серед підгруп розподілення за віком відмічена тенденція до збільшення САТЛА на 9,30% у віці > 51 року у порівнянні з підгрупою, де вік хворих був менше 51 року (42,04 (39,64; 49,81) мм рт. ст. та 45,95 (39,88; 49,83) мм рт. ст.;  $p > 0,05$ ). Так само серед цих підгруп відмічено підвищення показника ПАТЛА у підгрупі віком >51 року на 17,13% у порівнянні з підгрупою  $\leq 51$  року, однак ці значення не мали достовірних відмінностей (32,13 (24,14; 31,15) мм рт. ст. та 27,43 (20,89; 33,72) мм рт. ст.;  $p > 0,05$ ). За показником ДАТЛА та СерАТЛА групи були зіставні.

Залежно від ІМТ за показниками САТЛА, ДАТЛА, СерАТЛА групи в цілому не відрізнялися. Спостерігалась тенденція до збільшення показника ПАТЛА на 9,40% у підгрупі з  $ІМТ \leq 26,4$  кг/м<sup>2</sup>, у порівнянні з підгрупою  $ІМТ > 26,4$  кг/м<sup>2</sup>, але ця різниця не була достовірною (26,16 (22,14; 31,41) мм рт.ст. та 28,62 (24,16; 33,72) мм рт. ст.;  $p > 0,05$ ).

При розподілі на підгрупи в залежності від тривалості гіпертонічної хвороби були виявлено достовірне підвищення САТЛА на 13,68% у порівнянні з підгрупою, де тривалість ГХ була менше 7 років ( $p < 0,05$ ). За показником ПАТЛА виявляється його збільшення у підгрупі хворих з тривалістю ГХ  $\geq 7$  років на 12,59% проти підгрупи з тривалістю ГХ <7 років (28,43 (24,14; 33,72) мм рт. ст. проти 25,25 (22,92; 29,96) мм рт. ст.;  $p > 0,05$ ).

При розподілі в залежності від тривалості ХОЗЛ достовірно збільшується показник САТЛА на 9,75% у підгрупі, де тривалість ХОЗЛ >8 років, у порівнянні з підгрупою, де тривалість  $\leq 8$  років (46,13 (43,33; 49,81) мм рт. ст. проти 42,03 (38,22; 46,44) мм рт. ст.;  $p < 0,05$ ); відмічається зростання СерАТЛА у підгрупі з тривалістю ХОЗЛ > 8 років на 17,12% (28,38 (24,10; 32,50) мм рт.ст. проти 24,23 (21,05; 26,50) мм рт. ст.;  $p < 0,05$ ). ПАТЛА мав більше значення у підгрупі хворих з тривалістю ХОЗЛ > 8 років на 15,70% ( $p < 0,05$ ).

З метою виявлення зв'язків між показниками артеріального тиску в ЛА та функції зовнішнього дихання проведений кореляційний аналіз. Дані отриманого кореляційного аналізу представлено в табл. 3.7.

Таблиця 3.7 – Результати кореляційного аналізу показників артеріального тиску в ЛА та функції зовнішнього дихання в основній клінічній групі

Показник	ФЖЄЛ	ОФВ1	ОФВ1/ ФЖЄЛ	МОС25	МОС50	МОС75
САТЛА	$r = -0,36^*$	$r = -0,52^*$	$r = -0,45^*$	$r = -0,24$	$r = -0,21$	$r = -0,59^*$
ДАТЛА	$r = -0,11$	$r = -0,35^*$	$r = -0,23$	$r = -0,18$	$r = -0,24$	$r = -0,42^*$
СерАТЛА	$r = -0,23$	$r = -0,44^*$	$r = -0,36^*$	$r = -0,21$	$r = -0,19$	$r = -0,42^*$
ПАТЛА	$r = -0,17$	$r = -0,55^*$	$r = -0,42^*$	$r = -0,22$	$r = -0,18$	$r = -0,55^*$
Примітка. * – статистично достовірний кореляційний зв'язок ( $p < 0,05$ ).						

Результати кореляційного аналізу продемонстрували наявність зворотного кореляційного зв'язку середньої сили між такими показниками функції зовнішнього дихання, як ФЖЄЛ і САТЛА ( $r = -0,36$ ;  $p < 0,05$ ). Показник ОФВ1 мав достовірні зв'язки з тиском ЛА, а саме: з показником САТЛА – у вигляді зворотного кореляційного зв'язку середньої сили ( $r = -0,52$ ;  $p < 0,05$ ), ДАТЛА – у вигляді зворотного кореляційного зв'язку середньої сили ( $r = -0,35$ ;  $p < 0,05$ ), СерАТЛА – у вигляді зворотного кореляційного зв'язку середньої сили ( $r = -0,44$ ;  $p < 0,05$ ), ПАТЛА – у вигляді зворотного зв'язку середньої сили ( $r = -0,55$ ;  $p < 0,05$ ).

Відношення ОФВ1/ФЖЄЛ також мало достовірний кореляційний зв'язок з тиском ЛА: із САТЛА ( $r = -0,45$ ;  $p < 0,05$ ) – у вигляді зворотного кореляційного зв'язку середньої сили; із СерАТЛА – достовірний зворотній зв'язок середньої сили ( $r = -0,36$ ,  $p < 0,05$ ); із ПАТЛА – статистично достовірний зворотній зв'язок середньої сили ( $r = -0,42$ ;  $p < 0,05$ ).

Також відмічено достовірні зворотні зв'язки середньої сили між усіма показниками тиску ЛА та МОС75: між МОС75 та показником САТЛА – у вигляді зворотного кореляційного зв'язку середньої сили ( $r = -0,59$ ;  $p < 0,05$ ), ДАТЛА – у вигляді зворотного кореляційного зв'язку середньої сили ( $r = -0,42$ ;  $p < 0,05$ ), СерАТЛА – у вигляді зворотного кореляційного зв'язку

середньої сили ( $r=-0,42$ ;  $p<0,05$ ), ПАТЛА – у вигляді зворотного зв'язку середньої сили ( $r=-0,55$ ;  $p<0,05$ ).

Між іншими показниками тиску ЛА та показниками функції зовнішнього дихання не отримано достовірних кореляційних зв'язків ( $p>0,05$ ).

Таким чином, при поєднанні ГХ та ХОЗЛ спостерігається вірогідне підвищення тиску в ЛА у порівнянні з групою хворих на ХОЗЛ без ГХ, при зіставних показниках функції зовнішнього дихання. При вивченні поздовжньої деформації міокарда правого та лівого шлуночків відмічено достовірне зниження показників деформації в основній групі проти групи порівняння. Слід відзначити також статистично достовірне погіршення пружно-еластичних властивостей ЛА у хворих з коморбідним перебігом ГХ та ХОЗЛ. Також доведено погіршення показників жорсткості ЛА в основній групі при зниженні показника ОФВ1 менше 56% у порівнянні з підгрупою з показником ОФВ1 більше 56%. Виявлено достовірне підвищення показників тиску в ЛА при збільшенні тривалості ХОЗЛ та ГХ. За даними кореляційного аналізу встановлено наявність взаємозв'язків між показниками, що характеризують артеріальний тиск у ЛА та функцію зовнішнього дихання в основній клінічній групі, що свідчить про вплив легеневої обструкції на рівень артеріального тиску в ЛА.

Матеріали даного розділу опубліковані у наукових працях [238-240].

**РОЗДІЛ 4**  
**СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПРАВОГО І**  
**ЛІВОГО ШЛУНОЧКІВ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ У**  
**ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ**  
**ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ**

4.1 Структурні показники і характеристика скорочувальних властивостей правого і лівого шлуночків у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень

Результати дослідження структурних і скорочувальних характеристик ПШ в обстежених групах представлені в табл. 4.1.

Таблиця 4.1 – Структурні та скорочувальні показники міокарда правого шлуночка в обстежених групах, Me (Q25; Q75)

Показник, одиниці вимірювання	Основна група (n=62)	Група порівняння (n=50)	Контрольна група (n=31)
ТАPSE, мм	20,30 (19,70; 21,40) <sup>#</sup>	23,70 (19,30; 26,80)**	27,90 (25,50; 30,40)
Базальний розмір ПШ, мм	32,50 (29,10; 35,50)	30,40 (27,40; 35,40)	29,40 (22,50; 35,40)
Серединний розмір ПШ, мм	36,70 (35,00; 38,30) <sup>#</sup>	34,40 (32,10; 36,70)	32,40 (25,50; 37,20)
Поздовжній розмір ПШ, мм	68,40 (65,30; 73,30) <sup>#</sup>	66,10 (63,70; 70,40)**	60,50 (54,70; 65,50)
Фракційна зміна площі ПШ,%	42,00 (40,00; 46,00) <sup>*#</sup>	46,00 (42,00; 51,00)**	55,00 (51,00; 59,00)
<p>Примітка 1. * – вірогідність розбіжностей показників між основною групою та групою порівняння (p&lt;0,05).</p> <p>Примітка 2. ** – вірогідність розбіжностей показників між групою порівняння та групою контролю (p&lt;0,05).</p> <p>Примітка 3. <sup>#</sup> – вірогідність розбіжностей показників між основною групою та групою контролю (p&lt;0,05).</p>			

За усіма структурно-скорочувальними показниками міокарда ПШ, окрім базального розміру, було виявлено статично значущі відмінності між основною групою та групою контролю.

При проведенні аналізу показників систолічної функції та геометрії ПШ групи хворих на ізольований перебіг ХОЗЛ і групи контролю було виявлено відмінності між такими показниками: зменшення TAPSE на 15,14%, збільшення поздовжнього розміру ПШ на 9,25% , зменшення фракційної зміни площі ПШ на 16,36% відповідно; ( $p > 0,05$ ).

Як видно з таблиці 4.1, в основній групі хворих показник систолічної екскурсії трикуспідального кільця (TAPSE) мав суттєве зниження, на 14,34%, у порівнянні з групою хворих на ХОЗЛ (20,30 (19,70; 21,40) мм проти 23,70 (19,30; 26,80) мм;  $p < 0,05$ ). Водночас в групі хворих з ізольованим ХОЗЛ зміни площі ПШ були достовірно нижче, ніж у групі з коморбідним перебігом ГХ і ХОЗЛ, на 8,69% (42,00 (40,00; 46,00) % проти 46,00 (42,00; 51,00) %;  $p < 0,05$ ). Серед показників геометрії ПШ в основній групі були виявлені достовірні розбіжності між серединним розміром ПШ у бік збільшення цього показника на 6,68% проти групи порівняння (36,70 (35,00; 38,30) мм проти 34,40 (32,10; 36,70) мм;  $p < 0,05$ ). Такі показники геометрії ПШ, як базальний розмір, поздовжній розмір, не мали достовірних відмінностей ( $p > 0,05$ ) між основною групою та групою порівняння.

Таким чином, у хворих на ХОЗЛ найбільш вираженими виявилися зміни з боку показників скорочувальної функції, а саме: зменшення систолічної екскурсії трикуспідального кільця (TAPSE) та фракційної зміни площі ПШ, ступінь яких зростав при коморбідному перебігу з ГХ. В меншій мірі змінювалися показники порожнин ПШ, статистично значуще – тільки в групі хворих з коморбідним перебігом ГХ та ХОЗЛ.

В подальшому в основній групі хворих був проведений аналіз структурно-функціональних показників ПШ шляхом розділу на підгрупи за деякими клінічними характеристиками (за віком, ІМТ, тривалістю ГХ та ХОЗЛ, ступенем АГ), результати якого представлені в табл. 4.2.

Таблиця 4.2 – Структурно-функціональні показники ПШ в залежності від клінічних характеристик в основній групі хворих, Me (Q25; Q75)

Показник, одиниці вимірювання		TAPSE	Базальний розмір ПШ	Середній розмір ПШ	Поздовжній розмір ПШ	Фракційна зміна площі ПШ
Вік, років	≤ 51 (n=35)	21,55 (20,42; 23,40)	32,70 (30,00; 35,70)	35,70 (34,71; 36,06)	67,30 (65,70; 69,70)	43,11 (41,52; 45,56)
	>51 (n=27)	19,06 (27,2; 23,31)	34,55 (29,85; 35,85)	37,05 (35,65; 38,65)	69,40 (67,85; 71,70)	41,73 (39,01; 44,40)
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	≤26,4 (n=32)	21,35 (19,70; 22,40)	32,60 (30,10; 34,70)	35,55 (34,70; 38,30)	67,47 (65,85; 69,70)	44,03 (42,33; 46,43)
	>26,4 (n=30)	20,30 (19,50; 21,30)	33,55 (29,85; 35,85)	37,85 (35,65; 38,15)	69,11 (63,60; 72,30)	41,06 (39,52; 44,50)
Тривалість ГХ, років	<7 (n=29)	22,06 (19,70; 25,70)	32,71 (29,60; 35,30)	35,70 (35,00; 38,30)	66,30 (63,70; 69,70)	44,40 (41,00; 46,00)
	≥7 (n=33)	19,30 (17,70; 21,30)	33,32 (30,30; 34,70)	37,30 (35,10; 38,00)	69,70 (65,70; 71,70)	42,01 (40,00; 45,00)
Тривалість ХОЗЛ, років	≤8 (n=34)	22,30* (19,35; 24,35)	32,45 (29,45; 35,30)	35,70 (33,00; 38,00)	66,35 (64,30; 69,70)	44,58* (40,83; 47,55)
	>8 (n=28)	19,35 (17,70; 21,40)	33,35 (30,30; 35,20)	37,85 (35,15; 38,35)	69,70 (64,15; 72,00)	40,50 (40,50; 46,00)
Ступінь АГ	2 (n=41)	21,72 (19,7; 23,42)	32,30 (29,30; 35,20)	36,01 (35,70; 38,40)	67,41 (64,70; 71,60)	43,70 (39,00; 46,00)
	3 (n=21)	20,30 (19,7; 22,60)	34,40 (32,70; 37,30)	38,13 (35,70; 40,41)	69,46 (64,70; 71,60)	42,09 (40,01; 45,42)
Примітка. * – вірогідність розбіжності між підгрупами (p<0,05).						

Як видно з табл. 4.2, достовірних відмінностей між підгрупами, поділеними за віком, ІМТ, тривалістю ГХ, тривалістю ХОЗЛ, не знайдено. В



той же час, суттєві розбіжності виявлені між підгрупами, поділеними за тривалістю ХОЗЛ, а саме: зменшення показника TAPSE на 13,22% у підгрупі хворих, де тривалість ХОЗЛ була більше 8 років ( $p < 0,05$ ). Одночасно у хворих даної підгрупи відмічене достовірне зниження показника фракційної зміни площі ПШ на 9,15% ( $p < 0,05$ ). Проте була виявлена тенденція до збільшення показника геометрії, а саме поздовжнього розміру ПШ у підгрупі хворих, у котрих тривалість ГХ була більше, ніж 7 років, на 3,12% (67,30 (65,70; 69,70) мм проти 69,40 (67,85; 71,70) мм;  $p > 0,05$ ). Тобто, при поєднаному перебігу ГХ та ХОЗЛ на показники скорочувальної функції ПШ впливає тривалість ХОЗЛ, із збільшенням якої показники систолічної екскурсії трикуспідального кільця (TAPSE) та фракційної зміни площі ПШ зменшуються.

Аналогічним чином в основній групі хворих були проаналізовані структурно-функціональні показники ПШ в залежності від показників функції зовнішнього дихання шляхом розділу на підгрупи за рівнем змін ФЖЄЛ, ОФВ1, ОФВ1/ ФЖЄЛ. Результати аналізу представлені в табл. 4.3.

Таблиця 4.3 – Структурні і скорочувальні показники ПШ в залежності від показників функції зовнішнього дихання в основній клінічній групі, Me (Q25; Q75)

Показник, одиниці вимірювання		TAPSE	Базальний розмір ПШ	Серединний розмір ПШ	Поздовжній розмір ПШ	Фракційна зміна площі ПШ
1		2	3	4	5	6
ФЖЄЛ, %	≤69,5 (n=31)	18,95 (16,40; 21,10)	31,50 (29,70; 33,30)	35,30 (32,70; 38,00)	67,45 (64,73; 69,74)	44,02 (40,33; 47,06)
	>69,5 (n=31)	21,82 (19,40; 24,40)	35,74 (32,05; 38,74)	37,71 (34,70; 39,07)	69,32 (63,70; 71,78)	40,03 * (37,65; 43,20)
ОФВ1, %	≤56 (n=32)	23,55 * (19,70; 26,10)	30,98 (27,21; 33,02)	34,53 (32,15; 36,15)	66,40 (34,90; 73,70)	45,21 (42,53; 48,26)

Продовження таблиці 4.3

1		2	3	4	5	6
ОФВ1, %	>56 (n=30)	18,03 (15,55; 21,20)	35,50 * (32,72; 38,24)	38,78 * (35,70; 40,11)	70,55 * (65,33; 73,32)	40,22 * (37,25; 44,03)
ОФВ1/ ФЖЄЛ	≤64 (n=32)	23,42 * (19,51; 26,82)	32,00 (30,30; 35,50)	34,85 (32,70; 36,70)	67,85 (64,10; 70,70)	44,03 (40,25; 47,72)
	>64 (n=30)	18,44 (16,15; 21,65)	34,60 (31,40; 37,20)	37,50 * (35,10; 39,80)	69,26 * (66,10; 72,74)	41,34 * (39,06; 44,48)
Примітка. * – вірогідність розбіжності між підгрупами (p<0,05).						

Встановлено в підгрупі з ФЖЄЛ < 69,5% лише достовірне зниження показника фракційної зміни площі ПШ проти підгрупи > 69,5% на 9,06% (44,02 (40,33; 47,06) % проти 40,03 (37,65; 43,20) %; (p<0,05). У підгрупі ОФВ1 ≤ 56%, у порівнянні із підгрупою ОФВ1 > 56%, спостерігалися достовірні зміни усіх показників: збільшення TAPSE на 30,61% (p<0,05), зниження фракційної зміни площі ПШ на 11,03% (p<0,05), зростання базального і середнього розміру на 14,59% і 12,30% відповідно (p<0,05), а також поздовжнього розміру – на 6,25% (p<0,05).

При аналізі показників зовнішнього дихання за ІТ знайдено достовірну різницю у підгрупі з рівнем ІТ ≤ 64% проти підгрупи з рівнем ІТ > 64%: збільшення TAPSE на 27% (p<0,05), середнього і поздовжнього розміру на 7,6% і 2,0% відповідно (p<0,05), а також фракційної зміни площі ПШ на 6,5% (p<0,05). Всі інші показники клінічної характеристики не мали достовірних розбіжностей (p>0,05).

З метою підтвердження виявлених в основній групі хворих зв'язків між структурними і скорочувальними показниками ПШ та показниками функції зовнішнього дихання проведений кореляційний аналіз, результати якого наведені в табл. 4.4.

Таблиця 4.4 – Дані кореляційного аналізу зв'язків між структурними і скорочувальними показниками ПШ та показниками функції зовнішнього дихання в основній клінічній групі

Показник	ФЖЄЛ	ОФВ1	ОФВ1/ ФЖЄЛ	МОС 25	МОС 50	МОС 75
TAPSE	$r=+0,34^*$	$r=+0,45^*$	$r=+0,35^*$	$r=+0,14$	$r=+0,33^*$	$r=+0,44^*$
Базальний розмір ПШ	$r=-0,15$	$r=-0,34^*$	$r=-0,31^*$	$r=-0,05$	$r=-0,21$	$r=-0,33^*$
Серединний розмір ПШ	$r=-0,19$	$r=-0,33^*$	$r=-0,31^*$	$r=-0,11$	$r=-0,23$	$r=-0,32^*$
Поздовжній розмір ПШ	$r=-0,16$	$r=-0,34^*$	$r=-0,17$	$r=-0,15$	$r=-0,19$	$r=-0,33^*$
ФЗП ПШ	$r=+0,18$	$r=+0,43^*$	$r=+0,37^*$	$r=+0,05$	$r=+0,20$	$r=+0,42^*$
Примітка. * – статистично достовірний кореляційний зв'язок ( $p<0,05$ ).						

Як видно з наведених даних, між показником систолічної екскурсії трикуспідального кільця та ФЖЄЛ існує прямий зв'язок середньої сили ( $r=+0,34$ ;  $p<0,05$ ), між ОФВ1 і систолічною екскурсією трикуспідального кільця – прямий зв'язок середньої сили ( $r=+0,45$ ;  $p<0,05$ ), між ОФВ1 та ФЗП ПШ – прямий зв'язок середньої сили ( $r=+0,43$ ;  $p<0,05$ ). Між усіма показниками геометрії ПШ та ОФВ1 виявлені зворотні зв'язки середньої сили ( $p<0,05$ ). Між показником ОФВ1/ФЖЄЛ та TAPSE знайдено прямий зв'язок середньої сили ( $r=+0,35$ ;  $p<0,05$ ), між ОФВ1/ФЖЄЛ та ФЗП ПШ – прямий зв'язок середньої сили ( $r=+0,37$ ;  $p<0,05$ ). Достовірний зворотній зв'язок середньої сили виявлено між ОФВ1/ФЖЄЛ та серединним і базальним розміром ПШ ( $r=-0,31$  та  $r=-0,31$  відповідно;  $p<0,05$ ). З показником МОС 25 відзначено прямий зв'язок середньої сили TAPSE ( $r=+0,33$ ,  $p<0,05$ ). Показник МОС 75 мав достовірні прямі кореляційні зв'язки середньої сили з

TAPSE і ФЗППШ ( $r=+0,44$  та  $r=+0,42$  відповідно;  $p<0,05$ ) та зворотні зв'язки середньої сили з показниками геометрії ПШ ( $p<0,05$ ). Таким чином, проведений кореляційний аналіз в групі хворих з коморбідним перебігом ГХ та ХОЗЛ підтвердив наявність зв'язків між структурними і скорочувальними показниками ПШ та параметрами функції зовнішнього дихання. В першу чергу це стосувалось зв'язків з показниками, які характеризують обструктивні порушення, котрі виявляються при ХОЗЛ.

Одним із завдань дослідження було вивчити стан лівих відділів серця у хворих з коморбідним перебігом ГХ і ХОЗЛ та можливість впливу таких порушень на структурні і скорочувальні показники ПШ. Для вирішення цього завдання були визначені структурно-функціональні параметри ЛШ в клінічних групах спостереження та у здорових людей, результати статистичної обробки цих даних представлено в табл. 4.5.

Таблиця 4.5 – Структурно-функціональні показники ЛШ в обстежених групах, Me (Q25; Q75)

Показник, одиниці вимірювання	Основна група (n=62)	Група порівняння (n=50)	Контрольна група (n=31)
1	2	3	4
КСО, мл	42,20 (39,00; 45,90)	44,20 (41,05; 46,90)	46,90 (43,85; 49,00)
КДО, мл	116,50 (111,05; 121,71)	117,60 (112,45; 123,10)	118,06 (114,66; 122,05)
ФВ,%	63,96 (61,04; 65,39)	64,61 (61,37; 67,36)	62,82 (60,92; 64,60)
УІ, мл/м <sup>2</sup>	43,33 (41,17; 46,26)	42,55 (39,80; 44,64)	44,04 (41,79; 46,12)
ТЗСЛШ, мм	1,16 (1,09; 1,22) <sup>#*</sup>	0,82 (0,76; 0,91)**	0,83 (0,78; 0,90)
ТМШП, мм	1,15 (1,10; 1,21) <sup>#*</sup>	0,83 (0,75; 0,94)	0,81 (0,77; 0,92)

Продовження таблиці 4.5

1	2	3	4
ІММ ЛШ, г/м <sup>2</sup>	134,3 (129,7; 139,4) <sup>#*</sup>	82,4 (77,0; 87,5)	79,7 (72,1; 86,1)
ТВС ЛШ	0,46 (0,42; 0,49) <sup>#*</sup>	0,35 (0,32; 0,38)	0,34 ( 0,31; 0,37)
<p>Примітка 1. * – вірогідність розбіжностей показників між основною групою та групою порівняння (p&lt;0,05).</p> <p>Примітка 2. ** – вірогідність розбіжностей показників між групою порівняння та групою контролю (p&lt;0,05).</p> <p>Примітка 3. # – вірогідність розбіжностей показників між основною групою та групою контролю (p&lt;0,05).</p>			

За такими показниками, як КСО, КДО, ФВ, УІ, не було виявлено відмінностей між групами (p>0,05), а за показниками ТЗСЛШ, ТМШП, ІММ ЛШ, ТВСПШ виявлені достовірні відмінності між основною та контрольною групами (p<0,05).

У групі з коморбідним перебігом ГХ і ХОЗЛ у порівнянні з ізольованим захворюванням на ХОЗЛ спостерігалось достовірне збільшення ТЗСЛШ на 41,46% (1,16 (1,09; 1,22) мм проти 0,82 (0,76; 0,91) мм; p<0,05). Також було відмічено достовірно більшу товщину МШП на 39,75% у хворих групи коморбідного перебігу ГХ і ХОЗЛ порівняно з групою з ХОЗЛ (1,16 (1,09; 1,22) мм проти 0,83 (0,75; 0,94) мм; p<0,05) та, як наслідок, достовірне збільшення показника ІММЛШ на 62,98% в основній групі (134,3 (129,7; 139,4) г/м<sup>2</sup> проти 82,4 (77,0; 87,5) г/м<sup>2</sup>; p<0,05). Збільшення ВТС в основній групі було на 31.42% проти групи порівняння (p<0,05).

Для оцінки ремоделювання ЛШ проведено розподіл хворих на підгрупи за показниками функції зовнішнього дихання. Клінічна характеристика хворих основної групи в залежності від показників функції зовнішнього дихання представлена в табл. 4.6.

Таблиця 4.6 – Структурна характеристика ЛШ в залежності від показників функції зовнішнього дихання в основній клінічній групі, Me (Q25; Q75)

Показник, одиниці вимірювання		ТЗСЛШ, мм	ТМШП, мм	КДР, мм	ІММ ЛШ, г/м <sup>2</sup>	ВТС
ФЖЄЛ %	≤69,5 (n=31)	1,08 (0,95; 1,23)	1,18 (1,05; 1,25)	5,21 (5,00; 5,47)	125 (97; 139)	0,42 (0,37;0,45)
	>69,5 (n=31)	1,11 (1,03; 1,20)	1,11 (1,05; 1,26)	5,30 (5,16; 5,58)	118 (98;132)	0,44 (0,37; 0,47)
ОФВ1, %	≤56 (n=32)	1,13 (1,01; 1,23)	1,22 (1,08; 1,26)	5,28 (5,07; 5,54)	118 (96;134)	0,41 (0,37; 0,47)
	>56 (n=30)	1,10 (1,03; 1,20)	1,11 (1,03; 1,25)	5,24 (5,10; 5,52)	125 (101; 135)	0,44 (0,37; 0,50)
ОФВ1/ ФЖЄЛ	≤64 (n=32)	1,12 (1,01; 1,23)	1,16 (1,06;1,27)	5,25 (5,13; 5,51)	118 (95; 131)	0,43 (0,40; 0,47)
	>64 (n=30)	1,10 (1,03; 1,23)	1,13 (1,05; 1,25)	5,24 (5,00; 5,57)	125 (102; 139)	0,42 (0,35; 0,45)

Як видно із представленої табл. 4.6, виявлено тенденцію до збільшення ТМШП у підгрупі хворих ФЖЄЛ<69,5% на 6,30% у порівнянні із підгрупою хворих з рівнем ФЖЄЛ>69,5% ( $p>0,05$ ), тенденцію до збільшення ІММЛШ на 5,93% у підгрупі хворих з рівнем ОФВ1/ФЖЄЛ >64% проти ОФВ1/ФЖЄЛ≤64%, а також тенденцію до збільшення ТМШП у підгрупі хворих ОФВ1 ≤56% проти підгрупи ОФВ1 >56 на 9,90% ( $p>0,05$ ).

Таким чином, аналіз структурно-функціональних показників ЛШ у хворих з коморбідним перебігом ГХ і ХОЗЛ довів наявність змін, характерних для гіпертензивного серця, що проявлялося гіпертрофією ЛШ та перебудовою його геометрії за концентричним типом. Виявлені зміни не мали зв'язків із бронхо-обструктивними порушеннями, характерними для ХОЗЛ.

#### 4.2 Внутрішньосерцева гемодинаміка правого і лівого шлуночків у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень

Для більш поглибленої характеристики функції ПШ і ЛШ в обстежених групах була досліджена їх внутрішньосерцева гемодинаміка. Результати даного аналізу представлені в табл. 4.7.

