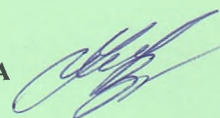


МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

НІКОЛАЄВА КАТЕРИНА ЛЕОНІДІВНА



УДК 616.24-007.271-036.12:616.131-
008.131.1-02:[611.018.74:616-008-002]-085

**ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ЛЕГЕНЕВОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ
НА ФОНІ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ
ЛЕГЕНЬ У ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ**

14.01.02 – внутрішні хвороби

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата
медичних наук

Запоріжжя – 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Державному закладі «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор, Заслужений діяч науки і техніки України **Фуштей Іван Михайлович**, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», проректор з наукової роботи, професор кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Доценко Сергій Якович**, Запорізький державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри внутрішніх хвороб 3;

доктор медичних наук, старша наукова співробітниця **Ковальчук Тамара Антонівна**, ДУ «Український науково-дослідний інститут промислової медицини», завідувачка відділу клінічної профпатології.

Захист дисертації відбудеться «28» квітня 2021 р. о «14⁰⁰» годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 17.600.02 при Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Запорізького державного медичного університету МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

Автореферат розісланий «26» березня 2021 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор медичних наук, професор

Михайловська Н.С.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) значно впливає на якість життя пацієнтів, істотно обмежуючи їх фізичні можливості. Поширеність ХОЗЛ у всьому світі становить близько 7,6 % і є однією з головних причин захворюваності та смертності в сучасному суспільстві. Рівень смертності істотно збільшується з віком після 45 років. За даними ВООЗ, це четверта причина смерті у світі, при цьому 5,6 % всіх смертей обумовлено саме ХОЗЛ. На думку експертів GOLD (The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), смертність від ХОЗЛ до 2030 переміститься на третє місце серед усіх причин смерті (Dziedzic E., 2020; GOLD 2017; Viegі G., 2020; Mirza S., 2018).

Ключовим механізмом розвитку ХОЗЛ є запалення, що виникає під дією різних неспецифічних подразників, таких як тютюновий дим, повітряні поллютанти тощо. Взаємозв'язок між місцевим, тобто бронхо-легеневим, і системним запаленням може існувати завдяки виходу стрес-індукованих цитокінів із бронхо-легеневої системи в системну циркуляцію та активації лейкоцитів периферійної крові. Саме особливості системної запальної відповіді визначають індивідуальний характер перебігу ХОЗЛ та ефективність терапії. Наразі для оцінки системного запалення визначають високочутливий С-реактивний білок (ВЧ-СРБ) у плазмі крові (Перцева Т. О., 2020; Толох О. С., 2017; Кочуєва М. М., 2019).

У даний час вельми актуальна проблема коморбідності для пацієнтів з ХОЗЛ, найчастіше у хворих цієї категорії зустрічається гіпертонічна хвороба (ГХ). Нині встановлено, що порушення в імунній системі визначаються при дуже великій групі захворювань, і це повною мірою стосується як ХОЗЛ, так і ГХ. Обидва захворювання характеризуються розвитком системного запалення, при якому імунні механізми беруть участь у формуванні цих патологій, а також в їх прогресуванні. Однак імунологічні характеристики хворих на ХОЗЛ у констеляції з ГХ залишаються ще маловивченими. Механізми взаємного впливу цих захворювань суперечливі, про що свідчать неоднозначні дані дослідників (Доценко С. Я., 2017; Балабина Н. М., 2017).

Плацдармом для взаємодії імунних клітин з судинною стінкою є ендотелій, який відіграє ключову роль у підтримці гемостазу. Порушення нормального функціонування ендотелію є тригером у розвитку багатьох захворювань і предиктором ураження органів-мішеней і серцево-судинних подій. Порушення ліпідного обміну, зниження продукції оксиду азоту (NO) і підвищення рівня ендотеліну-1 (ЕН-1) спричиняє дисбаланс метаболізму вазоактивних речовин, що призводить до розвитку ендотеліальної дисфункції, роль якої у перебігу ХОЗЛ активно вивчається останнім часом (Ковальчук Т. А., 2019; Лемко О. І., 2017; Шолкова М. В., 2019).

Актуальною медико-соціальною проблемою сучасності є розвиток легеневої гіпертензії (ЛГ) у пацієнтів, які мають ХОЗЛ. В Україні даних щодо поширеності і смертності від ЛГ та її різних форм немає, що пов'язано з відсутністю єдиного методично-консультативного центру та реєстру цих пацієнтів. Важливим кроком до рішення даної проблеми стало створення у 2012 році в Україні товариства «Асоціація хворих на легеневу гіпертензію», ініціаторами якого стали волонтери серед фахівців (Сіренко Ю. М., 2016; Коноплева Л. Ф., 2018).

З урахуванням тяжкості лікування ЛГ та несприятливого прогнозу захворювання для пацієнтів ведеться активний науковий пошук з даної проблеми. Патологія ЛГ була узагальнена на п'яти міжнародних конгресах, які в першу чергу були спрямовані на те, як класифікувати захворювання, щоб упорядкувати лікування та діагностичні алгоритми (Simonneau G., 2019; Blanco I., 2020).

Слід зазначити, що при ЛГ, асоційованій з ХОЗЛ, основна увага клініцистів приділяється хронічному обструктивному захворюванню легень, тоді як саме наявність легеневої гіпертензії може впливати на виживання пацієнтів. Чи є наявність ЛГ наслідком ХОЗЛ або сурогатом інших факторів, що впливають на результати лікування та прогноз для пацієнтів, залишається в значній мірі невизначеним (Balasubramanian A., 2020; McLaughlin V. V., 2018; Finks S. W., 2020).

Запальний процес та ендотеліальна дисфункція є компонентом будь-якої патології, у тому числі кардіоваскулярної, оскільки вони виникають при пошкодженні тканин і є факторами як руйнування, так і захисту. Однак у кожному разі ендотеліальна дисфункція нерозривно пов'язана із запаленням, тому що цитокіни є не тільки продуктом активності клітин імунної системи, але і їх активатором з посиленням секреції ендотеліну-1. Дефіцит NO в ендотелії стимулює проліферацію клітин судинної стінки, у результаті чого збільшується кількість судин з гіпертрофованим м'язовим шаром, що має фібринні елементи, і легенева гіпертензія стає незворотною (Nathan S. D., 2019; Christou H., 2018; Noordegraaf A. V., 2019).

Процеси, які відіграють ключову роль у розвитку патологічних змін в легених судинах при ЛГ, недостатньо вивчені. Основою сучасного уявлення про патогенез ЛГ є теорія про вирішальне значення дисфункції ендотелію з дисбалансом вазоконстрикторних і вазодилатуючих факторів, що призводить до порушень легеневої мікроциркуляції. Становить інтерес дослідження морфо-функціональних змін у правих відділах серця, зокрема прогресування легеневої гіпертензії в залежності від ступеня впливу прозапальних факторів та ендотеліальної функції (Kim D., 2019; Olschewski H., 2018).

Хоча створення сучасних методів лікування пацієнтів з ЛГ привело до істотного поліпшення якості життя і виживання, але на сьогодні смертність залишається неприйнятно високою. У світовій практиці

накопичений досвід застосування комбінованої терапії ЛГ з використанням основних груп препаратів: простаноїдів, інгібіторів фосфодіестерази й антагоністів рецепторів ендотеліну (Oliveira A. C., 2020; Yaghi S., 2020; Hoerper M. M., 2018).

Збільшення останнім часом уваги до цього типу ЛГ пов'язане не тільки з її поширеністю серед хворих на ХОЗЛ, але і з тим, що більш глибоке розуміння механізмів розвитку ЛГ у таких пацієнтів надасть змогу диференційованого підходу до лікування, що, безумовно, зменшить рівень смертності. Деякі патогенетичні механізми захворювання можуть бути усунені при призначенні у складі комбінованої терапії даним пацієнтам інгібітора фосфодіестерази-4 (рофлуміласту) (Cilli A., 2019; Dunne A. E., 2019).

Таким чином, узагальнення наведених даних є підґрунтям для вивчення взаємозв'язку між маркерами запалення та ендотеліальної дисфункції при ЛГ на фоні ХОЗЛ у поєднанні з гіпертонічною хворобою з метою пошуку механізмів, які обтяжують клінічний перебіг цих захворювань та їх медикаментозної корекції, що обумовлює актуальність даного наукового дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в межах науково-дослідної роботи кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» на тему: «Перебіг артеріальної гіпертензії в поєднанні з запальними хворобами легень і суглобів як прояви коморбідності традиційних і додаткових факторів кардіоваскулярних подій, механізми розвитку та лікування» (номер державної реєстрації 0115U000658). Автором, у рамках зазначеної теми, самостійно оцінено функцію зовнішнього дихання, показники внутрішньосерцевої гемодинаміки, верифіковано наявність легеневої гіпертензії, при безпосередній участі дослідника проведено визначення маркерів запалення і стану ендотеліальної функції у пацієнтів при загостренні ХОЗЛ та визначена доцільність призначення рофлуміласту з метою попередження загострень захворювання.

Мета дослідження: удосконалити лікування хворих з легеневою гіпертензією на фоні хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою у фазі загострення ХОЗЛ шляхом визначення клініко-патогенетичної ролі факторів запалення й ендотеліальної функції та оптимізації їх медикаментозної корекції.

Задачі дослідження:

1. Визначити частоту ЛГ у пацієнтів при загостренні ХОЗЛ у поєднанні з ГХ та встановити її ступінь.
2. Виявити особливості показників трансторакальної ЕхоКГ у пацієнтів з легеневою гіпертензією при загостренні ХОЗЛ у поєднанні з ГХ.

3. Встановити рівні маркерів системного запалення (високочутливий С-реактивний білок, інтерлейкін-6, інтерлейкін-10) в залежності від ступеня легеневої гіпертензії, характеру загострення та наявності ГХ у пацієнтів з ХОЗЛ.

4. Визначити стан ендотеліальної функції (за ендотеліном-1 і кінцевими метаболітами NO) в залежності від ступеня легеневої гіпертензії, характеру загострення та наявності ГХ у пацієнтів з ХОЗЛ.

