



1603822377598853

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

КРАЙДАШЕНКО ОЛЕКСАНДР ОЛЕГОВИЧ

УДК 616.13.002.2-004.6+616.12-008.331.1+
616.24-008.43+616.24-004:616-004.6

ДИСЕРТАЦІЯ

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ СИСТЕМИ ПРОТЕАЗИ-
АНТИПРОТЕАЗИ ПРИ КОМОРБІДНОМУ ПЕРЕБІГУ СТЕНОКАРДІЇ
НАПРУГИ ІШЕМІЧНОГО ГЕНЕЗУ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ
ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ ТА ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ**

222 Медицина

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

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

_____ О.О. Крайдашенко

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

Запоріжжя – 2024



1603822377598853

АНОТАЦІЯ

Крайдашенко О.О. Клініко-патогенетична роль системи протеази-антипротеази при коморбідному перебігу стенокардії напруги ішемічного генезу з хронічним обструктивним захворюванням легень та оптимізація лікування – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – «Медицина» (22 Охорона здоров'я). – Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2024.

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, м. Запоріжжя, 2024.

Дисертаційна робота присвячена актуальній проблемі внутрішньої медицини, що полягає в удосконаленні деяких аспектів діагностики, прогнозування та лікування стенокардії напруги II-III функціонального класу (ФК) у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) II-III стадії шляхом визначення клініко-прогностичної ролі маркерів порушення ферментативної активності позаклітинного матриксу, активності інфламаторних процесів, а також дослідження клінічної ефективності L-аргініну на тлі високоінтенсивної статинотерапії та традиційного базисного лікування.

Відповідно до поставленої мети дослідження було обстежено 122 особи, які були розподілені у 4 клінічні групи: 1 група (група порівняння I) – 30 хворих на стабільну стенокардію напруги II-III ФК (середній вік $56,93 \pm 1,25$ років; співвідношення чоловіки / жінки 86,67/13,33%); 2 група (група порівняння II) – 30 пацієнтів із ХОЗЛ (середній вік $57,99 \pm 1,12$ років; співвідношення чоловіки / жінки 80,0/20,0%); 3 група (основна) – 40 хворих із ХОЗЛ у поєднанні зі стабільною стенокардією напруги II-III ФК (середній вік $56,48 \pm 1,16$ років; співвідношення чоловіки / жінки 76,92/23,08%); 4 група (контрольна) – 22 практично здорові людини (середній вік $54,37 \pm 1,84$ роки, співвідношення чоловіки / жінки 77,50/22,50%). Усі залучені особи пройшли



стаціонарне обстеження та лікування в відділеннях терапевтичного профілю або звертались за амбулаторною допомогою в поліклініку КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР. Обстежені особи клінічних груп були розподілені у відповідності з такими класифікаційними критеріями: стать, вік, тривалість ХОЗЛ та/або стенокардії напруги, стадії ХОЗЛ, ФК стенокардії напруги, ступінь вентиляційних порушень, ступінь кардіоваскулярного ризику тощо.

Відповідно до мети та завдань дисертації використано наступні методи: загальноклінічні, інструментальні (ехокардіографія (ЕхоКС), добове моніторування ЕКГ (ДМЕКГ), спірографія, вивчення варіабельності серцевого ритму), лабораторні методи (біохімічні та імуноферментні (СРБ-високочутливий, ММП-9, ТІМП-1, тропонін I)), показники ЯЖ (САТ, SGRQ, SAQ, SF-36), статистичні методи дослідження (параметричні, непараметричні, кореляційний аналіз, χ^2 , однофакторний дисперсійний, регресійний аналізи, анкетування).

Отримані дані засвідчили, що поєднання ХОЗЛ на тлі стенокардії напруги ускладнює клінічний перебіг ХОЗЛ і модифікує прояви стабільної стенокардії, що характеризується одночасною появою, поряд із класичним больовим синдромом, скарг на задишку та серцебиття/перебої (у 82,5% осіб), нетиповою його іррадіацією (у 4,3 рази, $p < 0,01$), кількістю та середньою тривалістю епізодів ішемії міокарда за даними ДМЕКГ (на 37,54% ($p < 0,05$) та 44,51% ($p < 0,05$), відповідно), більш вираженими клінічними симптомами ХОЗЛ та погіршенням ЯЖ.

Важливо зазначити, що у пацієнтів в умовах коморбідного стану стабільної стенокардії напруги II-III ФК та ХОЗЛ II-III стадії частіше діагностуються більш складні систоло-діастолічні порушення лівого шлуночку (ЛШ), дилатації та ексцентричне ремоделювання ЛШ, виявляються більш значні порушення вентиляційної функції легень та патологічні зміни часових та частотних показників варіабельності серцевого ритму із



формуванням симпатовагального дисбалансу, порівняно з пацієнтами з кардіальною чи респіраторною монопатологією.