Таблиця 4.7 – Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки правого і лівого шлуночків в обстежених групах хворих, Me (Q25; Q75)

Показник, одиниці вимірювання	Основна група (n=62)	Група порівняння (n=50)	Контрольна група (n=31)
Е ТК, м/с	0,37 (0,34; 0,43)* <sup>#</sup>	0,43 (0,38; 0,54)**	0,52 (0,48; 0,59)
А ТК, м/с	0,40 (0,36; 0,45)	0,41 (0,31; 0,50)	0,44 (0,36; 0,49)
Е/А ТК	0,92 (0,86; 1,02)* <sup>#</sup>	1,10 (1,07; 1,15)**	1,25 (1,13; 1,40)
Е МК, м/с	0,55 (0,44; 0,69)* <sup>#</sup>	0,60 (0,53; 0,74)**	0,71 (0,68; 0,90)
А МК, м/с	0,80 (0,59; 0,95)* <sup>#</sup>	0,55 (0,46; 0,68)	0,60 (0,50; 0,75)
Е/А МК	0,88 (0,79; 1,09)* <sup>#</sup>	1,04 (0,95; 1,29)	1,19 (1,11; 1,40)
DT МК, мс	204,00 (186,00; 216,00)* <sup>#</sup>	186,00 (176,00; 210,00)	174,00 (164; 184,00)
IVRT МК, мс	96,00 (81,00; 121,00)* <sup>#</sup>	85,00 (68,00; 90,00)	75,00 (65,00; 80,00)
Е'	0,07 (0,06; 0,07)* <sup>#</sup>	0,11 (0,09; 0,13)	0,13 (0,11; 0,14)
Е/е' МК	10,59 (9,28; 12,20)* <sup>#</sup>	7,20 (6,50; 7,78)	6,70 (5,92; 7,35)
<p>Примітка 1. * – вірогідність розбіжностей показників між основною групою та групою порівняння (p&lt;0,05).</p> <p>Примітка 2. ** – вірогідність розбіжностей показників між групою порівняння та групою контролю (p&lt;0,05).</p> <p>Примітка 3. <sup>#</sup> – вірогідність розбіжностей показників між основною групою та групою контролю (p&lt;0,05).</p>			

Параметри діастолічної функції ЛШ у хворих основної групи мали вірогідну різницю з аналогічними у групі контролю за виключенням піку пізнього діастолічного наповнення ПШ.

Виявлено зменшення Е/А ТК на 20,9%, Е МК на 15,4% у групі порівняння і контрольній групі відповідно ( $p < 0,05$ ). За показником раннього піку діастолічного наповнення ТК виявлено його достовірне зменшення у групі порівняння проти групи контролю на 20,93% ( $p < 0,05$ ), за показником Е/А ТК також відмічається його вірогідне зменшення у групі порівняння проти групи контролю на 13,6% ( $p < 0,05$ ). Такі показники, як А ТК, Е/А МК, А МК, ДТ МК, не мали достовірних відмінностей між цими групами ( $p > 0,05$ ).

Як видно з таблиці 4.8, з боку транстрикуспідального кровотоку між основною групою та групою ХОЗЛ без ГХ виявлено достовірну розбіжність у бік зменшення піку Е ТК на 13,95% в основній групі хворих порівняно із групою з ізолюваним перебігом ХОЗЛ (0,37 (0,34; 0,43) м/с проти 0,43 (0,38; 0,54) м/с;  $p < 0,05$ ). Показники пізнього діастолічного наповнення правого передсердя не мали вірогідної різниці у групах ( $p > 0,05$ ). Співвідношення піку Е/А ТК було нижчим на 16,36% в основній групі проти групи порівняння (0,92 (0,86; 1,02) проти 1,10 (1,07; 1,15);  $p < 0,05$ ).

При оцінці трансмітрального кровотоку виявлено достовірну різницю показника раннього діастолічного наповнення лівого передсердя у групі з ізолюваним перебігом ХОЗЛ та основній групі у вигляді зменшення цього показника в основній групі на 10,00% (0,54 (0,44; 0,69) м/с проти 0,60 (0,53; 0,74) м/с;  $p < 0,05$ ). Показник пізнього діастолічного наповнення був на 45,45% більше в основній групі проти групи порівняння (0,80 (0,59; 0,95) м/с проти 0,55 (0,46; 0,68) м/с;  $p < 0,05$ ). При порівняльній характеристиці співвідношення раннього діастолічного наповнення і пізнього діастолічного наповнення спостерігалось його зменшення на 15,38% в основній групі в порівнянні з групою ізолюваного перебігу ХОЗЛ (0,88 (0,79; 1,09) проти 1,04 (0,95; 1,29);  $p < 0,05$ ).

Показник часового уповільнення кровотоку раннього діастолічного наповнення ЛШ був вищим в основній групі проти групи порівняння на



9,6% ( $p < 0,05$ ). Показник IVRT достовірно збільшується в основній групі хворих проти групи ізольованого перебігу ХОЗЛ на 12,94% ( $p < 0,05$ ). При вивченні показників трансмітрального кровотоку методом тканинного доплера у основній групі було відмічено достовірне збільшення значення  $E/e'$  на 47,08% проти групи порівняння ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, за даними аналізу внутрішньосерцевої гемодинаміки, між обстеженими групами спостерігалися суттєві відмінності. Якщо в групі хворих із ХОЗЛ виявлені прояви діастолічної дисфункції тільки правого шлуночка, то при приєднанні ГХ порушення внутрішньосерцевої гемодинаміки характеризувалися проявами діастолічної дисфункції як правого, так і лівого шлуночків.

В подальшому в основній групі хворих на ГХ у поєднанні з ХОЗЛ показники внутрішньосерцевої гемодинаміки були згруповані в залежності від деяких клінічних параметрів (за віком, ІМТ, тривалістю ГХ і ХОЗЛ, ступенем АГ). Результати дослідження внутрішньосерцевої гемодинаміки ПШ та ЛШ в залежності від клінічних характеристик в основній групі хворих представлені в табл. 4.8.

Таблиця 4.8 – Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки ПШ та ЛШ в залежності від клінічних характеристик в основній групі хворих, Ме (Q25; Q75)

Показник, одиниці вимірювання		Е ТК м/с	А ТК м/с	Е/А ТК	Е/А МК	DT МК
1		2	3	4	5	6
Вік, років	≤51 (n=35)	0,38 (0,32; 0,42)	0,35 (0,33; 0,42)	1,13 (0,94; 1,17)	0,89 (0,79; 1,18)	203 (186; 210)
	>51 (n=27)	0,36 (0,31; 0,40)	0,41 * (0,35; 0,43)	0,92 * (0,80; 1,19)	0,84 (0,78; 1,06)	205 (186; 216)
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	≤26,4 (n=30)	0,35 (0,34; 0,43)	0,36 (0,34; 0,42)	1,03 (0,91; 1,17)	0,81 (0,78; 1,05)	204 (186; 216)
	>26,4 (n=32)	0,37 (0,34; 0,40)	0,39 (0,34; 0,43)	1,00 (0,86; 1,18)	0,95 (0,82; 1,10)	206,50 (186; 210)

Продовження таблиці 4.8

	1	2	3	4	5	6
ГХ, років	<7 (n=29)	0,37 (0,34; 0,45)	0,39 (0,35; 0,42)	0,96 (0,86; 1,09)	0,93 (0,85; 0,98)	197 (186; 206)
	≥7 (n=33)	0,36 (0,34; 0,40)	0,41 (0,35; 0,43)	0,92 * (0,86; 1,26)	0,83 * (0,78; 0,94)	210 * (199; 216)
ХОЗЛ, років	≤8 (n=34)	0,39 (0,32; 0,40)	0,38 (0,33; 0,40)	1,06 (0,91; 1,18)	0,93 (0,81; 1,18)	206 (196; 210)
	>8 (n=28)	0,36 (0,35; 0,44)	0,42 * (0,38; 0,47)	0,94 * (0,85; 1,05)	0,86 (0,78; 1,06)	204 (195; 206)
Ступінь ГХ	2 (n=31)	0,37 (0,34; 0,42)	0,37 (0,34; 0,42)	1,00 (0,86; 1,12)	0,92 (0,81; 1,09)	195 (186; 210)
	3 (n=31)	0,35 (0,31; 0,43)	0,40 (0,32; 0,45)	0,96 (0,86; 1,20)	0,87 (0,74; 1,03)	210 * (197; 216)
Примітка. * – вірогідність розбіжності між підгрупами (p<0,05).						

При порівняльному аналізі згрупованих даних за віком відмічено достовірне збільшення показника пізнього діастолічного наповнення у групі хворих віком > 51 року на 17,14%, а також зменшення показника Е/А ТК на 18,58% проти підгрупи хворих віком ≤ 51 року (p<0,05). При розподілі хворих за ІМТ не виявлено достовірних відмінностей між підгрупами за всіма показниками, що аналізуються.

При аналізі показників внутрішньосерцевої гемодинаміки ПШ та ЛШ за тривалістю ГХ відмічається зниження показників Е/А ТК та Е/А МК у підгрупі хворих з тривалістю ГХ >7 років проти підгрупи, де тривалість захворювання на ГХ склала менше 7 років на 4,16% та 10,75% (p<0,05) відповідно. Також у даній підгрупі виявлено достовірне збільшення показника ДТ МК на 6,19% у хворих на ГХ з тривалістю >7 (p<0,05) років.

У підгрупі хворих на ХОЗЛ з тривалістю захворювання більше 8 років відмічено достовірне збільшення показника А ТК на 10,52% у порівнянні з групою, де тривалість захворювання склала менше 8 років ( $p < 0,05$ ).

Отже, аналіз показників внутрішньосерцевої гемодинаміки, згрупованих за деякими клінічними параметрами (за віком, ІМТ, тривалістю ГХ і ХОЗЛ, ступенем АГ), в основній групі хворих підтвердив особливості порушень діастолічної функції ПШ та ЛШ в залежності від супутньої ГХ або ХОЗЛ, а саме: збільшення тривалості ГХ ( $> 7$  років) асоціювалося з погіршенням діастолічної функції ЛШ, для більш тривалого перебігу ( $> 8$  років) ХОЗЛ характерним є розвиток порушень діастолічної функції ПШ.

Аналогічним чином згрупування показників внутрішньосерцевої гемодинаміки ПШ та ЛШ в основній групі проводилось і за рівнем спірографічних показників (за рівнем ФЖЄЛ, ОФВ1, ОФВ1/ФЖЄЛ), результати наведено в табл. 4.9.

Отримані дані свідчать про достовірну відмінність між клінічними підгрупами: спостерігалось зменшення Е ТК в підгрупі з ФЖЄЛ  $> 69,5\%$  на 7,89% порівняно з підгрупою з ФЖЄЛ  $\leq 69,5\%$  (0,38 (0,35; 0,44) % проти 0,35 (0,30; 0,39) %;  $p < 0,05$ ), у підгрупі розподілу за рівнем ОФВ1 – збільшення Е/А мітрального клапану у підгрупі ОФВ1  $> 56$  на 22,89% (0,83 (0,77; 1,13) % проти 1,02 (0,81; 1,13) %;  $p < 0,05$ ). Також в підгрупі в залежності від ОФВ1 була відмічена тенденція до зниження показника часу прискорення на 9,28% в підгрупі з рівнем ОФВ1  $> 56\%$  (210,00 (186,00; 216,00) мс проти 190,50 (186,00; 210,00) мс;  $p < 0,05$ ). За рівнем показника Е/А трикуспідального клапана відмічено його достовірне зниження у підгрупі хворих з рівнем ОФВ1  $\leq 56\%$  на 18,62% проти показників в підгрупі з рівнем ОФВ  $> 56\%$  (0,90 (0,86; 0,98) проти 0,99 (0,83; 1,18);  $p < 0,05$ ).

Виявлена тенденція до підвищення ДТ МК цього показника у підгрупі ОФВ1/ФЖЄЛ  $> 64$  на 11,42% (210,00 (186,00; 216,00) мс проти 186,00 (186,00; 210,00) мс;  $p > 0,05$ ).

Таблиця 4.9 – Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки ПШ та ЛШ в залежності від показників функції зовнішнього дихання хворих в основній клінічній групі, Me (Q25; Q75)

Показник, одиниця вимірювання		Е ТК, м/с	А ТК, м/с	Е/А ТК	Е/А МК	DT МК, мс
ФЖЄЛ, %	≤69,5 (n=31)	0,38 (0,35; 0,44)	0,40 (0,33; 0,43)	0,99 (0,86; 1,17)	0,88 (0,80; 0,96)	210 (186; 216)
	>69,5 (n=31)	0,35* (0,32; 0,40)	0,36 (0,34; 0,43)	1,02 (0,86; 1,17)	0,93 (0,77; 1,13)	197 (186; 210)
ОФВ1, %	≤56 (n=32)	0,38 (0,34; 0,42)	0,42 (0,33; 0,43)	0,90 (0,86; 0,98)	0,83 (0,75; 1,05)	210 (186; 216)
	>56 (n=30)	0,35 (0,30; 0,39)	0,36 (0,34; 0,42)	0,99* (0,83; 1,18)	1,02* (0,81; 1,13)	190* (186; 210)
ОФВ1/ ФЖЄЛ	≤64 (n=32)	0,36 (0,31; 0,40)	0,41 (0,34; 0,42)	0,92 (0,86; 0,98)	0,94 (0,78; 1,12)	186 (186; 120)
	>64 (n=30)	0,38 (0,34; 0,43)	0,39 (0,33; 0,44)	0,99* (0,86; 1,11)	0,86 (0,79; 1,03)	210 (186; 216)
Примітка. *- вірогідність розбіжності між підгрупами (p<0,05).						

Отже, аналіз показників внутрішньосерцевої гемодинаміки ПШ та ЛШ в основній групі, згрупованих за рівнем спірографічних показників, довів наявність зв'язку між розвитком діастолічної дисфункції та обструктивними порушеннями функції зовнішнього дихання. Зменшення ОФВ1 ≤56 асоціювалося із вірогідним зменшенням Е/А транстрикуспідального кровотоку, що є характерним проявом ураження ПШ при ХОЗЛ.

З метою підтвердження виявлених зв'язків між показниками внутрішньосерцевої гемодинаміки ПШ і ЛШ та спірографічними показниками був проведений кореляційний аналіз, результати якого представлені в табл. 4.10.

Кореляційний аналіз виявив достовірні взаємозв'язки показників внутрішньосерцевої гемодинаміки та Е/А ТК і ФЖЄЛ у вигляді прямого зв'язку середньої сили ( $r=+0,32$ ;  $p<0,05$ ), Е/А ТК та Е/е' – у вигляді зворотного зв'язку малої сили ( $r=-0,28$ ;  $p<0,05$ ).

Таблиця 4.10 – Результати кореляційного аналізу взаємозв'язків між показниками внутрішньосерцевої гемодинаміки та показниками функції зовнішнього дихання в основній клінічній групі

Показник	ФЖЄЛ	ОФВ1	ОФВ1/ ФЖЄЛ	МОС 25	МОС 50	МОС 75
Е ТК	r=+0,16	r=+0,51*	r=+0,19	r=+0,08	r=+0,24	r=+0,31*
А ТК	r=-0,11	r=+0,41*	r=+0,17	r=+0,07	r=+0,19	r=+0,33*
Е/А ТК	r=+0,32*	r=+0,55*	r=+0,36*	r=+0,09	r=+,21	r=+0,51*
Е/А МК	r=+0,11	r=+0,23	r=+0,09	r=+0,12	r=+0,05	r=+0,20
DT МК	r=-0,27*	r=-0,22	r=-0,19	r=-0,02	r=-0,11	r=-0,13
Е/е'	r=-0,28*	r=-0,24	r=-0,06	r=-0,12	r=-0,10	r=-0,15
Примітка. * – статистично достовірний кореляційний зв'язок (p<0,05).						

Також отримано достовірні кореляційні зв'язки між часом прискорення DT МК та ФЖЄЛ у вигляді зворотного зв'язку малої сили (r=-0,27; p<0,05), між Е/А ТК та індексом Тифно середньої сили (r=+0,36; p<0,05). Показник ОФВ1 мав прямі кореляційні зв'язки середньої сили з показниками транстрикуспідального кровотоку: з Е ТК (r=+0,51; p<0,05), з А ТК (r=+0,41; p<0,05), з Е/А ТК (r=+0,55; p<0,05). Аналізуючи дані взаємозв'язків показників функції зовнішнього дихання та показників внутрішньосерцевої гемодинаміки, спостерігали наявність прямих кореляційних зв'язків середньої сили МОС75 з показниками транстрикуспідального кровотоку: з Е ТК (r=+0,31; p<0,05), А ТК (r=+0,33; p<0,05), Е/А ТК (r=+0,51; p<0,05). Також встановлено зворотній кореляційний зв'язок малої сили між показниками ОФВ1% та співвідношенням Е/А мітрального клапана (r=-0,23; p>0,05), рівнем ОФВ1% та часом уповільнення потоку раннього діастолічного наповнення у вигляді зворотного зв'язку малої сили (r=-0,22; p>0,05). Але останні не мали достовірної статистичної значущості.

Отже, кореляційний аналіз підтвердив наявність кореляційних зв'язків між показниками внутрішньосерцевої гемодинаміки та функції зовнішнього дихання при поєднаному перебігу ГХ і ХОЗЛ, що в більшій мірі стосувалось транстрикуспідального кровотоку, показники якого корелювали із показниками обструктивно-вентиляційних порушень.

4.3 Деформаційні властивості міокарда лівого і правого шлуночків у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень

З метою поглибленого аналізу скорочувальних властивостей ПШ і ЛШ були вивчені деформаційні властивості міокарда в клінічних групах. Результати аналізу наведені в табл. 4.11.

Таблиця 4.11 – Показники поздовжньої деформації міокарда правого і лівого шлуночків в обстежених групах хворих, Me (Q25; Q75)

Показник, одиниця вимірювання	Основна група (n=62)	Група порівняння (n=50)	Контрольна група (n=31)
LS ПШ,%	14,78 (13,69; 15,43)* <sup>#</sup>	16,50 (14,61; 17,24)**	21,30 (19,66; 22,98)
LSR ПШ, с <sup>-1</sup>	0,75 (0,59; 0,88) <sup>#</sup>	0,86 (0,68; 0,96)**	1,28 (1,04; 1,50)
LS ЛШ,%	16,88 (16,01; 17,80)* <sup>#</sup>	17,92 (16,52; 19,46)**	19,50 (18,50; 21,86)
LSR ЛШ, с <sup>-1</sup>	0,89 (0,83; 1,03) <sup>#</sup>	0,96 (0,81; 1,12)**	1,23 (1,01; 1,43)
Примітка 1. * – вірогідність розбіжностей показників між основною групою та групою порівняння (p<0,05).			
Примітка 2. ** – вірогідність розбіжностей показників між групою порівняння та групою контролю (p<0,05).			
Примітка 3. <sup>#</sup> – вірогідність розбіжностей показників між основною групою та групою контролю (p<0,05).			

Доведено наявність достовірних відмінностей між показниками поздовжньої деформації ПШ, швидкості поздовжньої деформації ПШ, поздовжньої деформації ЛШ, швидкості поздовжньої деформації ЛШ в основній групі та групі порівняння проти групи контролю ( $p < 0,05$ ).

При аналізі показників поздовжньої деформації міокарда ПШ виявляється суттєве зменшення в основній групі проти групи порівняння на 7,91% (14,78 (13,69; 15,43) %) проти 16,05 (14,61; 17,24) %;  $p < 0,05$ ). При проведенні аналізу швидкості поздовжньої деформації ПШ виявлено збільшення в основній групі на 14,66% проти групи порівняння (0,75 (0,59; 0,88)  $\text{с}^{-1}$  та 0,86 (0,68; 0,96)  $\text{с}^{-1}$ ;  $p > 0,05$ ).

При аналізі показників поздовжньої деформації ЛШ, а саме LS ЛШ, відмічено достовірні відмінності між основною групою та групою порівняння у вигляді його збільшення у групі порівняння на 6,16% (16,88 (16,01; 17,80) % та 17,92 (16,52; 19,46) %;  $p > 0,05$ ), не виявлено достовірних відмінностей між групою ГХ і ХОЗЛ та групою ХОЗЛ без ГХ (0,89 (0,83; 1,03)  $\text{с}^{-1}$  та 0,96 (1,12; 0,81)  $\text{с}^{-1}$ ;  $p > 0,05$ ).

Додатковою характеристикою деформаційних властивостей ПШ і ЛШ був їх аналіз в підгрупах, поділених за віком хворих, ІМТ, тривалістю захворювання ГХ і ХОЗЛ, ступенем АГ, який представлено в табл. 4.12.

Таблиця 4.12 Показники поздовжньої деформації міокарда ПШ і ЛШ, в залежності від клінічних характеристик, в основній групі хворих, Me (25 ; 75)

Показник, одиниці вимірювання		LS ПШ, %	LSR ПШ, $\text{с}^{-1}$	LS ЛШ, %	LSR ЛШ, $\text{с}^{-1}$
1		2	3	4	5
Вік, років	≤51 (n=35)	14,82 (14,21; 15,67)	0,74 (0,59; 0,85)	16,89 (16,24; 17,84)	0,89 (0,78; 1,11)
	>51 (n=27)	14,65 (13,48; 15,48)	0,75 (0,62; 0,95)	16,80 (15,90; 17,59)	0,89 (0,83; 0,99)

Продовження таблиці 4.12

1		2	3	4	5
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	≤26,4 (n=30)	14,79 (13,68; 15,68)	0,73 (0,63; 0,87)	16,80 (15,94; 17,77;)	0,88 (0,83; 1,05)
	>26,4 (n=32)	14,74 (14,21; 15,40)	0,78 (0,59; 0,93)	17,03 (16,01; 17,80)	0,92 (0,82; 1,03)
Тривалість ГХ, років	< 7 (n=29)	14,74 (13,69; 15,47)	0,76 (0,62; 0,89)	16,62 (16,18; 17,48)	0,89 (0,76; 1,10)
	≥7 (n=33)	14,79 (13,67; 15,41)	0,71 (0,59; 0,86)	17,21 (16,01; 17,84)	0,91 (0,85; 1,02)
Тривалість ХОЗЛ, років	≤8 (n=34)	15,07 (13,78; 16,35)	0,76 (0,65; 0,86)	16,80 (16,18; 17,80)	0,88 (0,83; 1,01)
	>8 (n=28)	14,68* (13,68; 15,26)	0,68* (0,59; 0,93)	16,96 (15,85; 18,70)	0,92 (0,82; 1,03)
Ступінь АГ	2 (n=31)	14,80 (13,66; 15,47)	0,68 (0,59; 0,81)	16,98 (16,30; 17,84)	0,91 (0,83; 1,03)
	3 (n=31)	14,76 (14,25; 15,42;)	0,78* (0,75; 0,95)	16,32 (15,63; 17,65)	0,86 (0,82; 1,02)
Примітка. * – вірогідність розбіжності між підгрупами p<0,05.					

При розподілі хворих основної групи за віком не отримано достовірних відмінностей між підгрупами ≤51 року та >51 року за показниками деформаційних властивостей міокарда ПШ та ЛШ. Отримані дані свідчать про достовірну різницю між підгрупами за тривалістю ХОЗЛ, а саме: має місце достовірне збільшення показника поздовжньої деформації ПШ у підгрупі з тривалістю ХОЗЛ більше 8 років у порівнянні з підгрупою, де тривалість захворювання була менше 8 років, на 2,65% (15,07 (13,78; 16,35) % проти 14,68 (13,68; 15,26) %; p<0,05). Між підгрупами за



тривалістю ХОЗЛ визначено вірогідну відмінність у підгрупі з тривалістю ХОЗЛ більше 8 років у вигляді зменшення швидкості поздовжньої деформації міокарда ПШ на 10,52% проти підгрупи, де тривалість захворювання була менше 8 років ( $p < 0,05$ ).

За ступенем ГХ виявлено збільшення швидкості поздовжньої деформації ПШ на 14,70% у хворих на ГХ 2ст. у порівнянні з ГХ 3ст. ( $0,68$  ( $0,59; 0,81$ )  $s^{-1}$  проти  $0,78$  ( $0,75; 0,95$ )  $s^{-1}$ ;  $p < 0,05$ ).

Аналогічний аналіз деформуючих властивостей ПШ і ЛШ хворих з коморбідним перебігом ГХ і ХОЗЛ проводився в підгрупах в залежності від показників функції зовнішнього дихання, а саме: ФЖЄЛ, ОФВ1, ОФВ1/ФЖЄЛ, результати якого представлені в табл. 4.13.

Таблиця 4.13 – Показники поздовжньої деформації міокарда ПШ і ЛШ, в залежності від показників функції зовнішнього дихання, в основній групі хворих, Me (25; 75)

Показник, одиниці вимірювання		LS ПШ,%	LSR ПШ, $s^{-1}$	LS ЛШ,%	LSR ЛШ, $s^{-1}$
ФЖЄЛ	$\leq 69,5$ (n=31)	14,29 (13,47; 15,36)	0,75 (0,59; 0,85)	16,80 (16,18; 17,59)	0,85 (0,75; 1,01)
	$> 69,5$ (n=31)	15,24* (14,40; 16,20)	0,73 (0,62; 0,93)	17,21 (15,70; 17,90)	0,68* (0,86; 1,08)
ОФВ1	$\leq 56$ (n=32)	14,23 (13,41; 15,03;)	0,71 (0,59; 0,89)	16,83 (16,23; 17,73)	0,88 (0,80; 1,04)
	$> 56$ (n=30)	15,37* (14,76; 16,32)	0,77 (0,63; 0,88)	16,96 (15,90; 17,84)	0,97 (0,84; 1,03)
ОФВ1/ ФЖЄЛ	$\leq 64$ (n=32)	14,48 (13,69; 15,25)	0,72 (0,61; 0,85)	16,80 (16,13; 17,56)	0,93 (0,85; 1,01)
	$> 64$ (n=30)	15,24 (13,68; 15,63)	0,81 (0,59; 0,92)	17,04 (15,90; 18,21)	0,86 (0,78; 1,17)
Примітка. *вірогідність розбіжності між підгрупами ( $p < 0,05$ ).					

При статистичній обробці даних поздовжньої деформації міокарда у клінічних підгрупах було виявлено статистичні розбіжності у підгрупах за рівнем ФЖЄЛ: за показником поздовжньої деформації ПШ – у бік збільшення цього показника на 7,34% при ФЖЄЛ <69,5% (14,29 (13,47; 15,36;) % проти 15,24 (14,40; 16,20) %; (p<0,05). За таким показником функції зовнішнього дихання, як ОФВ1, відмічено його зростання у підгрупі хворих з ОФВ > 56% проти підгрупи з рівнем ОФВ1 ≤56 на 8,01% (15,37 (14,76; 16,32) % проти 14,23 (13,41; 15,03) %; p<0,05).

З метою оцінки зв'язків між показниками поздовжньої деформації міокарда обох шлуночків та показниками функції зовнішнього дихання було проведено їх кореляційний аналіз. Дані кореляційних зв'язків між показниками поздовжньої деформації міокарда обох шлуночків та показниками функції зовнішнього дихання представлено в табл. 4.14.

Таблиця 4.14 - Результати кореляційного аналізу зв'язків між показниками поздовжньої деформації міокарда ПШ і ЛШ та параметрами функції зовнішнього дихання в основній клінічній групі

Показник	ФЖЄЛ	ОФВ1	ОФВ1/ФЖЄЛ	МОС 25	МОС 50	МОС75
LS ПШ	r=+0,38*	r=+0,39*	r=+0,35*	r=+0,14	r=+0,29*	r=+0,42*
LSR ПШ	r=+0,20	r=+0,37*	r=+0,21	r=+0,01	r=+0,11	r=-0,21
LS ЛШ	r=+0,08	r=+0,07	r=-0,01	r=+0,19	r=+0,17	r=+0,18
LSR ЛШ	r=+0,20	r=+0,05	r=+0,10	r=+0,23	r=+0,11	r=+0,04
Примітка. * – статистично достовірний кореляційний зв'язок (p<0,05).						

При кореляційному аналізі між стрейном поздовжньої деформації ПШ та ФЖЄЛ встановлено достовірний кореляційний зв'язок середньої сили (r=+0,38; p<0,05). Також було виявлено кореляційний зв'язок малої сили між

Longitudinal strain rate ЛШ та ФЖЄЛ, але цей зв'язок не мав достовірної значущості ( $r = +0,20$ ,  $p > 0,05$ ). Подальший аналіз кореляційних зв'язків між поздовжньою деформацією ПШ та ОФВ1 виявив достовірний зв'язок середньої сили ( $r = +0,39$ ;  $p < 0,05$ ).

Отримані з таблиці 4.14 дані кореляційних зв'язків між показниками поздовжньої деформації міокарда обох шлуночків та показниками функції зовнішнього дихання свідчать про наявність прямих кореляційних зв'язків середньої сили між поздовжньою деформацією ПШ і показниками ОФВ1 ( $r = +0,39$ ;  $p < 0,05$ ), МОС75 ( $r = +0,42$ ;  $p < 0,05$ ) та прямого зв'язку з показником МОС50 малої кореляційної сили ( $r = +0,29$ ;  $p < 0,05$ ), з ОФВ1/ФЖЄЛ - прямого зв'язку середньої сили ( $r = +0,35$ ;  $p < 0,05$ ). Також відмічено наявність прямого кореляційного зв'язку між показником ОФВ1 та швидкістю поздовжньої деформації міокарда ПШ у вигляді прямого зв'язку середньої сили ( $r = +0,37$ ;  $p < 0,05$ ). Інші показники поздовжньої деформації міокарда ПШ і ЛШ не мали достовірних зв'язків з показниками функції зовнішнього дихання.

Отже, можна казати, що порушення скорочувальної функції ПШ асоціюються з обструктивними проявами ХОЗЛ, тоді як показники скорочувальної функції ЛШ таких закономірностей не проявили.

З метою визначення наявності зв'язків між показниками поздовжньої деформації міокарда ПШ і ЛШ та жорсткості легеневої артерії проведено кореляційний аналіз. Дані кореляційного аналізу наведено в табл. 4.15.

Як видно з таблиці 4.15, виявлено достовірні кореляційні прямі зв'язки середньої сили між поздовжньою деформацією ПШ та Pls ЛА ( $r = +0,45$ ;  $p < 0,05$ ), ПШ та Cmpl ЛА ( $r = +0,41$ ;  $p < 0,05$ ), LS ПШ та Dst ЛА ( $r = +0,38$ ;  $p < 0,05$ ). Між поздовжньою деформацією ПШ та еластичним модулем виявлено достовірний зворотній зв'язок середньої сили ( $r = -0,38$ ;  $p < 0,05$ ), між поздовжньою деформацією ПШ та індексом жорсткості В виявлено достовірний зворотній зв'язок середньої сили ( $r = -0,46$ ;  $p < 0,05$ ).