5. Оцінити вплив комбінованої терапії з додаванням рофлуміласту на перебіг легеневої гіпертензії на фоні ХОЗЛ у поєднанні з ГХ.

Об'єкт дослідження: легенева гіпертензія у пацієнтів при загостренні хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою.

Предмет дослідження: показники функції зовнішнього дихання, внутрішньосерцевої гемодинаміки, маркери запалення, стан ендотеліальної функції під час скринінгу та 12 місяців спостереження при застосуванні базисної терапії та рофлуміласту в пацієнтів з легеневою гіпертензією при загостренні хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою.

Методи дослідження: загальноклінічні – для оцінки клінічних проявів захворювання; анамнестичний – для визначення тривалості захворювання; лабораторні – для визначення маркерів запалення: високочутливий С-реактивний білок (ВЧ СРБ), інтерлейкін-6 (ІЛ-6), інтерлейкін-10 (ІЛ-10); ендотелін-1 (ЕН-1) – для оцінки ендотеліальної функції; інструментальні: ехокардіографія – для визначення структурно-функціонального стану лівих і правих відділів серця; доплерографія серця – для виявлення легеневої гіпертензії, спірометрія – для оцінки функції зовнішнього дихання; статистичні: непараметричні, параметричні, кореляційний, ROC-аналіз.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше в роботі встановлено роль факторів системного запалення (ВЧ-СРБ, інтерлейкін-6, інтерлейкін-10), у констеляції з маркерами ендотеліальної функції (за ендотеліном-1 і кінцевими метаболітами NO) щодо прогресування легеневої гіпертензії у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ. Доведено, що при розвитку в пацієнтів ЛГ на фоні коморбідності ХОЗЛ з гіпертонічною хворобою середній тиск у легеневій артерії достовірно вищий, ніж у хворих які не мали додатково ГХ. Збільшення ступеня легеневої гіпертензії призводить до порушення наповнення лівого шлуночка, що характеризується більш низьким значення ударного об'єму. З'ясовано взаємозв'язки між середнім тиском у легеневій артерії (СТЛА) та маркерами системного запалення і ендотеліальної функції: рівнем ВЧ-СРБ ($R = +0,64$; $p < 0,05$); ІЛ-6 ($R = +0,67$; $p < 0,05$); співвідношенням ІЛ-6/ІЛ-10 ($R = +0,42$; $p < 0,05$); ЕН-1 ($R = +0,70$; $p = 0,001$); рівнем NO_2 ($R = -0,59$; $p < 0,05$); сумою метаболітів $NO_2 + NO_3$ ($R = -0,50$; $p < 0,05$). Вперше, за результатами ROC-аналізу, доведена роль факторів запалення щодо прогресування легеневої гіпертензії, а саме: для співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 чутливість складала 77,24 % і специфічність 97,87 % (AUC = 0,931, 95 % ДІ AUC 0,882-0,964).

Уперше в роботі надано оцінку впливу лікування на показники ехокардіографії, функції зовнішнього дихання та маркери запалення і ендотеліальну функцію у пацієнтів з легеневою гіпертензією на фоні ХОЗЛ у поєднанні з ГХ. Уточнено, що під впливом комбінованої терапії з інгібітором фосфодіестерази-4 впродовж 12 місяців спостерігалось суттєве зниження для ВЧ-СРБ, ІЛ-6 і співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10. Доповнено можливості рофлуміласту для корекції ендотеліальної дисфункції в терапії хворих з ЛГ на фоні ХОЗЛ у поєднанні з ГХ за динамікою рівнів ЕН-1 і кінцевих метаболітів NO з метою попередження виникнення загострень. Визначено зниження ризику розвитку загострень ХОЗЛ при додаванні до базисної терапії рофлуміласту, а також достовірне зниження відносного ризику повторних госпіталізацій пацієнтів з ЛГ на фоні ХОЗЛ у поєднанні з ГХ.

Практичне значення одержаних результатів. За результатами дослідження запропоновано визначення у плазмі крові у хворих з ЛГ на фоні ХОЗЛ у поєднанні з ГХ маркерів запалення (інтерлейкіна-6 і інтерлейкіна-10) з метою оцінки інтенсивності запального процесу. Рекомендовано визначення у плазмі крові у хворих з ЛГ на фоні ХОЗЛ у поєднанні з ГХ показників ендотеліальної функції (ендотеліну-1 і кінцевих метаболітів NO) для оцінки ендотеліальної дисфункції та ефективності лікування. Обґрунтовано доцільність додавання до базисної терапії інгібітору фосфодіестерази-4 (рофлуміласту), що має протизапальну дію, дозволяє знизити рівень СТЛА, покращити функцію зовнішнього дихання та знизити ризик повторних госпіталізацій пацієнтів.

Результати роботи впроваджено в клінічну практику терапевтичних відділень КНП «ЦПМСД №9» м. Запоріжжя, КНП «Міська лікарня №10» ЗМР, ПП «Лікарня Святого Луки» м. Кіровоград, кардіологічних відділень КНП «Тернопільська університетська лікарня» м. Тернопіль, ОКНП «Обласний клінічний кардіологічний центр» м. Чернівці, пульмонологічних відділень КНП «ЗОКЛ» ЗОР м. Запоріжжя, КП «Криворізька міська клінічна лікарня №2» КМР м. Кривий Ріг.

Матеріали дослідження використовуються в навчальному процесі на кафедрах внутрішніх хвороб, загальної практики-сімейної медицини, профпатології та медичної реабілітації; терапії, клінічної фармакології та ендокринології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», кафедрі терапії, нефрології та загальної практики-сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України.

Особистий внесок здобувача. Автором роботи самостійно проведено патентний пошук та проаналізовано сучасні літературні джерела із зазначеної проблеми, розроблено та виконано план проведення дослідження, особисто здійснено клінічне обстеження всіх пацієнтів і практично здорових осіб за дизайном дослідження. При безпосередній участі здобувача проведено спірометричні, ехокардіографічні, біохімічні та імуноферментні дослідження. Особисто автором виконано статистичний аналіз отриманих у

роботі даних, сформульовані висновки, практичні рекомендації, написано дисертаційну роботу.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертаційної роботи та положення, які винесені на захист, були докладені та обговорені на Всеукраїнській науково-практичній конференції «Сучасні підходи до терапії та медичної реабілітації хворих з внутрішньою та професійною патологією» (м. Запоріжжя, 2016, 2019, 2020); XIII всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» (м. Запоріжжя, 2019 р.); 80-й підсумковій науково-практичній конференції ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» (м. Запоріжжя, 2019 р.).

Апробацію дисертаційної роботи було проведено на засіданні міжфахового семінару співробітників кафедр медицини невідкладних станів; терапії, клінічної фармакології та ендокринології; внутрішніх хвороб, загальної практики – сімейної медицини, профпатології та медичної реабілітації ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» 16 квітня 2020 року.

Публікації. Матеріали дисертаційної роботи опубліковані у 10 наукових роботах, з них 6 статей, з яких 4 – у фахових наукових виданнях України, 2 статті – у виданні іншої держави, 4 публікації у вигляді тез, 6 робіт без співавторів.

Структура і обсяг дисертації. Матеріали та результати дисертаційної роботи викладені на 202 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, 6 розділів (в тому числі огляду літератури, матеріалів і методів, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження), висновків, практичних рекомендацій, переліку використаних джерел, що містить 274 джерела, з них 66 кирилицею і 208 латиною, додатків. Дисертація проілюстрована 54 таблицями та 17 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Клінічна характеристика хворих та методи дослідження. Результати дослідження ґрунтуються на даних комплексного обстеження 170 хворих у віці від 40 до 65 років із ХОЗЛ, з яких 123 мали ЛГ (з цього числа у 87 осіб була визначена супутня ГХ II стадії, а 36 були без ГХ) та 47 осіб без ЛГ, які знаходилися на стаціонарному лікуванні у пульмонологічному відділенні Комунальної установи «Запорізька обласна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради у період 2015-2018 рр. Практично здорових осіб обстежували в амбулаторних умовах. Дизайн дослідження погоджено з комісією з питань біоетики ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

Критерії включення: пацієнти чоловічої і жіночої статі від 40 до 65 років; тривалість ХОЗЛ більше 1 року; інформована згода пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії виключення: неконтрольована артеріальна гіпертензія; гіпертонічна хвороба III стадії; наявність декомпенсованого цукрового діабету; хронічна серцева недостатність II Б - III стадії; онкологічні захворювання; наявність протипоказань щодо призначення препаратів та їх компонентів; наркоманія, алкогольна залежність; відмова хворого від участі в дослідженні.

Обстежених осіб розподіляли на групи після встановлення відповідності їх щодо критеріїв включення/виключення залежно від наявності легеневої гіпертензії:

- у першу групу увійшли 123 хворих на ХОЗЛ з ЛГ (медіана віку склала 59,0 [51,0 ; 65,0] років);

- у другу – 47 пацієнтів з ХОЗЛ без ЛГ (медіана віку склала 58,0 [50,0 ; 65,0] років);

- у третю – 31 практично здорова особа (медіана віку склала 56,0 [54,0 ; 58,0] років) в якості групи контролю.

Діагноз ХОЗЛ верифікований згідно з наказом № 555 МОЗ України від 27.07.2013 р., з урахуванням рекомендацій GOLD (2016 р.). Легеневу гіпертензію визначали за підставі наказу № 614 МОЗ України від 21.06.2016 р. Гіпертонічну хворобу діагностували на підставі рекомендацій Європейського товариства кардіологів 2018 р.

Усім хворим виконували загальноклінічні, інструментальні та лабораторні обстеження відповідно до дизайну даного дослідження. Оцінку вентиляційної функції легень проводили за допомогою комп'ютерного спірометричного комплексу «Спіроком» (м. Харків, Україна). Протокол виконували згідно з міжнародними стандартами ATS/ERS (American Thoracic Society / European Respiratory Society), вивчали такі показники: форсована життєва ємність легень, об'єм форсованого видиху за першу секунду, співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ. Всі показники оцінювали після проби з інгаляційним бронходилататором (сальбутамол у дозі 400 мкг). Попередньо були скасовані β₂-агоністи короткої дії – за 6 годин до початку тесту, β₂-агоністи тривалої дії – за 12 годин. Інтерпретацію отриманих даних проводили згідно з національними стандартами. Ехокардіографію та доплер-ЕхоКГ усім пацієнтам проводили на апараті «EnVizor HD» (Японія) за загальноприйнятими методиками, рекомендованими EACVI (European Association of Cardiovascular Imaging), ASE (The American Society of Echocardiography).