Оцінка виразності експресії протеази та її інгібітора вказує на те, що хворі зі стенокардією напруги II-III ФК у поєднанні з ХОЗЛ II-III стадії демонстрували у 10,75 раза ($p < 0,05$) більшу активність ММП-9 (щодо групи умовно здорових волонтерів) при паралельному зниженні активності показника ТІМП на 66,29% ($p < 0,05$). Співвідношення ММП-9 / ТІМР у пацієнтів із коморбідною патологією ІХС на тлі ХОЗЛ у 10,25 раза ($p < 0,05$) вище, ніж у здорових осіб. Найнижчі показники співвідношення ММП-9/ТІМР демонструє група пацієнтів із ХОЗЛ, що на 80,12% менше, ніж у пацієнтів із ІХС, та у 5,49 раза менше, ніж у пацієнтів із ІХС на тлі ХОЗЛ ($p < 0,05$).

У пацієнтів із коморбідним перебігом стабільної стенокардії напруги II-III ФК у поєднанні з ХОЗЛ при прогресуванні дисбалансу у системі протеаз-антипротеаз спостерігаються більш виразні порушення вентиляційних процесів та ВСР, про що свідчить наявність статистично значущих кореляційних взаємозв'язків між значеннями ММП-9 та показниками індексу Генслера ($r = -0,69$; $p < 0,05$) і LF/HF ($r = -0,74$; $p < 0,05$), які підтверджують важливе клініко-прогностичне значення порушення процесів метаболізму позаклітинного матриксу в розвитку негативного прогнозу при стенокардії напруги на тлі ХОЗЛ.

Проведений однофакторний дисперсійний аналіз продемонстрував, що показник ММП-9/ТІМП достовірно взаємопов'язаний із рівнем Тропоніну I, який підкреслює важливе значення дисбалансу системи протеаз-антипротеази у формуванні малих пошкоджень міокарда та підвищений ризик дестабілізації ІХС ($F = 23,18$, $p < 0,01$).

Згідно критерія згоди Пірсона, в осіб із стенокардією напруги II-III ФК у поєднанні з ХОЗЛ у Q_4 квартилі показника ММП-9 статистично частіше фіксувалися прогностично несприятливі зміни вентиляційної функції легень – ізольований регрес індексу Тіффно ($\chi^2 = 5,2$, $p < 0,05$), а також тяжкість диспное



більше 6 балів (шкала Борга) в рамках визначення толерантності до фізичних навантажень при проведенні 6MWT ($\chi^2=7,3$, $p<0,05$).

Оцінка різниці відмінностей свідчить, що пацієнти з коморбідністю ХОЗЛ у поєднанні зі стенокардією напруги II-III ФК мають у 7,4 раза вищі значення С-реактивного білку (СРБ) порівняно зі здоровими особами контрольної групи. Також порівняно з контрольною групою більша у 5,3 раза активність СРБ відзначена у пацієнтів з ХОЗЛ та у 2,2 раза в пацієнтів зі стенокардією напруги II-III ФК відповідно. Між собою дані групи пацієнтів із мононозологіями ХОЗЛ або ІХС відрізнялися за рівнем значень СРБ на 57,69%. Якщо ж порівнювати пацієнтів групи ХОЗЛ та пацієнтів групи ХОЗЛ у поєднанні зі стенокардією напруги II-III ФК, то різниця значень СРБ була 40,81%, а при порівнянні пацієнтів групи ІХС та хворих групи ХОЗЛ у поєднанні зі стенокардією напруги II-III ФК рівні СРБ були у 3,3 раза також вище в групі коморбідності.

Викрито більш високий односпрямований зв'язок між рівнем СРБ та ММП-9/ТІМП із бальним показником шкали САТ у групах при синтропії ХОЗЛ і стенокардії порівняно з монопатологіями ($r=+0,65$ та $r=+0,79$, $p<0,05$ для усіх пар), що вказує на наявність достовірного патогенетичного взаємозв'язку між процесами системного запалення та порушенням ферментативної активності позаклітинного матриксу з тяжкістю вентиляційно-респіраторних змін.

У межах оцінки клінічної ефективності пропонуємого лікування при поєднаній кардіопульмональній патології (ХОЗЛ на тлі стабільної стенокардії напруги II-III ФК) обстежені пацієнти 3 групи (основної) були рандомізовані у 2 підгрупи (по 20 осіб): 1 підгрупа включала пацієнтів із метаболітотропним препаратом L-аргініном на тлі високоінтенсивної статинотерапії, 2 підгрупа – хворих, які отримували тільки базисну терапію на тлі помірноінтенсивної статинотерапії. Проведений нами аналіз співвідношення рівня активності ММП-9 до та після проведеної терапії засвідчив, що рівень експресії ММП-9 знизився на 43,28% ($p<0,05$) у 1-й підгрупі та на 13,18% (р.н.д.) у 2-й підгрупі