Таблиця 4.15 - Дані кореляційного аналізу зв'язків між показниками поздовжньої деформації міокарда правого і лівого шлуночків та пружно-еластичних властивостей ЛА в основній групі хворих

Показник	Pls ЛА	Cmpl ЛА	Dst ЛА	EM ЛА	SI-B ЛА
LS ПШ	$r=+0,45^*$	$r=+0,41^*$	$r=+0,38^*$	$r=-0,38^*$	$r=-0,46^*$
LSR ПШ	$r=+0,17$	$r=-0,23$	$r=-0,12$	$r=+0,12$	$r=+0,09$
LS ЛШ	$r=+0,31^*$	$r=-0,27$	$r=-0,24$	$r=+0,24$	$r=+0,24$
LSR ЛШ	$r=+0,22$	$r=-0,17$	$r=-0,21$	$r=+0,11$	$r=+0,11$
Примітка. * – статистично достовірний кореляційний зв'язок ( $p<0,05$ ).					

Також відмічена наявність достовірних кореляційних зв'язків між Pls ЛА та показниками поздовжньої деформації ЛШ, а саме: з LS ЛШ - у вигляді прямого кореляційного зв'язку середньої сили ( $r=+0,31$ ,  $p<0,05$ ), з LSR ЛШ - у вигляді прямого кореляційного зв'язку середньої сили ( $r=+0,32$ ;  $p<0,05$ ).

Отже, виявлені кореляційні зв'язки між показниками пружно-еластичних властивостей ЛА та структурно-функціональними показниками ПШ доводять існування патогенетичної залежності між ними. Це в першу чергу стосується поздовжньої деформації ПШ, показник якої мав кореляційні зв'язки з усіма показниками пружно-еластичних властивостей ЛА, найбільш тісно – з пульсативністю та індексом жорсткості В.

4.4 Оцінка діагностичної цінності показників пружно-еластичних властивостей легеневої артерії у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень

Діагностичну значущість показників пружно-еластичних властивостей ЛА оцінювали за допомогою статистичного методу ROC-аналізу. Отримані результати якого наведено в табл. 4.16.

Таблиця 4.16 – Діагностична цінність показників пружно-еластичних властивостей легеневої артерії у хворих з коморбідним станом гіпертонічною хворобою та хронічним обструктивним захворюванням легень

Показник	Точка розподілу	Чутливість, %	Специфічність, %	AUC	ДІ 95% AUC	P рівень
Pls ЛА	≤34,28	75,81	64,00	0,817	0,732-0,883	p<0,05
Сmpl ЛА	≤5,28	74,19	70,00	0,701	0,607-0,784	p<0,05
ЕМ ЛА	>83,93	69,35	80,00	0,749	0,659-0,826	p<0,05
SI-B ЛА	>2,94	77,42	64,00	0,697	0,603-0,781	p<0,05

З наведених даних ROC-аналізу визначено, що найкращу якість моделі мав показник пульсативності (AUC = 0,81, 95% ДІ AUC 0,732-0,883), у котрого при точці розподілу ≤34,28 % достовірно чутливість склала 75,81 % та специфічність 64,00 %, щодо визначення зміни жорсткості у хворих на ГХ при коморбідності з ХОЗЛ. Найменша площа під ROC-кривою була виявлена для індекса жорсткості В (AUC = 0,697, 95% ДІ AUC 0,603-0,781 ) при точці відсіку >2,94 у.о. чутливість склала 77,42 % та специфічність 64,00 %.

При вивченні моделі впливу ГХ при приєднанні до ХОЗЛ та її впливу на показник жорсткості піддатливість Сmpl ЛА було отримано такі дані: (AUC = 0,701, 95% ДІ AUC = 0,607-0,784) при точці відсіку ≤5,28 мл<sup>2</sup>/мм рт. ст. чутливість склала 74,19 % та специфічність 70,00 %. Для параметра еластичний модуль якість моделі була доброю (AUC = 0,749, 95% ДІ AUC 0,659-0,826) при точці розподілу >83,93 мм рт. ст. чутливість була 69,35 % та

специфічність 80,00 %. ROC-крива для показника Pls ЛА для наочності представлена на рис. 4.1.

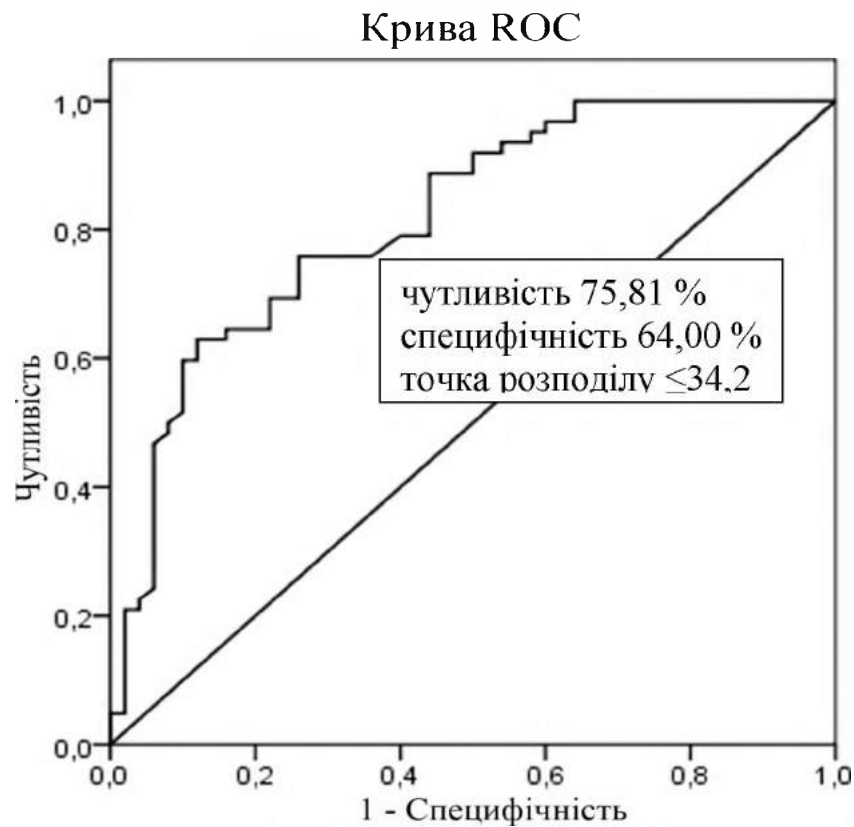


Рисунок 4.1 – ROC-крива та точка відсіку для показника Pls ЛА

Визначені точки відсікання для показників пружно-еластичних властивостей легеневої артерії отримані у ході ROC-аналізу були використані для розрахунку відносного ризику (ВР) появи порушень. При аналізі розрахунку ВР виявлення порушень пружно-еластичних властивостей легеневої артерії було визначено, що в основній групі виникнення порушень, проти групи з ізольованим перебігом ХОЗЛ, вище: пульсативність (ВР = 2,25, 95% ДІ = 1,77-2,86,  $p < 0,05$ ), піддатливість (ВР = 2,39, 95% ДІ = 1,55-3,68,  $p < 0,05$ ), еластичний модуль (ВР = 2,51, 95% ДІ = 1,70-3,73,  $p < 0,05$ ), індекс жорсткості В (ВР = 2,39, 95% ДІ = 1,50 - 3,79,  $p < 0,05$ ).

Таким чином, при вивченні поздовжньої деформації міокарда ПШ та ЛШ відмічено достовірне зниження показників деформації в основній групі. Слід зазначити також статистично достовірне погіршення пружно-еластичних властивостей легеневої артерії у хворих з коморбідним перебігом ГХ та ХОЗЛ, а також підвищений ризик розвитку цих порушень у данної категорії хворих проти хворих на ізольований перебіг на ХОЗЛ найбільше збільшується для еластичного модуля ( $BP = 2,51$ ,  $95\% \text{ ДІ} = 1,70-3,73$ ,  $p < 0,05$ ).

Матеріали даного розділу опубліковані у наукових працях [241, 242].

## РОЗДІЛ 5

### ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ТА КОНЦЕНТРАЦІЯ МАТРИКСНОЇ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗИ-9, ЕНДОТЕЛІНУ-1, ВИСОКОЧУТЛИВОГО С-РЕАКТИВНОГО БІЛКА ПРИ КОМОРБІДНОМУ ПЕРЕБІГУ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ ТА ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

5.1 Варіабельність серцевого ритму у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень

Для виявлення відмінностей показників вегетативної нервової системи був проведений аналіз спектральних та частотних показників варіабельності серцевого ритму. Отримані дані представлено у табл. 5.1.

Всі показники варіабельності серцевого ритму мали погіршення в основній групі та групи порівняння проти групи контролю ( $p < 0,05$ ).

Виявлено достовірні відмінності між основною групою та групою порівняння показників: SDNN – у вигляді його зменшення в основній групі на 7,31% (41,00 (40,00; 43,00) проти 44,00 (43,00; 45,00);  $p < 0,05$ ); загальна потужність вегетативної нервової системи була більшою в групі з ізольованим перебігом ХОЗЛ на 15,06% проти основної групи (1633 (1516; 1780) проти 1879 (1755; 2005);  $p < 0,05$ ); RMSSD був вищим у групі з ізольованим перебігом ХОЗЛ на 13,15% проти групи коморбідного перебігу ГХ та ХОЗЛ, проте не мав достовірної відмінності (19,00 (15,00; 23,00) та 21,50 (16,00; 27,00);  $p > 0,05$ ). Виявлено достовірне підвищення показника LF погт в основній групі у порівнянні з групою із ізольованим ХОЗЛ на 2,56% (80,00 (78,00; 84,00) проти 78 (72,00; 80,00);  $p < 0,05$ ), показник HF погт був достовірно нижчим на 9,09% в основній групі проти групи порівняння (20,00 (16,00; 22,00) проти 22,00 (20,00; 28,00);  $p < 0,05$ ).



Таблиця 5.1 – Варіабельність серцевого ритму у хворих в обстежених групах, Me (Q25; Q75)

Показник, одиниці вимірювання	Основна група (n=62)	Група порівняння (n=50)	Контрольна група (n=31)
SDNN, mc	41,00 (40,00; 43,00) * <sup>#</sup>	44,00 (43,00; 45,00) **	50,10 (49,00; 53,00)
RMSSD	19,00 (15,00; 23,00) <sup>#</sup>	21,50 (16,00; 27,00) **	36,00 (30,00; 39,40)
TP	1633 (1516; 1780)* <sup>#</sup>	1879 (1755; 2005) **	2434 (2357; 2756)
LF norm,%	80,00 (78,00; 84,00) * <sup>#</sup>	78,00 (72,00; 80,00)**	61,50 (60,00; 67,00)
HF norm,%	20,00 (16,00; 22,00) * <sup>#</sup>	22,00 (20,00; 28,00) **	37,50 (33,00; 40,00)
LF/HF	4,10 (3,44; 5,10) * <sup>#</sup>	3,46 (2,55; 4,02) **	1,80 (1,50; 1,99)
SI	160,50 (138; 189) <sup>#</sup>	147,00 (120; 172)**	103 (86; 120)
<p>Примітка 1. * – вірогідність розбіжностей показників між основною групою та групою порівняння (p&lt;0,05).            Примітка 2. ** – вірогідність розбіжностей показників між групою порівняння та групою контролю (p&lt;0,05).            Примітка 3. <sup>#</sup> – вірогідність розбіжностей показників між основною групою та групою контролю (p&lt;0,05).</p>			

Співвідношення низьких та високих частот мало вірогідне збільшення у групі з коморбідним перебігом ГХ та ХОЗЛ у порівнянні з ізольованим перебігом ХОЗЛ на 18,49% (4,10 (3,44; 5,10) проти 3,46 (2,55; 4,02); p<0,05).

При статичній обробці було виявлено зниження показника SI на 8,15%, але воно не мало достовірних відмінностей (p>0,05) між основною та групою порівняння.

В залежності від клінічних характеристик показники варіабельності серцевого ритму групи хворих з коморбідним перебігом ГХ та ХОЗЛ були згруповані. Дані аналізу за клінічними розподілом показників варіабельності серцевого ритму представлені у табл. 5.2.

Таблиця 5.2 – Варіабельність серцевого ритму в залежності від клінічних характеристик хворих на ГХ у поєднанні з ХОЗЛ, Me (Q25; Q75)

Показник, одиниці вимірювання		SDNN, мс	RMSD D мс	TP, мс <sup>2</sup>	LFnorm, %	HFnorm, %	LF/HF, мс <sup>2</sup>	ІН (SI)
1		2	3	4	5	6	7	8
Вік, років	≤51 (n=35)	41,00 (39,00; 43,00)	19,00 (15,00; 23,00)	1621 (1514; 1790)	80,00 (77,00; 84,00)	20,00 (16,00; 23,00)	4,04 (3,38; 5,00)	160,00 (138,00; 216,00)
	>51 (n=27)	41,00 (40,00; 43,00)	19,00 (13,00; 23,00)	1646 (1516; 1778)	82,00 (78,00; 84,00)	18,00 (16,00; 22,00)	4,71 (3,58; 5,15)	161,00 (138,00; 181,00)
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	≤26,4 (n=32)	41,00 (39,00; 43,00)	17,00 (12,50; 21,00)	1595 (1479; 1805)	80,00 (76,50 84,00)	20,00 (16,00; 23,50)	3,98 (3,19; 5,18)	166,00 (148,00; 193,00)
	>26,4 (n=30)	41,00 (40,00; 42,00)	20,00* (16,00; 25,00)	1662 (1870;1 778,00)	80,50 (79,00; 83,00)	19,00 (17,00; 21,00)	4,27 (3,71; 4,92)	151,00* (121,00; 178,00)
ГХ, років	≤7 (n=29)	41,00 (40,00; 43,00)	19,00 (15,00; 24,00)	1595 (1514; 1803)	80,00 (77,00; 83,00)	20,00 (17,00; 23,00)	4,04 (3,38; 4,82)	162,00 (148,00; 189,00)
	>7 (n=33)	41,00 (40,00; 43,00)	18,00 (15,00; 20,00)	1663 (1524; 1778)	82,00 (79,00; 84,00)	18,00 (16,00; 21,00)	4,40 (3,58; 5 15)	153,00 (131,00; 183,00)
ХОЗЛ, років	≤8 (n=34)	40,50 (39,00; 43,00)	19,00 (15,00; 24,00)	1598 (1498; 1790)	82,50 (79,00; 84,00)	17,00 (16,00; 21,00)	4,60 (3,48; 5,20)	151,00 (138,00; 169,00)
	>8 (n=28)	41,00 (40,50; 43,00)	19,00 (15,00; 23,00)	1654 (1554; 1779)	80,00* (77,00; 83,00)	20,00* (17,00; 23,00)	3,96 (3 41; 4,87)	177,00 (145,00; 216,00)

Примітка. \* – вірогідність розбіжностей показників підгруп (p<0,05).

Відмічена тенденція до збільшення LFnorm 2,46% у підгрупі хворих із віком >51 року (80,00 (77,00; 84,00) та 82,00 (78,00; 84,00); p>0,05), тенденція до збільшення HFnorm на 10% у хворих, молодших за 51 рік (20,00 (16,00; 23,00) та 18,00 (16,00; 22,00); p>0,05). За показником балансу вегетативної нервової системи виявлено тенденцію до збільшення LF/HF на 14,23% у підгрупі хворих старше 51 року (4,04 (3,38; 5,00) та 4,71 (3,58; 5,15); p>0,05).

За станом напруження вегетативної нервової системи не відмічено суттєвих відмінностей між підгрупами ( $p > 0,05$ ).

При аналізі отриманих даних у підгрупі розподілення хворих за ІМТ встановлено збільшення показника RMSSD на 15,00% у підгрупі з ІМТ  $> 26,4$  кг/м<sup>2</sup> проти підгрупи з ІМТ  $\leq 26,4$  кг/м<sup>2</sup> (17,00 (12,50; 21,00) проти 20,00 (16,00; 25,00);  $p < 0,05$ ). Також було встановлено статистично достовірне зниження показника ІН (SI) у підгрупі хворих з ІМТ  $> 26,4$  кг/м<sup>2</sup> в порівнянні з підгрупою хворих з ІМТ  $\leq 26,4$  кг/м<sup>2</sup> на 9,03% (166,00 (148,50; 193,00) проти 151,00 (121,00; 178,00);  $p < 0,05$ ). У підгрупі хворих з тривалістю ХОЗЛ  $\leq 8$  років виявлено зменшення HFnorm на 15% проти підгрупи з тривалістю захворювання на ХОЗЛ більше 8 років ( $p < 0,05$ ). Відмічено достовірне збільшення показника LFnorm у підгрупі хворих з тривалістю ХОЗЛ  $\leq 8$  років на 3,12% проти підгрупи з тривалістю захворювання на ХОЗЛ більше 8 років ( $p < 0,05$ ).

Для виявлення зв'язку між показниками варіабельності серцевого ритму та функцією зовнішнього дихання, систолічною функцією, деформацією міокарда, ремоделюванням правого шлуночка було проведено кореляційний аналіз. Дані кореляційного аналізу представлено у табл. 5.3.

Встановлено наявність прямого зв'язку малої сили між показником спектру загальної потужності нервової системи та ОФВ1 ( $r = +0,25$ ;  $p < 0,05$ ).

В ході проведення кореляційного аналізу між частотними, спектральними показниками і показниками систолічної функції міокарда ПШ та геометричними показниками ПШ було доведено достовірний зворотній зв'язок малої сили між базальним розміром ПШ та RMSDD ( $r = -0,27$ ;  $p < 0,05$ ).

Виявлено достовірний прямий кореляційний зв'язок середньої сили між показником пульсативності і SDNN ( $r = +0,36$ ;  $p < 0,05$ ) та прямий кореляційний зв'язок малої сили ( $r = +0,26$ ;  $p < 0,05$ ) між показником співвідношення частотних характеристик і пульсативністю. Між показником систолічного артеріального тиску легеневої артерії та SDNN виявлено

достовірний прямий кореляційний зв'язок у вигляді прямого зв'язку середньої сили ( $r=+0,39$ ;  $p<0,05$ ).

Таблиця 5.3 - Кореляційні зв'язки між показниками варіабельності серцевого ритму та жорсткості легеневої артерії, деформації міокарда правого шлуночка і функції зовнішнього дихання хворих на ГХ у поєднанні з ХОЗЛ

Показник, одиниця вимірювання	ОФВ1	САТЛА	Pls ЛА	LSR ЛШ	Базальний розмір ПШ
SDNN, мс	$r=+0,14$	$r=+0,39^*$	$r=+0,36^*$	$r=-0,39^*$	$r=+0,01$
RMSDD, мс	$r=-0,11$	$r=-0,09$	$r=+0,24$	$r=-0,19$	$r=-0,27^*$
TP, мс <sup>2</sup>	$r=+0,25^*$	$r=-0,22$	$r=+0,17$	$r=-0,31^*$	$r=+0,08$
LFnorm, %	$r=-0,21$	$r=+0,21$	$r=+0,19$	$r=-0,20$	$r=-0,05$
HFnorm, %	$r=+0,20$	$r=-0,24$	$r=+0,26^*$	$r=+0,16$	$r=+0,04$
LF/HF	$r=-0,19$	$r=+0,17$	$r=+0,26^*$	$r=-0,35^*$	$r=-0,10$
IH (SI)	$r=+0,23$	$r=-0,05$	$r=+0,01$	$r=+0,39^*$	$r=+0,05$
Примітка. * – статистично достовірний кореляційний зв'язок ( $p<0,05$ ).					

Встановлено достовірний зворотній кореляційний зв'язок середньої сили між таким показником варіабельності серцевого ритму, як SDNN та LSR ЛШ ( $r=-0,39$ ;  $p<0,05$ ). Також даний показник деформації міокарда ПШ мав прямий кореляційний зв'язок середньої сили з IH (SI) ( $r=+0,39$ ;  $p<0,05$ ). Подальший аналіз зв'язків варіабельності серцевого ритму та LSR ЛШ довів існування достовірного зворотнього зв'язку з LF/HF, TP середньої сили ( $r=-0,35$  та  $r=-0,31$  відповідно;  $p<0,05$ ). Також відмічається достовірний кореляційний зворотній зв'язок середньої сили між показником RMSDD та LSR ЛШ ( $r=-0,30$ ;  $p<0,05$ ).

Отже, доведено погіршення показників варіабельності серцевого ритму у хворих з коморбідним перебігом ГХ та ХОЗЛ у порівнянні з хворими на

ізолюваний перебіг ХОЗЛ у вигляді зменшення спектральних та частотних показників ВСР. Встановлено наявність кореляційних зв'язків між ВСР та показниками жорсткості ЛА та деформації міокарда ПШ.

5.2 Концентрація матриксної металопротеїнази-9, ендотеліну-1, високочутливого С-реактивного білка у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень

Рівень показників маркерів матриксної металопротеїнази-9, ендотеліну-1, Вч С-реактивного білка в обстежуваних групах представлений у таблиці 5.4.

Таблиця 5.4 – Концентрація матриксної металопротеїнази-9, ендотеліну-1, Вч С-реактивного білка в плазмі крові обстежених груп, Ме (Q25; Q75)

Показник, одиниці вимірювання	Основна група (n=62)	Група порівняння (n=50)	Контрольна група (n=31)
Вч-СРБ, mg/l	8,07 (6,14; 9,31)* <sup>#</sup>	4,07 (2,21; 3,12)**	0,25 (0,21; 0,43)**
ММП-9, ng/ml	759,00 (673,00; 947,00)* <sup>#</sup>	262,00 (165,00; 297,00)**	74,50 (63,20; 82,60)**
ЕТ-1, fmol/ml	2,65 (1,79; 3,88) <sup>#</sup>	1,80 (1,38; 1,93)**	0,17 (0,13; 0,21)**
Примітка 1. * – вірогідність розбіжностей показників між основною групою та групою порівняння (p<0,05). Примітка 2. ** – вірогідність розбіжностей показників між групою порівняння та групою контролю (p<0,05). Примітка 3. <sup>#</sup> – вірогідність розбіжностей показників між основною групою та групою контролю (p<0,05).			

Згідно з наведеними даними, визначалось вірогідне збільшення Вч-СРБ, ММП-9 та ЕТ-1 в основній групі та групі порівняння проти групи контролю. Аналіз отриманих даних демонструє статистично достовірне

збільшення Вч-СРБ у групі пацієнтів з коморбідним перебігом ГХ і ХОЗЛ проти групи з ізольованим станом ХОЗЛ на 98,28% (8,07 (6,14; 9,31) mg/l проти 4,07 (2,21; 3,12) mg/;  $p < 0,05$ ). За результатами аналізу, MMP-9 була достовірно вища у групі з коморбідним перебігом ГХ та ХОЗЛ в 2,89 раза, ніж у групі порівняння (759,00 (673,00; 947,00) ng/ml проти 262,00 (165,00; 297,00) ng/ml;  $p < 0,05$ ). Концентрація ендотеліну-1 була на 47,22% вище у хворих основної групи, ніж в групі порівняння (2,65 (1,79; 3,88) fmol/ml проти 1,80 (1,38; 1,93) fmol/ml;  $p < 0,05$ ).

Для визначення відмінностей за клінічними характеристиками показники матриксної металопротеїнази-9, ендотеліну-1, високочутливого СРБ згруповано за клінічними характеристиками. Дані представлено у табл. 5.5.

Таблиця 5.5 – Концентрація матриксної металопротеїнази-9, ендотеліну-1, Вч-СРБ в плазмі крові у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень, Me (Q25; Q75)

Показник, одиниці вимірювання		Вч-СРБ, mg/l	MMP-9, ng/ml	ЕТ-1, fmol/ml
Вік, років	<51 (n=35)	6,50 (5,27; 8,13)	749,00 (666,00; 826,00)	2,16 (1,62; 3,11)
	>51 (n=27)	9,32 (7,50; 10,24)*	779,00 (678,50; 1122,00)	3,09 (2,30; 5,31)
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	<26,4 (n=32)	7,31 (5,04; 8,45)	729,00 (573,00; 797,00)	2,39 (1,65; 3,68)
	> 26,4 (n=30)	8,23 (6,05; 10,09)*	770,00 (674,00; 1068,00)	2,99 (1,95; 3,98)
ГХ, років	≤7 (n=29)	6,29 (5,41; 8,14)	713,00 (582,00; 770,00)	2,13 (1,62; 3,04)
	>7 (n=33)	8,50 (7,50; 10,39)*	805,50 (684,50; 1127,00)	3,09 (2,14; 5,31)
ХОЗЛ, років	≤8 (n=34)	8,46 (6,25; 9,37)	742,00 (674,00; 797,00)	2,64 (1,98; 3,62)
	>8 (n=28)	8,00 (6,52; 9,43)	796,00 (655,00; 1186,00)	2,66 (1,79; 4,80)
Примітка. *-вірогідність розбіжності між підгрупами ( $p < 0,05$ ).				

Як видно з табл. 5.5, було відмічено достовірну відмінність Вч СРБ у хворих основної групи, вік яких був більше 51 року на 43,07% у порівнянні з хворими молодше за 51 рік (6,50 (5,27; 8,13) mg/l проти 9,32 (7,50; 10,24) mg/l;  $p < 0,05$ ). Також було доведено достовірні відмінності за тривалістю гіпертонічної хвороби: у хворих основної групи з тривалістю більше 7 років Вч СРБ був вище на 35,13% (8,50 (7,50; 10,39) mg/l проти 6,29 (5,41; 8,14) mg/l;  $p < 0,05$ ). За рівнем ІМТ рівень Вч-СРБ був більше на 12,58% у підгрупі хворих, де ІМТ був  $> 26,4 \text{ кг/м}^2$ , проти підгрупи з ІМТ  $< 26,4 \text{ кг/м}^2$ ,  $p < 0,05$ .

За рівнем ММП-9 різниці підгруп, згрупованих за клінічними показниками, не мали достовірних розбіжностей, але спостерігалась тенденція до збільшення ММП-9 у підгрупі хворих, де тривалість ХОЗЛ вище 8 років, на 7,27%, у порівнянні з групою, де тривалість менше 8 років (796,00 (655,00; 1186,00) ng/m проти 742,00 (674,00; 797,00) ng/m;  $p > 0,05$ ). Також тенденція до збільшення ММП-9 спостерігалась у підгрупі хворих, у котрих тривалість гіпертонічної хвороби була більше 7 років, на 12,90% (805,50 (684,50; 1127,00) ng/ml проти 713,00 (582,00; 770,00) ng/ml;  $p > 0,05$ ). За показником рівня ендотеліну-1 не було достовірних відмінностей між клінічними підгрупами хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. Однак було виявлено тенденцію до збільшення цього показника у підгрупі хворих за віком, а саме: в групі хворих старше за 51 рік відмічено підвищення ендотеліну на 43,05% (3,09 (2,30; 5,31) fmol/ml проти 2,16 (1,62; 3,11) fmol/ml;  $p > 0,05$ ). Аналіз рівня ендотеліну-1 свідчить про тенденцію до його збільшення у підгрупі, де було відмічено тривалість ГХ  $> 7$  років, на 45,07% (3,09 (2,14; 5,31) fmol/ml проти 2,13 (1,62; 3,04) fmol/ml;  $p > 0,05$ ) та в підгрупі, де тривалість ХОЗЛ була вище 8 років (2,66 (1,79; 4,80) fmol/ml проти 2,64 (1,98; 3,62) fmol/ml;  $p > 0,05$ ).

Для визначення відмінностей серед хворих основної групи дані нейрогуморальної відповіді було згруповано за показниками функції зовнішнього дихання, ступеня ГХ, стадії ХОЗЛ. Дані наведено у табл. 5.6.

Таблиця 5.6 – Концентрація матриксної металопротеїнази-9, ендотеліну-1, Вч-СРБ білка в плазмі крові у хворих основної групи за показниками функції зовнішнього дихання, Ме (Q25; Q75)

Показник, одиниці вимірювання		Вч-СРБ, mg/l	MMP-9, ng/ml	ET-1, fmol/ml
ФЖЄЛ, %	≤69,5 (n=17)	8,39 (6,18; 9,04)	756,00 (684,00; 815,00)	2,29 (1,65; 3,03)
	>69,5 (n=21)	7,05 (5,21; 9,12)*	756,00 (674,00; 890,00)	2,23 (1,65; 3,20)
ОФВ 1, %	<56 (n=18)	9,13 (8,26; 10,14)	726,00 (570,00; 858,00)	3,78 (2,99; 6,73)
	> 56 (n=20)	6,17 (5,13; 8,26)*	726,00 (570,00; 858,00)	1,80 (1,51;2,52)*
ОФВ 1/ ФЖЄЛ	≤64 (n=19)	9,16 (7,07; 10,28)	762,00 (673,00; 1068,00)	3,62 (2,23; 6,73)
	64> (n=19)	6,08 (5,46; 8,69)*	756,00 (582,00; 890,00)	1,98 (1,59; 3,04)*
Ступінь ГХ	2 (n=25)	8,07 (6,49; 9,46)	769,00 (684,00; 979,00)	3,03 (1,79; 3,98)
	3 (n=13)	8,41 (6,16; 9,14)	742,00 (666,00; 796,00)	2,29 (1,82; 3,04)
Стадія ХОЗЛ	2 (n=25)	6,23 (5,42; 8,07)	706,00 (582,00;826,00)	1,98 (1,62; 3,03)
	3 (n=13)	9,24 (8,03;10,25)	769,00 (729,00; 1262,00)	4,80 (3,62; 6,74)*
Примітка. *-вірогідність розбіжності між підгрупами (p<0,05).				