Визначення рівня ВЧ-СРБ, ІЛ-6, ІЛ-10 у плазмі крові проводили методом імуноферментного аналізу за допомогою стандартних наборів: «ВЧ-СРБ-ІФА-Бест», «ІЛ-6-ІФА-Бест», «ІЛ-10-ІФА-Бест» згідно з доданою інструкцією в лабораторії ТОВ «ДІАСЕРВІС». Оптичну щільність оцінювали за допомогою спектрофотометрії при довжині хвилі $\lambda = 450$ нм. Вміст ВЧ-СРБ у плазмі крові виражали у мг/л, інтерлейкіну-6 та -10 – в пг/мл.

Кількісний вміст ендотеліну-1 визначали імуноферментним методом із використанням набору реактивів «Endothelin-1 ELISA kit» (Biomedica, Австрія)

згідно з доданою інструкцією. Оцінку оптичної щільності проводили спектрофотометричним методом при довжині хвилі $\lambda = 540$ нм. Вміст ендотеліну-1 у плазмі крові виражали у фмоль/мл.

Визначення кінцевих стабільних метаболітів оксиду азоту проводили в лабораторії лабораторії кафедри лабораторної діагностики і загальної патології ДЗ «Запорізька медична академія післядипомної освіти МОЗ України» за методом, що базується на відновленні нітратів до нітритів з визначенням останніх за реакцією з реактивом Грися. Вимірювали оптичну щільність на спектрофотометрі СФ-46 (ФЕК) при довжині хвилі $\lambda = 540$ нм. Розрахунок кількості нітритів здійснювали за калібрувальним графіком, який будували за нітритом азоту. При дослідженні отримували три результати: вміст нітрит-іонів (NO_2) (мкмоль/л), вміст нітрат-іонів (NO_3) (мкмоль/л) та загальний вміст нітрит та нітрат-іонів ($\text{NO}_2 + \text{NO}_3$) (мкмоль/л).

Пацієнтів з ХОЗЛ залучали у дослідження у період загострення. Перевагу у 103 (83,7 %) пацієнтів віддавали фіксованій комбінації короткодійного β_2 -агоніста фенотеролу гідробромід і короткодійного антихолінергіка іпратропія бромід, які поєднані у препараті беродуал, інгаляційно через небулайзер 2 рази на добу. Інфекційне загострення було у 70 (56,9 %) осіб з 123 пацієнтів, призначали у 4 (5,7 %) випадках – азітроміцин по 500 мг 1 раз на добу, у 29 (41,4 %) – левофлоксацин 500 мг 100,0 внутрішньовенно 1 раз на добу, у 37 (52,9 %) – цефуроксим 1,5 г внутрішньовенно 2 рази на добу. Застосовували системний глюкокортикостероїд – дексаметазон 8 мг внутрішньовенно на добу у 85 (69,1 %) пацієнтів.

Пацієнтам рекомендували припинити паління, підтримувати фізичну активність. У якості базисної терапії призначали комбінацію селективного агоніста β_2 -адренорецепторів форматеролу 12 мкг, 1 інгаляція 2 рази на добу та М-холіноблокатор тривалої дії у вигляді тиотропія броміду 2,5 мкг 2 дози 1 раз на добу. З метою контролю артеріального тиску пацієнти застосовували валсартан 160 мг на добу у поєднанні з амлодипіном 5 мг на добу. Методом адаптованої рандомізації пацієнтам із ЛГ на фоні ХОЗЛ у поєднанні з ГХ II стадії призначали інгібітор фосфодіестерази-4 рофлуміласт (Даксас, Takeda, Німеччина) 500 мг 1 раз на добу. Було сформовано дві підгрупи: перша – базисної терапії ($n = 43$), друга – з рофлуміластом ($n = 44$). Ефективність лікування визначали за даними клінічних, лабораторних, функціональних, ультразвукових методів дослідження. Обстеження пацієнтів повторно проводили через 12 місяців спостереження. Кінцевою точкою дослідження була повторна госпіталізація хворих.

Статистичний аналіз проводили з використанням пакетів прикладних програм PSPP (version 1.2.0, GNU Project, 1998-2018). Статистичну обробку результатів дослідження починали з формування блоків даних кожного пацієнта згідно з протоколом дослідження з використанням Apache OpenOffice (version 4.1, ліцензії GNU GPL). Проводили визначення розподілу даних з

використанням критерію Шапіро-Уїлка, далі використовували метод описової статистики з розрахунком медіани та міжквартильного розмаху $Me [Q25 ; Q75]$, вказували обсяг аналізованої групи (n).

Порівняння двох груп з параметричним розподілом проводили за допомогою критерію Стьюдента (t -тест): непарний – для порівняння незалежних вибірок і парний – при вивченні динаміки показників усередині груп. При розподілі, відмінному від нормального, аналізували за допомогою непараметричних тестів: при порівнянні двох незалежних вибірок – метод Манна-Уїтні (U -тест), а при оцінці динамічних змін усередині груп – метод Вілкоксона (W -тест). Якісні показники аналізували за допомогою χ^2 -тесту. За рівень статистичної значущості (p) приймали рекомендований для медико-біологічних досліджень нижче 0,05. У разі порівняння більше двох незалежних змінних застосовували дисперсійний аналіз (ANOVA), з подальшими post-hoc аналізом. Рівність дисперсій для всіх вибірок проводили за допомогою тесту Левена і далі визначали, який критерій застосовувати: Шефе – при рівності дисперсій, чи Т2-Тамхейна – при відсутності рівності дисперсій. У разі розподілу даних, відмінних від нормального, використовували непараметричний аналог ANOVA – критерій Краскела-Уоліса.

Визначення взаємозв'язків між кількісними показниками проводили за допомогою кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнта кореляції, сили і спрямованості зв'язків. При параметричному розподілі даних застосовували метод Пірсона (r), а при розподілі, відмінному від нормального – непараметричний метод Спірмена (R). Застосовували ROC-аналіз (Receiver Operating Characteristic curve analysis) і метод логістичної регресії для бінарних змінних. Розраховували площу під ROC-кривою (AUC – Area under the ROC curve) та її 95 % довірчий інтервал (95 % ДІ), статистично значущою вважали величину AUC більше 0,5. Визначали точку розподілу і для неї розраховували чутливість (Se) і специфічність (Sp). Оцінку динаміки показників під впливом терапії проводили з розрахунком $\Delta\%$ індивідуально для кожного пацієнта. У подальшому обчислювали $Me [25 ; 75]$ для $\Delta\%$ за вибіркою за допомогою описової статистики.

Результати дослідження та їх обговорення. Встановлено, що в групах хворих на ХОЗЛ з ЛГ та без неї мало місце достовірне збільшення легеневої артерії (ЛА) порівняно зі здоровими особами: 2,00 [2,00 ; 2,24] см та 2,00 [2,00; 2,20] см відповідно проти значення 1,90 [1,80; 2,00] см ($p < 0,05$). Медіана розміру аорти у групі хворих з ЛГ на фоні ХОЗЛ склала 3,50 [3,18; 3,75] см і була достовірно більше на 34,6 % проти значення 2,60 [2,50; 2,90] см групи здорових осіб ($p < 0,05$).

Розмір правого передсердя (ПП) серед обстежених осіб достовірно був найбільшим у групі хворих з ЛГ на фоні ХОЗЛ: 4,27 [3,84; 4,58] см, як проти значення 4,02 [3,75; 4,26] см у групі ХОЗЛ без ЛГ, так і проти 3,70 [3,50; 4,00] см – у групі здорових осіб ($p < 0,05$). У групах пацієнтів з ЛГ на фоні ХОЗЛ та ХОЗЛ

без ЛГ мало місце достовірне збільшення цього показника порівняно зі здоровими особами на 15,4 % та 8,7 % відповідно ($p < 0,05$).

Відзначалося достовірне збільшення розміру ЛА у підгрупі пацієнтів 2 ступеня ЛГ у порівнянні з підгрупою 1 ступеня ЛГ: 2,20 [2,00 ; 2,40] см проти 2,00 [2,00; 2,19] см відповідно ($p < 0,05$). Аналогічними були розбіжності розмірів ПП і ЛП. Розмір ЛА був достовірно більшим у підгрупі пацієнтів з інфекційним типом загострення ХОЗЛ – 2,08 [2,00; 2,30] см, у порівнянні з підгрупою неінфекційного загострення – 2,00 [2,00; 2,18] см ($p < 0,05$). Значення ЛП 3,70 [3,45; 4,04] см у підгрупі пацієнтів з ГХ було достовірно більше, ніж 3,50 [3,15; 3,75] см у підгрупі пацієнтів без ГХ ($p < 0,05$). У підгрупі пацієнтів з ГХ відзначалось достовірне збільшення розміру ЛШ – 54,70 [50,80; 57,70] мм проти 51,00 [48,80; 53,45] мм у підгрупі пацієнтів без ГХ ($p < 0,05$). Виявлений достовірний прямий зв'язок між показником ФЖЄЛ та розміром аорти ($R = + 0,22$; $p < 0,05$), достовірний зворотній зв'язок між ФЖЄЛ та співвідношенням ПШ / ЛШ ($R = - 0,21$; $p < 0,05$).