до кінця строку терапії. 75% осіб з 1-ї підгрупи досягли цільового рівня ММП-9 здорових волонтерів до закінчення терапії, що достовірно вище, ніж цей же показник 2 підгрупи (тільки у третини осіб рівень ММП нормалізувався, $\chi^2=5,04$, $p<0,05$). Співвідношення ММП-9/TIMP у пацієнтів 1-ї підгрупи до лікування становило $4,51\pm 0,24$ ум. од., а після 12-ти тижнів терапії – $1,93\pm 0,18$ ум. од. ($p<0,05$). Величина відмінностей даного показника між початковими та кінцевими значеннями становила -57,21% у межах статистичної значущості отриманих результатів ($p<0,05$). У пацієнтів 2-ї підгрупи аналогічний показник становив -21,62% (р.н.д.), поступаючись результатам пацієнтів 1-ї підгрупи. Обрана схема лікування у пацієнтів 2-ї підгрупи також сприяла зниженню інтенсивності системного запалення, але меншого ступеня виразності. Величина відмінностей між підгрупами 1 та 2 за рівнем СРБ до та після терапії становила -45,65% ($p<0,05$) та -9,09% (р.н.д.) відповідно. Оцінка динаміки рівня Тропонину І також свідчила про наявність достовірного кардіопротективного ефекту саме в групі з метаболітотропним препаратом на тлі високоінтенсивної статинотерапії (зниження цього маркера ушкодження міокарда становило більше 30% ($p<0,01$) порівняно з первинними значеннями до лікування та досягнення у 85% осіб показників практично здорових осіб.

Лікування L-аргініном у складі базисної терапії хворих на стабільну стенокардію напруги II-III ФК у поєднанні з ХОЗЛ покращувало клінічний перебіг кардіореспіраторної патології, сприяло достовірному поліпшенню ЯЖ пацієнтів (за даними опитувальників SGRQ, CAT, SAQ, SF-36), збільшенню толерантності до фізичного навантаження і характеризувалося кардіопротективним ефектом із поліпшенням метаболізму матриксних металопротеїназ (ММП) та зниженням активності системних запальних процесів.

Наукова новизна одержаних результатів. Отримані нові дані щодо патогенетичного взаємозв'язку між порушенням стану міжклітинного матриксу, активації експресії прозапальних маркерів та формуванням симпатовагального дисбалансу та прогресуванням ішемічних епізодів у



хворих на стенокардію напруги на тлі ХОЗЛ. Отримало нового розвитку комплексне дослідження патологічних змін метаболізму ММП-9 та інфламаторних маркерів із визначенням взаємопотенціюючої ролі асоціації цих процесів в розвитку вентиляційних порушень, зниження толерантності до фізичного навантаження та погіршення ЯЖ у хворих в умовах коморбідного стану стабільної стенокардії напруги II-III ФК та ХОЗЛ II-III стадії (у Q₄ ММП-9 достовірно частіше реєструвався ізольований регрес індексу Тіффно ($\chi^2=5,2$, $p<0,05$), а також тяжкість диспное більше 6 балів (шкала Борга) при 6MWT ($\chi^2=7,3$ при $p=0,02$). Вперше досліджено зміни експресії ММП-9, ТІМП-1 залежно від клініко-демографічних характеристик пацієнтів при монопатологіях ІХС і ХОЗЛ та їх коморбідному перебігу (зафіксована максимальна у 10,75 раз ($p<0,01$) більша експресія ММП-9 при паралельному зниженні ТІМП на 66,29% ($p<0,01$ при даній синтропії vs практично здорові). При цьому це зростання виразності дисбалансу у системі протеаз-антипротеаз прогресувала із збільшенням віку пацієнтів, тривалості стенокардії, тяжкості ХОЗЛ та ступеня кардіоваскулярного ризику. Додатково отримані дані щодо показників варіабельності серцевого ритму, структурно-функціонального стану серця та параметрів вентиляційної функції легень у хворих зі стабільною стенокардією напруги II-III ФК, ХОЗЛ II-III стадії та при їх коморбідності. Вивчено і показано принципово нове прогностичне та клініко-діагностичне значення порушення функціонування комплексу протеази-антипротеази та СРБ як предикторів ризику несприятливого перебігу ІХС при синтропії ХОЗЛ та стенокардії напруги (в осіб із стенокардією напруги II-III ФК у поєднанні з ХОЗЛ у Q₄ показника ММП-9 статистично частіше фіксувалися прогностично несприятливі зміни вентиляційної функції легень – ізольований регрес індексу Тіффно ($\chi^2=5,2$, $p<0,05$), а також тяжкість диспное більше 6 балів (шкала Борга) в рамках визначення толерантності до фізичних навантажень при проведенні 6MWT ($\chi^2=7,3$, $p<0,05$). Доведено більш високу односпрямовану асоціацію між рівнем СРБ та ММП-9/ТІМП із бальним показником шкали САТ в групі ХОЗЛ на тлі стенокардії напруги порівняно з монопатологіями ($r=+0,65$ та $r=+0,79$,



$p < 0,05$ для усіх пар). Визначене та розширене наукове поняття щодо асоціації ММП-9/ТІМП із рівнем Тропоніну I, що свідчить про важливе значення дисбалансу системи протеази-антипротеази у формуванні малих пошкоджень міокарда та підвищеному ризику дестабілізації ІХС ($F=23,18$, $p < 0,01$). Сформовано та узагальнено дані про клінічну ефективність екзогенного L-аргініну у пацієнтів зазначеної категорії хворих як доповнення до базового лікування стабільної стенокардії на тлі помірноінтенсивної статинотерапії. Деталізовані і доповнені існуючі дані щодо змін ЯЖ у хворих із стенокардією напруги II-III ФК без та при наявності супутнього ХОЗЛ II-III стадії на тлі лікування L-аргініном (за шкалами CAT, SGRQ, SAQ, SF-36). Встановлено, що додавання L-аргініну до базисного лікування на тлі високоінтенсивної статинотерапії призводило до суттєвого збільшення трудової та фізичної активності хворих із зменшенням кількості ангінозних нападів ($\chi^2=8,2$ при $p < 0,05$) та кейсів необхідності використання аерозольних форм швидкодіючих органічних нітратів ($\chi^2=6,9$ при $p < 0,05$) за тиждень.