Дані табл. 5.6 вказують на достовірну відмінність у підгрупі ФЖЄЛ за показником Вч–СРБ, а саме: збільшення Вч–СРБ на 19,00% у підгрупі, де показник ФЖЄЛ був <69,5%, проти підгрупи з рівнем показника >69,5% , (8,39 (6,18; 9,04) mg/l проти 7,05 (5,21; 9,12) mg/l;  $p < 0,05$ ). Також відмічено достовірні відмінності у підгрупі за рівнем ОФВ1% у вигляді збільшення Вч–СРБ у підгрупі, де  $56 < \text{ОФВ1\%}$ , на 47,97%, проти підгрупи з рівнем  $\text{ОФВ1} > 56\%$  (9,13 (8,26; 10,14) mg/l проти 6,17 (5,13; 8,26) mg/l;  $p < 0,05$ ). За рівнем індексу Тифно також відмічено достовірне збільшення маркера запалення у підгрупі хворих, де даний показник був нижче за рівень  $\text{ОФВ1/ФЖЄЛ} \leq 64\%$ , на 52,30% (9,26 (7,07; 10,18) mg/l проти 6,08 (5,46; 8,69) mg/l;  $p < 0,05$ ).

За рівнем показника ММП-9 не відмічено достовірних відмінностей між даними підгрупами, але виявлено тенденцію до збільшення рівня ММП-9 у хворих, яким діагностовано 3 стадію ХОЗЛ, на 8,92% у порівнянні із 2 стадією ХОЗЛ (769,00 (729,00; 1262,00) ng/ml та 706,00 (582,00; 826,00) ng/ml;  $p > 0,05$ ).

Рівень ендотеліну-1 мав достовірні відмінності між підгрупами за рівнем ОФВ1. Так, хворі з показником ОФВ1 більше 56% мали більш низький рівень ендотеліну-1 в 1,1 раза, порівняно із хворими, де рівень ОФВ був нижче за 56% (1,80 (1,51; 2,52) fmol/ml проти 3,78 (2,99; 6,73) fmol/ml;  $p < 0,05$ ). Відповідно до отриманих даних, хворі, у котрих рівень індексу Тифно був більше 64%, мали більш низький рівень ендотеліну-1, в 1,8 раза, у порівнянні з підгрупою хворих, де індекс Тифно був нижче за 64% (1,98 (1,59; 3,04) fmol/ml проти 3,62 (2,23; 6,73) fmol/ml;  $p < 0,05$ ). При розподілі хворих за стадією ХОЗЛ доведено достовірну розбіжність між підгрупами у вигляді збільшення рівня ендотеліну-1 у 2,42 раза в підгрупі хворих з 3 стадією ХОЗЛ у порівнянні з 2 стадією (4,80 (3,62; 6,74) fmol/ml проти 1,98 (1,62; 3,03) fmol/m;  $p < 0,05$ ).

Для виявлення наявності зв'язків між показниками нейрогуморальної відповіді та показниками функції зовнішнього дихання було проведено кореляційний аналіз. Дані кореляційного аналізу представлено у табл. 5.7.

Таблиця 5.7 - Кореляційний зв'язок показників матриксної металопротеїнази-9, ендотеліну-1, високочутливого СРБ та показників функції зовнішнього дихання

Показник	ФЖЄЛ	ОФВ1	ОФВ1/ ФЖЄЛ	МОС25	МОС50	МОС75
Вч-СРБ	r=-0,22	r=-0,59*	r=-0,33*	r=-0,16	r=-0,21	r=-0,55*
ММП-9	r=-0,20	r=-0,35*	r=-0,22	r=-0,13	r=-0,24	r=-0,55*
ЕТ-1	r=-0,19	r=-0,80*	r=-0,42*	r=-0,23	r=-0,51*	r=-0,41*
Примітка. * – статистично достовірний кореляційний зв'язок (p<0,05).						

Як видно із представленої табл. 5.7, було виявлено достовірний кореляційний зворотній зв'язок середньої сили між Вч-СРБ та ОФВ1 (r=-0,59; p<0,05). Також відмічено кореляційний зворотній зв'язок середньої сили між Вч-СРБ та МОС75 (r=-0,55; p<0,05). За рівнем ММП-9 був наявний достовірний зворотній зв'язок середньої сили з ОФВ1 (r=-0,35; p<0,05), достовірний зворотній зв'язок середньої сили з МОС75 (r=-0,55, p<0,05).

Між показником функції зовнішнього дихання ОФВ1 та ендотеліном-1 мав місце зворотній зв'язок високої сили (r=-0,80; p<0,05). Між ендотеліном-1 та іншими показниками функції зовнішнього дихання теж відмічено достовірні зворотні зв'язки середньої сили, а саме: з ІТ (r=-0,42; p<0,05), з МОС50 (r=-0,51; p<0,05), з МОС75 (r=-0,41; p<0,05).

Визначення зв'язків між показниками тиску в ЛА та показниками нейрогуморальної активації було поєднано з допомогою кореляційного аналізу. Дані кореляційного аналізу представлено у табл. 5.8.

Як видно із таблиці 5.8, рівень маркера ендотеліальної дисфункції - ендотеліну-1, мав прямий зв'язок середньої сили із середнім та систолічним тиском легеневої артерії (r=+0,38 та r=+0,42 відповідно; p<0,05), між ЕТ-1 та ПАТ ЛА - прямий кореляційний зв'язок середньої сили (r=+0,48; p<0,05).

Також відмічається прямий кореляційний зв'язок середньої сили між ЕТ-1 та ДАТ ЛА ( $r=+0,32$ ;  $p<0,05$ ).

Таблиця 5.8 – Кореляційний зв'язок показників артеріального тиску легеневої артерії та показників матриксної металопротеїнази-9, ендотеліну-1, високочутливого СРБ

Показник	СерАТ ЛА	ДАТ ЛА	САТ ЛА	ПАТ ЛА
Вч-СРБ	$r=+0,18$	$r=+ 0,01$	$r=+ 0,16$	$r=+ 0,24$
ММП-9	$r=+0,11$	$r=+0,23$	$r=+0,21$	$r=+0,17$
ЕТ-1	$r=+0,38^*$	$r=+0,32^*$	$r=+0,42^*$	$r=+0,48^*$
Примітка. * – статистично достовірний кореляційний зв'язок ( $p<0,05$ ).				

Виявлення зв'язків між показниками нейрогуморальної відповіді та показниками пружно-еластичних властивостей легеневої артерії проведено за допомогою кореляційного аналізу. Дані кореляційного аналізу представлено у табл. 5.9.

Таблиця 5.9 – Кореляційні зв'язки між показниками Вч-СРБ, ММП-9, ЕТ-1 та пружно-еластичних властивостей легеневої артерії

Показник	Пулсатив- ність	Піддатли- вість	Розтяж- ність	Еластичний модуль	Індекс жорсткості В
Вч-СРБ	$r =-0,39^*$	$r =-0,54^*$	$r =-0,59^*$	$r=+0,59^*$	$r=+0,67^*$
ММП-9	$r=-0,44^*$	$r=-0,36^*$	$r=-0,40^*$	$r=+0,40^*$	$r=+0,47^*$
ЕТ-1	$r=-0,60^*$	$r=-0,35^*$	$r=-0,54^*$	$r=+0,54^*$	$r=+0,58^*$
Примітка. * – статистично достовірний кореляційний зв'язок ( $p<0,05$ ).					

Дані табл. 5.9 вказують, що наявний кореляційний зв'язок між Вч-СРБ та усіма показниками жорсткості легеневої артерії був достовірним. Вч-СРБ

з показниками еластичний модуль та індекс жорсткості В мав прямий зв'язок середньої сили ( $r=+0,59$ ,  $r=+0,67$ ;  $p<0,05$ , відповідно). З показниками розтяжність, піддатливість та Вч–СРБ отримано зворотній зв'язок середньої сили ( $r=-0,54$  та  $r=-0,59$  відповідно;  $p<0,05$ ). З показником пульсативності та Вч–СРБ було виявлено зворотній зв'язок середньої сили ( $r=-0,39$ ;  $p<0,05$ ).

Маркер ММП–9 мав прямий кореляційний зв'язок середньої сили з еластичним модулем ( $r=+0,40$ ;  $p<0,05$ ) та індексом жорсткості В ( $r=+0,47$ ;  $p<0,05$ ). З іншими показниками рівень ММП–9 мав зворотні зв'язки середньої сили, а саме: з пульсативністю ( $r=-0,44$ ;  $p<0,05$ ), з розтяжністю ( $r=-0,36$ ;  $p<0,05$ ), з піддатливістю ( $r=-0,40$ ,  $p<0,05$ ).

За показником ендотеліальної дисфункції ендотеліном-1 виявлено прямі кореляційні зв'язки середньої сили з еластичним модулем ( $r=+0,54$ ;  $p<0,05$ ) та індексом жорсткості В ( $r=+0,58$ ;  $p<0,05$ ). Найбільший зворотній зв'язок ендотеліну-1 середньої сили було виявлено з пульсативністю ( $r=-0,60$ ;  $p<0,05$ ). З показниками розтяжності та піддатливості теж був достовірний зворотній зв'язок середньої сили ( $r=-0,35$  та  $r=-0,54$  відповідно;  $p<0,05$ ).

Таким чином, при аналізі даних варіабельності серцевого ритму у хворих на ГХ у поєднанні з ХОЗЛ виявлено зниження частотних показників та зміщення вегетативного балансу у бік перевантаження симпатичної нервової системи у порівнянні з хворими на ізольований перебіг ХОЗЛ. Визначено підвищення маркерів рівня загальної системної відповіді, ендотеліальної дисфункції та маркера розпаду екстрацелюлярного матриксу у хворих основної групи порівняно з групою порівняння. Виявлено достовірні кореляційні зв'язки маркерів нейрогуморального стресу та показників пружно–еластичних властивостей легеневої артерії, а також із показниками функції зовнішнього дихання.

Матеріали даного розділу опубліковані у наукових працях [243,244].

## РОЗДІЛ 6

### ДИНАМІКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ ТА ПРАВОГО ШЛУНОЧКА, МАТРИКСНОЇ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗИ-9, ЕНДОТЕЛІНУ-1, ВИСОКОЧУТЛИВОГО С-РЕАКТИВНОГО БІЛКА ПІД ВПЛИВОМ ПРОВЕДЕНОЇ ТЕРАПІЇ

6.1 Динаміка показників жорсткості легеневої артерії, поздовжньої деформації міокарда лівого і правого шлуночків під впливом проведеної терапії при поєднаному перебігу гіпертонічної хвороби і хронічного обструктивного захворювання легень

При проведенні статистичного аналізу даних поздовжньої деформації міокарда ПШ, ЛШ доведено, що через 24 тижні лікування розувастатином та амлодипіном відмічається достовірне покращення показників поздовжньої деформації ПШ, ЛШ у порівнянні з підгрупою, яка отримувала стандартну схему терапії. Аналіз динаміки поздовжньої деформації міокарда в підгрупах на тлі проведеної терапії представлений у табл. 6.1.

Початковий рівень показника LS ПШ був порівняний між обома підгрупами спостереження: 15,24 (14,40; 15,64) % у першій та 14,62 (13,66; 15,40) % у другій;  $p > 0,05$ . У першій підгрупі цей показник достовірно підвищився на  $\Delta 1\% = 9,23\%$ : з 15,24 (14,40; 15,64) % до 16,80 (15,90; 17,80) %;  $p < 0,05$ , у другій підгрупі підвищення даного показника було достовірно більш вираженим на  $\Delta 2\% = 20,26\%$ : з 14,62 (13,66; 15,40) % до 17,90 (16,86; 18,45) %;  $p < 0,05$ . Досягались статистично значуща розбіжність за рівнем показника LS ПШ між першою та другою підгрупою через 6 місяців лікування: 16,80 (15,90; 17,80) % проти 17,90 (16,86; 18,45)% відповідно;  $p < 0,05$ .

Показник LSR ПШ не мав статистичних відмінностей між першою та другою підгрупами (0,84 (0,62; 0,95)  $\text{с}^{-1}$  та 0,76 (0,59; 0,85;)  $\text{с}^{-1}$ ;  $p > 0,05$ ). Після проведеної терапії відмічається достовірне збільшення показника LSR ПШ у

першій підгрупі на  $\Delta 1\%=14,81\%$ ;  $p<0,05$ , також відзначено його достовірне збільшення у хворих другої підгрупи:  $\Delta 2\%=19,88\%$ ;  $p<0,05$ . Після 24 тижнів лікування за показником LSR ПШ було досягнуто достовірні розбіжності між підгрупами: у хворих другої підгрупи - на  $0,97 (0,86; 1,16;)$   $\text{с}^{-1}$  проти  $0,87 (0,65; 0,96;)$   $\text{с}^{-1}$  - у хворих першої підгрупи;  $p<0,05$ ).

Таблиця 6.1 Динаміка показників поздовжньої деформації міокарда ЛШ та ПШ у хворих з коморбідним перебігом ГХ і ХОЗЛ на тлі проведеної терапії, Me (25; 75)

Показник, одиниця вимірювання	Підгрупи терапії	До лікування	Через 24 тижні	$\Delta\%$
LS ПШ,%	1 підгрупа (n=31)	15,24 (14,40; 15,64)	16,80 (15,90; 17,80;)	9,23 (5,37; 12,25;)
	2 підгрупа (n=31)	14,62 (13,66; 15,40;)	17,90 (16,86; 18,45)**	20,26 (17,53; 24,39;)
LSR ПШ, $\text{с}^{-1}$	1 підгрупа (n=31)	0,76 (0,59; 0,85)	0,87 (0,65; 0,96)	14,81 (8,24; 26,32;)
	2 підгрупа (n=31)	0,84 (0,62; 0,95)	0,97 (0,86; 1,16;)**	19,88 (14,61; 34,92)
LS ЛШ,%	1 підгрупа (n=31)	16,96 (15,87; 17,84)	18,90 (17,80; 20,60)	11,32 (6,08; 16,64)
	2 підгрупа (n=31)	16,92 (16,32; 17,80)	19,88 (18,96; 20,64)**	18,15 (13,48; 22,22)
LSR ЛШ, $\text{с}^{-1}$	1 підгрупа (n=31)	0,92 (0,78; 1,17)	1,06 (0,95; 1,24;)	14,29 (4,88; 22,58)
	2 підгрупа (n=31)	0,86 (0,82; 1,03)	1,15 (1,06; 1,26)**	20,47 (12,73; 38,20)
Примітка 1. * – вірогідність розбіжності показників порівняно із початковим рівнем ( $p<0,05$ ).				
Примітка 2. ** – вірогідність розбіжності між підгрупами через 6 місяців лікування ( $p<0,05$ ).				

Статистично достовірних розбіжностей рівня показника LS ЛШ до початку проведення терапії між підгрупами не знайдено (16,96 (17,84;

15,87)% та 16,92 (16,32; 17,80;) %;  $p > 0,05$ ). На тлі проведеної терапії визначено збільшення показника LS ЛШ у першій підгрупі на  $\Delta 1\% = 11,32\%$ : з 16,96 (15,87; 17,84) % до 18,90 (17,80; 20,60) %;  $p < 0,05$ , у другій підгрупі - на  $\Delta 2\% = 18,15$ : з 16,92 (16,32; 17,80;) % до 18,90 (17,80; 20,60;) %;  $p < 0,05$ . Після проведеної терапії виявлено достовірне збільшення показника LS ЛШ у другій підгрупі у порівнянні з першою підгрупою (19,88 (18,96; 20,64) % проти 18,90 (17,80; 20,60) %;  $p < 0,05$ ).

До початку лікування хворі у двох підгрупах були зіставними за рівнем показника LSR ЛШ (0,92 (0,78; 1,17)  $\text{с}^{-1}$  та 0,86 (0,82; 1,03;)  $\text{с}^{-1}$ ;  $p > 0,05$ ). За показником LSR ЛШ доведено статистично достовірне збільшення після проведеної терапії в першій підгрупі на  $\Delta 1\% = 14,29\%$ : з 0,92 (0,78; 1,17)  $\text{с}^{-1}$  до 1,06 (0,95; 1,24)  $\text{с}^{-1}$ ;  $p < 0,05$ , у другій підгрупі - на  $\Delta 2\% = 20,47\%$ : з 0,86 (0,82; 1,03)  $\text{с}^{-1}$  до 1,15 (1,06; 1,26)  $\text{с}^{-1}$ ;  $p < 0,05$ ). Після 24 тижнів лікування показник LSR ЛШ достовірно збільшився у хворих другої підгрупи на 8,49% проти хворих першої підгрупи (1,06 (0,95; 1,24;)  $\text{с}^{-1}$  проти 1,15 (1,06; 1,26;)  $\text{с}^{-1}$ ;  $p > 0,05$ ).

Зміна показників пружно-еластичних властивостей легеневої артерії в основній групі хворих на ГХ у поєднанні з ХОЗЛ, які отримували додатково амлодипін та розувастатин, мала достовірне покращення у порівнянні з підгрупою хворих, які не отримували додаткової терапії.

Дані аналізу показників жорсткості легеневої артерії у хворих на ГХ у поєднанні з ХОЗЛ на тлі додаткової комбінованої/стандартної терапії наведено у табл. 6.2.

Як видно з таблиці 6,2, згідно з отриманими даними, до початку проведеного лікування між підгрупами не було достовірно статистичної різниці: 28,83 (27,77; 34,47) % проти 28,38 (25,88; 33,21) %;  $p > 0,05$ . Після проведення 6 тижнів терапії визначено достовірну відмінність у хворих першої групи у вигляді збільшення показника Pls ЛА на  $\Delta\% = 10,47\%$  (з 28,83 (27,77; 34,47) % до 31,30 (27,80; 36,50) %;  $p < 0,05$ ). Також відмічається достовірне збільшення цього показника у хворих другої підгрупи на  $\Delta\% = 15,26\%$  (з 28,38 (25,88; 33,21) % до 33,00 (30,20; 36,90) %;  $p < 0,05$ ). Однак за

показником PIs ЛА не відмічено достовірних відмінностей між першою та другою підгрупами після 24 тижнів спостереження (31,30 (27,80; 36,50) % та 33,00 (30,20; 36,90) %;  $p > 0.05$ ).

Таблиця 6.2 – Зміна показників пружно-еластичних властивостей легеневої артерії у хворих на ГХ у поєднанні з ХОЗЛ на тлі додаткової комбінованої/стандартної терапії (Me (25; 75))

Показник, одиниця вимірювання	Підгрупи терапії	До лікування	Через 24 тижні	$\Delta\%$
PIs ЛА, %	1 підгрупа (n =31)	28,83 (27,77; 34,47)	31,30 (27,80; 36,50)	10,47 (5,83; 14,96)
	2 підгрупа (n =31)	28,38 (25,88; 33,21)	33,00 (30,20; 36,90)	15,26 (12,26; 18,43)
Cmpl ЛА, мм <sup>2</sup> /мм рт. ст.	1 підгрупа (n =31)	4,75 (4,16; 5,92)	4,98 (4,46; 6,23)	5,11 (3,78; 6,90)
	2 підгрупа (n =31)	4,35 (3,54; 5,20)	4,89 (4,01; 5,68)**	12,11 (9,13; 16,03)
Dst ЛА, %/мм рт. ст.	1 підгрупа (n =31)	1,10 (0,86; 1,48)	1,14 (0,99; 1,56)	7,30 (4,86; 10,99)
	2 підгрупа (n =31)	0,98 (0,85; 1,22)	1,06 (0,94; 1,33)**	9,86 (7,65; 14,33)
EM, мм рт. ст.	1 підгрупа (n =31)	90,73 (67,39; 116,18)	86,40 (61,54; 105,64)	-4,84 (-7,33; -3,76)
	2 підгрупа (n =31)	101,55 (81,88; 117,42)	86,96 (64,86; 97,28)	-17,15 (-19,31; -14,09)
SI-B, у.о.	1 підгрупа (n =31)	3,25 (2,85; 3,73)	3,15 (2,66; 3,49)	-4,74 (-6,94; -2,82)
	2 підгрупа (n =31)	3,49 (3,00; 4,00)	2,92 (2,51; 3,31)	-16,07 (-20,01; -13,06)

Примітка 1. \* – вірогідність розбіжності між підгрупами до початку лікування ( $p < 0,05$ ).

Примітка 2. \*\* – вірогідність розбіжності між підгрупами через 6 місяців лікування ( $p < 0,05$ ).



За показником  $С_{prl}$  ЛА до початку лікування не було достовірних відмінностей між підгрупами (4,75 (4,16; 5,92)  $мл^2/мм$  рт. ст проти 4,35 (3,54; 5,20)  $мл^2/мм$ . рт. ст.;  $p > 0,05$ ). Так, збільшення  $С_{prl}$  ЛА у першій групі склало  $\Delta 1\% = 5,11\%$ , у другій групі  $\Delta 2\% = 12,11$ ;  $p < 0,05$ . Після проведеної терапії відмічається достовірне збільшення цього показника у хворих другої групи у порівнянні з першою (4,89 (4,01; 5,68)  $мл^2/мм$  рт. ст проти 4,98 (4,46; 6,23)  $мл^2/мм$  рт.ст  $p < 0,05$ ).

До початку лікування розбіжностей за  $D_{st}$  ЛА не було (1,10 (0,86; 1,48)  $\%/мм$ . рт. ст. та 0,98 (0,85; 1,22)  $\%/мм$ . рт. ст.;  $p > 0,05$ ). На тлі проведеної терапії даний показник збільшився у першій підгрупі на  $\Delta 1\% = 7,3\%$  (з 1,10 (0,86; 1,48)  $\%/мм$ . рт. ст. до 1,14 (0,99; 1,56)  $\%/мм$ . рт. ст.;  $p < 0,05$ ), у другій підгрупі - на  $\Delta 2\% = 9,86\%$  ( з 0,98 (0,85; 1,22)  $\%/мм$ . рт. ст. до 1,06 (0,94; 1,33)  $\%/мм$ . рт. ст;  $p < 0,05$ ). Досягались статистично значуща розбіжність за рівнем показника  $D_{st}$  ЛА між першою та другою підгрупою через 6 місяців лікування 1,14 (0,99; 1,56)  $\%/мм$ . рт. ст. проти 1,06 (0,94; 1,33)  $\%/мм$ . рт. ст;  $p < 0,05$ ).

Аналізуючи показник  $EM$  ЛА, не знайшли достовірних відмінностей між підгрупами на початку дослідження. Відмічено достовірно більш виражене покращення  $EM$  у другій підгрупі після 6 тижнів терапії на  $\Delta 2\% = -17,15\%$  ( з 101,55 (81,88 117,42)  $мм$  рт. ст. до 86,96 (64,86; 97,28 ) $мм$  рт. ст.;  $p < 0,05$ ). У першій підгрупі теж відмічено достовірне покращення цього показника на тлі проведеної терапії через 6 тижнів на  $\Delta 1\% = -4,84\%$  (з 90,73 (67,39; 116,18)  $мм$  рт. ст. до 86,40 (61,54; 105,64)  $мм$  рт. ст.;  $p < 0,05$ ). Після закінчення 6 тижнів не визначено статистично достовірних розбіжностей між підгрупами (86,96 (64,86; 97,28)  $мм$  рт. ст та 86,40 (61,54; 105,64)  $мм$  рт. ст.;  $p > 0,05$ ).

При скринінгу рівень показника  $SI-B$  був порівняний між обома підгрупами спостереження: 3,25 (2,85; 3,73) у.о. та 3,49 (3,00; 4,00) у.о.;  $p > 0,05$ . У першій підгрупі цей показник достовірно підвищився на  $\Delta 1\% = -4,74\%$ , у другій підгрупі підвищення даного показника було достовірно більш

вираженим на  $\Delta 2\% = -16,07\%$ . Статистично значуща розбіжність за рівнем показника SI-B між першою та другою підгрупою через 6 місяців лікування не досягнута (3,15 (2,66; 3,49) у.о. та 2,92 (2,51; 3,31) у.о.;  $p > 0,05$ ).

Таким чином, у хворих з коморбідним станом ГХ та ХОЗЛ базисна терапія з додаванням розувастатину та амлодипіну сприяє покращенню деформаційних властивостей міокарда ПШ та ЛШ у вигляді підвищення рівня показників LS ПШ, LSR ПШ, LS ЛШ, LSR ЛШ, а також поліпшення пружно-еластичних властивостей ЛА у вигляді підвищення  $Cmpl$  ЛА,  $Dst$  ЛА, з більш вираженою тенденцією до покращення EM ЛА та SI-B, що свідчить про її позитивний вплив на систолічну функцію міокарда та ендотеліальну дисфункцію.

6.2 Динаміка показників системної запальної відповіді, ендотеліальної дисфункції, внутрішньосерцевої гемодинаміки під впливом проведеної терапії у хворих на гіпертонічну хворобу та хронічне обструктивне захворювання легень

Аналіз отриманих даних продемонстрував, що через 24 тижні лікування розувастатином та амлодипіном було відмічено достовірне зниження маркера ендотеліальної дисфункції (ендотеліну-1), маркера системного запалення (високочутливого C-реактивного білка), маркера деградації екстрацелюлярного матриксу (матриксної металопротеїнази-9) у порівнянні з групою, яка отримувала стандартну схему терапії. Аналіз отриманих даних представлений у табл. 6.3.

До проведення терапії на початку дослідження показники Вч-СРБ не мали достовірної різниці між першою та другою підгрупою (7,08 (5,11; 9,00) mg/l та 8,12 (6,04; 9,24) mg/l;  $p > 0,05$ ). Після проведеної 24-тижневої терапії цей показник мав достовірну відмінність у першій підгрупі на  $\Delta 1\% = -60,00\%$  (з 7,08 (5,11; 9,00) mg/l до 4,17 (2,08; 4,34) mg/l;  $p < 0,05$ ), у другій підгрупі, яка отримувала додаткову терапію, зміна показника була більш значущою у

бік покращення рівня Вч–СРБ на  $\Delta 2\% = -70,00\%$  (з 8,12 (6,04; 9,24) mg/l до 2,09 (1,12; 3,21) mg/l;  $p < 0,05$ ). На тлі проведеної терапії досягнуто статистичну відмінність через 6 тижнів лікування (4,17 (2,08; 4,34) mg/l проти 2,09 (1,12; 3,21) mg/l;  $p < 0,05$ ).

Таблиця 6.3 – Динаміка біохімічних маркерів у основній групі хворих на тлі терапії, Me (Q25; Q75)

Показник, одиниця вимірю- вання	Підгрупи терапії	До лікування	Через 24 тижні	- $\Delta\%$
Вч-СРБ, mg/l	1 підгрупа (n =31)	7,08 (5,11; 9,00)	4,17 (2,08; 4,34)	-60,00 (-66,67; -42,86)
	2 підгрупа (n =31)	8,12 (6,04; 9,24)	2,09 (1,12; 3,21)**	-70,00 (-80,00; -66,67)
ММП-9, ng/ml	1 підгрупа (n =31)	762,00 (684,00; 947,00)	399,00 (355,00; 490,00)	-47,84 (-62,13; -38,65)
	2 підгрупа (n =31)	742,00 (655,00; 979,00)	344,00 (244,00; 429,00)**	-57,54 (-66,84; -49,07)
ЕТ-1, fmol/ml	1 підгрупа (n =31)	2,23 (1,62; 3,68)	1,43 (1,00; 1,92)	-48,26 (-58,87; -20,48)
	2 підгрупа (n =31)	3,04 (1,98; 3,98)	1,15 (0,73; 1,39)**	-64,69 (-74,06; -57,77)
Примітка 1. * вірогідність розбіжності між підгрупами до початку лікування ( $p < 0,05$ ).				
Примітка 2. ** вірогідність розбіжності між підгрупами через 6 місяців лікування ( $p < 0,05$ ).				

До початку терапії не було достовірної різниці між двома підгрупами за рівнем показника ММП-9 (762,00 (684,00; 947,00) ng/ml та 742,00 (655,00;

979,00) ng/ml  $p > 0,05$ ). Зниження ММП-9 теж було відмічено у двох підгрупах після зазначеного терміну лікування, з більш значущим зниженням у другій підгрупі у порівнянні з першою  $\Delta 2\% = -57,54\%$  (з 742,00 (655,00; 979,00) ng/ml до 344,00 (244,00; 429,00) ng/ml;  $p < 0,05$ , та  $\Delta 1\% = -47,84\%$  (з 762,00 (684,00; 947,00) ng/ml до 399,00 (355,00; 490,00) ng/ml;  $p < 0,05$ ). Після зазначеного терміну лікування було досягнуто статистично значущі відмінності за рівнем ММП-9 між першою та другою підгрупами (99,00 (355,00; 490,00) ng/ml проти 344,00 (244,00; 429,00) ng/ml;  $p < 0,05$ ).