При порівнянні з групою хворих на ХОЗЛ без ЛГ значення кінцева діастолічна площа (КДП) ПШ була достовірно більше на 12,2 % у групі ЛГ на фоні ХОЗЛ ($p < 0,05$), тоді як достовірних розбіжностей за даним показником між групою хворих на ХОЗЛ без ЛГ і практично здоровими особами не було ($p > 0,05$). Найбільша кінцева систолічна площа ПШ серед обстежених була у хворих з ЛГ на фоні ХОЗЛ 17,50 [16,20; 20,10] см² і достовірно відрізнялась як від значення 14,10 [12,20; 16,10] см² у групі хворих на ХОЗЛ без ЛГ, так і від значення 11,20 [9,10; 13,20] см² у групі практично здорових осіб ($p < 0,05$). Фракція зміни площі ПШ в групах хворих на ХОЗЛ з ЛГ і без неї, 37,45 [33,23; 41,64] % і 44,89 [40,17; 49,47] % відповідно достовірно нижче проти значення 51,98 [46,51; 57,21] % у здорових осіб ($p < 0,05$).

За результатами проведеного кореляційного аналізу були виявлені достовірні прямі зв'язки між такими показниками: фракцією зміни площі (ФЗП) та ОФВ₁/ФЖЄЛ ($r = + 0,44$; $p < 0,05$), ФЗП та ОФВ₁ ($R = +0,25$ $p < 0,05$). Виявлені достовірні зворотні зв'язки між ФЗП та ФЖЄЛ ($R = -0,23$ $p < 0,05$); КСП та ОФВ₁ / ФЖЄЛ ($r = -0,31$; $p < 0,05$).

У групі хворих з ЛГ на фоні ХОЗЛ 52 (42,3 %) особи були з нормальним типом транстрикуспідального потоку, з типом порушення релаксації – 71 (57,7 %) пацієнта. У групі хворих на ХОЗЛ без ЛГ типи транстрикуспідального потоку були такими: нормальний – у 30 (63,8 %) осіб, порушення релаксації – у 17 (36,2 %). Таким чином, у групі пацієнтів з ЛГ на фоні ХОЗЛ частіше реєструвалися зміни транстрикуспідального потоку в порівнянні з групою ХОЗЛ без ЛГ ($\chi^2 = 6,3$; $p < 0,05$).

При порівнянні зі здоровими особами кінцевий діастолічний об'єм ЛШ був достовірно вищим на 14,9 % у групі ХОЗЛ з ЛГ і на 20,1 % – у хворих на ХОЗЛ без ЛГ. Достовірних розбіжностей за даним показником між групами хворих не виявлено ($p > 0,05$). У групі хворих з ЛГ на фоні ХОЗЛ ударний об'єм (УО)

74,72 [64,60; 83,09] см³ був достовірно нижче проти рівня 82,04 [75,20; 87,76] см³ групи ХОЗЛ без ЛГ ($p < 0,05$). У підгрупі хворих з 2 ступенем ЛГ визначалося достовірно більш низьке значення УО (ударний об'єм): 69,88 [53,81; 80,83] см³ проти 77,40 [67,10 ; 85,50] см³ у пацієнтів з 1 ступенем ЛГ. Залежно від виду загострення ХОЗЛ та наявності ГХ достовірних відмінностей між показниками систолічної функції серця не виявлено ($p > 0,05$).

Проводили оцінку показників діастолічної функції лівого шлуночка. Встановлено, що у хворих з ЛГ на фоні ХОЗЛ з нормальним типом трансмітрального потоку було 73 (59,4 %) особи, за типом порушення релаксації – 48 (39,0 %), з псевдонормальним типом – 2 (1,6 %). У групі хворих на ХОЗЛ без ЛГ нормальний тип зареєстровано у 41 (87,2 %) особи, тип порушення релаксації – у 6 (12,8 %), пацієнтів з псевдонормальним типом не було. Таким чином, у групі пацієнтів з ЛГ на фоні ХОЗЛ відзначалося достовірно більше порушення трансмітрального потоку в порівнянні з групою ХОЗЛ без ЛГ ($p < 0,05$).

Значення індексу маси міокарда ЛШ 121,63 [96,02; 146,00] г/м² було достовірно більшим у групі хворих з ЛГ на фоні ХОЗЛ, як проти рівня 94,61 [81,87; 117,73] г/м² групи хворих на ХОЗЛ без ЛГ, так і проти рівня 93,72 [88,29 ; 106,39] г/м² групи здорових осіб ($p < 0,05$). Показник відносної товщини стінки ЛШ достовірно був більше у групі хворих з ЛГ на фоні ХОЗЛ: 0,40 [0,37; 0,44] проти 0,38 [0,34; 0,39] у групі ХОЗД без ЛГ ($p < 0,05$). Тоді, як медіана цього показника 0,38 [0,34; 0,39] у групі хворих ХОЗЛ без ЛГ достовірно була вище ніж значення 0,37 [0,35; 0,41] у групі здорових осіб ($p < 0,05$).

У підгрупі хворих з ЛГ на фоні ХОЗЛ у поєднанні з ГХ показник кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка (КДР ЛШ) склав 5,47 [5,08 ; 5,77] см і був достовірно більше на 7,3 % у порівнянні з 5,10 [4,88; 5,35] см підгрупи хворих без ГХ ($p < 0,05$). Значення товщини міжшлуночкової перетинки 1,17 [1,03 ; 1,23] см у підгрупі хворих з ЛГ на фоні ХОЗЛ у поєднанні з ГХ було достовірно більшим проти 0,91 [0,84 ; 1,03] см у підгрупі хворих без ГХ ($p < 0,05$). Показник товщини задньої стінки ЛШ 1,11 [1,04 ; 1,21] см у підгрупі хворих з ЛГ на фоні ХОЗЛ у поєднанні з ГХ достовірно перевищував на 15,6 % значення 0,96 [0,90; 1,01] см у підгрупі хворих без ГХ ($p < 0,05$). Аналогічною була зміна індексу маси міокарда ЛШ та відносної товщини стінки ЛШ.

У підгрупі хворих з ЛГ на фоні ХОЗЛ у поєднанні з ГХ спостерігались такі типи ремоделювання ЛШ: нормальна модель ЛШ визначена у 2 (2,3 %) пацієнтів, ексцентрична гіпертрофія ЛШ виявлена у 43 (49,4 %), концентрична гіпертрофія ЛШ – у 33 (37,9 %), концентричне ремоделювання ЛШ – у 9 (10,4 %) хворих. У групі хворих з ЛГ на фоні ХОЗЛ без ГХ визначені такі типи ремоделювання ЛШ: нормальна модель ЛШ – у 35 (97,2 %) осіб, ексцентрична гіпертрофія ЛШ – в 1 (2,8 %) хворого, пацієнтів з концентричною гіпертрофією ЛШ та концентричним ремоделюванням ЛШ не було. Визначено, що у групі ЛГ на фоні ХОЗЛ у поєднанні з ГХ достовірно переважала ексцентрична гіпертрофія ЛШ в

49,4 %, тоді як у групі ЛГ на фоні ХОЗЛ без ГХ переважала нормальна модель ЛШ – у 97,2 % осіб ($p < 0,05$).

Рівень ВЧ-СРБ в групі хворих з ЛГ на фоні ХОЗЛ склав 10,46 [6,24; 15,30] мг/л і був достовірно вище на 43,3 % проти значення 7,30 [6,22; 9,18] мг/л в групі хворих на ХОЗЛ без ЛГ ($p < 0,05$). Рівень ІЛ-6 в групі хворих з ЛГ на фоні ХОЗЛ був достовірно вище на 57 % у порівнянні зі значенням 5,67 [4,44; 6,98] пг/мл ($p < 0,05$) у групі ХОЗЛ без ЛГ і склав 8,90 [7,76; 9,93] пг/мл. Співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 у хворих з ЛГ на фоні ХОЗЛ склало 1,84 [1,62; 2,07] і достовірно перевищувало на 46 % медіану цього показника в групі ХОЗЛ без ЛГ, де цей показник склав 1,26 [0,95; 1,41] ($p < 0,05$). У групах хворих з ЛГ на фоні ХОЗЛ та ХОЗЛ без ЛГ відзначалося достовірне збільшення цього показника у 8,8 та 6 разів проти рівня 0,21 [0,20; 0,25] у групі здорових осіб ($p < 0,05$).

При порівнянні підгруп хворих в залежності від варіанту загострення ХОЗЛ встановлено, що рівень ВЧ-СРБ був у 2 рази достовірно вищим в підгрупі з інфекційним типом загострення ХОЗЛ, ніж у підгрупі неінфекційного типу загострення і склав 13,24 [9,47; 17,13] мг/л проти 6,14 [4,94 ; 11,19] мг/л відповідно ($p < 0,05$). Рівень ІЛ-6 склав 9,28 [8,56 ; 10,27] пг/мл в підгрупі з інфекційним типом загострення ХОЗЛ та був достовірно вищим на 19,3 % у порівнянні з підгрупою неінфекційного типу загострення, де цей показник був 7,78 [6,48; 9,05] пг/мл ($p < 0,05$). Медіана показника ІЛ-10 підгрупи неінфекційного типу загострення ХОЗЛ склала 4,90 [4,38; 5,66] пг/мл і достовірно перевищувала цей показник в підгрупі з інфекційним типом загострення, де його рівень склав 4,77 [4,26; 5,07] пг/мл ($p < 0,05$). Співвідношення рівнів ІЛ-6/ІЛ-10 було достовірно вище на 22,4 % ($p < 0,05$) в підгрупі з інфекційним типом загострення ХОЗЛ: 1,97 [1,84; 2,18] проти 1,61 [1,46; 1,74] у підгрупі неінфекційного типу загострення.

Проведений аналіз рівнів маркерів запалення у пацієнтів з ЛГ в залежності від наявності ГХ не виявив достовірних відмінностей між підгрупами ($p > 0,05$). За допомогою кореляційного аналізу визначені достовірні взаємозв'язки між такими показниками: СТЛА і ВЧ-СРБ ($R = +0,64$, $p = 0,001$); СТЛА і ІЛ-6 ($R = +0,67$, $p = 0,001$); СТЛА й ІЛ-6/ІЛ-10 ($R = +0,42$, $p = 0,001$).