Практичне значення отриманих результатів. У хворих на ХОЗЛ II-III стадії у поєднанні зі стабільною стенокардією напруги II-III ФК доцільно визначати ключові маркери дисбалансу системи протеази-антипротеази, причому це важливо не тільки для моніторингу стану фібротичних процесів, а й в якості важливого прогностичного предиктора. Результати дослідження довели необхідність комплексного обстеження хворих на кардіореспіраторну патологію з оцінкою експресії ММП і прозапальних чинників, які формують потенційні взаємно-обтяжливі патологічні зміни структурно-функціонального стану серця, бронхо-легеневої системи, сприяють прогресуванню ішемічних епізодів та погіршують якість життя (ЯЖ) за шкалами CAT, SGRQ, SAQ, SF-36. У хворих на ХОЗЛ та стенокардію напруги методом множинного регресійного аналізу побудовано математичну модель із включенням інформативних біомаркерів, яка дозволяє апріорі достовірно персоніфіковано визначити потенційну кількість загострень ХОЗЛ у наступний рік $N=0,62 * \text{ММП-9/ТІМП} + 0,15 * \text{СРБ}$. Доведено, що комбіноване підвищення показника



ММП-9/ТІМР (більше 3 ум. од.) та СРБ (вище 6 мг/л) в осіб із ХОЗЛ II-III стадії на тлі стенокардії напруги II-III ФК необхідно статистично обґрунтовано розглядати як достовірний інформативний індикатор як несприятливого сценарію ІХС, так і критерій потенційної клінічної неефективності терапії. Застосування L-аргініну на тлі високоінтенсивної статинотерапії та традиційного базисного лікування у хворих на стабільну стенокардію напруги II-III ФК у поєднанні з ХОЗЛ II-III стадії сприяє як поліпшенню ЯЖ (за шкалами САТ, SGRQ, SAQ, SF-36) і підвищенню толерантності до фізичного навантаження (6MWT), так і призводить до позитивної динаміки в корекції порушень метаболізму ММП-9 зі зменшенням інтенсивності системного запального процесу.

Публікації: Основні результати і нові наукові положення дисертації повністю висвітлені в наукових журналах та в матеріалах науково-практичних конференцій. За темою дисертаційного дослідження опубліковано 7 наукових праць, з них 3 статті у фахових наукових виданнях України (2 статті належать до міжнародної наукометричної бази «Web of Science»), 4 тез у матеріалах конгресів та конференцій.

Ключові слова: *стенокардія напруги, хронічне обструктивне захворювання легень, матриксна металопротеїназа, тканинні інгібітори металопротеїназ, тяжкий перебіг, С-реактивний протеїн, кардіоваскулярний ризик, ішемічна хвороба серця, прогноз, лабораторні зміни, якість життя, L-аргінін, ефективність лікування, клінічний перебіг.*

ABSTRACT

Kraidashenko O.O. The clinical and pathogenetic role of the protease-antiprotease system at the comorbidity of stable angina pectoris of ischemic genesis with chronic obstructive pulmonary disease and treatment optimization. – Qualifying scientific work as a manuscript.



Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy, specialty 222 «Medicine» (22 Health care). – Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2024.

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2024.

The dissertation is dedicated to solving the current task of internal medicine, which consists in improving some aspects of diagnosis, prognosis and treatment of angina pectoris II-III functional class (FC) in combination with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) II-III stage by determining the clinical and prognostic role of the markers of disruption of the enzymatic activity of the extracellular matrix, the activity of inflammatory processes, as well as the study of the clinical effectiveness of L-arginine against the background of high-intensity statin therapy and traditional basic treatment.

In accordance with the research goal, 122 people were under observation and were divided into 4 clinical groups: group 1 (comparison group I) – 30 patients with stable angina pectoris II-III FC (average age 56.93 ± 1.25 years; male / female ratio 86, 67/13.33%); group 2 (comparison group II) – 30 patients with COPD (average age 57.99 ± 1.12 years; male/female ratio 80.0/20.0%); 3rd group (main group) – 40 patients with COPD in combination with stable angina pectoris II-III FC (average age 56.48 ± 1.16 years; male/female ratio 76.92/23.08%); 4th group (control) – 22 practically healthy people (average age 54.37 ± 1.84 years, male/female ratio 77.50/22.50%). All involved persons underwent inpatient examination and treatment in departments of a therapeutic profile or applied for outpatient care at the polyclinic of the Municipal non-profit enterprise «Zaporizhzhya Regional Clinical Hospital» of Zaporizhzhya Regional Council. The examined persons of the clinical groups were divided according to the following classification criteria: gender, age, duration of COPD and/or angina pectoris, stage of COPD, FC of angina pectoris, degree of ventilation disorders, degree of cardiovascular risk, etc.