За показником маркера ендотеліальної дисфункції ендотеліну-1 до початку лікування в першій та другій підгрупі не було статистично достовірних розбіжностей (2,23 (1,62; 3,68) fmol/ml та 3,04 (1,98; 3,98) fmol/ml;  $p > 0,05$ ). Після проведеної терапії у першій підгрупі відмічене достовірне зниження ендотеліну-1 на  $\Delta 1\% = -48,26\%$ : з 2,23 (1,62; 3,68) fmol/ml до 1,43 (1,00; 1,92) fmol/ml;  $p < 0,05$ , у другій підгрупі виявлено більш достовірне зниження ендотеліну-1: на  $\Delta 2\% = -64,69\%$  (з 3,04 (1,98; 3,98) fmol/ml до 1,15 (0,73; 1,39) fmol/ml;  $p < 0,05$ ). Досягались статистично значуща розбіжність за рівнем показника ендотеліну-1 між першою та другою підгрупою через 6 місяців лікування: 1,43 (1,00; 1,92) fmol/ml проти 1,15 (0,73; 1,39) fmol/ml;  $p < 0,05$ .

Аналіз отриманих даних систолічної функції міокарда в основній групі хворих при поєднаному перебігу ГХ і ХОЗЛ та в контрольній групі на тлі проведеної терапії представлений у таблиці 6.4.

Як видно з таблиці 6.4, при статистичній обробці даних систолічної функції міокарда ЛШ до початку лікування та через 24 тижні лікування розувастатином та амлодипіном в основній групі хворих не відмічається достовірно статистичних розбіжностей у порівнянні з першою групою, яка отримувала стандартну схему терапії ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 6.4 – Динаміка показників систолічної функції міокарда ЛШ у хворих на ГХ у поєднанні з ХОЗЛ на тлі додаткової комбінованої/стандартної терапії, Ме (Q25; Q75)

Показник, одиниця вимірювання	Підгрупи терапії	До лікування	Через 24 тижні	Δ%
КСО, мл <sup>3</sup>	1 підгрупа (n=31)	49,65 (43,00; 56,40)	48,30 (43,95; 54,32)	-2,33 (-3,98; -1,46)
	2 підгрупа (n=31)	51,26 (45,30; 64,63)	53,21 (44,80; 62,21)	-1,85 (-3,48; 1,36)
КДО, мл <sup>3</sup>	1 підгрупа (n=31)	130,40 (116,66; 141,60)	127,90 (114,56; 140,30)	-1,07 (-1,79; 1,53)
	2 підгрупа (n=31)	136,70 (115,30; 147,60)	138,90 (118,90; 147,50)	1,30 (-0,73; 3,01)
ФВ,%	1 підгрупа (n=31)	60,65 (55,04; 62,88)	61,76 (57,45; 63,97)	1,46 (0,13; 2,83)
	2 підгрупа (n=31)	61,60 (57,00; 64,86)	62,25 (55,93; 65,26)	1,79 (0,55; 2,99)

Отже, при додаванні до базисної терапії розувастатину та амлодипіну, у порівнянні з лікувальною програмою хворих без цих препаратів, у хворих з коморбідним перебігом гіпертонічної хвороби та хронічного обструктивного захворювання легень відзначається покращення деформаційної функції міокарда правого та лівого шлуночків, поліпшення пружно-еластичних властивостей ЛА, зниження маркера ендотеліальної дисфункції, системного запалення, деградації екстрацелюлярного матриксу, що свідчить про позитивний вплив інгібітора ГМГ-Коа-редуктази та блокатора кальцієвих каналів.

Отримані дані свідчать про перевагу комплексної терапії для лікування погіршення пружно-еластичних властивостей легеневої артерії та порушень поздовжньої деформації міокарда лівого та правого шлуночків, запобігаючи розвитку цих змін.

Матеріали даного розділу опубліковані у наукових працях [242].

## РОЗДІЛ 7

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, близько 40% дорослого населення планети мають підвищений артеріальний тиск. Хронічне обструктивне захворювання легень – одне з найпоширеніших порушень функції зовнішнього дихання, частота котрого у світі в людей старше 40 років становить від 7 до 18,2%. Тому коморбідний перебіг цих двох захворювань є вкрай важливою та актуальною проблемою, яка привертає увагу багатьох вчених для вирішення питання розвитку та взаємодії цих двох хвороб. Експерти ВООЗ прогнозують, що до 2020 року дана патологія буде займати 5-е місце щодо захворюваності і 3-є місце серед всіх причин смерті [34]. У той час, як за останнє десятиліття смертність від усіх захворювань знизилася на 22 %, а від серцево-судинних захворювань - на 23%, смертність від ХОЗЛ зросла на 28% [36, 37]. На думку Lange et al. [59], гіпоксія у хворих на ХОЗЛ може підвищувати артеріальний тиск за рахунок негативних впливів на функцію ендотелію, будучи однією з найголовніших причин активізації процесів вільно-радикального і перекисного окислення та розвитку оксидативного стресу. За даними Minaí et al. [76], у 25% пацієнтів з ХОЗЛ з помірною та важкою формою захворювання буде розвиватися легенева гіпертензія протягом 6 років, якщо у них немає захворювання на початковому рівні [76]. Встановлено, що ЛГ призводить до дисфункції і ремоделювання правого шлуночка і правого передсердя, тобто розглядається як провідна причина формування легеневого серця і серцевої недостатності. Рівень тиску в легеневій артерії є не тільки фактором прогнозу, а й фактором ризику госпіталізації хворих на ХОЗЛ [90]. Патофізіологічні механізми легеневої гіпертензії повністю не вивчені. Ехокардіографічне дослідження показало зниження пульсації легеневої артерії при ХОЗЛ, що корелювало з функціональними параметрами правого шлуночка [97]. У багатьох роботах було встановлено зміни показників

варіабельності серцевого ритму при ХОЗЛ [145-149]. Проте зміни активності симпатичного і парасимпатичного відділів ВНС і ступінь їх впливу на функцію синусового вузла при поєднанні ГХ і ХОЗЛ залишаються недостатньо вивченими.

Метою дисертаційної роботи було підвищення ефективності лікування гіпертонічної хвороби, поєднаної з ХОЗЛ, на підставі вивчення структурно-функціональних характеристик легеневої артерії та правого шлуночка, патогенетичних механізмів їх порушень та ефективності фармакотерапії амлодипіном в поєднанні з розувастатином на тлі базисної терапії.

Для досягнення поставленої мети намічено виконання таких завдань:

1. Дослідити пружно-еластичні властивості легеневої артерії при коморбідному перебігу ГХ і ХОЗЛ та їх зв'язок з функцією зовнішнього дихання.

2. Оцінити зв'язок показників пружно-еластичних властивостей легеневої артерії з показниками функції зовнішнього дихання та ремоделюванням правих і лівих відділів серця у хворих на ГХ у поєднанні з ХОЗЛ.

3. Визначити роль вегетативних чинників в порушенні пружно-еластичних властивостей легеневої артерії у хворих на ГХ у поєднанні з ХОЗЛ.

4. Проаналізувати зв'язок порушень пружно-еластичних властивостей легеневої артерії з чинниками запалення, деградації сполучної тканини та ендотеліальної дисфункції у хворих на ГХ у поєднанні з ХОЗЛ.

5. Вивчити вплив блокатора кальцієвих каналів дигідропіридинового ряду - амлодипіна бесілату, та селективного конкурентного інгібітора ГМГ-КоА-редуктази - розувастатина кальцію, на порушення пружно-еластичних властивостей легеневої артерії при коморбідному перебігу ГХ та ХОЗЛ.

Було обстежено 112 пацієнтів, які розподілені на дві групи: основна група - хворі на ГХ 2 стадії 2-3 ступеня у поєднанні з ХОЗЛ 2-3 стадії (62 пацієнта), та група порівняння - хворі на ХОЗЛ 2-3 стадії (50 пацієнтів). Далі

методом відкритої рандомізації пацієнти основної групи були поділені на дві підгрупи по 31 пацієнту у кожній. Перша підгрупа отримувала стандартну терапію, до терапії другої підгрупи було включено у призначення інгібітор ГМГ-КоА-редуктази (розувастатин) 10 мг та амлодипін бесілат 5 мг. Тривалість лікування – 6 місяців.

При включенні у дослідження всім хворим проводився збір анамнезу, включаючи скарги, анамнез хвороби, вивчення списку препаратів, які приймає хворий. Було проведено фізикальні, загальноклінічні, інструментальні методи дослідження та лабораторні методи: ЕКГ у 12 відведеннях, Ехо-КГ (в М- та В- режимах з одночасним записом ЕКГ та розрахунків показників деформації міокарда), спірографія, визначення ВСР за методикою 5-хвилинних інтервалів у стані спокою, загальні дослідження крові, сечі, а також біохімічне дослідження крові з визначенням рівня глюкози, загального білка та білірубину, дослідження ендотеліальної функції (за рівнем ендотеліну-1), маркерів системного запалення (високочутливого С-реактивного білка), маркера деградації екстрацелюлярного матриксу за допомогою імуноферментного методу. Статистичну обробку проводили за допомогою програми "Statistica 13" (StatSoftInc., № JPZ804I382130ARCN10-J). Для визначення методів статистичного аналізу результатів дослідження отримані дані виражались у кількісних шкалах з проведенням аналізу характеру розподілу варіант. Оскільки переважна більшість даних належала до розподілу, що відрізнявся від нормального, тому усі дані в роботі представлені у вигляді медіани (Me) і міжквартильного інтервалу (Q25;Q75). Перевірку на нормальність розподілу проводили за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Після визначення розподілу даних обирали статистичний метод обробки, для даних з нормальним розподілом був використаний t-критерій Стьюдента для залежних і незалежних вибірок. Якщо вибірка мала розподіл, відхилений від нормального, використовувався U-тест за методом Манна-Уїтні для незалежних вибірок та критерій Вілкоксона для залежних вибірок. При порівнянні показників декількох груп використовували метод



Краскела-Уолліса та ANOVA-тест. Для визначення якісних даних використовували ANOVA-тест Левина. При перевірці статистичних гіпотез при рівні статичної значущості ( $p$ ) нижче 0,05 нульову гіпотезу відкидали. Для виявлення зв'язку між параметрами застосовували кореляційний аналіз Спірмана.

Визначали відносний ризик виявлення порушень еластичних властивостей ЛА, використовуючи точки відсічення, отримані за допомогою ROC-аналізу для кожного із досліджених параметрів. Проводився аналіз кривих операційних характеристик (ROC–Receiver Operating Characteristic curve analysis), з розрахунком площі під ROC-кривою (AUC–Area under the ROC curve) і її 95% довірчого інтервалу. Статистично значущою вважали величину AUC більше 0,5. Розраховували чутливість (Se), специфічність (Sp), відношення правдоподібності для позитивного (+LR) та негативного (-LR) результату. Для того, щоб порівняти AUC, був використаний метод перекриття довірчих інтервалів.

Вивчення вираженості змін параметрів систолічної функції міокарда ЛШ здійснювалось за стандартною ехокардіографічною методикою. В основній групі хворих при розподілі за тривалістю перебігу ГХ було отримано достовірні розбіжності, котрі свідчили про зниження ФВ при наявності ГХ більше 7 років та зниження цього показника на 5,38% у даній підгрупі. За даними кореляційного аналізу, мав місце позитивний кореляційний зв'язок малої сили ( $r=+0,28$ ;  $p<0,05$ ) між фракцією викиду в залежності від давності ГХ.

Загальноприйнятий показник, який відображає систолічну функцію міокарда ПШ TAPSE був нижче на 14,34% в основній групі у порівнянні з хворими на ХОЗЛ ( $p<0,05$ ), а за значенням зміни площі ПШ було відмічено достовірне зниження на 8,69% у групі з коморбідним перебігом ГХ та ХОЗЛ, у порівнянні з ізольованим перебігом ХОЗЛ ( $p<0,05$ ).

Показник гіпертрофії міокарда – ТЗСЛШ, був достовірно більше на 41,46% ( $p<0,05$ ) у групі з коморбідним перебігом ГХ та ХОЗЛ відносно групи

порівняння. Також було відмічено достовірне збільшення товщини МШП на 38,50% ( $p < 0,05$ ), підвищення ІММЛШ на 62,98% ( $p < 0,05$ ) у хворих групи коморбідного перебігу ГХ та ХОЗЛ відносно групи порівняння.

Аналіз діастолічних властивостей міокарда лівого та правого шлуночка є вкрай важливим об'єктом для дослідження та розуміння патогенетичних механізмів розвитку і перебігу як ГХ, так і ХОЗЛ. Аналіз даних діастолічної функції міокарда лівого та правого шлуночків доводить зменшення піку раннього діастолічного наповнення міокарда ПШ в основній групі хворих проти групи порівняння на 13,95% ( $p < 0,05$ ). Показник співвідношення ТК E/A був нижчим на 16,36% в основній групі проти групи порівняння ( $p > 0,05$ ).

У підгрупі ОФВ1  $\leq 56\%$ , у порівнянні із підгрупою ОФВ1  $> 56\%$ , спостерігалися достовірні зміни усіх показників: збільшення TAPSE на 30,61% ( $p < 0,05$ ).

Проведений кореляційний аналіз даних виявив: між показником систолічної екскурсії трикуспідального кільця та ФЖЄЛ - прямий зв'язок середньої сили ( $r = +0,34$ ,  $p < 0,05$ ), з ОФВ1 прямий зв'язок середньої сили ( $r = +0,45$ ,  $p < 0,05$ ). Виявлено достовірну розбіжність у бік зменшення піку E ТК на 13,95% між основною групою та групою ХОЗЛ без ГХ ( $p > 0,05$ ). Співвідношення піку E/A ТК було нижчим на 16,36% в основній групі проти групи порівняння ( $p > 0,05$ ).

Отже, за результатами нашого дослідження можна припустити наявність змін систолічної та діастолічної функції міокарда правого та лівого шлуночків у хворих з поєднанням гіпертонічної хвороби і хронічного обструктивного захворювання легень порівняно з ізольованим ХОЗЛ.

Оцінка функції правого шлуночка за допомогою традиційної ехокардіографії обмежена внаслідок його неправильної геометричної форми [119]. Нова ультразвукова технологія speckle tracking розроблена для вивчення біомеханіки серця. Метод "відстеження плями" ґрунтується на векторному аналізі деформації міокарда (стрейн), дозволяє оцінити її в трьох

напрямах: поздовжньому, радіальному і циркулярному для ЛШ та поздовжньому - для ПШ.

У літературі, присвяченій оцінці деформації міокарда, підкреслюється, що визначення міокардіальної швидкості, міокардіальної деформації і швидкості деформації дає можливість кардіологам на ранній стадії виявити погіршення контрактильної функції міокарда [118, 127]. Існують дані про зниження деформації правого шлуночка у хворих з легеневою гіпертензією, тромбоемболією легеневої артерії [136]. Останнім часом цей новий метод продемонстрував свою цінність для визначення змін систолічної функції правого шлуночка за оцінкою двовимірної деформації і швидкості деформації в залежності від тяжкості підвищення тиску в легенях у пацієнтів з легеневою гіпертензією [137]. Крім того, він виявився досить чутливим, щоб встановити ранні зміни функції ПШ у пацієнтів [138,139,140].

При вивченні показників поздовжньої деформації міокарда правого шлуночка виявлено достовірне її зменшення в основній групі проти групи порівняння 7,91% (14,78 (13,69; 15,43) % проти 16,05 (14,61; 17,24) %;  $p < 0,05$ ). При проведенні аналізу швидкості поздовжньої деформації ПШ теж виявлено її достовірне зменшення в основній групі на 14,66% (0,75 (0,59; 0,88)  $\text{с}^{-1}$  та 0,86 (0,68; 0,96)  $\text{с}^{-1}$ ;  $p > 0,05$ ). При аналізі показників поздовжньої деформації ЛШ, а саме LS ЛШ, відмічено достовірні відмінності між основною групою та групою порівняння у вигляді його збільшення у групі порівняння на 6,16% проти основної групи (16,88 (16,01; 17,80) % та 17,92 (16,52; 19,46) %;  $p > 0,05$ ). Не виявлено достовірних відмінностей за показником LSR ЛШ між основною групою та групою порівняння ГХ (0,89 (0,83; 1,03)  $\text{с}^{-1}$  та 0,96 (1,12; 0,81)  $\text{с}^{-1}$ ;  $p > 0,05$ ).

При статистичній обробці даних поздовжньої деформації міокарда у клінічних підгрупах було виявлено статичні розбіжності у підгрупах за тривалістю ХОЗЛ, ступенем ГХ. За показником поздовжньої деформації ПШ виявлено відмінності у підгрупах розподілення хворих за віком у бік у бік збільшення цього показника на 7,34% при ФЖЄЛ  $< 69,5\%$  (14,29 (13,47;

15,36;) % проти 15,24 (14,40; 16,20) %; ( $p < 0,05$ ). За таким показником функції зовнішнього дихання, як ОФВ1, відмічено його зростання у підгрупі хворих з ОФВ  $> 56\%$  проти підгрупи з рівнем ОФВ1  $\leq 56$  на 8,01%. Отримані дані статистичної обробки у підгрупі за ступенем ГХ свідчать про зниження показника швидкості поздовжньої деформації ПШ на 14,70% у хворих 2 ступеня гіпертонічної хвороби у порівнянні з 3 ступенем ГХ (0,68 (0,59; 0,81)  $\text{с}^{-1}$  проти 0,78 (0,75; 0,95)  $\text{с}^{-1}$ ;  $p < 0,05$ ).

При подальшому кореляційному аналізі між показниками поздовжньої деформації ПШ та ФЖЄЛ отримано достовірний кореляційний зв'язок середньої сили ( $r = +0,38$ ;  $p < 0,05$ ). Подальший аналіз кореляційних зв'язків між поздовжньою деформацією ПШ та ОФВ1 виявив достовірний зв'язок середньої сили ( $r = 0,39$ ;  $p < 0,05$ ).

Аналіз кореляційних зв'язків між показниками поздовжньої деформації міокарда обох шлуночків та показників функції зовнішнього дихання свідчить про наявність кореляційних зв'язків малої та середньої сили між поздовжньою деформацією ПШ та показниками ФЖЄЛ ( $r = +0,38$ ;  $p < 0,05$ ), ОФВ1 ( $r = +0,39$ ;  $p < 0,05$ ), ОФВ1/ФЖЄЛ ( $r = +0,35$ ;  $p < 0,05$ ).

Таким чином, можна зробити висновки про наявний кореляційний зв'язок показників деформаційних властивостей міокарда як правого, так і лівого шлуночків із порушеннями функції зовнішнього дихання, що підтверджуються рядом досліджень [137, 139]. Оцінка деформаційних властивостей може використовуватись як метод, альтернативний стандартним методикам оцінки функції міокарда ПШ.

Оцінка показників системної гемодинаміки малого кола кровообігу у хворих на ХОЗЛ є вкрай важливою для своєчасного виявлення порушень стану легеневої артерії, які можуть призвести до структурно-функціональних змін правих відділів серця, викликаючи перевантаження правого шлуночка тиском, об'ємом, або порушити систолічну і/або діастолічну його функцію. При вивченні відмінностей гемодинамічних показників легеневої артерії проведений аналіз діастолічного, середнього, систолічного та пульсового

тиску легеневої артерії; було відмічено наявність достовірних відмінностей між групою з коморбідним перебігом ГХ і ХОЗЛ та групою ізольованого ХОЗЛ за діастолічним тиском у вигляді його підвищення в основній групі на 16,96% ( $p < 0,05$ ), за середнім тиском - у вигляді його підвищення у хворих основної групи 13,41% ( $p < 0,05$ ).

Також була встановлена достовірна різниця показників САТЛА між основною групою та групою хворих на ХОЗЛ. Систолічний тиск ЛА в основній групі був підвищений на 10,50% у порівнянні із групою хворих на хронічне обструктивне захворювання легень ХОЗЛ (43,64 (39,88; 49,81) мм рт. ст. проти 39,49 (36,23; 43,03) мм рт. ст.;  $p < 0,05$ ). За таким гемодинамічним показником ЛА, як пульсовий тиск, було зареєстровано достовірне підвищення на 14,17% в основній групі проти групи порівняння (28,22 (22,92; 31,67) мм рт. ст. проти 24,71 (21,80; 27,82) мм рт. ст.;  $p < 0,05$ ).

Зазначено відмінність у підгрупі за тривалістю ГХ та статистично доведено підвищення показника САТЛА у підгрупі  $>7$  років проти підгрупи  $< 7$  років на 12,59% ( $p < 0,05$ ).

У свою чергу, підвищення тиску в легеневій артерії призводить до погіршення жорсткості легеневої артерії. Легенева жорсткість збільшується на ранніх стадіях розвитку легеневої гіпертензії і підвищується навіть у пацієнтів з легеневою гіпертензією, викликаною тренуванням, що встановлено при дослідженнях як змішаної легеневої артеріальної гіпертензії, так і при ХОЗЛ [78, 93, 95].

Визначаючи жорсткість легеневої артерії, виявили статистичну різницю показників жорсткості між групою пацієнтів з коморбідним перебігом ГХ і ХОЗЛ та групою ізольованого ХОЗЛ. В основній групі показник PIs ЛА був нижче на 27,33% ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з групою ізольованого ХОЗЛ. Показник StrPI ЛА в основній групі був достовірне нижче на 29,04% проти групи порівняння (4,51 (3,97; 5,47)  $\text{мм}^2/\text{мм}$  рт. ст. проти 5,82 (4,84; 7,28)  $\text{мм}^2/\text{мм}$  рт. ст.;  $p < 0,05$ ). Показник Dst ЛА був нижче у хворих основної групи проти групи порівняння на 31,54% ( $p < 0,05$ ).

Показник жорсткості ЕМ ЛА був вищим у групі хворих на ГХ у поєднанні з ХОЗЛ на 45,53% ( $p < 0,05$ ). За таким показником, як індекс жорсткості В, було відмічено тенденцію до зростання в основній групі на 26,39% проти групи з ізольованим перебігом ХОЗЛ ( $p < 0,05$ ). Ці дані підтверджуються іншими дослідженнями [91-95].

Отримані дані у ході кореляційного аналізу дозволяють зробити висновки про кореляційний зв'язок між функцією правого шлуночка та жорсткістю легеневої артерії. А також було виявлено достовірні зв'язки між пружно-еластичними властивостями ЛА та спірографічними показниками. Результати кореляційного аналізу продемонстрували наявність достовірних зв'язків між такими показниками функції зовнішнього дихання, як ФЖЄЛ та  $Стр1$  ЛА - у вигляді прямого кореляційного зв'язку середньої сили ( $r = +0,32$ ;  $p < 0,05$ ), еластичного модуля - у вигляді зворотнього зв'язку середньої сили ( $r = -0,34$ ;  $p < 0,05$ ). Показник ОФВ1 мав достовірні зв'язки з жорсткістю ЛА, а саме: з показником  $Стр1$  ЛА, у вигляді прямого кореляційного зв'язку середньої сили ( $r = +0,39$ ;  $p < 0,05$ ) та показником ЕМ ЛА - у вигляді зворотнього зв'язку малої сили ( $r = -0,38$ ;  $p < 0,05$ ), з  $Pls$  ЛА прямий кореляційний зв'язок середньої сили ( $r = +0,52$ ;  $p < 0,05$ ).

Піддатливість легеневої артерії також мала достовірний кореляційний зв'язок з ІТ у вигляді прямого зв'язку середньої сили ( $r = +0,30$ ;  $p < 0,05$ ). Еластичний модуль мав статистично достовірний зворотній зв'язок малої сили з показником ОФВ1/ФЖЄЛ ( $r = -0,29$ ;  $p < 0,05$ ), з ФЖЄЛ ( $r = -0,34$ ;  $p < 0,05$ ), з ОФВ1

Отже, приєднання гіпертонічної хвороби до хронічного обструктивного захворювання легень призводить до формування коморбідного стану, котрий характеризується статистичним погіршенням гемодинамічних показників легеневої артерії у порівнянні з групою хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, за умови зіставності за функцією зовнішнього дихання. При вивченні поздовжньої деформації міокарда правого та лівого шлуночків відмічено достовірне зниження показників деформації в основній групі на

відміну від групи порівняння. Слід зазначити статистично достовірне погіршення пружно-еластичних властивостей легеневої артерії у хворих з коморбідним перебігом гіпертонічної хвороби та ХОЗЛ. Також доведено зниження показників жорсткості легеневої артерії в основній групі при зниженні показника ОФВ менше 56%.

ХОЗЛ супроводжується вираженими функціональними змінами з залученням до патологічного процесу багатьох фізіологічних систем, що визначають гомеостаз організму. Вегетативна нервова система контролює м'язовий тонус і секреторну активність бронхіального дерева. Частина авторів вказує на початкове переважання парасимпатичної ланки ВНС у хворих на ХОЗЛ, але окремі роботи показують більш високу активність симпатичної нервової системи при даній патології [148]. Загальноприйнято вважати, що збільшення параметрів часового аналізу ВСР відображає переважання парасимпатичних впливів, а зниження цих же показників - активацію симпатичної частини ВНС. За даними Уклистої Т. А., Полуніної О. С. [144], у хворих на ХОЗЛ відзначається зниження часових та частотних показників ВСР, що свідчить про переважання симпатичних впливів у даній групі хворих. У досліджуваних пацієнтів не виявлено достовірних відмінностей у величині стандартного відхилення NN-інтервалів, але в обох групах середні значення SDNN менше 50 ( $30,7 \pm 5,4$  і  $42,7 \pm 6,3$  в I і II групах відповідно). У групі пацієнтів з ГХ і ХОЗЛ з величиною ОФВ1 50-80% від належних значень (II стадія) кількість хворих з SDNN <50 достовірно нижча, ніж в групі контролю ( $p < 0,01$ ), що збігається з нашими даними. В дослідженні Аксенової Т. О, Горбунова В. В. [147] відзначено, що при відсутності статистично значущої різниці щодо загальної варіабельності ритму серця (показники SDNN і TP) у хворих з поєднанням ГХ і ХОЗЛ простежувався ряд особливостей. З одного боку, з огляду на зниження rNN50, rMSSD і HF, було ослаблення вагусних впливів на серцевий ритм. Показник LF. HF був максимальним в групі з коморбідною патологією: 4,99 [3,81; 5,86], що збігається з нашими даними і відображає підвищення

активності симпатичного відділу вегетативної нервової системи. Важливим підтвердженням наявності вираженої симпатикотонії в групі з коморбідною патологією є те, що показник LF/HF в цій групі був максимальним і на 87,6% ( $p < 0,05$ ) перевищував показання контрольної групи. За особливостями циркадних коливань LF, HF обидві групи хворих на ГХ були різнорідні, проте пацієнти з вираженою симпатикотонією частіше зустрічалися при поєднанні ГХ і ХОЗЛ. При проведенні аналізу літератури не було знайдено досліджень, присвячених вивченню показників варіабельності серцевого ритму в поєднанні з дослідженням показників деформації міокарда, ремоделювання правого шлуночка, дані котрих відображені у нашому дослідженні.

В результаті проведеного нами дослідження доведено, що поєднання артеріальної гіпертензії з ХОЗЛ характеризується достовірними відмінностями між контрольною та основною групою в показниках: SDNN - зменшення на 7,31%, ( $p < 0,05$ ); співвідношення низьких і високих частот - достовірна тенденція до збільшення в основній групі у порівнянні з ізольованим перебігом ХОЗЛ на 18,49% ( $p < 0,05$ ); показники процентного відношення високих і низьких частот - достовірне підвищення показника LFnorm в основній групі у порівнянні з групою з ізольованою ХОЗЛ на 2,56% ( $p < 0,05$ ); показник HFnorm - достовірно нижче на 9,09% в основній групі проти групи порівняння ( $p < 0,05$ ).

Нові відмінності отримані при згрупуванні даних групи з коморбідним станом. Аналіз отриманих результатів виявив збільшення показника RMSSD на 15,00% у підгрупі хворих ІМТ  $> 26,4$  кг/м<sup>2</sup> проти підгрупи з ІМТ  $\leq 26,4$  кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ).

Нами було доведено достовірний зворотній зв'язок малої сили між базальним розміром ПШ та RMSDD ( $r = -0,27$ ;  $p < 0,05$ ). Виявлено наявні кореляційні зв'язки між показником систолічного артеріального тиску легеневої артерії та SDNN у вигляді прямого зв'язку середньої сили ( $r = +0,39$ ;  $p < 0,05$ ). За таким показником ВСР як LF/HF доведено наявність



зворотнього кореляційного зв'язку середньої сили з LSR ЛШ ( $r=-0,35$ ;  $p<0,05$ ).

В результаті проведення кореляційного аналізу отримано достовірний взаємозв'язок між показником SI та швидкістю поздовжньої деформації ЛШ, який відображається як зв'язок середньої сили ( $r=+0,39$ ;  $p<0,05$ ). Таким чином, нами отримані нові дані в діагностиці коморбідного стану ГХ і ХОЗЛ.

Незважаючи на багато досліджень, роль запалення та ендотеліальної дисфункції в розвитку і становленні легеневої гіпертензії при ХОЗЛ до кінця не з'ясована. Проведене Boussuges A. та співавт. дослідження показало, що концентрація ММП-9 значно збільшується при ХОЗЛ, є докази того, що існує взаємозв'язок між збільшенням рівня ММП-9 і тяжкістю перебігу ХОЗЛ [193, 205, 206]. Проблема ефективної протизапальної терапії ХОЗЛ остаточно не вирішена. У зв'язку з цим триває пошук нових груп препаратів, здатних вплинути на системну запальну реакцію у таких хворих [217]. За результатами великого когортного дослідження С.С. Huang et al. показано, що при прийомі статинів достовірно знижується ризик госпіталізації з приводу ХОЗЛ [233]. Рівень СРБ у хворих на ХОЗЛ залежить від ступеня тяжкості захворювання і може змінюватися під впливом деяких лікарських засобів, підвищуватися в період загострення захворювання. Додавання до базової терапії антагоністів кальцію приводить до зниження показника СРБ на 17,2% ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів з АГ на тлі ХОЗЛ, що підтверджує непрямий протизапальний ефект препарату з пригніченням ендотелій-пошкоджуючих стимулів [213]. Однак немає даних щодо лікування статинами в поєднанні з антагоністами кальцію при ХОЗЛ, коморбідному з ГХ.