Медіана рівня ендотеліну-1 у хворих з ЛГ на фоні ХОЗЛ склала 3,17 [2,19; 4,14] фмоль/мл і була достовірно вищою проти 1,78 [1,25; 2,18] фмоль/мл у групі хворих на ХОЗЛ без ЛГ ($p < 0,05$). Показник рівня NO_2 у групі хворих з ЛГ на фоні ХОЗЛ склав 7,00 [5,00; 8,00] мкмоль/л і був достовірно нижчий як проти 8,00 [8,00; 9,00] мкмоль/л в групі хворих на ХОЗЛ без ЛГ ($p < 0,05$), так і в порівнянні зі здоровими особами, де рівень NO_2 склав 10,00 [9,00; 11,00] мкмоль/л ($p < 0,05$). Рівень NO_2 був на 14,3 % достовірно нижче у групі ЛГ на фоні ХОЗЛ проти значення 8,00 [8,00; 9,00] мкмоль/л групи ХОЗЛ без ЛГ ($p < 0,05$).

Сума метаболітів оксиду азоту ($\text{NO}_2 + \text{NO}_3$) була достовірно нижча на 15,8 % у хворих із ЛГ на фоні ХОЗЛ – 19,00 [17,00; 21,00] мкмоль/л проти 22,00 [21,00; 23,00] мкмоль/л в групі хворих на ХОЗЛ без ЛГ ($p < 0,05$). Достовірно нижче на

37,0 % рівень цього показника був у підгрупі ЛГ на фоні ХОЗЛ у порівнянні з групою здорових, де він склав 26,00 [25,00; 28,00] мкмоль/л ($p < 0,05$). В групі хворих на ХОЗЛ без ЛГ $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ дорівнював 22,00 [21,00; 23,00] мкмоль/л і був достовірно нижче на 18,2 % проти групи здорових осіб ($p < 0,05$).

У групі ЛГ на фоні ХОЗЛ визначали маркери ендотеліальної функції у залежності від тривалості і стадії ХОЗЛ та ступеня ЛГ. Рівень ендотеліну-1 був достовірно більше при III ступені GOLD – 3,57 [2,56; 4,39] фмоль/мл проти значення 2,08 [1,50; 2,83] фмоль/мл у хворих II ступеня ($p < 0,05$). Значення показника NO_2 було достовірно нижче на 33,3 % у пацієнтів з III ступенем у порівнянні з рівнем 8,00 [7,00; 9,00] мкмоль/л у підгрупі II ступеня GOLD ($p < 0,05$). Рівень NO_3 був достовірно більше на 8,3 % у хворих II ступеня GOLD у порівнянні з підгрупою III ступеня GOLD і склав 13,00 [12,00; 14,00] мкмоль/л проти 12,00 [10,00; 14,00] мкмоль/л відповідно ($p < 0,05$). Сума метаболітів $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ була достовірно менша у підгрупі II ступеня GOLD: 19,00 [16,00; 20,00] мкмоль/л проти 21,00 [20,00; 22,00] мкмоль/л підгрупи II ступеня ($p < 0,05$).

Значення ЕН-1 3,95 [3,38; 5,61] фмоль/мл у хворих з 2 ступенем ЛГ було достовірно більше, ніж 2,57 [1,7; 3,62] фмоль/мл у підгрупі хворих з 1 ступенем ЛГ ($p < 0,05$). У підгрупі хворих 1 ступеня легеневої гіпертензії рівень NO_2 склав 7,00 [6,00; 9,00] мкмоль/л і був достовірно більше на 40 % проти рівня 5,00 [3,00; 7,00] мкмоль/л у підгрупі хворих 2 ступеня ЛГ ($p < 0,05$). Рівень NO_3 був порівняним між підгрупами в залежності від ступеня ЛГ ($p > 0,05$). У підгрупі 1 ступеня легеневої гіпертензії значення $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ склало 20,00 [17,00; 21,00] мкмоль/л і було достовірно вище проти 18,00 [14,00; 20,00] мкмоль/л у підгрупі 2 ступеня ЛГ ($p < 0,05$).

Визначали рівні маркерів ендотеліальної функції пацієнтів з ЛГ у залежності від загострення ХОЗЛ. Рівень ендотеліну-1 був достовірно вищим у підгрупі пацієнтів з інфекційним типом загострення ХОЗЛ у порівнянні з підгрупою неінфекційного типу загострення та склав 3,47 [2,48; 4,65] фмоль/мл проти 2,93 [1,95; 3,62] фмоль/мл відповідно ($p < 0,05$). Проведений аналіз рівнів маркерів ендотеліальної функції пацієнтів з ЛГ в залежності від наявності ГХ не виявив достовірних відмінностей між підгрупами ($p > 0,05$).

Кореляційний аналіз виявив найбільш значущі достовірні прямі зв'язки між такими показниками: ЕН-1 і ВЧ-СРБ ($R = + 0,76$; $p < 0,05$), ЕН-1 та ІЛ-6 ($R = + 0,78$; $p < 0,05$), ЕН-1 та ІЛ-6/ІЛ-10 ($R = + 0,55$; $p < 0,05$). Були виявлені також значущі достовірні зворотні зв'язки між NO_2 і ВЧ-СРБ ($R = - 0,46$; $p < 0,05$), NO_2 та ІЛ-6 ($R = - 0,51$; $p < 0,05$), $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ і ВЧ-СРБ ($R = - 0,46$; $p < 0,05$), $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ та ІЛ-6 ($R = - 0,47$; $p < 0,05$).

Далі оцінювали зв'язки СТЛА з маркерами ендотеліальної функції. Найбільш значущими зв'язки були між СТЛА й ЕН-1 ($R = + 0,70$; $p < 0,05$), СТЛА і NO_2 ($R = - 0,59$; $p < 0,05$). Були виявлені достовірні значущі прямі зв'язки між такими показниками: NO_2 і ФЖЄЛ ($R = + 0,24$; $p < 0,05$), NO_3 і ФЖЄЛ ($R = + 0,26$; $p < 0,05$), $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ та ОФВ₁ ($R = + 0,20$; $p < 0,05$), $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ і ФЖЄЛ ($R = + 0,34$;

$p < 0,05$). Значущі достовірні зворотні зв'язки були між такими показниками: ЕН-1 та ОФВ₁ ($R = -0,24$; $p < 0,05$), ЕН-1 і ФЖЄЛ ($R = -0,35$; $p < 0,05$), ЕН-1 та ОФВ₁/ФЖЄЛ ($R = -0,21$; $p < 0,05$).

Результати проведеного ROC-аналізу показали достовірно високу предикторну цінність ендотеліну-1 щодо визначення легеневої гіпертензії: $AUC = 0,823$; при cut off $> 2,2$ фмоль/л чутливість склала 70,73 %, специфічність 97,87 %. Найбільшу чутливість $Se = 86,18$ % серед аналізованих нами показників мав ІЛ-6 ($AUC = 0,872$) при cut off $> 6,98$ пг/мл. Найбільшу площу під кривою ($AUC = 0,931$; 95 % ДІ 0,882-0,964) серед аналізованих маркерів щодо виявлення легеневої гіпертензії мало співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10, при точці відсікання $> 1,6$ чутливість склала 77,24 %, специфічність – 97,87 %.

Оцінка ефективності проведеного лікування оцінювалась через 12 місяців спостереження. Рівень СТЛА при скринінгу склав 31,00 [31,00; 42,00] мм рт. ст. в підгрупі базисної терапії і був порівняний зі значенням 32,50 [31,00; 42,00] мм рт. ст. підгрупи рофлуміласту ($p > 0,05$). Через 12 місяців спостереження відмічено достовірне зниження даного показника на $\Delta_1\% = 9,1$ % в першій підгрупі і на $\Delta_2\% = 22,7$ % у другій підгрупі ($p < 0,05$). Значення СТЛА після лікування мало достовірну розбіжність і склало 29,00 [28,00; 38,00] мм рт. ст. у підгрупі базисної терапії проти 28,00 [25,00; 34,00] мм рт. ст. у другій підгрупі ($p < 0,05$).

На початку лікування не було достовірних відмінностей за такими показниками спірографії як ОФВ₁, ФЖЄЛ та співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ між підгрупами спостереження ($p > 0,05$). Через 12 місяців ОФВ₁ достовірно збільшився в обох підгрупах: відповідно до 1,42 [1,17; 1,82] л (на $\Delta_1\% = 1,70$ %) у першій підгрупі і до 1,49 [1,26; 1,78] л (на $\Delta_2\% = 7,17$ %) – у другій підгрупі, проте статистичної відмінності між підгрупами не досягнуто ($p > 0,05$).

Збільшення рівня ОФВ₁, % в обох підгрупах було достовірним і склало $\Delta_1\% = 2,04$ % в підгрупі базисної терапії і $\Delta_2\% = 7,28$ % – у підгрупі рофлуміласту. Статистично значущих відмінностей цього показника між групами через 12 місяців не було ($p > 0,05$).

В обох підгрупах при скринінгу були зіставні значення ФЖЄЛ 3,10 [2,60; 3,70] л у першій підгрупі і 2,71 [2,39 ; 3,60] л – у другій підгрупі ($p > 0,05$). Через 12 місяців спостереження показник ФЖЄЛ достовірно підвищився в підгрупі рофлуміласту з 2,71 [2,39; 3,60] л до 2,84 [2,45; 3,64] л ($p < 0,05$) на $\Delta_2\% = 1,71$ % ($p < 0,05$), в підгрупі базисної терапії через 12 місяців даний показник недостовірно збільшився на $\Delta_1\% = 0,99$ % і склав 3,13 [2,60; 3,79] л. Значення даного показника після 12 місяців лікування були зіставні і становили 3,13 [2,60; 3,79] л у підгрупі базисної терапії проти 2,84 [2,45 ; 3,64] л у підгрупі рофлуміласту ($p > 0,05$).

Зміни співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ були недостовірними у першій підгрупі з 48,92 [40,00; 57,08] до 48,61 [38,73; 58,37] ($p > 0,05$), тоді як у другій підгрупі – з 49,06 [40,69; 59,08] до 50,35 [41,88; 58,83] ($p < 0,05$). Статистично

достовірних відмінностей даного показника між обома підгрупами через 12 місяців не виявлено ($p > 0,05$).