In accordance with the purpose and objectives, the following methods were used: general clinical, instrumental (echocardiography, daily ECG monitoring, spirometry, study of heart rate variability), laboratory methods (biochemical and immunoenzymatic (high-sensitivity CRP, MMP-9, TIMP-1, troponin I)), indicators of quality of life (CAT, SGRQ, SAQ, SF-36), statistical research methods (parametric, non-parametric, correlation analysis, χ^2 , one-factor dispersion, regression analyses, questionnaires).

The obtained data showed that the combination of COPD against the background of angina pectoris complicates the clinical course of COPD and modifies the manifestations of stable angina, which is characterized by the simultaneous appearance, along with the classic pain syndrome, of complaints of shortness of breath and palpitations/interruptions (in 82.5% of people), atypical of its irradiation (by 4.3 times, $p < 0.01$), the number and average duration of episodes of myocardial ischemia according to DMEKG data (by 37.54% ($p < 0.05$) and 44.51% ($p < 0.05$), respectively), more pronounced clinical symptoms of COPD and deterioration of quality of life.

It is important to note that in patients with a comorbid state of stable angina pectoris II-III FC and COPD stage II-III, more complex systolic-diastolic disturbances of the left ventricle (LV), dilatations and eccentric remodeling of the LV are more often diagnosed, more significant violations of the ventilation function of the lungs and pathological changes in temporal and frequency indicators of heart rate variability with the formation of sympatho-vagal imbalance, compared to patients with cardiac or respiratory monopathology.

The evaluation of the expressiveness of the protease and its inhibitor indicates that patients with angina pectoris II-III FC in combination with COPD stage II-III demonstrated 10.75 times ($p < 0.05$) higher MMP-9 activity (compared to the group of practically healthy people) with a parallel decrease in the activity of the TIMP indicator by 66.29% ($p < 0.05$). The MMP-9 / TIMP ratio in patients with comorbid coronary heart disease on the background of COPD is 10.25 times ($p < 0.05$) higher than in healthy individuals. The lowest MMP-9/TIMP ratio is shown in the group of



patients with COPD, which is 80.12% less than in patients with angina pectoris, and 5.49 times less than in patients with angina pectoris on the background of COPD ($p < 0.05$).

In patients with a comorbid course of stable angina pectoris of the II-III FC in combination with COPD with the progression of an imbalance in the protease-antiprotease system, there are more pronounced violations of ventilation processes and heart rate variability (HRV), as declare by the presence of statistically significant correlations between MMP-9 values and indicators Hensler index ($r = -0.69$; $p < 0.05$) and LF/HF ($r = -0.74$; $p < 0.05$), which confirms the important clinical and prognostic value of the disturbance of extracellular matrix metabolism processes in the development of negative prognosis in angina pectoris of the II-III FC on the background of COPD.

The conducted univariate variance analysis demonstrated that the MMP-9/TIMP index is reliably interrelated with the level of Troponin I, which emphasizes the importance of the imbalance of the protease-antiprotease system in the formation of small myocardial damage and the increased risk of destabilization of coronary artery disease ($F = 23.18$, $p < 0.01$).

According to the Pearson agreement criterion, in persons with angina pectoris II-III FC in combination with COPD in the Q_4 quartile of the MMP-9 indicator, prognostically negative parameters of the function of external breathing were statistically more often recorded – an isolated decrease in the Tiffno index ($\chi^2 = 5.2$, $p < 0.05$), as well as severity of dyspnea ≥ 6 points (Borg scale) in the framework of determining tolerance to physical exertion during the 6MWT ($\chi^2 = 7.3$, $p < 0.05$).

The evaluation of the difference shows that patients with comorbidity of COPD in combination with angina pectoris II-III FC have 7.4 times higher values of C-reactive protein (CRP) compared to healthy individuals of the control group. Also, compared to the control group, CRP activity was 5.3 times higher in patients with COPD, and 2.2 times higher in patients with angina pectoris II-III FC, respectively. Between themselves, the data of the group of patients with monosologies of COPD or ischemic heart disease (IHD) differed by 57.69% in the level of CRP



values. If we compare the patients of the COPD group and the patients of the COPD group in combination with angina pectoris II-III FC, the difference in CRP values was 40.81%, and when comparing patients in the group of IHD and patients in the group of COPD in combination with angina pectoris II-III FC, CRP was 3.3 times higher in the comorbidity group.

A higher unidirectional association between the level of CRP and MMP-9/TIMP with the score of the CAT scale was revealed in the groups with COPD and IHD compared with monopathologies ($r=+0.65$ and $r=+0.79$, $p<0.05$ for all pairs), which indicates the presence of a reliable pathogenetic relationship between the processes of systemic inflammation and a violation of the enzymatic activity of the extracellular matrix with the severity of ventilation and respiratory changes.