Отримані дані свідчать про підвищення рівня Вч-СРБ в основній групі проти гурпи порівняння на 98,28%. Отримані результати виявили достовірну відмінність рівня Вч-СРБ у хворих основної групи віком старше 51 року у вигляді його збільшення на 43,07% у порівнянні із хворими молодше за 51 рік ( $p<0,05$ ). У хворих основної групи з тривалістю ГХ більше 7 років Вч-СРБ був вище 35,13% проти хворих з тривалістю ГХ менше 7 років ( $p<0,05$ ).

За показником ІМТ рівень Вч–СРБ збільшувався у підгрупі хворих, де ІМТ був вищим за  $29,4 \text{ кг/м}^2$ , на 12,58% ( $p < 0,05$ ). Найбільш тісний зв'язок між Вч–СРБ та параметрами функції зовнішнього дихання був з ОФВ1 у вигляді зворотнього зв'язку середньої сили ( $r = -0,59$ ;  $p < 0,05$ ).

Матриксна металопротеїназа-9 була достовірно вища в основній групі у 1,89 рази, ніж у групі порівняння ( $p < 0,05$ ). Спостерігалась тенденція до збільшення рівня ММП-9 у хворих з тривалістю ХОЗЛ більше 8 років на 7,27% проти підгрупи з тривалістю ХОЗЛ менше 8 років ( $p > 0,05$ ).

Концентрація ендотеліну-1 вище на 47,22% у хворих основної групи проти групи порівняння ( $p < 0,05$ ), і перевищувала показники ендотеліну-1 практично здорових осіб ( $p < 0,05$ ). Рівень ендотеліну-1 мав тенденцію до підвищення у підгрупі хворих з тривалістю ГХ більше 7 років на 45,07% проти підгрупи хворих з тривалістю менше 7 років ( $p > 0,05$ ). Отримані кореляційні зв'язки свідчать про тісний зв'язок між ендотеліну-1 та показником функції зовнішнього дихання ОФВ1 ( $r = -0,80$ ;  $p < 0,05$ ).

Отримані дані свідчать про наявність кореляційних зв'язків між Вч–СРБ, ММП-9 та ендотеліну-1 з усіма показниками жорсткості ЛА. Найкращий кореляційний зв'язок був між Вч–СРБ з показниками еластичний модуль та індекс жорсткості В у вигляді прямого зв'язку середньої сили ( $r = +0,59$ ,  $r = +0,67$ ;  $p < 0,05$ , відповідно). Найбільший зворотній зв'язок ендотеліну-1 середньої сили було виявлено з пульсативністю ( $r = -0,60$ ;  $p < 0,05$ ).

Проблема ефективної протизапальної терапії ХОЗЛ остаточно не вирішена. У зв'язку з цим триває пошук нових груп препаратів, здатних вплинути на системну запальну реакцію у таких хворих [217]. За результатами великого когортного дослідження С.С. Huang et al. показано, що при прийомі статинів достовірно знижується ризик госпіталізації з приводу ХОЗЛ [233]. Рівень СРБ у хворих на ХОЗЛ залежить від ступеня тяжкості захворювання і може змінюватися під впливом деяких лікарських засобів, підвищуватися в період загострення захворювання. Додавання до

базової терапії антагоністів кальцію приводить до зниження показника СРБ на 17,2% ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів з АГ на тлі ХОЗЛ, що підтверджує непрямий протизапальний ефект препарату з пригніченням ендотелій-пошкоджуючих стимулів [216].

Однак немає даних щодо лікування статинами в поєднанні з антагоністами кальцію при ХОЗЛ, коморбідному з ГХ.

Після проведеного лікування спостерігається тенденція до збільшення показника Pls ЛА у другій підгрупі у порівнянні з першою (15,26 [12,26; 18,43]  $\Delta\%$  проти 10,47 [5,83; 14,96]  $\Delta\%$ ). А після завершення 24 тижнів відмічалась достовірна зміна Pls ЛА як у першій, так і в другій підгрупі (31,30 [27,80; 36,50]% проти 33,00 [30,20; 36,90]%,  $p < 0,05$ ).

За показником Strpl ЛА після проведеної терапії є позитивна тенденція до збільшення цього показника у хворих другої групи у порівнянні із першою ( $p < 0,05$ ). Так, збільшення піддатливості у першій групі склало 5,11 [3,78; 6,90]  $\Delta\%$ , а у другій групі 12,11 [9,13; 16,03]  $\Delta\%$ . За показником розтяжності між першою та другою підгрупою після закінчення терміну лікування отримані достовірні відмінності ( $p < 0,05$ ). Позитивна тенденція показника SI В відмічена у групі хворих, які додатково отримували терапію розувастатином та амлодипіном, у порівнянні з першою підгрупою (-16,07 [-20,01; -13,06]  $\Delta\%$  проти -4,74 [-6,94; -2,82]  $\Delta\%$  ( $p > 0,05$ )).

Отриманні дані у першій підгрупі хворих на коморбідний перебіг ГХ та ХОЗЛ свідчать про зниження Вч-СРБ на 60,00%, у другій підгрупі на 70,00% ( $p > 0,05$ ). На тлі проведеної терапії досягнуто статистичну відмінність через 6 тижнів лікування (4,17 (2,08; 4,34) mg/l проти 2,09 (1,12; 3,21) mg/l;  $p < 0,05$ ). Зниження ММП-9 теж було відмічено у двох підгрупах після зазначеного терміну лікування, у другій підгрупі на 57,54% проти першої підгрупи на 47,84% ( $p > 0,05$ ). Після зазначеного терміну лікування було досягнуто статистично значущі відмінності за рівнем ММП-9 між першою та другою підгрупами (399,00 (355,00; 490,00) ng/ml проти 344,00 (244,00; 429,00) ng/ml;  $p < 0,05$ ). Після проведеної терапії у першій підгрупі було відмічено

достовірне зниження ендотеліну-1 на 48,26%, у другій відповідно на 64,69% ( $p > 0,05$ ). Досяглась статистично значуща розбіжність за рівнем показника ендотеліну-1 між першою та другою підгрупою через 6 місяців лікування (1,43 (1,00; 1,92) fmol/ml проти 1,15 (0,73; 1,39) fmol/ml;  $p < 0,05$ ).

Доведено позитивний вплив комбінованої терапії на деформаційні властивості міокарда у хворих в обох підгрупах. Але найкращі результати отримано у хворих другої підгрупи з комбінованим лікуванням на тлі додаткової терапії розувастатином та амлодипіном. У дослідженні Poogzand H. et al. доведено зниження тільки рівня ВЧ-СРБ але й покращення показників деформаційних властивостей правого шлуночка після 3 місячного курсу терапії, що підтверджено у нашому дослідженні. [245]. Показник LS ПШ був порівняний між обома підгрупами спостереження, після закінчення терміну лікування у першій підгрупі цей показник достовірно підвищився на 9,23%, у другій підгрупі на 20,26% ( $p < 0,05$ ). Була досягнута статистично значуща розбіжність за рівнем показника LS ПШ між першою та другою підгрупою через 6 місяців лікування 16,80 (15,90; 17,80) % проти 17,90 (16,86; 18,45)%. Після проведеної терапії відмічається достовірне збільшення показника LSR ПШ у першій підгрупі на 14,81 у хворих другої підгрупи на 19,88%; ( $p < 0,05$ ). На тлі проведеної терапії визначено збільшення показника LS ЛШ у першій підгрупі на 11,32% у другій підгрупі на 18,15% ( $p < 0,05$ ). Доведено статистично достовірне збільшення показника LSR ЛШ після проведеної терапії в першій підгрупі на 14,29% у другій підгрупі на 20,47% ( $p < 0,05$ ). Після 24 тижнів лікування за показником LSR ПШ було достовірно досягнуто розбіжності між підгрупами (0,97 (0,86; 1,16;)  $s^{-1}$  проти 0,87 (0,65; 0,96;)  $s^{-1}$  проти;  $p < 0,05$ ).

При подальшому аналізі LS ЛШ після проведеного лікування було відмічено достовірний приріст в другій підгрупі на 18,15 % проти 11,32% у першій підгрупі ( $p < 0,05$ ). Після проведеної терапії виявлено достовірне збільшення показника LS ЛШ у другій підгрупі у порівнянні із першою підгрупою (19,88 (18,96; 20,64) % проти 18,90 (17,80; 20,60) %;  $p < 0,05$ ).

Отже, отримані результати вказують на те, що порівняно зі стандартною терапією існує перевага комплексної терапії зі включенням розувастатину та амлодипіну для лікування порушень пружно-еластичних властивостей легеневої артерії і порушень поздовжньої деформації міокарда лівого та правого шлуночків, а також для запобігання розвитку цих порушень.

## ВИСНОВКИ

1. Поєднаний перебіг ГХ і ХОЗЛ досі залишається одним із частих коморбідних станів, а серцево-судинне ремоделювання відносять до головних патогенетичних механізмів прогресування цих захворювань. На сьогодні недостатньо вивчено структурно-функціональний стан легеневої артерії і правого шлуночка, в повній мірі не з'ясовані патогенетичні механізми їх порушень та можливості впливу на них фармакотерапії. В дисертаційній роботі вирішується актуальне завдання сучасної внутрішньої медицини щодо підвищення ефективності лікування коморбідного перебігу ГХ та ХОЗЛ.

2. Поєднаний перебіг ГХ II стадії і ХОЗЛ супроводжується підвищенням жорсткості судинної стінки легеневої артерії (зростання еластичного модуля на 45%, індексу жорсткості В – на 26,3%) та відповідним зниженням її пульсативності на 28%, піддатливості на 29,0%, розтяжності на 46%, на відміну від ізольованого перебігу ХОЗЛ ( $p < 0,05$ ). Знайдені порушення пружно-еластичних властивостей легеневої артерії асоціюються із зниженням показників функції зовнішнього дихання за обструктивним типом: ФЖЄЛ та  $С_{\text{пр}} \text{ЛА}$  ( $r = +0,32$ ;  $p < 0,05$ ), ФЖЄЛ та  $EM$  ( $r = -0,34$ ;  $p < 0,05$ );  $ОФВ_1$  з  $С_{\text{пр}} \text{ЛА}$  ( $r = +0,39$ ;  $p < 0,05$ ), з  $Pls \text{ЛА}$  ( $r = +0,52$ ;  $p < 0,05$ ). Ризик розвитку порушень пружно-еластичних властивостей  $ЛА$  найбільш значимо збільшується при зміні еластичного модуля ( $BP = 2,51$ , 95% ДІ = 1,70-3,73,  $p < 0,05$ ).

3. У хворих на ГХ, поєднану з ХОЗЛ, спостерігались порушення деформаційних властивостей і скоротливої функції правого шлуночка: поздовжня деформація міокарда та її швидкість зменшувались на 8,5% і 14,6%, відповідно, а систолічна екскурсія трикуспідального кільця та фракційна зміна площі знижувались на 14,4% і 9,3%, відповідно, порівняно з хворими на ізольований перебіг ХОЗЛ ( $p < 0,05$ ). Виявлені взаємозв'язки між порушенням поздовжньої деформації правого шлуночка та пружно-еластичними властивостями легеневої артерії:  $LS \text{ ПШ}$  та  $Pls \text{ЛА}$  ( $r = +0,45$ ;

$p < 0,05$ ), LS ПШ та Cmpl ЛА ( $r = +0,41$ ;  $p < 0,05$ ), LS ПШ та Dst ЛА ( $r = +0,38$ ;  $p < 0,05$ ), LS ПШ та SI-B ( $r = -0,46$ ;  $p < 0,05$ ). Доведено наявність кореляційних зв'язків між повздовжньою деформацією ПШ та показником ФЖЄЛ ( $r = +0,38$ ;  $p < 0,05$ ), ОФВ1 ( $r = +0,39$ ;  $p < 0,05$ )

4. Поєднаний перебіг ГХ і ХОЗЛ супроводжується більш суттєвим дисбалансом вегетативної системи у бік активації її симпатичної ланки зі збільшенням співвідношення LF/HF на 18,4%, зниженням показника SDNN на 7,3%, зниженням спектру загальної потужності вегетативної нервової системи на 15,05%, у відмінну від ізолюваного перебігу ХОЗЛ ( $p < 0,05$ ), що мало вірогідні кореляційні зв'язки, з підвищенням жорсткості легеневої артерії, між Pls ЛА та SDNN ( $r = +0,36$ ), LF/HF та Pls ЛА ( $r = +0,26$ ), SDNN та систолічним тиском ЛА ( $r = +0,39$ ), TP та ОФВ1 ( $r = -0,54$ ) відповідно; ( $p < 0,05$ ).

5. При коморбідному перебігу ГХ і ХОЗЛ виявлене зростання прозапального чинника Вч-СРБ у 2 рази, ендотеліну-1 на 47,22% та маркера деградації екстрацелюлярного матриксу ММП-9 у 2,89 рази порівняно із ізолюваним перебігом ХОЗЛ ( $p < 0,05$ ). Встановлені кореляційні зв'язки між Вч-СРБ та розтяжністю ЛА ( $r = -0,54$ ,  $p < 0,05$ ), Вч-СРБ та індексом жорсткості В ( $r = +0,67$ ,  $p < 0,05$ ), ET-1 та пульсативністю ( $r = -0,60$ ,  $p < 0,05$ ), ET-1 та індексом жорсткості В ( $r = +0,58$ ,  $p < 0,05$ ), ММП-9 та індексом жорсткості В ( $r = +0,47$ ,  $p < 0,05$ ), ММП-9 та пульсативністю ЛА ( $r = -0,44$ ,  $p < 0,05$ ). Виявлено достовірні зворотні кореляційні зв'язки між Вч-СРБ та ОФВ1 ( $r = -0,59$ ), Вч-СРБ та МОС75 ( $r = -0,55$ ), ММП-9 та ОФВ1 ( $r = -0,35$ ), між ендотеліном-1 та ОФВ1 ( $r = -0,80$ ) відповідно;  $p < 0,05$ .

6. Включення до базисної терапії ГХ II стадії, поєднаної з ХОЗЛ, розувастатину та амлодипіну впродовж 24 тижнів має переваги щодо зниження рівнів Вч-СРБ на 70%, ММП-9 на 57,54% та ендотеліну-1 на 64,69% і супроводжується більш суттєвою нормалізацією структурно-функціональних характеристик легеневої артерії і правого шлуночка порівняно зі стандартною терапією.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою діагностики порушень функції правого шлуночка серця при коморбідному перебігу ГХ II стадії і ХОЗЛ рекомендовано досліджувати деформаційні властивості міокарда та розцінювати зниження показника поздовжньої деформації правого шлуночка менше 19,6% як прояв дисфункції міокарда.

2. У хворих на коморбідний перебіг ГХ і ХОЗЛ рекомендується визначати показники пружно-еластичних властивостей ЛА в якості додаткових діагностичних маркерів тяжкості перебігу, серед яких найбільшу діагностичну цінність мають пульсативність ЛА та еластичний модуль ЛА. При зниженні показника пульсативності ЛА  $\leq 34,28\%$  та збільшенні показника еластичного модуля ЛА більше 83,93 мм рт. ст. розцінювати їх як маркери несприятливого перебігу.

3. Хворим на ГХ II стадії у поєднанні з ХОЗЛ 2-3 стадії доцільне тривале, як мінімум 24-тижневе, включення до базисної терапії амлодипіну у дозі 5 мг/добу та розувастатину 10 мг/добу з метою поліпшення пружно-еластичних властивостей ЛА та функціональних характеристик правого шлуночка, зменшення системного запалення, деградації екстрацелюлярного матриксу й ендотеліальної дисфункції.



## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / Всеукр. асоц. кардіологів ; За ред. В. М. Коваленка [та ін.]. - 3-тє вид., переробл. і допов. Київ : Моріон. 2018. 223 с.
2. Епідеміологічна ситуація щодо артеріальної гіпертензії у сільській популяції України І. М. Горбась, І. П. Смирнова, І. П. Вакалюк Ліки України. 2013. № 7. С. 88-91.
3. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. B. Williams, G. Mancia, W. Spiering et al. *European Heart Journal*. Volume 39, Issue 33. 2018. P. 3021–3104.
4. Хронічне обструктивне захворювання легень: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, терапія (проект національної угоди): матеріали з'їзду. Ю. І. Фещенко, Л. О. Яшина, О. Я. Дзюблик [та інші]. Український пульмонологічний журнал. 2013. №3. С. 7—12
5. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. <http://goldcopd.org>
6. Advance care planning in severe COPD: it is time to engage with the future Stefan Andreas, Bernd Alt-Epping *ERJ Open Research*. 2018 4: 00009-2018. DOI: 10.1183/23120541.00009-2018
7. Impact of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the Asia-Pacific region: the EPIC Asia population-based survey. S. Lim, D. Chi-Leung Lam, A. Razak Muttalif *Asia Pacific Family Medicine*. 2015. 14:4
8. Бова А.А. Современные подходы к антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких. *Медицинские новости*. 2010. №1. С. 15–17.
9. Imaizumi Y. · Eguchi K. · Kario K *Lung Disease and Hypertension. Pulse*. 2014. 2. P. 103-112.

10. Blood pressure, heart rate, and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: the SUMMIT trial J. B. Byrd, D. E. Newby, J.A. Anderson. *European Heart Journal*. V 2018. vol. 39. P. 3128–3134.
11. Cardiovascular Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) —Current Considerations for Clinical Practice F. Trinkmann, J. Saur, M. Borggrefe *J Clin Med*. 2019. №8(1). P. 69
12. Morgan A. D., Zakeri R., Quint Je. K. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? *Ther Adv Respir Dis*. 2018. Jan-Dec; 12: 1753465817750524.
13. Klaus R. F., Hurst J. R., Suissa S. Cardiovascular disease and COPD: dangerous liaisons? *European Respiratory Review*. 2018. 27: 180057; DOI: 10.1183/16000617.0057-
14. Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких с легочной гипертензией: особенности течения, выживаемость, предикторы летальности. *Пульмонология*. 2017. 27 (3). С. 357–365.
15. Left ventricular structure and remodeling in patients with COPD Giovanna Pelà, Mauro Li Calzi, Silvana Pinelli et al. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016. 11. P. 1015–1022.
16. Assessment of right ventricular geometry and mechanics in chronic obstructive pulmonary disease patients living at high altitude. Güvenç T.S., Kul S., Doğan C. et al. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2014. Oct;30(7). P. 1305-1313.
17. Determinants of endothelial function in patients with COPD Christian F. Clarenbach, O. Senn, Noriane A. et al. *European Respiratory Journal*. 2013. 42. P. 1194-1204
18. Polverino F., Bartolome R. Celli, Caroline A. Owen COPD as an endothelial disorder: endothelial injury linking lesions in the lungs and other organs? (2017 Grover Conference Series). *Pulm Circ*. 2018. № 8(1):

19. Role of inflammatory cells in airway remodeling in COPD Wang Y, Xu J, Meng Y. et al. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2018. Vol. 2018:13. Pages 3341-3348.
20. W. Dakkak, Adriano R. Tonelli Compression of Adjacent Anatomical Structures by Pulmonary Artery Dilation. *Postgrad Med*. 2016. 128(5). P. 451–459.
21. Pulmonary Artery Stiffness Is Independently Associated with Right Ventricular Mass and Function: A Cardiac MR Imaging Study. Timothy J. W. Dawes, A. Gandhi, A. de Marvao et al. *Radiology*. 2016. Vol. 280. P. 398-404.
22. Pulmonary Artery Stiffness in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Emphysema: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) COPD Study. C.-Y. Liu, M. Parikh, D. A. Bluemke et al. *J Magn Reson Imaging*. 2018. 47(1). P.262–271.
23. Pulmonary arterial stiffening in COPD and its implications for right ventricular remodeling. J.R. Weir-McCall, L. Shiu Cheong, A.D. Struthers et al. *Eur Radiol*. 2018. 28(8). P. 3464-3472.
24. Невзорова В. А., Голотина О. В., Шекунова О. И. Внутрисердечная и легочная гемодинамика и состояние газового состава крови при стабильной стенокардии напряжения, ассоциированной с хронической обструктивной болезнью легких Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011. №10(8). С. 19-24.
25. COPD advances in left ventricular diastolic dysfunction Yoshiaki Kubota, Kuniya Asai, K. Murai et al. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016. №11. P. 649–655.
26. Right and Left Heart Function in Lowlanders with COPD at Altitude: Data from a Randomized Study. M. Lichtblau, T.D. Latshang, M. Furian et al. *Respiration*. 2019. №97. P.125–134.
27. Right Ventricular Dysfunction and Remodeling in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Without Pulmonary Hypertension. J. Mykland

Hilde, I. Skjørten, O.Jørgen et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013. Vol. 62. P. 1103-1111

28. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging Roberto M. Lang, Luigi P. Badano, Victor Mor-Avi et al. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015. 28. P. 1-39.

29. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. <http://goldcopd.org>.

30. Global and regional trends in COPD mortality, 1990–2010. P. G. Burney, J. Patel, R. Newson et al. *Eur. Respir. J.* 2015. № 45. P. 1239–1247.

31. Rosenberg S. R., Mannino D. M., Kalhan R. Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Prevalence, Morbidity, Mortality, and Risk Factors. *Respir. Crit. Care Med.* 2015. Vol. 36 (04). P. 457–469.

32. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. 2017. <http://goldcopd.org>

33. Фещенко Ю. И., Яшина Л. А., Полянская М. А. Основы спирометрии и ее особенности при хроническом обструктивном заболевании легких. *Астма та алергія*. 2012. № 2. С. 22–27.

34. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in family practice: a cross sectional study. L. GarcíaOlmos, A. Alberquilla, V. Ayala et al. *BMC Fam. Pract.* 2013. Vol. 14 (11). doi:10. 1186/147122961411.

35. Кочуева М. Н. Хроническое обструктивное заболевание легких: роль обострений в прогрессировании заболевания и пути преодоления проблемы. М. Н. Кочуева *Новости медицины и фармации*. 2017. № 4 . С 8-11.

36. Сердечнососудистые факторы риска у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Е. Д. Баздырев, Е. Б. Герасимова, О. М. Поликутина и др. *Клиницист*. 2014. № 1. С. 22–27.

37. Хронічне обструктивне захворювання легень: нові відтінки проблеми. Ю. І. Фещенко, Ю. Б. Чайковський, М. М. Островський та інш. ІваноФранківськ: СІМІК, 2016. – 400 с.

38. Павлов С. В. Состояние органовмишенной у больных артериальной гипертонией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких в процессе антигипертензивной терапии Автореф. канд. мед. н., Москва. 2013. 24 с.

39. Малыш Е. Ю. Дробышева Е. С., А. В. Чернов Хроническая обструктивная болезнь легких и поражение сердечнососудистой системы. *Молодой ученый*. 2014. № 5. С. 145-148.

40. Коморбидность при ХОБЛ: роль хронического системного воспаления. А. Л. Верткин, А. С. Скотников, Е. Ю. Тихоновская и др. *Рус. Мед. журн.* 2014. № 11. С. 811

41. Comparative Quantification of Health Risks: Global and Regional Burden of Disease Attributable to Selected Major Risk Factors. M. Ezzati, A. D. Lopez, A. Rodgers et al. *Geneva: World Health Organization*. 2004. 2167–2190.

42. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension *EHJ*. 2013. № 34. P. 2159–2219.

43. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice M.F. Piepoli, A.W. Hoes, S. Agewall et al. *EHJ*. 2016. № 37. P. 2315–2381.

44. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. R. Lozano, M. Naghavi, K. Foreman et al. *Lancet*. 2012. № 380. P. 2095–2128.

45. Prevalence of cardiovascular disease in subjects hospitalized due to chronic obstructive pulmonary disease in Beijing from 2000 to 2010. H. Cui, D. M. Miao, Z. M. Wei et al. *J. of Geriatric Card*. 2012. Vol. 9. № 1. P. 5–10.

46. Comorbidity, hospitalization, and mortality in COPD: results from a longitudinal study. C. Terzano, V. Conti, F. Di Stefano et al. *Lung* . 2012. Vol. 9. № 1. P. 5–10.
47. Longterm natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. S. Suissa, S. Dell'Aniello, P. Ernst *Thorax*. 2012. Vol. 67. № 11. P. 957–963.
48. WHO Key Facts COPD: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/index.html>
49. Гуревич М. А., Долгова, Н. А., Кузьменко Е. В. хронические обструктивные заболевания легких, артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца: особенности патогенеза, клинической картины, терапии. *РМЖ*. 2016. Том. 24. № 16. С. 1098–1102.
50. Role of comorbidities in a cohort of patients with COPD undergoing pulmonary rehabilitation. E. Crisafulli, S. Costi, F. Luppi et al. *Thorax*. 2008. № 63. P. 487–492.
51. Laratta C. R. van Eeden Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Cardiovascular. *BioMed Research Int*. 2014. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/528789>
52. COPD with obstruction risk for smokers with normal spirometry/reduced diffusion capacity. B. S. B. Harvey, Y. Kaner, R. Sanders et al. *Eur Respir J*. 2015. № 46. P. 1589–1597.
53. Marked sympathetic activation in patients with chronic respiratory failure. S. Heindl, M. Lehnert, C. P. Criece et al. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2001. № 164. С. 597–601.
54. Diez J. de M., Morgan J. C., Garcia R. J. The association between COPD and heart failure risk: a review. *Intern. J. of Chr. Obst. Pulm.*. 2013. Vol. 8. P. 305–317.
55. Ремоделирование периферических сосудов и сердца в условиях комбинированной терапии артериальной гипертензии в сочетании с

хронической обструктивной болезнью легких. Л. А. Шпагина, И. С. Шпагин, Т. И. Поспелова и др. *Рос. кард. ж.* 2014. № 1 (105). С. 95–100.

56. Кароли Н. А., Ребров А. П. Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертония: сосудистая стенка как органмишень у коморбидных больных. *Рац. фарм. в кард.* 2017. № 13 (4). С. 513–518.

57. Проблема сочетанного течения эссенциальной гипертензии и хронической обструктивной патологии легких. А. В. Барсуков, М. С. Таланцева, А. Е. Коровин и др. *Кардиосоматика.* 2012. № 4. С. 12–17.

58. Хронічне обструктивне захворювання легень: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, терапія. Ю. І. Фещенко, Л. О. Яшина, О. Я. Дзюблик та ін. *Укр. пульмонолог. журн.* 2013. № 3 (додаток). С. 3–12.

59. Lange P. C. LungFunction Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. P. Lange, C. Bartolome *The New England Journal of Medicine.* 2015. № 373 (2). P. 111–122.

60. Павлищук С. А., Болотова Е. В. Системная артериальная гипертония, ассоциированная с хронической обструктивной болезнью легких. *Куб.научный мед. вестник.* 2014. № 1. С. 127–129.

61. Овчаренко С. И., Лещенко И. В. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующая сердечнососудистая патология. Подходы к ведению больных. *Болезни органов дыхания.* 2015. № 1. С. 10–13.

62. Sin D. D. Man S. F. 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. P. 1514–1519.

63. Коморбидность при ХОБЛ: роль хронического системного воспаления. А. Л. Верткин, А. С. Скотников, Е. Ю. Тихоновская и др. *РМЖ.* 2014. №11. С. 811–816.

64. Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. N. R. Anthonisen, J. E. Connett, P. L. Enright et al. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002. № 166. P. 333–339.

65. Гуревич М. А., Долгова, Н. А., Е. В. Кузьменко Хронические обструктивные заболевания легких, артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца: особенности патогенеза, клинической картины, терапии. *РМЖ*. 2016. №16. С. 48–52.

66. Predictive accuracy of patient-reported exacerbation frequency in COPD. J. K. Quint, G. C. Donaldson, J. R. Hurst et al. *Eur. Respir. J.* 2011. № 37. P. 501-507.

67. Comorbidity in COPD in Spain. J. M. Echave, J. C. MartinEscudero, E. Anton et al. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009. № 179. P. 1462

68. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) (2013): Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Available at: [www. goldcopd. org](http://www.goldcopd.org).

69. Mannino D. M. Make B. J. Is it time to move beyond the “O” in early COPD? *Eur. Respir. J.* 2015. № 46. P. 1535–1537.

70. Miller M. R., Brusasco V. Risk of COPD in smokers with low transfer factor. *Eur. Resp.J.* 2016. № 47. P. 1885–1886.

71. Мухарлямов Н. М., Саттбеков Ж. С., Сучков В. В. Системная артериальная гипертензия у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких. *Кардиология*. 1974. № 12 (34). С. 55–61.

72. Lankeit M., Held M. Incidence of venous thromboembolism in COPD: linking inflammation and thrombosis? M. Lankeit, *Eur. Respir. J.* 2016. № 47. P. 369-373.

73. Артериальная гипертония у больных хронической обструктивной болезнью легких (20летний опыт изучения). В. С. Задионченко, В. В. Ли, Т. В. Адашева и др. *Медицинский совет*. 2012. № 10. С. 10–17.

74. Артериальная гипертония и хроническая обструктивная болезнь легкихклиникопатогенетические параллели и возможности терапии. В. С. Задионченко, Т. В. Адашева, И. В. Федорова и др. *Российский кардиологический журнал*. 2009. № 6. С. 62–69.



75. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and outcomes in two United States cohorts. D. Valvi, D. M. Mannino, H. Muellerova et al. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2012. № 7. P. 173–182.

76. Pulmonary hypertension in COPD: epidemiology, significance, and management: pulmonary vascular disease: the global perspective. O. A. Minai, A. Chaouat, S. Adnot *Chest*. 2010. Vol. 137. № 6. Sup. 1. P. 1539–1551.

77. Categorization and impact of pulmonary hypertension in patients with advanced COPD. M. J. Cuttica, R. Kalhan, O. A. Shlobin et al. *Respiratory Medicine*. 2010. Vol. 104. № 12. P. 11877–1882.

78. The role of pulmonary arterial stiffness in COPD. J. R. WeirMcCall, A. D. Struthers, B. J. Lipworth et al. *Respir. Med.* 2015. № 109 (11). P. 1138–1390.

79. Echocardiographic evidence of pulmonary hypertension is associated with increased 1year mortality in patients admitted with chronic obstructive pulmonary disease. A. C. Stone, J. T. Machan, J. Mazer et al. *Lung*. 2011. Vol. 189. № 3. P. 207–212.

80. "Natural history" of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. R. Kessler, M. Faller, E. Weitzenblum et al. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. № 164. P. 219–224.

81. Categorization and impact of pulmonary hypertension in patients with advanced COPD. M. J. Cuttica, R. Kalhan, O. A. Shlobin et al. *Respir. Med.* 2010. № 104. P. 1877–1882.

82. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the Internat. N. Galiè, M. M. Hoeper, M. Humbert et al. *Eur. Heart J.* 2009. № 30. P. 2493–2537.

83. Right ventricular dysfunction and remodeling in chronic obstructive pulmonary disease without pulmonary hypertension. J. M. Hilde, I. Skjørtén, O. J. Grøtta et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. № 62. P. 1103–1111.

84. Early changes of cardiac structure and function in COPD patients with mild hypoxemia. A. VonkNoordegraaf, J. T. Marcus, S. Holverda et al. *Chest*. 2005. № 127. P. 1898–1903.

85. Assessment of the right ventricular function in patients with chronic obstructive pulmonary disease using MRI. Y. Gao, X. Du, W. Qin et al. *Acta Radiol*. 2011. № 52. P. 711–771.

86. 2015 ESC. ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society Of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). N. Galie, M. Humbert, J. L. Vachiery et al. *Eur. Heart J*. 2016. № 37. P. 671-619.

87. Burrows B. Arterial oxygenation and pulmonary hemodynamics in patients with chronic airways obstruction. B. Burrows *Am. Rev. Respir. Dis*. 1974. Vol. 110. P. 64–70.

88. Chaouat A. Pulmonary hypertension in COPD. A. Chaouat, R. Naeije, E. Weitzenblum *Eur. Respir. J*. 2008. Vol. 32. P. 1371–1385.

89. Rahaghi F. N. Cardiopulmonary Coupling in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The Role of Imaging. F. N. Rahaghi, E. J. van Beek, G. R. Washko *J. Thorac. Imaging*. 2014. Vol. 29. № 2. P. 80-91.

90. Авдеев С. Н. Легочная гипертензия, ассоциированная с заболеваниями легких. С. Н. Авдеев *Легочная гипертензия*. под ред. И. Е. Чазовой, Т. В. Мартынюк. М. : Практика, 2015. 416

91. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. R. Kessler, M. Faller, G. Fourgaut et al. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1999. Vol. 159. P. 158–164.

92. Haemodynamic responses to exercise in patients with COPD. J. M. Hilde, I. Skjorten, V. Hansteen et al. *Eur. Respir. J*. 2013. № 41. P. 1031–1041.

93. Evaluation of pulmonary artery stiffness in pulmonary hypertension with cardiac magnetic resonance. J. Sanz, M. Kariisa, S. Dellegrottaglie et al. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009. № 2. P. 286–295.
94. Pulmonary artery relative area change detects mild elevations in pulmonary vascular resistance and predicts adverse outcome in pulmonary hypertension. A. J. Swift, S. Rajaram, R. Condliffe et al. *Invest. Radiol*. 2012. № 47. P. 571–577.
95. Cardiac magnetic resonance imaging-derived pulmonary artery distensibility index correlates with pulmonary artery stiffness and predicts functional capacity in patients with pulmonary arterial hypertension. K. W. Kang, H. J. Chang, Y. J Kim et al. *Circ. J*. 2011. № 75. P. 2244–2251.
96. Noninvasively assessed pulmonary artery stiffness predicts mortality in pulmonary arterial hypertension. C. T.J. Gan, J. W. Lankhaar, N. Westerhof et al. *Chest*. 2007. № 132. P. 1906–1912.
97. Abnormal pulmonary artery stiffness in pulmonary arterial hypertension: in vivo study with intravascular ultrasound. E. M. T. Lau, N. Iyer, R. Ilsar et al. *PLoS One*. 2012. № 7: e33331
98. Pulmonary artery pulse wave velocity in idiopathic pulmonary arterial hypertension. G. Kopeć, D. Moertl, P. Jankowski et al. *Can. J. Cardiol*. 2013. № 29. P. 683–690.
99. Assessment of ventriculoarterial interaction in pulmonary arterial hypertension using wave intensity analysis. E. M. T. Lau, D. Abelson, N. Dwyer et al. *Eur. Respir. J*. 2014. № 43. P. 1804-1807.
100. Pulmonary artery distensibility in chronic obstructive pulmonary disease. C. Ertan, N. Tarakci, O. Ozeke et al. *Echocardiography*. 2013. № 30. P. 940–944.
101. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is associated with pulmonary artery stiffness the MESA COPD study. C. Y. Liu, M. Parikh, A. S. Gomes et al. *J. Cardiovasc Magn. Reson*. 2013. № 15. P. 62.

102. Measuring aortic pulse wave velocity using highfield cardiovascular magnetic resonance: comparison of techniques. E. SH. Ibrahim, K. R. Johnson, A. B. Miller et al. *J. Cardiovasc Magn. Reson.* 2010. № 12. P. 26.

103. Dwyer N. Kilpatrick Variable openend wave reflection in the pulmonary arteries of anesthetized sheep. N. Dwyer, A. C. Yong, D. Kilpatrick *J. Physiol. Sci.* 2012. № 62. P. 21–28.

104. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant metaanalysis of prospective observational data from 17,635 subjects. Y. Ben Shlomo, M. Spears, C. Boustred et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. № 63 (7). P. 636–646.

105. Aortic pulsewave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? K. Cruickshank, L. Riste, S. G. Anderson et al. *Circulation.* 2002. № 106. P. 2085–2090.

106. Assessing normal pulse wave velocity in the proximal pulmonary arteries using transit time: a feasibility, repeatability, and observer reproducibility study by cardiovascular magnetic resonanc. W. M. Bradlow, P. D. Gatehouse, R. L. Hughes et al. *J. Magn. Reson Imaging.* 2007. № 25. P. 974–981.

107. Consistency of aortic distensibility and pulse wave velocity estimates with respect to the BramwellHill theoretical model: a cardiovascular magnetic resonance study. A. Dogui, N. Kachenoura, F. Frouin et al. *J. Cardiovasc Magn. Reson.* 2011. № 13. P. 11

108. Comparison of echocardiographic markers of right ventricular function in determining prognosis in chronic pulmonary disease. M. I. Burgess, N. Mogulkoc, R. J. Bright Thomas et al. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2002. № 15. P. 633–639.

109. RV dysfunction in pulmonary hypertension is independently related to pulmonary artery stiffness. G. R Stevens, A. Garcia Alvarez, S. Sahni et al. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012. № 5. P. 378–387.

110. Структурные и функциональные особенности правых отделов сердца у больных артериальной гипертензией второй и третьей стадии. Е. А.

полунина, Л. П. Воронина, И. В. Севостьянова и др. *Сибирский медицинский журнал*. 2014. № 4. С. 19–21.

111. Evidencebased detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. J. G. Coghlan, C. P. Denton, E. Grunig et al. *Ann. Rheum. Dis.* 2014. № 73. P. 1340–1349.

112. Н. Р. Палеева *Болезни органов дыхания*. М., 2000. 728 с.

113. Легочная гипертензия. Диагностика и лечение. Европейские клинические рекомендации (2015) (часть 1я). *Пульмонология*. 2017. № 27(3). С. 321-345. DOI:10. 18093/086901892017273321345.

114. Гайнитдинова В. В. Хроническая обструктивная болезнь легких с легочной гипертензией: особенности течения, выживаемость, предикторы летальности. В. В. Гайнитдинова, С. Н. Авдеев *Пульмонология*. 2017. № 27 (3). С. 357–365.

115. Kossaify A. Echocardiographic Assessment of the right ventricle, from the conventional approach to speckle tracking and threedimensional imaging, and insights into the "right way" to explore the forgotten chamber. A. Kossaify *Clin. Med. Insights. Cardiol.* 2015. № 9. P. 65–75.

116. Echocardiographic abnormalities in patients with COPD at their first hospital admission. X. Freixa, K. Portillo, C. Parí et al. *Eur. Respir. J.* 2013. Vol. 41. № 4. P. 784–791.

117. Rudski L. G. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography. Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian So. L. G. Rudski, W. W. Lai, J. Afilalo *J. of the Am. Soc. Echocardiogr.* 2015. № 23. P. 685–713.

118. Kadappu K. K. Tissue Dopplerimaging in echocardiography: value and limitations. K. K. Kadappu, L. Thomas *Heart Lung Circ.* 2015. № 24(3). P. 224–233.

119. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to

standardize deformation imaging. J. U. Voigt, G. Pedrizzetti, P. Lysyansky et al. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2015. № 16(1). P. 111.

120. Cardiac mechanics evaluated by speckle tracking echocardiography. M. C. Abduch, A. M. Alencar, W. Jr. Mathias et al. *Arq. Bras. Cardiol*. 2014. № 102(4). P. 403–412.

121. Perk G. Non Doppler twodimensional strain imaging by echocardiography—from technical considerations to clinical applications. G. Perk, P. A. Tunick, I. Kronzon *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2007. V. 20. P. 234–243.

122. Noninvasive myocardial strain measurement by a novel automated tracking system from digital image files. B. H. Amundsen, T. HelleValle, T. Edvardson et al. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2006. V. 47. P. 789–793.

123. Tissue Doppler strainmapping in the assessment of the extent of chronic myocardial infarction: validation using magnetic resonance imaging. M. M. Kymälä, M. K. Antila, S. M. Kivistö et al. *Eur. J. Echocardiogr*. 2008. V. 9 (5). P. 678–684.

124. Pirat B. Evaluation of global and regional right ventricular systolic function in patients with pulmonary hypertension using a novel speckle tracking method. B. Pirat, M. L. McCulloch, W. A. Zoghbi *Am. J. Cardiol*. 2006. № 98 (5). P. 699–704.

125. Никифоров В. С. Современные возможности speckle tracking эхокардиографии в клинической практике. В. С. Никифоров, Ю. В. Никищенко *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017. № 13(2). С. 248–255.

126. Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? O. A. Smiseth, H. Torp, A. Opdahl et al. *Eur. Heart J*. 2016. № 37(15). P. 1196–1207.

127. Никифоров В. С. Эхокардиографическая оценка деформации миокарда в клинической практике. В. С. Никифоров, О. А. Марсальская, В. И. Новиков *СПб. : КультИнформПресс*; 2015. 28 с.

128. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of

Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. R. M. Lang, L. P. Badano, V. MorAvi et al. *Eur. Heart. J. Cardiovasc. Imaging*. 2015. № 16(3). P. 233–270.

129. Dandel M. Echocardiographic strain and strain rate imaging—clinical applications. M. Dandel, R. Hetzer *Int. J. Cardiol.* 2009. V. 132. P. 11–24.

130. Strain rate and tissue tracking imaging in quantification of left ventricular systolic function in endurance and strength athletes. S. H. Poulsen, S. Hjortshoj, E. Korup et al. *Scand. J. Med. Sci Sports*. 2007. V. 17 (2). P. 148–155.

131. Слепынина Ю. С. Показатели структурнофункциональных изменений легких и сердца в оценке прогноза больных инфарктом миокарда в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких: дис. канд. мед. наук: 14. 01. 05. Ю. С. Слепынина Кемерово. 2015. 156 с.

132. Right ventricular strain rate properties in patients with right ventricular myocardial infarction. G. Sevimli, F. Gundogdu, E. Aksakal et al. *Echocardiography*. 2007. V. 24 (7). P. 732–738.

133. Reversible right ventricular regional nonuniformity quantified by speckletracking strain imaging in patients with acute pulmonary thromboembolism. E. Sugiura, K. Dohi, K. Onishi et al. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2009. № 22(12). P. 1353–1359.

134. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. W. Seeger, Y. Adir, J. A. Barberà et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. № 62 (25 Suppl.). P. 109–116.

135. Right ventricle in pulmonary arterial hypertension: haemodynamics, structural changes, imaging, and proposal of a study protocol aimed to assess remodelling and treatment effects Luigi. P. Badano, C. Ginhina, J. Easaw et al. *European Journal of Echocardiography*. 2010. Vol. 11. Iss. 1. P. 27–37.

136. Осетрова О. А. комплексная оценка функции правого желудочка у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий.

О. А. Осетрова, Е. Н. Орехова *Пермский медицинский журнал*. 2015. Том XXXII. № 3. С. 6–13.

137. Tissue Doppler imaging evaluation of cardiac adaptation in severe pulmonary hypertension. S. Huez, J. L. Vachiry, P. Unger et al. *Am J Cardiol*. 2007. Vol. 100 (9). P. 1473–1478.

138. A new 2Dbased method for myocardial velocity strain and strain rate quantification in a normal adult and paediatric population: assessment of reference values. C. Bussadori, A. Moreo, M. Di. Donato et al. *Cardiovascular Ultrasound*. 2009. Vol. 7. P. 78.

139. Dandel, M. Echocardiographic strain and strain rate imaging—clinical applications. M. Dandel, R. Hetzer *Int. J. Cardiol*. 2009. Vol. 132. P. 11–24.

140. Gondi S. Right ventricular tissue Doppler and strain imaging: Ready for clinical use?. S. Gondi, H. Dokainish *Echocardiography*. 2007. Vol. 24 (5). P. 322–332.

141. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. R. M. Lang, L. P. Badano, V. MorAvi et al. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015. № 16(3). P. 233–270

142. Pulmonary artery stiffness in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and emphysema: The MultiEthnic Study of Atherosclerosis (MESA) COPD Study. C. Y. Liu, M. Parikh, D. A. Bluemke et al. *J Magn Reson Imaging*. 2018. Vol. 47 (1). P. 262-271.

143. Аксенова Т. А. Циркадные колебания variability ритма сердца у больных гипертонической болезнью в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Т. А. Аксенова, В. В. Горбунов *Забайкальский медицинский вестник*. 2014. № 1. С. 69–74.

144. Уклистая Т. А. Анализ показателей variability ритма сердца и доплерэхокардиоскопии у больных хронической обструктивной болезнью



легких с хроническим легочным сердцем. Е. А. Полунина Забайкальский медицинский вестник. 2017. № 1. С. 11–17.

145. Вариабельность сердечного ритма у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью лёгких: клинические параллели. В. М. Газизянова, О. В. Булашова, Е. В. Хазова и др. *Казанский мед. ж.* 2016. Т. 97. № 3. С. 421–425.

146. Ассоциация параметров variability ритма сердца с тяжестью бронхиальной обструкции и наличием легочной гипертензии у больных хронической обструктивной болезнью легких. Е. А. Волчкова, А. А. Затейщикова, И. В. Шаврин и др. *Кардиология.* 2012. № 7. С. 47–48.

147. Аксенова Т. А. Временные и спектральные показатели variability ритма сердца у больных гипертонической болезнью в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Т. А. Аксенова, В. В. Горбунов *Актуальные проблемы клинической и экспериментальной медицины: сб. материалов Всерос. науч. практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 60летию ЧГМА.* Чита, 2013. Т. 2. С. 12–17.

148. Deep breathing heartrate variability is associated with respiratory muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. M. S. Reis, R. Arena, A. P. Deus et al. *Clinics.* 2010. Vol. 65. P. 369–375.

149. Reduced heart rate variability in patients with chronic obstructive pulmonary disease independent of anticholinergic or  $\beta$ agonist medications. M. E. Bédard, K. Marquis, P. Poirier et al. *COPD.* 2010. № 7 (6). P. 391–397.

150. Cardiac autonomic dysfunction and healthrelated quality life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A. J. Van Gestel, M. Kohler, J. Steier et al. *Respirology.* 2011. № 16. P. 939–946.

151. Effect of diurnal variability of heart rate on development of arrhythmia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. T. Tükek, P. Yildiz, D. Atilgan et al. *Int. J. Cardiol.* 2003. № 88 (2). P. 199–206. DOI: 10.1016/S01675273(02)004023.

152. Влияние вегетативного баланса на развитие фибрилляции предсердий у больных хронической обструктивной болезнью легких. Е. А. Волчкова, А. А. Затейщикова, И. В. Шаврин и др. *Анналы аритмологии*. 2014. Т. 11. № 1. С. 24–31.

153. Heart rate variability in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease in a home care program. C. Zamarron, M. J. Lado et al. *Technol. Health Care*. 2014. № 22 (1). P. 91–98.

154. Simultaneous assessment of Twave alternans and heart rate turbulence on holter electrocardiograms as predictors for serious cardiac events in patients after myocardial infarction. K. Hoshida, Y. Miwa, M. Miyakoshi et al. *Circ. J.* 2013. Vol. 77. P. 432–438.

155. Ковальский П. П. Прогностическая роль определения турбулентности и вариабельности сердечного ритма у больных гипертонической болезнью. П. П. Ковальский, Т. М. Ковальская *Медицина транспорту України*. 2015. № 3–4. С. 20–23.

156. Вариабельность сердечного ритма у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью лёгких: клинические параллели. В. М. Газизянова, О. В. Булашова, Е. В. Хазова и др. *Казанский медицинский журнал*. 2016. Том 97. № 3. С. 421–425.

157. Improvement of heart rate variability after exercise training and its predictors in COPD. C. A. Camillo, Vde M. Laburu, N. S. Gonçalves *Respir. Med.* 2011. № 105 (7). P. 1054–1062.

158. Gunduz H. Heart rate variability and heart rate turbulence in patients with chronic obstructive pulmonary disease. H. Gunduz, F. Talay, H. Arinc, S. Ozyildirim et al. *Cardiol. J.* 2009. № 16(6). P. 553–559.

159. Improvement of heart rate variability after exercise training and its predictors in COPD. C. A. Camillo, V. de Moraes Laburu, N. Soriano Gonçalves et al. *Respiratory Medicine*. 2011. Vol. 105. Iss. 7. P. 1054–1062.

160. Chen W. L. , Chen G. Y. , Kuo C. D. Hypoxemia and autonomic nervous dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. W. L. Chen, G Y. Chen., C. D. Kuo *Respir Med.* 2006. 9. P. 1547–1553.

161. Clinical utility of biomarkers as predictors of lung function in chronic obstructive pulmonary disease. N. Samy, A. El-Maksoud, A. Khayyal et al. *New York Science J.* 2010. Vol. 3. № 3. P. 25–32.

162. Авдеев С. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание. С. Н. Авдеев. *Пульмонология.* 2007. № 2. С. 104–116.

163. Макарова М. А. Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: что первично? М. А. Макарова, С. Н. Авдеев, А. Г. Чучалин. *Пульмонология.* 2011. № 6. С. 73–79.

164. Persistent Systemic Inflammation is Associated with Poor Clinical Outcomes in COPD: A Novel Phenotype. A. Agustí, L. D. Edwards, S. I. Rennard et al. *Plos.* 2012. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037483>

165. Кароли Н. А. Влияние курения на развитие эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких. Н. А. Кароли, А. П. Ребров. *Пульмонология.* 2004. № 2. С. 70–75.

166. Impaired flow-mediated dilation is associated with low pulmonary function and emphysema in exsmokers. The Emphysema and Cancer Action Project (EMCAP). R. G. Barr, S. Mesia Vel., H. M. John et al. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007. № 176 (12). P. 1200–1207.

167. Коморбидность при ХОБЛ: роль хронического системного воспаления. А. Л. Верткин, А. С. Скотников, Е. Ю. Тихоновская и др. *Русский медицинский журнал.* 2014. №11. С. 811-816.

168. The role of systemic inflammatory biomarkers to predict mortality in chronic obstructive pulmonary disease E. Kelly, C.A. Owen, V. Pinto-Plata et al. *Expert Rev Respir Med.* - 2013. - Vol. 7. - P. 57-64

169. Гайнитдинова В. В. Ремоделирование крупных периферических артерий у больных хронической обструктивной болезнью легких и при ее

сочетании с артериальной гипертензией. В. В. Гайнитдинова, С. Н. Авдеев *Пульмонология*. 2015. № 25 (1). С. 50–57.

170. Лещенко И. В. Биомаркеры воспаления при хронической обструктивной болезни легких. И. В. Лещенко, И. И. Баранова *Пульмонология*. 2012. №2. С. 108–117.

171. Inflammatory biomarkers and concomitant diseases in chronic obstructive pulmonary disease. M. Thomsen, M. Dahl, P. Lange et al. *Am. J. Respir.* 2012. № 186 (10). P. 982–988

172. Systemic Inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a populationbased study. F. GarciaRio, M. Miravittles et al. *Resp. Res.* 2010. Vol. 11. P. 63–77.

173. The bodymass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. B. R. Celli, M. D., Claudia G. Cote et al. *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350. P. 1005–1012.

174. Vestbo J. Chronic obstructive pulmonary disease biomarker(s) for disease activity needed—urgently. J. Vestbo, S. Rennard *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010. Vol. 182. P. 863–864.

175. Wouters E. F. M. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. E. F. M. Wouters *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005. № 2. P. 26–33.

176. Волкова Л. И. Среактивный белок как показатель системного воспаления у больных хронической обструктивной болезнью легких. Л. И. Волкова, А. В. Тимофеева *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2014. № 1. С. 68–69.

177. Repeatability of interleukin6, tumor necrosis factoralpha and Creactive protein in patients with COPD for one year. U. Kolsum, K. Roy, C. Starkey et al. *Int. J. Chron. Obstruc. t Pulmon. Dis.* 2009. № 4 (1). P. 149–156.

178. Highsensitive Creactive protein is associated with reduced lung function in young adults. F. Rasmussen, D. Mikkelsen, R. J. Hancox et al. *Eur. Respir. J.* 2009. V. 33. P. 382–388.

179. Systemic and pulmonary inflammation is independent of skeletal muscle changes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. L. B. Bethan, McK. Susan, M. Vijay et al. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014. № 9. P. 975–981.

180. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. W. R. Perera, J. R. Hurst, T. M. Wilkinson et al. *Eur Respir J.* 2007. № 3. P. 527–534.

181. Karadag F. The value of Creactive protein as a marker of systemic inflammation in stable chronic obstructive pulmonary disease. F. Karadag, S. Kirdar, A. B. Karulc *European Journal of Internal Medicine.* 2008. Vol. 19. P. 104–108.

182. Wouters E. F. M. The systemic face of airway diseases: the role of Creactive protein. E. F. M. Wouters *Eur. Respir. J.* 2006. Vol. 27. № 5. P. 877–878.

183. Мамаева М. Г. Маркеры системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких. М. Г. Мамаева *Сибирское медицинское обозрение.* 2014. № 1. С. 12–19.

184. Puhan M. A. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. M. A. Puhan, J. GarciaAymerich, M. Frey *Lancet.* 2009. № 374. P. 704–711.

185. Urboniene D. Creactive protein levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma. D. Urboniene, R. Sakalauskas, B. Sitkauskiene *Medicina (Kaunas).* 2008. Vol. 44. № 11. P. 833–840.

186. IL6 and CRP haplotypes are associated with COPD risk and systemic inflammation: a case control study. D. G. Yanbaeva et al. *BMC Med Genet.* 2009. Vol. 9. № 10. P. 23–27.

187. Цветкова О. А. Состояние системы провоспалительных цитокинов у больных хронической обструктивной болезнью легких. О. А. Цветкова, О. О. Воронкова *Пульмонология*. 2005. № 3. С. 96–100.

188. Бродская Т. А. Артериальная ригидность и болезни органов дыхания (патофизиологические механизмы и клиническое значение). Т. А. Бродская, Б. И. Гельцер, В. А. Невзорова *Владивосток: Дальнаука*. 2008. 248 с.

189. Akhmineeva A. Kh. Biochemical markers of endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease concurrent with hypertensive disease or coronary heart disease. A. Kh. Akhmineeva *Ter. Arkh.* 2014. № 86 (3). P. 20–23.

190. Severity of coronary atherosclerosis in patients with COPD. N. Dursunoglu, D. Dursunogl, A. I. Yildiz et al. *Clin. Respir. J.* 2015. DOI: 10.1111/crj.12412

191. Оценка артериальной ригидности у больных ХОБЛ и бронхиальной астмой. М. Г. Мамаева, И. В. Демко, Е. А. Собко и др. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2014. Выпуск 51. С. 38–43.

192. Макарова М. А. Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью легких. М. А. Макарова, С. Н. Авдеев *Пульмонология*. 2011. № 4. P. 109–117

193. Alterations in the peripheral circulation in COPD patients. Clin. Physiol. A. Boussuges, P. Rossi, M. Gouitaa et al. *Functional Imaging* 2007. 27. P. 284–290.

194. Кароли Н. А. Жесткость артерий у больных хронической обструктивной болезнью легких. Н. А. Кароли, А. П. Ребров *Терапевтический архив*. 2012. № 3. С. 12–16.

195. Endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of studies using flow mediated dilatation. A. W. Vaes, M. A. Spruit, J. Theunis et al. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2017. Vol. 11. Iss. 12. P. 1021–1031.

196. Pyke K. E. The relationship between shear stress and flow-mediated dilatation: implications for the assessment of endothelial function. K. E. Pyke, M. E. Tschakovsky *J. Physiol.* 2005. № 568. P. 357–369.

197. Arterial stiffness is independently associated with emphysema severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. D. A. McAllister, J. D. Maclay, N. L. Mills et al. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007. № 176. P. 1208–1214.

198. Huang Y. S. Impact of chronic obstructive pulmonary diseases on left ventricular diastolic function in hospitalized elderly patients. Y. S. Huang, Y. C. Feng, J. Zhang *Clin. Interv. Aging.* 2014. № 10. P. 81–87.

199. Caram L. M. Association between left ventricular diastolic dysfunction and severity of chronic obstructive pulmonary disease. L. M. Caram, R. Ferrari, C. R. Naves *Clinics (Sao Paulo).* 2013. № 6. P. 772–776.

200. Sinden N. J. Systemic inflammation and comorbidity in COPD: a result of ‘overspill’ of inflammatory mediators from the lungs? Review of the evidence. N. J. Sinden, R. A. Stockley *Thorax.* 2010. № 65. P. 930–936.

201. Acute exacerbations of COPD are associated with significant activation of matrix metalloproteinase 9 irrespectively of airway obstruction, emphysema and infection. E. P. Papakonstantinou G. Karakiulakis, S. Batzios et al. *Respiratory Research.* 2015. № 16. P. 78–82.

202. Bergeron C. Tools used measure airway remodelling in research. C. Bergeron, M. K. Tulic, Q. Hamid *Eur. Respir. J.* 2007. № 29. P. 596–604.

203. Increased brachial intima-media thickness is associated with circulating levels of asymmetric dimethylarginine in patients with COPD. Matthias H, Eickhoff P., Funk G. et al. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017. №12. P. 169–176.

204. Sputum matrix metalloproteinase9 is associated with the degree of emphysema on computed tomography in COPD. R. Chaudhuri, C. McSharry, M. Spears et al. *Trans. Respir. Med.* 2013. № 1. <https://doi.org/10.1186/2213-0802-1-11>.

205. MMP9 protein level does not reflect overall MMP activity in the airways of patients with COPD. G. E. Lowrey, N. Henderson, J. D. Blakey et al. *Resp. Med.* 2008. № 102. P. 845–851.

206. Matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of MMPs in the respiratory tract: Potential implications in asthma and other lung diseases. M. M. Gueders, J.M. Foidart, A. Noel et al. *Eur. J. Pharmacol.* 2006. № 533. P. 133–144.

207. Airway biomarkers of the oxidant burden in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: current and future perspectives. N. Louhelainen, M. Myllärniemi, I. Rahman et al. *J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2008. № 3 (4). P. 585–603.

208. Stetler Stevenson W. G. Tissue inhibitors of metalloproteinases in cell signaling: metalloproteinase-independent biological activities. W. G. Stetler Stevenson *Sci. Signal* . 2008. № 1. re6. doi: 10.1126/scisignal.127re6.

209. Sputum matrix metalloproteinase-12 in patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma: Relationship to disease severity. R. Chaudhuri, C. McSharry, J. Brady et al. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012. № 129. P. 655–663.

210. Дистолическая функция правого желудочка сердца в динамике воздействия различных режимов терапии у больных хронической обструктивной болезнью легких. А. Л. Аляви, Д. А. Рахимова, З. Т. Сабиржанова. *Тезисы 4 евразийского конгресса кардиологов.* 2016. С. 195.