Розмір ЛА при скринінгу склав 2,04 [2,00 ; 2,22] см у першій підгрупі і був порівняний зі значенням 2,04 [2,00 ; 2,22] см у другій підгрупі ($p > 0,05$). Через 12 місяців було виявлено статистично значуще збільшення на $\Delta_1\% = 2,44\%$ даного показника до 2,05 [2,00 ; 2,20] см у першій підгрупі і зменшення $\Delta_2\% = 0,40\%$ до 2,03 [2,00; 2,20] см у другій підгрупі. Значення ЛА через 12 місяців лікування статистично достовірно було вищим в підгрупі базисної терапії: 2,05 [2,00; 2,20] см проти 2,03 [2,00; 2,20] см у підгрупі рофлуміласту ($p < 0,05$).

В обох підгрупах при скринінгу було зіставним значення співвідношення ПШ/ЛШ: 0,44 [0,40; 0,49] у першій підгрупі і 0,48 [0,44; 0,56] – у другій ($p > 0,05$). Через 12 місяців спостереження показник ПШ/ЛШ достовірно підвищився в першій підгрупі на $\Delta_1\% = 0,30\%$ ($p < 0,05$), тоді як у підгрупі рофлуміласту відбулося його недостовірне зменшення на $\Delta_2\% = 0,24\%$ ($p > 0,05$). Співвідношення ПШ/ЛШ після 12 місяців терапії не мало статистичної відмінності між підгрупами ($p > 0,05$).

При скринінгу не було статистично значущих відмінностей між підгрупами за показниками ФЗП ПШ і ФВ ЛШ ($p > 0,05$). Під впливом терапії через 12 місяців у першій підгрупі ФЗП ПШ достовірно підвищилась з 37,50 [34,50; 41,22] % до 38,17 [35,56; 43,43] % на $\Delta_1\% = 2,63\%$, а в другій підгрупі достовірно підвищилась з 36,80 [33,38; 39,67] % до 38,31 [34,08; 40,88] % на $\Delta_2\% = 5,01\%$. Через 12 місяців лікування цей показник не мав значущої відмінності між підгрупами спостереження ($p > 0,05$).

Підвищення ФВ ЛШ у підгрупі хворих, яким призначали базисну терапію, склало $\Delta_1\% = 0,92\%$, у підгрупі рофлуміласту збільшення було достовірним – з 56,97 [53,84; 61,74] % до 57,61 [54,47; 62,29] % на $\Delta_2\% = 1,25\%$. Значення даного показника після 12 місяців лікування були зіставні і склали 58,31 [54,33; 62,04] % у першій підгрупі проти 57,61 [54,47; 62,29] – у другій підгрупі терапії ($p > 0,05$).

При скринінгу показник $E_{тк}$ був порівняний між першою та другою підгрупами спостереження і становив 0,41 [0,36; 0,49] м/с і 0,41 [0,37; 0,47] м/с відповідно ($p > 0,05$). Під впливом терапії відбулося статистично значуще збільшення цього показника на $\Delta_1\% = 6,45\%$ до 0,44 [0,38; 0,53] м/с у першій підгрупі ($p < 0,05$) і на $\Delta_2\% = 4,90\%$ до 0,44 [0,41; 0,50] м/с – у другій підгрупі спостереження ($p < 0,05$). Достовірних відмінностей цього показника між підгрупами спостереження через 12 місяців не виявлено ($p > 0,05$).

Показник $A_{тк}$ був порівняний між двома підгрупами на початку лікування і склав 0,48 [0,43; 0,55] м/с у першій підгрупі і 0,51 [0,47; 0,54] м/с – у другій підгрупі ($p > 0,05$). Через 12 місяців під впливом лікування відзначалося достовірне збільшення цього показника до 0,50 [0,43; 0,55] м/с на $\Delta_1\% = 3,92\%$, ($p < 0,05$) у першій підгрупі, тоді як у підгрупі рофлуміласта було достовірне зниження на $\Delta_2\% = 2,44\%$ до 0,50 [0,45; 0,54] м/с ($p < 0,05$). Через 12 місяців

спостереження не було статистично значущих відмінностей між підгрупами за рівнем A_{TK} ($p > 0,05$).

На початку лікування в обох підгрупах були зіставні значення співвідношення E_{TK}/A_{TK} : 0,79 [0,76; 1,09] у першій підгрупі проти 0,77 [0,75; 1,05] у другій підгрупі ($p > 0,05$). Під впливом терапії через 12 місяців у першій підгрупі цей показник не-достовірно підвищився до 0,88 [0,77; 1,07] на $\Delta_1\% = 1,23\%$, тоді як у другій підгрупі достовірно підвищився до 0,87 [0,79; 1,08] на $\Delta_2\% = 7,93\%$ ($p < 0,05$). Співвідношення E_{TK}/A_{TK} через 12 місяців спостереження не мало статистично значущої відмінності між підгрупами.

На початку лікування в обох підгрупах були зіставні значення співвідношення E/A : 1,02 [0,84; 1,22] у першій підгрупі та 1,02 [0,86; 1,14] у другій підгрупі ($p > 0,05$). Під впливом терапії через 12 місяців у першій підгрупі цей показник достовірно підвищився до 1,11 [0,92; 1,22] на $\Delta_1\% = 7,56\%$, а у другій підгрупі достовірно підвищився до 1,06 [0,96; 1,16] на $\Delta_2\% = 6,08\%$, ($p < 0,05$). Співвідношення E/A через 12 місяців лікування не мало статистично значущої відмінності між підгрупами спостереження ($p > 0,05$).

Показник DT був порівняний між двома підгрупами при скринінгу ($p > 0,05$). Через 12 місяців під впливом лікування відзначалося достовірне зниження цього показника на $\Delta_1\% = 5,84\%$ до 189,00 [180,00; 220,00] мс у першій підгрупі і на $\Delta_2\% = 6,80\%$ до 190,50 [182,00; 227,50] мс – у другій. Не було статистично значущих відмінностей між підгрупами за рівнем DT через 12 місяців спостереження ($p > 0,05$). Співвідношення E/E' в обох підгрупах при скринінгу було зіставним і склало у першій 7,66 [7,07; 8,55] і 8,17 [7,18 ; 9,02] – у другій ($p > 0,05$). Під впливом лікування через 12 місяців цей показник недостовірно знизився у першій підгрупі на $\Delta_1\% = 0,88\%$ до 7,65 [7,13; 8,60] ($p > 0,05$), і достовірно знизився на $\Delta_2\% = 10,31\%$ до 7,53 [6,76; 8,17] у другій підгрупі ($p < 0,05$). Між першою і другою підгрупами спостереження не було статистично значущої відмінності співвідношення E/E' ($p > 0,05$).

Рівень ВЧ-СРБ при скринінгу хворих склав 10,53 [6,18; 17,04] мг/л в першій підгрупі і був порівняний зі значенням 9,51 [6,11; 14,82] мг/л другої підгрупи ($p > 0,05$). Через 12 місяців було виявлено статистично значуще зниження на $\Delta_1\% = 43,14\%$ даного показника до 6,69 [4,57; 10,56] мг/л в першій підгрупі і на $\Delta_2\% = 71,90\%$ до 5,49 [3,81; 8,36] мг/л у другій підгрупі. Значення ВЧ-СРБ через 12 місяців лікування статистично достовірно було нижче в підгрупі рофлуміласту: 5,49 [3,81; 8,36] мг/л проти 6,69 [4,57; 10,56] мг/л в підгрупі базисної терапії ($p < 0,05$).

На початку лікування рівень ІЛ-6 був порівняний між обома підгрупами: 9,00 [7,88; 10,14] пг/мл у першій і 8,69 [7,60; 9,83] пг/мл – у другій ($p > 0,05$). У першій підгрупі через 12 місяців лікування зниження даного показника відбулося до 5,34 [4,93; 6,51] пг/мл і склало $\Delta_1\% = 55,73\%$, у другій підгрупі зниження було більш вираженим і склало $\Delta_2\% = 73,85\%$. Було виявлено статистично значуще розходження рівнів ІЛ-6 між підгрупами через 12 місяців

лікування і склало 5,34 [4,93; 6,51] пг/мл в підгрупі базисної терапії проти 5,01 [4,28; 5,63] пг/мл – в підгрупі рофлуміласту ($p < 0,05$).

При скринінгу хворих не було статистично значущих відмінностей між підгрупами за рівнем співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10: у першій підгрупі 1,85 [1,66; 2,11] та 1,83 [1,61; 2,14] – у другій ($p > 0,05$). Через 12 місяців терапії в обох підгрупах рівень ІЛ-6/ІЛ-10 достовірно зменшився відповідно до 1,09 [0,92; 1,34] на $\Delta_1\% = 67,90\%$ у підгрупі базисної терапії проти 0,91 [0,79; 1,10] на $\Delta_2\% = 96,63\%$ в підгрупі рофлуміласту, було досягнуто статистично значущого розходження рівнів співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 між підгрупами через 12 місяців лікування ($p < 0,05$).

Рівень ЕН-1 у плазмі крові при скринінгу склав 3,28 [2,54; 4,39] фмоль/мл у першій підгрупі і був порівняний зі значенням 3,03 [2,18; 4,14] фмоль/мл у другій підгрупі спостереження ($p > 0,05$). Через 12 місяців було виявлено статистично значуще зниження на $\Delta_1\% = 57,72\%$ даного показника до 1,94 [1,61; 2,48] фмоль/мл у першій підгрупі і на $\Delta_2\% = 81,56\%$ до 1,63 [1,36; 2,19] фмоль/мл – у другій підгрупі. Значення ЕН-1 через 12 місяців статистично достовірно було нижчим у підгрупі рофлуміласту: 1,63 [1,36; 2,19] фмоль/мл проти 1,94 [1,61; 2,48] фмоль/мл – у підгрупі базисної терапії ($p < 0,05$).