As part of the evaluation of the clinical effectiveness of the proposed treatment in combined cardiopulmonary pathology (COPD on the background of stable angina pectoris II-III FC), the examined patients of 3 groups were randomized into 2 subgroups (20 people each): 1 subgroup included patients with the metabolitotropic drug L-arginine on the background of high-intensity statin therapy, subgroup 2 – patients who received only basic therapy against the background of moderate-intensity statin therapy. Our analysis of the ratio of the MMP-9 activity level before and after the therapy showed that the level of MMP-9 expression decreased by 43.28% ($p<0.05$) in the 1st subgroup and by 13.18% in the 2nd subgroup until the end of the therapy period. 75% of people from the 1st subgroup reached the target level of MMP-9 of practically healthy people before the end of the treatment period, which is significantly higher than the similar indicator of the 2nd subgroup (33.33%) at $\chi^2=5.04$, $p=0,0204$. The ratio of MMP-9/TIMP in patients of the 1st subgroup before treatment was 4.51 ± 0.24 , and after 12 weeks of therapy – 1.93 ± 0.18 ($p<0.05$). The magnitude of the differences between the initial and final values of this indicator was -57.21% within the statistical significance of the obtained results ($p<0.05$). In the patients of the 2nd subgroup, the similar indicator was -21.62%, lower to the results of the patients of the 1st subgroup. The selected treatment regimen in patients of the 2nd subgroup also contributed to a decrease in the intensity of systemic



inflammation, but lower degree. The dimension of the differences between subgroups 1 and 2 in the level of CRP before and after therapy was -45.65% ($p < 0.05$) and -9.09%, respectively. The assessment of the dynamics of the level of Troponin I also indicated the presence of a reliable cardioprotective effect in the group with a metabolitotropic drug against the background of high-intensity statin therapy (the decrease of this marker of myocardial damage was more than 30% ($p < 0.01$) compared to the initial values before treatment and reached to indicators of almost healthy people in 85%.

Treatment with L-arginine as part of the basic therapy of patients with stable angina pectoris II-III FC in combination with COPD improved the clinical course of cardiorespiratory pathology, contributed to a reliable improvement in the quality of life of patients (according to the questionnaires SGRQ, SAT, SAQ, SF-36), increased tolerance to physical exertion and was characterized by a cardioprotective effect with an improvement in the metabolism of matrix metalloproteinases and a decrease in the activity of systemic inflammatory processes.

Scientific novelty of the obtained results. New data were obtained on the pathogenetic relationship between the disruption of the state of the intercellular matrix, the activation of the expression of pro-inflammatory markers and the formation of sympatho-vagal imbalance and the progression of ischemic episodes in patients with angina pectoris on the background of COPD. A comprehensive study of pathological changes in the metabolism of MMP-9 and inflammatory markers with the determination of the mutually potentiating role of the association of these processes in the development of ventilation disorders, reduced tolerance to physical exertion and deterioration of the quality of life in patients with a comorbid condition of stable angina pectoris II-III FC and COPD II-III stages was further developed (in Q_4 MMP-9, a decrease in the Tiffno index ($\chi^2=5.2$ at $p < 0.05$), as well as dyspnea ≥ 6 points on the Borg scale at 6MWT ($\chi^2=7.3$ at $p < 0.05$). For the first time, changes in the expression of MMP-9, TIMP-1 were investigated depending on the clinical and demographic characteristics of patients with monopathologies of IHD and COPD and their comorbid course (the maximum level was recorded in 10.75 times ($p < 0.01$)).



greater expression of MMP-9 with a parallel decrease in TIMP by 66.29% ($p < 0.01$) at this comorbidity vs practically healthy). At the same time, this increase in expressiveness of the imbalance in the protease-antiprotease system progressed with an increase in the age of patients, the duration of angina pectoris, the severity of COPD, and the degree of cardiovascular risk.

In addition, data were obtained regarding the indicators of heart rate variability, the structural and functional state of the heart, and the parameters of the ventilatory function of the lungs in patients with stable angina pectoris II-III FC, COPD stage II-III and their comorbidities.

The fundamentally new prognostic and clinical-diagnostic value of the protease-antiprotease complex functioning disorder and CRP as predictors of the risk of an adverse course of IHD in COPD syndrome and angina pectoris was studied and shown (in individuals with angina pectoris II-III FC in combination with COPD in Q₄ of the MMP-9, prognostically negative parameters of the function of external respiration were statistically more often recorded – an isolated decrease in the Tiffno index ($\chi^2=5.2$, $p < 0.05$), as well as the severity of dyspnea ≥ 6 points (Borg scale) in the framework of determining tolerance to physical exertion during the 6MWT ($\chi^2=7.3$, $p < 0.05$). A higher unidirectional association between the level of CRP and MMP-9/TIMP with the score of the CAT scale in the COPD group against the background of IHD compared to monopathologies was proved ($r=+0.65$ and $r=+0.79$, $p < 0.05$ for all pairs).

The scientific concept regarding the association of MMP-9/TIMP with the level of Troponin I was determined and expanded, which indicates the importance of the imbalance of the protease-antiprotease system in the formation of small myocardial damage and the increased risk of destabilization of IHD ($F=23.18$, $p < 0.01$).