211. Noninvasive biomarkers for early smoking related lung disease. H. Plumets, W. Mazur, T. Toljamo et al. *BMC Pulm. Med.* 2011. № 11. P. 19

212. The role of matrix metalloproteinase-9 in cigarette smoke-induced emphysema. J. J. Atkinson, B. A. Lutey, Y. Suzuki et al. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011. № 183. P. 876–884.

213. Matrix metalloproteinases in asthma and COPD. I. K. Demedts, G. G. Brusselle, K. R. Bracke et al. *Curr Opin Pharmacol.* 2005. № 5. P. 257–263.



214. Elkington P. T. G. Matrix metalloproteinases in destructive pulmonary pathology. P. T. G. Elkington, J. S. Friedland *Thorax*. 2006. № 61. P. 259–266.

215. Human bronchial epithelial cells express and secrete MMP12. M. C. Lavigne, P. Thakker, J. Gunn et al. *Bioch. Biophys. Res. Commun.* 2004. № 324. P. 534–546.

216. Sputum matrix metalloproteases: Comparison between chronic obstructive pulmonary disease and asthma. S. V. Culpitt, D. F. Rogers, S. L. Traves et al. *Resp Med*. 2005. № 99. P. 703–710.

217. Alterations in the peripheral circulation in COPD patients. A. Boussuges, P. Rossi, M. Gouitaa et al. *Clin. Physiol. Functional Imaging* 2007. № 27. P. 284–290.

218. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. S. Laurent, J. Cockcroft, L. van Bortel et al. *Eur. Heart J*. 2006. № 27. P. 2588–2605.

219. Arterial stiffness is independently associated with emphysema severity in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. D. A. McAllister, J. D. Maclay, N. L. Mills et al. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2007. № 176. P. 1208–1214.

220. Complex chronic comorbidities of COPD. L. M. Fabbri, F. Luppi, B. Beghe et al. *Eur. Respir. J*. 2008. № 31. P. 204–212.

221. Гайнитдинова В. В. Ремоделирование крупных периферических артерий у больных хронической обструктивной болезнью легких и при ее сочетании с артериальной гипертензией. В. В. Гайнитдинова, С. Н. Авдеев *Пульмонология*. 2015. № 25 (1) . – С. 50–57.

222. Ватутин Н. Т. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечнососудистой патологии: особенности лечения. Н. Т. Ватутин, А. С. Смирнова *Пульмонология*. 2016. № 26 (3). С. 364–371.

223. Проблема полиморбидности при сочетании хронической обструктивной болезни легких и некоторых сердечно сосудистых

заболеваний. Л. Л. Коррей, Т. Ю. Лебеде, О. А. Ефремова и др. *Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация*. 2013. № 4 (147) . С. 12–17.

224. Rich S. The effect of high doses of calciumchannel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. S. Rich, E. Kaufmann, P. S. Levy *N. Engl. J. Med.* 1992. № 327. P. 76–81.

225. Longterm response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. O. Sitbon, M. Humbert, X. Jais et al. *Circulation*. 2005. № 111. P. 3105–3111.

226. Яхонтов Д. А. возможности антагонистов кальция третьего поколения в лечении больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Д. А. Яхонтов, Н. Ф. Балабанова. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2010. № 6(3) . – С. 339–344.

227. Fedorishina O. Ambulatory blood pressure and respiratory function dynamics under the influence of vasoactive antihypertensive drugs in smokers. O. Fedorishina, K. Protasov *Eur. Resp. Journ.* 2013. 2190

228. Sheng X. Effect of statins on total cholesterol concentrations, cardiovascular morbidity, and all cause mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. X. Sheng, M. J. Murphy, T. M. MacDonald *Clin. Ther.* 2012. № 34. P. 374–384.

229. Lawes C. M. Statin use in COPD patients is associated with a reduction in mortality: a national cohort study. C. M. Lawes, S. Thornley, R. Young *Prim. Care Respir. J.* 2012. № 21. P. 35–40.

230. The effect of statins on chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and mortality: a systematic review and metaanalysis of observational rese arch. Cao C, Wu Y, Xu Z et al. *Sci. Rep.* 2015. № 5. P. 164.

231. Influence of Statin Therapy on Exacerbation Frequency in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Ş. O. Yıldızeli, B. Balcan, E. Eryüksel et al. *Turk Thorac J.* 2017. № 18(2). P. 29–32.

232. Statins may reduce episodes of exacerbation and the requirement for intubation in patients with COPD: evidence from a retrospective cohort study. A. I. Blamoun, G. N. Batty, V. A. DeBari et al. *Int. J. Clin. Pract.* 2008. № 62. P. 1373–1378.

233. Huang C. C. Statin use and hospitalization in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide population based cohort study in Taiwan. C. C. Huang, W. L. Chan, Y. C. Chen *Clin. Ther.* 2011. № 33. P. 1365–1370.

234. Sheng X. Effect of statins on total cholesterol concentrations, cardiovascular morbidity, and all-cause mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. X. Sheng, M. J. Murphy, T. M. MacDonald *Clin. Ther.* 2012. № 34. P. 374–384.

235. Lawes C. M. Statin use in COPD patients is associated with a reduction in mortality: a national cohort study. C. M. Lawes, S. Thornley, R. Young *Prim. Care Respir. J.* 2012. Vol. 21. P. 35–40.

236. Statin use and exacerbations in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. T. S. Ingebrigtsen, J. L. Marott, B. G. Nordestgaard et al. *Thorax.* 2015. Vol. 70 (1). P. 33–40.

237. Antiinflammatory effects of atorvastatin treatment in chronic obstructive pulmonary disease. A controlled pilot study. R. M. Mroz, P. Lisowski, A. Tycinska et al. *J. Physiol. Pharmacol.* 2015. Vol. 66 (1). P. 111–128.

238. Доценко С.Я., Яценко О.В. Elastic properties of pulmonary artery in chronic obstructive pulmonary disease / *Запорожский медицинский журнал.* 2017. № 19. С.26–30.

239. Доценко С.Я., Яценко О.В. Патогенетичні механізми порушення жорсткості легеневої артерії при поєднаному перебігу хронічного обструктивного захворювання легень з гіпертонічною хворобою / *Актуальные проблемы современной медицины.* 2017 Т.17 (58). С. 125–129.

240. Яценко О.В. Показатели гемодинамики малого круга кровообращения у пациентов с гипертонической болезнью и ХОЗЛ 1–3

стадии / Актуальні питання Внутрішньої медицини від Клінічних досліджень до клінічної практики. М. Дніпро. 2017.

241. Яценко О.В. Оценка сегментарной и глобальной деформации миокарда правого желудочка при хроническом обструктивном заболевании легких. / *East European Scientific Journal*. 2016. №8. С.128–131.

242. Яценко О.В. Оцінка скорочувальної функції міокарда та показників системної запальної відповіді при гіпертонічній хворобі у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень під впливом терапії / *Український журнал медицини, біології і спорту*. 2017. № 6. С. 120–125.

243. Яценко О. В. Порівняльна характеристика рівня показників матриксної металопротеїнази-9 та високочутливого С-реактивного білка при коморбідному перебігу гіпертонічної хвороби та хронічного обструктивного захворювання легень. / *Science Rise medical science*. 2017. № 5. С. 32–36.

244. Яценко О. В. Показники варіабельності серцевого ритму при коморбідному перебігу гіпертонічної хвороби та хронічного обструктивного захворювання легень / *Актуальные проблемы современной медицины*. Т.17. вип 4 Т.1 (60). 128–134.

245. The Effect of Atorvastatin on Right Ventricular Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Controlled Trial./ Poorzand H., Rezaeetalab F., Marvy M.S. et al. // *Int J Respir Pulm Med* 5:085. doi.org/10.23937/2378-3516/1410085.

## Додаток А

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Яценко О. В. Оцінка скоротливої функції міокарда та показників системної запальної відповіді при гіпертонічній хворобі у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень під впливом терапії. *Укр. журн. медицини, біології та спорту*. 2017. № 6. С. 120–125.
2. Яценко О. В. Порівняльна характеристика рівня показників матриксної металопротеїнази-9 та високочутливого С реактивного білку при коморбідному перебігу гіпертонічної хвороби та хронічного обструктивного захворювання легень. *Science Rise: Medical science*. 2017. № 5 (13). С. 32–36.
3. Яценко О. В. Показники варіабельності серцевого ритму при коморбідному перебігу гіпертонічної хвороби та хронічного обструктивного захворювання легень. *Актуальні проблеми сучасної медицини = Вісник Укр. мед. стомат. академії*. 2017. Т. 14, вип. 4 (60), ч. 1. С. 151–154.
4. Яценко О. В. Оценка сегментарной и глобальной деформации миокарда правого желудочка при хроническом обструктивном заболевании легких. *East Eur. Sci. J.* 2016. Vol. 2, N 4 (8). P. 128–131.
5. Доценко С. Я., Яценко О. В. Elastic properties of pulmonary artery in chronic obstructive pulmonary disease. *Запорозж. мед. журн.* 2017. № 1. С. 26–30 (Здобувачем проведено клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів, написання статті).
6. Доценко С. Я., Яценко О. В. Патогенетичні механізми порушення жорсткості легеневої артерії при поєднаному перебігу хронічного обструктивного захворювання легень з гіпертонічною хворобою. *Актуальні проблеми сучасної медицини = Вісник Укр. мед. стомат. академії*. 2017. Т. 17, вип. 2 (58). С. 125–129. (Здобувачем проведено клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів, написання та оформлення статті).

**Опубліковані праці апробаційного характеру:**

7. Яценко О. В. Показатели гемодинамики малого круга кровообращения у пациентов с гипертонической болезнью и ХОЗЛ 1-3 стадии. *Актуальні питання внутрішньої медицини від клінічних досліджень до клінічної практики* : тези наук. доп. наук.-практ. конф., присвяч. пам'яті акад. НАМН України Г.В. Дзяка. м. Дніпро, 17-18 трав. 2017 р. Дніпро, 2014. С. 134.

8. Яценко О. В. Деформаційні властивості міокарда правого шлуночка у хворих з хронічним обструктивним захворюванням легень. *Укр. кардіол. журн.* 2015. Додаток 1 : матеріали XVI нац. конгресу кардіологів України. м. Київ 23-25 вер. 2015 р. С. 213–214.

9. Яценко О. В. Жорсткість легеневої артерії у хворих та ремоделювання правого шлуночка при хронічному обструктивному захворюванні легень. *Сучасні аспекти медицини і фармації-2015* : тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, присвяч. Дню науки, 14-15 трав. 2015 р. Запоріжжя, 2015. С. 134.

10. Яценко О. В. Варіабельність серцевого ритму при коморбідному перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби. *Профілактика неінфекційних захворювань: фокус на коморбідність* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків 3 листоп. 2017 р. Харків, 2017. С. 191.

11. Яценко О.В. Порівняльна характеристика показників ендотеліну-1 та високочуттєвого С-реактивного білка при гіпертонічній хворобі у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. *Сучасні аспекти медицини і фармації - 2017* : тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студ. з міжнар. участю, присвяч. Дню науки, 11-12 трав. 2017 р. Запоріжжя, 2017. С. 135.

12. Яценко О. В. Оцінка скоротливої функції міокарда та показників системної запальної відповіді при гіпертонічній хворобі у поєднанні з

хронічним обструктивним захворюванням легень. *78-а підсумкова науково-практична конференція ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»*. Запоріжжя, 2017. С. 139.

**Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:**

13. Пат. 111827. МПК А61В 8/00 (2016.01). Спосіб діагностики порушень систолічної функції міокарда правого шлуночка при хронічному обструктивному захворюванні легень / заявники і патентовласники Запорізький держ. мед. ун-т, Доценко С. Я., Яценко О. В. № u2016 04622 ; заявл. 26.04.16 ; опубл. 25.11.16, Бюл. № 22. *(Здобувачем проведено патентний пошук, проведено обстеження хворих, оформлення заявки)*.

**Додаток Б**  
**АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Науково-практична конференція, присвячена пам'яті акад. НАМН України Г.В. Дзяка «Актуальні питання внутрішньої медицини від клінічних досліджень до клінічної практики», м. Дніпро, 2017 р. *(публікація)*.

2. XVI національний конгрес кардіологів України, м. Київ, 2015 р. *(публікація)*.

3. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвячена Дню науки «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2015», м. Запоріжжя, 2015 р. *(публікація, усна доповідь)*.

4. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Профілактика неінфекційних захворювань: фокус на коморбідність», м. Харків, 2017 р. *(публікація)*.

5. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвячена Дню науки «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2017», м. Запоріжжя, 2017 р. *(публікація, усна доповідь)*.

6. 78-а підсумкова науково-практична конференція ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», м. Запоріжжя, 2017 р. *(публікація, усна доповідь)*.



## Додаток В

**АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ДИСЕРТАЦІЇ, КОПІЯ  
ПАТЕНТУ УКРАЇНИ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ В СИСТЕМУ  
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я**

КОМУНАЛЬНЕ ПІДПРИЄМСТВО  
«ЗАПОРІЗЬКА ОБЛАСНА  
КЛІНІЧНА ЛІКАРНЯ»  
ЗАПОРІЗЬКОЇ ОБЛАСНОЇ РАДИ  
69000, м. Запоріжжя  
Оріхівське шосе, 6.10



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Спосіб діагностики порушень систолічної функції міокарда правого шлуночка при хронічному обструктивному захворюванні легень»  
(назва пропозиції для впровадження)<sup>1</sup>
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Доценко Сергій Якович, Яценко Олег Вадимович  
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)<sup>1</sup>
3. Джерело інформації: Патент на корисну модель: № 111827; 25.11.2016, Бюл. № 22; МПК А61В 8/00 (2016.01); «Спосіб діагностики порушень систолічної функції міокарда правого шлуночка при хронічному обструктивному захворюванні легень»  
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2017р. в КУ «Запорізький обласний клінічна лікарня» ЗОР  
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з лютого 2017 року по травень 2017 року.
6. Загальна кількість спостережень 65
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3): Раннє оцінювання ураження міокарду правого шлуночка та підвищення оцінки рівня лікування.
8. Зауваження, додатки<sup>2</sup> не має

« 03 » 08 20 17р.

Відповідальний за впровадження:  
завідувач кафедри внутрішніх хвороб З ЗДМУ  
д.мед.н. проф.

С.Я. Доценко

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар КУ  
Запорізька міська багатoproфільна  
лікарня № 9»  
Нерянов К.Ю.



кафедра закладу, в якому проведено впровадження

24 09 2017 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Спосіб діагностики порушень систолічної функції міокарда правого шлуночка при хронічному обструктивному захворюванні легень»  
(назва пропозиції для впровадження)<sup>1</sup>
2. Запорізький державний медичний університет, 69035 м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26. Автори: Доценко С. Я., Яценко О. В.  
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)<sup>1</sup>
3. Джерело інформації: Патент на корисну модель: № 111827; 25.11.2016, Бюл. № 22; МПК А61В 8/00 (2016.01); «Спосіб діагностики порушень систолічної функції міокарда правого шлуночка при хронічному обструктивному захворюванні легень»  
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Місце впровадження: Заклад КУ «Запорізька міська багатoproфільна лікарня № 9», адреса 69065, м. Запоріжжя, вул Щаслива, 1, тел. 224-37-00  
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з травня 2017 року по вересень 2017 року.
6. Загальна кількість спостережень 50 пацієнтів
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації ( п.3 ): Раннє оцінювання ураження міокарду правого шлуночка та підвищення оцінки рівня лікування.
8. Зауваження, додатки: пропозиція рекомендована для впровадження в клінічну практику

«27» вересня 2017 р.

Завідувач пульмонологічним відділенням  
КУ «Запорізька міська багатoproфільна  
лікарня № 9» Барінов С.С.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар КУ  
«Запорізька міська багатопрофільна  
лікарня № 9»  
Нерянов К.Ю.




керівник закладу, в якому проведено впровадження

„02” 07 2017 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Спосіб діагностики порушень систолічної функції міокарда правого шлуночка при хронічному обструктивному захворюванні легень»  
(назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет, 69035 м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26. Автори: Доценко С.Я., Яценко О.В.  
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації: Патент на корисну модель: № 111827; 25.11.2016, Бюл. № 22; МПК А61В 8/00 (2016.01); «Спосіб діагностики порушень систолічної функції міокарда правого шлуночка при хронічному обструктивному захворюванні легень»  
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Місце впровадження: Заклад КУ «Запорізька міська багатопрофільна лікарня № 9», адреса 69065, м. Запоріжжя, вул Щаслива, 1, тел. 224-37-00  
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з січня 2017 року по квітень 2017 року.
6. Загальна кількість спостережень 50 пацієнтів
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації ( п.3 ): Раннє оцінювання ураження міокарду правого шлуночка та підвищення оцінки рівня лікування.
8. Зауваження, додатки: пропозиція рекомендована для впровадження в клінічну практику

«02» липня 2017 р.

  
Завідуюча кардіологічним відділенням  
КУ «Запорізька міська багатопрофільна  
лікарня № 9» Ратушняк Н.П.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар КУ  
«Запорізька міська багатопрофільна  
лікарня № 9»  
Нерянов К.Ю.




керівник закладу, в якому проведено впровадження

„02” 07 2017 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Спосіб діагностики порушень систолічної функції міокарда правого шлуночка при хронічному обструктивному захворюванні легень»  
(назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет, 69035 м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26. Автори: Доценко С.Я., Яценко О.В.  
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації: Патент на корисну модель: № 111827; 25.11.2016, Бюл. № 22; МПК А61В 8/00 (2016.01); «Спосіб діагностики порушень систолічної функції міокарда правого шлуночка при хронічному обструктивному захворюванні легень»  
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Місце впровадження: Заклад КУ «Запорізька міська багатопрофільна лікарня № 9», адреса 69065, м. Запоріжжя, вул Щаслива, 1, тел. 224-37-00  
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з січня 2017 року по квітень 2017 року.
6. Загальна кількість спостережень 50 пацієнтів
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації ( п.3 ): Раннє оцінювання ураження міокарду правого шлуночка та підвищення оцінки рівня лікування.
8. Зауваження, додатки: пропозиція рекомендована для впровадження в клінічну практику

«02» липня 2017 р.

  
Завідуюча кардіологічним відділенням  
КУ «Запорізька міська багатопрофільна  
лікарня № 9» Ратушняк Н.П.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар

Дніпропетровської міської

клінічної лікарні 11

керівник закладу, в якому проведено впровадження

В.І. Чорний

2017 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Спосіб діагностики порушень систолічної функції міокарда правого шлуночка при хронічному обструктивному захворюванні легень»  
(назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет, 69035 м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26. Автор: Яценко О.В.  
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації: Яценко О.В.
4. Показники варіабельності серцевого ритму при коморбідному перебігу гіпертонічної хвороби та хронічного обструктивного захворювання легень / О.В. Яценко/ Актуальні проблеми сучасної медицини. Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2017. - Т.14. - вип. 4 ч.1 (60). – С. 189–193. (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
5. Дніпропетровська міська клінічна лікарня 11, кардіологічне відділення. М. Дніпро, вулиця Г.Барвінок, 1.  
(назва лікувально-профілактичної установи)
6. Строки впровадження з травня 2017 року по жовтень 2017 року.
7. Загальна кількість спостережень 50 пацієнтів
8. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації ( п.3 ): Визначення показників варіабельності серцевого ритму при коморбідному перебігу гіпертонічної хвороби та хронічного обструктивного захворювання легень та підвищення оцінки ранньої діагностики.
9. Зауваження, додатки: пропозиція рекомендована для впровадження в клінічну практику, отримані результати мають теоретичне значення та можуть бути включені в навчальний процес на кафедрах терапевтичного профілю.

«03» листопада 2017 р.

Завідувач кардіологічного відділення  
Осипчук І.М.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар  
Горішньоплавнівської міської лікарні  
Шкляр К.А.

керівник закладу, в якому проведено впровадження

„02 травня 2017 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Спосіб діагностики порушень систолічної функції міокарда правого шлуночка при хронічному обструктивному захворюванні легень»  
(назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет, 69035 м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26. Автори: Доценко С.Я., Яценко О.В.  
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації: Доценко С.Я., Яценко О.В. Elastic properties of pulmonary artery in chronic obstructive pulmonary disease// С.Я. Доценко, О.В.Яценко / Запорожский медицинский журнал. – 2017. – 19. С.26-30  
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Місце впровадження: Заклад Горішньоплавнівська міська лікарня, адреса 39800, м. Горішні Плавні, вул Миру, 10, тел. 053- 48-2 20-55  
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з січня 2017 року по квітень 2017 року.
6. Загальна кількість спостережень 50 пацієнтів
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації ( п.3 ): Раннє оцінювання ураження міокарду правого шлуночка та підвищення оцінки рівня лікування.
8. Зауваження, додатки: \_\_\_\_\_ пропозиція рекомендована для впровадження в клінічну практику

«02» травня 2017 р.



Завідувач терапевтичної служби  
Горішньоплавнівської міської лікарні  
Волошина О.В.

ЗАТВЕРДЖУЮ

В. о. Головного лікаря  
Миколаївської обласної  
клінічної лікарні  
керівник закладу  
Д. Колясов  
2017 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Показники варіабельності серцевого ритму при коморбідному перебігу гіпертонічної хвороби та хронічного обструктивного захворювання легень»

(назва пропозиції для впровадження )

2. Запорізький державний медичний університет, 69035 м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26. Автор: Яценко О.В.

(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )

3. Джерело інформації: Показники варіабельності серцевого ритму при коморбідному перебігу гіпертонічної хвороби та хронічного обструктивного захворювання легень /О.В. Яценко/ Актуальні проблеми сучасної медицини. Вісник Української медичної стоматологічної академії. – Т.14 вип. 4 ч.1 (60). – С. 189–193. (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)

4. Місце впровадження: Миколаївська обласна клінічна лікарня, кардіологічне відділення

(назва лікувально-профілактичної установи)

5. Строки впровадження з травня 2017 року по жовтень 2017 року.

6. Загальна кількість спостережень 68 пацієнтів

7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3): Ране оцінювання діагностики показників варіабельності серцевого ритму при коморбідному перебігу гіпертонічної хвороби і ХОЗЛ та підвищення рівня діагностики.

8. Зауваження, додатки: пропозиція рекомендована для впровадження в клінічну практику, отримані результати мають теоретичне значення та можуть бути включені в навчальний процес на кафедрах терапевтичного профілю.

«31» жовтня 2017 р.

Завідувач  
кардіологічного відділення  
О.В. Шабільянов



ЗАТВЕРДЖУЮ



Головний лікар КУ  
«Запорізька міська багатoproфільна  
лікарня № 9»  
Нерянов К.Ю.

керівник закладу, в якому проведено впровадження

„27” 09 2017 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Спосіб діагностики порушень систолічної функції міокарда правого шлуночка при хронічному обструктивному захворюванні легень»  
(назва пропозиції для впровадження)<sup>1</sup>
2. Запорізький державний медичний університет, 69035 м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26. Автори: Доценко С. Я., Яценко О. В.  
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)<sup>1</sup>
3. Джерело інформації: Патент на корисну модель: № 111827; 25.11.2016, Бюл. № 22; МПК А61В 8/00 (2016.01); «Спосіб діагностики порушень систолічної функції міокарда правого шлуночка при хронічному обструктивному захворюванні легень»  
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Місце впровадження: Заклад КУ «Запорізька міська багатoproфільна лікарня № 9», адреса 69065, м. Запоріжжя, вул Щаслива, 1, тел. 224-37-00  
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з грудня 2016 року по квітень 2017 року.
6. Загальна кількість спостережень 50 пацієнтів
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації ( п.3 ): Раннє оцінювання ураження міокарду правого шлуночка та підвищення оцінки рівня лікування.
8. Зауваження, додатки: пропозиція рекомендована для впровадження в клінічну практику

«27» вересня 2017 р.

Завідувач терапевтичним відділенням  
КУ «Запорізька міська багатoproфільна  
лікарня № 9»  
Марченко Л.І.



ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи  
 ДЗ «Запорізька медична академія  
 післядипломної освіти МОЗ України  
 керівник закладу, в якому проведено впровадження  
 І.М. Фуштей  
 2017 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Спосіб діагностики порушень систолічної функції міокарда правого шлуночка при хронічному обструктивному захворюванні легень»  
 (назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет, 69035 м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26. Автори: Доценко С.Я., Яценко О.В.  
 (установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації: Доценко С.Я., Яценко О.В. Elastic properties of pulmonary artery in chronic obstructive pulmonary disease// С.Я. Доценко, О.В.Яценко / Запорожский медицинский журнал. – 2017. – 19. С.26-30  
 (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Місце впровадження: ДЗ «ЗМАПО МОЗ України», кафедра кардіології  
 (назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з травня 2017 року по жовтень 2017 року.
6. Загальна кількість спостережень 50 пацієнтів
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації ( п.3 ): Ране оцінювання ураження міокарду правого шлуночка та підвищення оцінки рівня лікування.
8. Зауваження, додатки: пропозиція рекомендована для впровадження в клінічну практику, отримані результати мають теоретичне значення та можуть бути включені в навчальний процес на кафедрах терапевтичного профілю.

«02» листопада 2017 р.

Завідувач кафедри кардіології  
 д.мед.н., професор  
 М.Я. Доценко

ЗАТВЕРДЖУЮ  
Головний лікар  
Полтавський ГЗК»  
Доцентметкіна І.В.

керівник закладу \_\_\_\_\_

2017 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Спосіб діагностики порушень систолічної функції міокарда правого шлуночка при хронічному обструктивному захворюванні легень»  
(назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет, 69035 м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26. Автори: Доценко С.Я., Яценко О.В  
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації: Доценко С.Я., Яценко О.В Elastic properties of pulmonary artery in chronic obstructive pulmonary disease// С.Я. Доценко, О.В.Яценко / Запорожский медицинский журнал. – 2017. – 19. С.26-30 (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Місце впровадження: Заклад МСЧ ПрАТ «Полтавський ГЗК»  
, адреса 39800, м. Горішні Плавні, вул Будівельників, 16, тел. 053- 48-7-47-91  
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з січня 2017 року по квітень 2017 року.
6. Загальна кількість спостережень 50 пацієнтів
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації ( п.3 ): Раннє оцінювання ураження міокарду правого шлуночка та підвищення оцінки рівня лікування..
8. Зауваження, додатки: пропозиція рекомендована для впровадження в клінічну практику

«02» травня 2017 р.  
терапевтичним відділенням

Завідувач

МСЧ ПрАТ «Полтавський ГЗК»  
Седлецька В.М.

Затверджую  
 Директор Медичного інституту  
 «Сумського державного університету  
 д.мед.н., доцент Лобода А.М.»  
 (назва установи, в якій проведено впровадження)  
 (керівник закладу, в якому проведено впровадження)  
 201 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб діагностики порушень систолічної функції міокарда правого шлуночка при хронічному обструктивному захворюванні легень.  
 (найменування пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, тел. (0612) 224-64-69 Автори: Доценко С.Я., Яценко О.В.  
 (заклад-розробник, його поштова адреса, п. і. п. авторів)
3. Джерело інформації: Стаття: «Оценка сегментарной и глобальной деформации миокарда правого желудочка при хроническом обструктивном заболевании легких». (East European Scientific Journal). № 8 2016. С.128-130.  
 (назва передового досвіду)
4. Впроваджено за 2017р. у навчальний процес кафедри сімейної медицини з курсом дерматовенерології Медичного інституту Сумського державного університету.
5. Строки впровадження з 09.2017 р. по 10.2017 р.
6. Загальна кількість спостережень: 31
7. Ефективність впровадження: отримані результати впроваджені в лекційний матеріал, практичні заняття.
8. Зауваження, пропозиції: не має

Відповідальний за впровадження:

*В. Орловський*

Завідувач кафедри сімейної  
 медицини з курсом  
 дерматовенерології Медичного  
 інституту Сумського державного  
 університету  
 Д.мед.н. професор  
 Орловський В.Ф.

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2017р.



(11) 111827

(19) UA

(51) МПК (2016.01)  
A61B 8/00

<p>(21) Номер заявки: <b>u 2016 04662</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>26.04.2016</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>25.11.2016</b></p> <p>(46) Дата публікації відомостей про видачу патенту та номер бюлетеня: <b>25.11.2016, Бюл. № 22</b></p>	<p>(72) Винахідники: <b>Доценко Сергій Якович, UA, Яценко Олег Вадимович, UA</b></p> <p>(73) Власники: <b>ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035, UA, Доценко Сергій Якович, вул. Сталеварів, 25-а, кв. 36, м. Запоріжжя, 69035, UA, Яценко Олег Вадимович, пр. Леніна, 192, кв. 130, м. Запоріжжя, 69035, UA</b></p>
--	--

(54) Назва корисної моделі:

**СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ПОРУШЕНЬ СИСТОЛІЧНОЇ ФУНКЦІЇ МІОКАРДА ПРАВОГО ШЛУНОЧКА ПРИ ХРОНІЧНОМУ ОБСТРУКТИВНОМУ ЗАХВОРЮВАННІ ЛЕГЕНЬ**

(57) Формула корисної моделі:

Спосіб діагностики порушень систолічної функції міокарда правого шлуночка при хронічному обструктивному захворюванні легень, що включає проведення ехокардіоскопії, який **відрізняється** тим, що проводять спекл-трекінг ехокардіоскопію, та при отриманні показника поздовжнього середнього стрейну правого шлуночка менше 14 %, діагностують порушення систолічної функції міокарда правого шлуночка, якщо показник поздовжнього середнього стрейну правого шлуночка більше 14 %, то систолічну функцію міокарда правого шлуночка вважають непорушеною.