При скринінгу не було статистично значущих відмінностей між підгрупами за рівнями суми метаболітів оксиду азоту ($p > 0,05$). Через 12 місяців терапії в обох підгрупах рівень суми метаболітів оксиду азоту у плазмі крові достовірно збільшився на $\Delta_1\% = 10,00\%$ до 21,00 [18,00; 23,00] мкмоль/л у підгрупі базисної терапії і на $\Delta_2\% = 18,78\%$ до 23,00 [22,00; 25,00] мкмоль/л – у підгрупі рофлуміласту ($p < 0,05$). Визначалось статистично значуще розходження рівнів $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ між підгрупами через 12 місяців лікування.

За період спостереження 12 місяців серед пацієнтів з ЛГ на фоні ХОЗЛ у поєднанні з ГХ кінцева точка – повторна госпіталізація з приводу загострення, була у 13 (14,9 %) хворих з 87 осіб. Слід зазначити, що із 13 хворих повторна госпіталізація відбулася у 10 хворих з підгрупи базисної терапії і 3 осіб з підгрупи рофлуміласту. Отримані дані дали змогу розрахувати ВР виникнення повторної госпіталізації серед зазначеної категорії пацієнтів. Відносний ризик для пацієнтів, які приймали рофлуміласт, склав 0,29; 95 % ДІ ВР (0,09-0,99).

Таким чином, у хворих з ЛГ на фоні ХОЗЛ зазначалась достовірна зіставна нормалізація показників спірографії, що свідчить про ефективність терапії у обох підгрупах лікування через 12 місяців. Рівень СТЛА достовірно знизився на $\Delta_1\% = 9,1\%$ під впливом базисної терапії, тоді, як додаткове призначення рофлуміласту знижувало цей показник на $\Delta_2\% = 22,7\%$. При додаванні до базисної терапії рофлуміласту зниження рівня ВЧ-СРБ було більш вираженим й склало $\Delta_2\% = 71,90\%$ проти $\Delta_1\% = 43,14\%$ у підгрупі базисної терапії.

Базисна терапія у пацієнтів з легеневою гіпертензією на фоні ХОЗЛ покращувала стан ендотеліальної функції, що підтверджувалось

збільшенням кінцевих метаболітів оксиду азоту у плазмі крові ($\text{NO}_2 + \text{NO}_3$, $\Delta_1\% = 10,00\%$). При додаванні до базисної терапії рофлуміласту спостерігалось більш виражене зменшення концентрації ендотеліну-1 у плазмі крові на $\Delta_2\% = 81,56\%$. Дані щодо клінічної ефективності свідчать про те, що рофлуміласт є важливим компонентом терапії, профілактики загострень у хворих з важким ХОЗЛ, що сприяє зниженню відносного ризику госпіталізації у 3,5 разів.

ВИСНОВКИ

1. Наявність легеневої гіпертензії на фоні ХОЗЛ істотно підвищує інвалідизацію пацієнтів, особливо з коморбідною патологією. Одним із патогенетичних факторів, який впливає на розвиток легеневої гіпертензії є запалення, яке викликає дисбаланс між вазодилатуючими і вазоконстрикторними речовинами та призводить до порушення ендотеліальної функції легневих судин. У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення та вирішення актуальної науково-практичної задачі внутрішньої медицини, а саме удосконалення лікування хворих з легеневою гіпертензією на фоні ХОЗЛ у поєднанні з ГХ шляхом визначення клініко-патогенетичної ролі факторів запалення та ендотеліальної функції та їх медикаментозної корекції.

2. При скринінгу хворих ХОЗЛ при його загостренні була верифікована легенева гіпертензія у 123 (72,4 %) пацієнтів, з них I ступінь – 84 (68,3 %), II ступінь – у 39 (31,7 %) хворих. При виникненні легеневої гіпертензії на фоні ХОЗЛ у поєднанні з ГХ медіана середнього тиску в легеневій артерії склала 32,00 [31,00 ; 42,00] мм рт. ст. і була достовірно вище ($p < 0,05$) проти значення 31,00 [26,00 ; 35,50] мм рт. ст. у пацієнтів без ГХ.

3. Встановлено, що фракція зміни площі ПШ у групі хворих ХОЗЛ з ЛГ була достовірно менше на 16,6 % порівняно з групою хворих на ХОЗЛ без легеневої гіпертензії: 37,45 [33,23 ; 41,64] % проти 44,89 [40,17 ; 49,47] % ($p < 0,05$). У хворих з легеневою гіпертензією при загостренні ХОЗЛ виявлено достовірне збільшення розміру легеневої артерії на 10,0 % у пацієнтів з 2 ступенем ЛГ у порівнянні з 1 ступенем ЛГ: 2,20 [2,00 ; 2,40] см проти 2,00 [2,00 ; 2,19] см відповідно ($p < 0,05$). У хворих з легеневою гіпертензією на фоні ХОЗЛ при наявності ГХ спостерігається переважання ексцентричної гіпертрофії лівого шлуночка: у 49,4 % випадків проти 2,8 % у хворих без ГХ ($\chi^2=69,38$; $p < 0,05$).

4. Виявлено підвищення рівня ІЛ-6 в групі з ХОЗЛ та ЛГ на 57 % у порівнянні зі значенням 5,67 [4,44 ; 6,98] пг/мл у групі ХОЗЛ без ЛГ ($p < 0,05$). Спостерігалось достовірне збільшення на 7,2 % співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 у підгрупі хворих з 2 ступенем ЛГ проти 1 ступеня ЛГ: 1,93 [1,68 ; 2,32] проти 1,80 [1,55 ; 1,97] відповідно ($p < 0,05$). Рівень ВЧ-СРБ був достовірно вищим у 2 рази у підгрупі з інфекційним типом загострення порівняно з підгрупою

неінфекційного типу загострення ХОЗЛ: 13,24 [9,47; 17,13] мг/л проти 6,14 [4,94; 11,19] мг/л відповідно ($p < 0,05$). Визначено достовірні прямі кореляційні взаємозв'язки між СТЛА та ВЧ-СРБ ($R = +0,64$; $p = 0,001$), ІЛ-6 ($R = +0,67$; $p = 0,001$) та ІЛ-6/ІЛ-10 ($R = +0,42$; $p = 0,001$).

5. Виявлено, що сума метаболітів $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ була достовірно менша у хворих з 2 ступенем ЛГ у порівнянні з 1 ступенем ЛГ: 18,00 [14,00 ; 20,00] мкмоль/л проти 20,00 [17,00 ; 21,00] мкмоль/л відповідно ($p < 0,05$). Рівень ендотеліну-1 був достовірно вищим у підгрупі пацієнтів з інфекційним типом загострення ХОЗЛ у порівнянні з підгрупою неінфекційного типу загострення: 3,47 [2,48 ; 4,65] фмоль/мл проти 2,93 [1,95 ; 3,62] фмоль/мл відповідно ($p < 0,05$). Проведений аналіз рівнів маркерів ендотеліальної функції пацієнтів з ЛГ в залежності від наявності ГХ не виявив достовірних відмінностей між підгрупами ($p > 0,05$). Встановлено вірогідні взаємозв'язки між СТЛА і ЕН-1 ($R = +0,70$; $p < 0,05$) та NO_2 ($R = -0,59$; $p < 0,05$).

6. У хворих з легеневою гіпертензією при загостренні ХОЗЛ у поєднанні з ГХ базисна терапія з рофлуміластом позитивно впливала на маркери системного запалення, що підтверджувалось зниженням через 12 місяців лікування рівня ВЧ-СРБ на 71,90 %, ІЛ-6 на 73,85 % і співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 на 96,63 % порівняно з базисною терапією без додавання рофлуміласту ($p < 0,05$). Базисна терапія з рофлуміластом у пацієнтів з легеневою гіпертензією на фоні ХОЗЛ з ГХ покращувала стан ендотеліальної функції за рахунок збільшення кінцевих метаболітів оксиду азоту на 10,0 % у плазмі крові та зменшення концентрації ендотеліну-1 на 81,56 % порівняно з початковим рівнем. При застосуванні базисної терапії з рофлуміластом знижувався відносний ризик госпіталізації в 3,5 разів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Усім хворим із загостренням ХОЗЛ необхідно проводити УЗД з розрахунком СТЛА. При виявленні легеневої гіпертензії, асоційованої з ХОЗЛ, доцільно визначати маркери запалення (ІЛ-6, ІЛ-10 та їх співвідношення), що дозволяє більш точно оцінити перебіг захворювання.

2. Для оцінки ефективності лікування пацієнтів з ЛГ на фоні ХОЗЛ у поєднанні з гіпертонічною хворобою доцільно визначати маркери ендотеліальної дисфункції. При відсутності зниження ендотеліну-1 у плазмі крові менше, ніж на 57,7 % або збільшення рівня $\text{NO}_3 + \text{NO}_2$ менше, ніж на 10,0 % терапію слід вважати неефективною.

3. Для профілактики загострень ХОЗЛ при збільшенні співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 понад 1,6, а також для зменшення рівня СТЛА доцільно включати у комплексну програму базисного лікування пацієнтів з ЛГ на фоні ХОЗЛ рофлуміласт, застосування якого здатне знижувати відносний ризик повторних госпіталізацій хворих.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Ніколаєва К. Л. Маркери ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з легеневою гіпертензією на фоні хронічного обструктивного захворювання легенів. *Укр. журн. медицини, біології та спорту*. 2020. Т. 5, № 3. С. 215–221.

2. Ніколаєва К. Л. Динаміка маркерів запалення у пацієнтів з легеневою гіпертензією на фоні ХОЗЛ у поєднанні з гіпертонічною хворобою під впливом лікування. *Укр. журн. медицини, біології та спорту*. 2020. Т. 5, № 6. С. 150–157.

3. Fushtey I. M., Nikolaieva K. L., Sid' E. V. Levels of markers of systemic inflammatory response among patients with pulmonary hypertension in COPD. *Східноукраїнський мед. журн.* 2020. № 8 (1). С. 84–90. (Здобувачем проведено клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів, оформлення статті).

4. Fushtey I. M., Nikolaieva K. L. The biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in detection patients with pulmonary hypertension on the background of COPD. *Biological Markers and Guided Therapy*. 2020. Vol. 7, N 1. P. 17–24. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).