The data about the clinical effectiveness of exogenous L-arginine of the specified category of patients, as a supplement to the basic treatment of stable angina on the background of moderately intensive statin therapy, were formed and summarized.



Clarified and supplemented scientific data regarding the dynamics of the quality of life in people with angina pectoris II-III FC without and in the presence of concomitant COPD II-III stage against the background of treatment with L-arginine (according to the CAT, SGRQ, SAQ, SF-36 scales).

It was established that the addition of L-arginine to the basic treatment against the background of high-intensity statin therapy led to a significant increase in the work and physical activity of patients with a decrease in the number of anginal attacks ($\chi^2=8.2$ at $p<0.05$) and cases of the need to use aerosol forms of fast-acting organic nitrates ($\chi^2=6.9$ at $p<0.05$).

Practical significance of the obtained results. In patients with COPD stage II-III in combination with stable angina pectoris II-III FC, it is advisable to determine the key markers of the imbalance of the protease-antiprotease system, and this is important not only for monitoring the intensity of fibrotic processes, but also as an important prognostic predictor. The results of the study proved the need for a comprehensive examination of patients with cardio-respiratory pathology with an assessment of the expression of metalloproteinases and pro-inflammatory factors, which form potential mutually aggravating pathological changes in the structural and functional state of the heart, broncho-pulmonary system, contribute to the progression of ischemic episodes and worsen the quality of life (according to the scales CAT, SGRQ, SAQ, SF-36).

In patients with COPD and angina pectoris, a mathematical model with the inclusion of informative biomarkers was built by the method of multiple regression analysis, which allows a reliable personalized a priori determination of the potential number of COPD exacerbations in the next year $N=0.62* \text{MMP-9/TIMP}+0.15*\text{CRP}$.

It has been proven that the combined increase of the MMP-9/TIMP index (more than 3 units) and CRP (above 6 mg/l) in persons with COPD II-III stage on the background of angina pectoris II-III FC should be considered statistically justified as reliable informative indicator of both an adverse scenario of IHD and a criterion of potential clinical ineffectiveness of therapy.



The use of L-arginine against the background of high-intensity statin therapy and traditional basic treatment in patients with stable angina pectoris II-III FC in combination with COPD stage II-III contributes to both improving the quality of life (according to the CAT, SGRQ, SAQ, SF-36 scales) and increasing tolerance to physical exertion (6MWT) and leads to pronounced positive dynamics in the correction of MMP-9 metabolic disorders with a decrease in the intensity of the systemic inflammatory process.

Publications: The main results and new scientific provisions of the dissertation are fully covered in scientific journals and in the materials of scientific and practical conferences. 7 scientific works were published on the topic of the dissertation research, including 3 articles in specialized scientific publications of Ukraine (2 articles refer to the international scientometric database «Web of Science»), 4 theses in the materials of congresses and conferences.

Key words: *angina pectoris, chronic obstructive pulmonary disease, matrix metalloproteinase, tissue inhibitors of metalloproteinases, severe course, C-reactive protein, cardiovascular risk, coronary heart disease, prognosis, laboratory changes, quality of life, L-arginine, treatment effectiveness, clinical course.*



СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Крайдашенко, О.О. (2023). Дисбаланс системи протеази-антипротеази при стенокардії напруги ішемічного генезу поєднаної з хронічним обструктивним захворюванням легень. *Патологія*. 20(2(58)), 182-188. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2023.2.278133>

2. Крайдашенко, О.О., & Доценко, С. Я. (2023). Клініко-прогностичне значення С-реактивного протеїну в умовах розвитку стабільної стенокардії напруги в поєднанні із хронічним обструктивним захворюванням легень II-III стадії. *Запорізький медичний журнал*. 25(5(140)),395-402. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2023.5.283643> (Здобувачем проведено аналіз літератури, збір матеріалу, статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку).

3. Крайдашенко, О.О. (2023). Можливості патогенетичної корекції дисбалансу системи протеази-антипротеази у хворих із стабільною стенокардією напруги II-III функціонального класу в поєднанні із хронічним обструктивним захворюванням легень II-III стадії. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 23(4(84)) 89-99. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.23.4.89> (Здобувач проводив відбір пацієнтів, брав участь в обстеженні та лікуванні, здійснював статистичний аналіз, оформлення статті).

4. Крайдашенко О.О. (2021) Стан варіабельності серцевого ритму при коморбідному перебігу стенокардії напруги з хронічним обструктивним захворюванням легень. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації-2021: зб. тез за матеріалами наук.-практ. конф. з міжнародною участю молодих вчених та студентів* (15-16 квітня 2021 р., м. Запоріжжя). 92-93.

5. Крайдашенко О.О. (2023) Модуляція активності системи протеази-антипротеази у хворих із стенокардією ішемічного генезу у поєднанні із хронічним обструктивним захворюванням легень на тлі метаболічної терапії.



1603822377598853

Сучасні аспекти медицини та фармації - 2023: зб. тез за матеріалами 83 Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю (12-26 травня 2023 р., м. Запоріжжя). 25.