5. Fushtey I. M., Nikolaieva K. L. Left ventricular remodeling among patients with Pulmonary hypertension on the background of chronic obstructive pulmonary disease combined with hypertension. *Biological Markers and Guided Therapy*. 2020. Vol. 7, N 1. С. 61–69. (Здобувачем проведено відбір та клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

6. Фуштей І. М., Ніколаєва К. Л. Систолічна функція лівого шлуночка у пацієнтів з легеневою гіпертензією на фоні хронічного обструктивного захворювання легенів. *Сучасні медичні технології*. 2020. № 1. С. 11–16. (Здобувачем проведено клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів, оформлення статті).

Опубліковані праці апробаційного характеру:

7. Ніколаєва К. Л. Обґрунтування впливу прозапальних факторів, оксидативного стресу та ендотеліальної функції в прогресуванні легеневої гіпертензії при загостренні хронічного обструктивного захворювання легенів та підходи до медикаментозної корекції. *Сучасні підходи до терапії та медичної реабілітації хворих з внутрішньою та професійною патологією - 2016* : тези доп. всеукр. наук.-практ. конф. (17-18 бер. 2016 р., м. Запоріжжя). Запоріжжя, 2016. С. 29.

8. Ніколаєва К. Л. Особливості розвитку легеневої гіпертензії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легенів. *Сучасні підходи до терапії та медичної реабілітації хворих з внутрішньою та професійною патологією - 2019* : збірка тез доп. всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (20-21 листоп. 2019 р., м. Запоріжжя). Запоріжжя, 2019. С. 10.

9. Ніколаєва К. Л. Вплив прозапальних факторів та ендотеліальної дисфункції у становленні легеневої гіпертензії у хворих з ХОЗЛ та вплив на перебіг ЛГ при загостренні ХОЗЛ протизапального лікування рофлуміластом. *Сучасні підходи до терапії та медичної реабілітації хворих з внутрішньою та професійною патологією - 2020* : тези доп. всеукр. наук.-практ. конф. (08, 09 та 11 грудня 2020 р., м. Запоріжжя). Запоріжжя, 2020. С. 20.

10. Ніколаєва К.Л. Динаміка маркерів запалення у пацієнтів з легеневою гіпертензією на тлі ХОЗЛ у поєднанні з гіпертонічною хворобою під впливом лікування. *Сучасні підходи до терапії та медичної реабілітації хворих з внутрішньою та професійною патологією - 2020* : тези доп. всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (20 листоп. 2020 р., м. Запоріжжя). Запоріжжя, 2020. С. 147.

АНОТАЦІЯ

Ніколаєва К.Л. Оптимізація лікування хворих з легеневою гіпертензією на фоні хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою. – 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, 2021.

Дисертація присвячена удосконаленню лікування хворих з легеневою гіпертензією на фоні хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) у поєднанні з гіпертонічною хворобою (ГХ) у фазі загострення ХОЗЛ шляхом визначення клініко-патогенетичної ролі факторів запалення та ендотеліальної функції та оптимізації їх медикаментозної корекції.

Обстеження 170 хворих у віці від 40 до 65 років із ХОЗЛ, з яких 123 мали легеневу гіпертензію (ЛГ), із цього числа у 87 осіб наявна ГХ II стадії, а 36 були без ГХ) та 47 осіб без ЛГ. Контрольну групу складала 31 практично здорова особа.

Встановлено роль факторів системного запалення (ВЧ-СРБ, інтерлейкін-6, інтерлейкін-10) у констеляції з маркерами ендотеліальної функції (за ендотеліном-1 і кінцевими метаболітами NO) щодо прогресування легеневої гіпертензії у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ. Доведено, що у пацієнтів при розвитку ЛГ на фоні коморбідності ХОЗЛ з ГХ середній тиск у легеневій артерії достовірно вищий, ніж у хворих які не мали додатково ГХ. Збільшення ступеня легеневої гіпертензії призводить до порушення наповнення лівого шлуночка, що характеризується більш низьким значенням ударного об'єму. З'ясовано взаємозв'язки між середнім тиском у легеневій артерії та маркерами системного запалення і ендотеліальної функції: рівнем ВЧ-СРБ ($R = +0,64$; $p < 0,05$); ІЛ-6 ($R = +0,67$; $p < 0,05$); співвідношенням ІЛ-6/ІЛ-10 ($R = +0,42$; $p < 0,05$); ЕН-1 ($R = +0,70$; $p = 0,001$); рівнем NO_2 ($R = -0,59$; $p < 0,05$); сумою метаболітів NO_2+NO_3 ($R = -0,50$; $p < 0,05$).

У роботі надано оцінку впливу лікування на показники ехокардіографії і функції зовнішнього дихання та маркери запалення і ендотеліальної функції у пацієнтів з ЛГ на фоні ХОЗЛ у поєднанні з ГХ. Уточнено, що під впливом комбінованої терапії з інгібітором фосфодіестерази-4 впродовж 12 місяців спостерігалось суттєве зниження для ВЧ-СРБ, ІЛ-6 і співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10. Доповнено можливості рофлуміласту для корекції ендотеліальної дисфункції в терапії хворих з ЛГ на фоні ХОЗЛ у поєднанні з ГХ за динамікою рівнів ЕН-1 і кінцевих метаболітів NO з метою попередження виникнення загострень. Визначено зниження ризику розвитку загострень ХОЗЛ при додаванні до базисної терапії рофлуміласту, а також достовірне зниження відносного ризику повторних госпіталізацій пацієнтів з ЛГ на фоні ХОЗЛ у поєднанні з ГХ.

Ключові слова: легенева гіпертензія, хронічне обструктивне захворювання легенів, гіпертонічна хвороба, ендотеліальна дисфункція, прозапальні фактори, лікування.

АННОТАЦІЯ

Николаева Е.Л. Оптимизация лечения больных с легочной гипертензией на фоне хронической обструктивной болезни легких в сочетании с гипертонической болезнью. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук (доктора философии) по специальности 14.01.02 – внутренние болезни (22 – Здравоохранение). – Запорожский государственный медицинский университет МЗ Украины, Запорожье, 2021.

Диссертация посвящена усовершенствованию лечения больных с легочной гипертензией (ЛГ) на фоне хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в сочетании с гипертонической болезнью (ГБ) в фазе обострения ХОБЛ путем определения клиничко-патогенетической роли факторов воспаления и эндотелиальной функции и оптимизации их медикаментозной коррекции.

В работе установлена роль факторов системного воспаления в констелляции с маркерами эндотелиальной функции в прогрессировании ЛГ у больных с ХОБЛ в сочетании с ГБ. Доказано, что при развитии у пациентов ЛГ на фоне коморбидности ХОБЛ с ГБ среднее давление в легочной артерии достоверно выше, чем у больных не имевших дополнительно ГБ. Выявлено, что увеличение степени ЛГ приводит к нарушению наполнения левого желудочка, что характеризуется более низким значением ударного объема. Выявлено взаимосвязи между средним давлением в легочной артерии и маркерами системного воспаления и эндотелиальной функции. Доказано, что у больных с ЛГ при обострении ХОБЛ в сочетании с ГБ базисная терапия с рофлумиластом положительно влияла на маркеры системного воспаления, улучшала состояние эндотелиальной функции и снижала относительный риск госпитализации в 3,5 раз.

Ключевые слова: легочная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, гипертоническая болезнь, эндотелиальная дисфункция, провоспалительные факторы, лечение.

ANNOTATION

Nikolaieva K.L. Optimization of treatment of patients suffering from pulmonary hypertension with a background of chronic obstructive pulmonary disease combined with hypertensive disease. - As a manuscript.

Dissertation for a candidate degree in medical sciences (Doctor of Philosophy) in specialty 14.01.02 – internal diseases (22 – Health care). – Zaporizhzhya State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhya, 2021.

The dissertation is devoted to the improvement of treatment of patients suffering from pulmonary hypertension with a background of chronic obstructive pulmonary disease combined with hypertensive disease in the exacerbation phase of chronic obstructive pulmonary disease by determination of the clinical and pathogenetic role of inflammatory factors and endothelial function and optimizing their drug correction.

The role of systemic inflammatory factors in the constellation with endothelial function markers in relation to the progression of pulmonary hypertension with a background of chronic obstructive pulmonary disease combined with hypertensive disease has been established in the work. It is proved that in the development of pulmonary hypertension with a background of chronic obstructive pulmonary disease combined with hypertensive disease, the average blood pressure in the pulmonary artery is significantly higher than in patients who did not have additional hypertensive disease. It was found that an increase in the degree of pulmonary hypertension leads to a violation of the filling of the left ventricle, which is characterized by a lower value of the stroke volume. The relationship between mean pulmonary artery blood pressure and markers of systemic inflammation and endothelial function has been elucidated. It has been shown that in patients with pulmonary hypertension with a background of chronic obstructive pulmonary disease combined with hypertensive disease, basic therapy with roflumilast had a positive effect on markers of systemic inflammation, improved endothelial function and reduced the relative risk of hospitalization by 3.5 times.

Key words: pulmonary hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, hypertensive disease, endothelial dysfunction, proinflammatory factors, treatment.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВР	–	відносний ризик
ВЧ-СРБ	–	високочутливий С-реактивний білок
ГХ	–	гіпертонічна хвороба
ЕН-1	–	ендотелін-1
ІЛ	–	інтерлейкін
ЛА	–	легенева артерія
ЛГ	–	легенева гіпертензія
ЛП	–	ліве передсердя
ЛШ	–	лівий шлуночок
ОФВ ₁	–	об'єм форсованого видиху за першу секунду
ПП	–	праве передсердя
ПШ	–	правий шлуночок
СТЛА	–	середній тиск у легеневій артерії
ФВ	–	фракція викиду
ФЖЄЛ	–	форсована життєва ємність легень
ХОЗЛ	–	хронічне обструктивне захворювання легень
GOLD	–	The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
NO	–	оксид азоту

Підписано до друку 18.03.2021. Гарнітура TimesNewRoman
Папір друкарський. Формат 60×90 1/16. Умовн. друк. арк. 1,0
Наклад – 100 прим. Замовлення № 9122.
Надруковано з оригінал-макету в типографії
Запорізького державного медичного університету
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26.