6. Крайдашенко О.О. (2023) Вплив ішемічної хвороби серця в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень на функціонування системи протеази-антипротеази. *Актуальні питання клінічної медицини: зб. тез за матеріалами всеукраїнської науково-практичної конференції лікарів інтернів (25 травня 2023 р., м. Полтава). 45.*

7. Крайдашенко О. О. (2023) Патогенетична корекція дисбалансу системи протеази-антипротеази у осіб зі стабільною стенокардією напруги в поєднанні з хронічним обструктивним захворювань легень. *Європейський науковий конгрес: зб. тез за матеріалами 12 Міжнародної науково-практичної конференції (Грудень 2023 р., Мадрид). 64-66.*



ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	22
Вступ	24
Розділ 1 Клініко-патогенетичні особливості поєданого перебігу стенокардії напруги з хронічним обструктивним захворюванням легень: роль дисбалансу системи протеази-антипротеази та маркерів системного запалення у діагностиці та лікуванні хворих із даною коморбідністю (огляд літератури)	34
1.1 Епідеміологічні особливості, клініко-патогенетичні характеристики та діагностичні критерії кардіореспіраторної патології стенокардії напруги з хронічним обструктивним захворюванням легень	34
1.2 Дисбаланс системи протеази-антипротеази та маркерів системного запалення як ключовий момент у діагностиці та лікуванні хворих на стенокардію напруги з хронічним обструктивним захворюванням легень	39
1.3 Роль вегетативної нервової системи, показників структурно-функціонального стану серця та артеріальних судин при поєданому перебігу стенокардії напруги ішемічного генезу та хронічного обструктивного захворювання легень	46
1.4 Сучасні особливості лікувальної стратегії стенокардії напруги з хронічним обструктивним захворюванням легень. Перспективи розробки нових патогенетичних важелів терапевтичного впливу	53
Розділ 2 Клінічна характеристика обстежених осіб та методи дослідження	59
2.1 Клінічна характеристика обстежених осіб	59
2.2 Характеристика методів дослідження	68
2.2.1 Інструментальні методи дослідження	69
2.2.2 Лабораторні методи дослідження	70
2.3. Статистична обробка результатів дослідження	71
Розділ 3 Клініко-функціональні особливості коморбідного перебігу ішемічної хвороби серця та хронічного обструктивного захворювання легень	73



3.1 Зміни вентиляційної функції легень у хворих на стенокардію напруги II-III функціонального класу у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень II-III стадії	73
3.2 Особливості структурно-функціональних змін показників лівих відділів серця у пацієнтів в умовах коморбідного стану стабільної стенокардії напруги II-III функціонального класу та ХОЗЛ II-III стадії	78
3.3 Характеристика параметрів, які відображають зміни варіабельності серцевого ритму у пацієнтів зі стабільною стенокардією напруги II-III функціонального класу, що асоційована з ХОЗЛ II-III стадії	83
Розділ 4 Стан системи протеази-антипротеази при хронічному обструктивному захворюванні легень, стенокардії напруги II-III функціонального класу та їх коморбідності: особливості метаболізму та клініко-прогностичне значення	92
Розділ 5 Характеристика та патогенетичне значення змін вмісту С-реактивного протеїну сироватки при хронічному обструктивному захворюванні легень, стенокардії напруги II-III функціонального класу та їх коморбідності	114
Розділ 6 Клінічна ефективність L-аргініну в умовах розвитку стабільної стенокардії напруги в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень II-III стадії	126
Розділ 7 Аналіз та узагальнення результатів дослідження	147
Висновки	170
Практичні рекомендації	173
Список використаних джерел	174
Додаток А Акти впровадження	207
Додаток Б Список публікацій	216
Додаток В Апробація результатів дисертації	218



160382237759853

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

6MWD – тест з 6-хвилинним ходінням

АПІІ – ангіотензин ІІ

GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (Глобальна ініціатива з хронічного обструктивного захворювання легень)

ІІ – інтерлейкін

ММП – матриксні металопротеїнази

mMRC - Medical Research Council Dyspnoea Scale

NO – оксид азоту

NOS – NO-синтаза

OR - odds ratio

SpO₂, – сатурація кисню

SF-36 - short form Health Status

SGRQ - St. George's Respiratory Questionnaire

TGF- β 1 – трансформувальний фактор росту β 1

TIMP – тканинні інгібітори металопротеїназ

АГ – артеріальна гіпертензія

АПФ – ангіотензин-перетворювальний фермент

АР – артеріальна ригідність

АТ – артеріальний тиск

БА – бронхіальна астма

ВАШ – візуальна аналогова шкала

BCR – варіабельність серцевого ритму

ГКС – гострий коронарний синдром

ГХ – гіпертонічна хвороба

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

ДМЕКГ – добове моніторування ЕКГ

ДН – дихальна недостатність

ЕКГ – електрокардіограма



1603822377598853

ЕхоКГ – ехокардіографія
ІК – індекс курця
ІМТ – індекс маси тіла
ІПР – індекс пачко-років
ІХС – ішемічна хвороба серця
КДО – кінцево-діастолічний об’єм
КДР – кінцево-діастолічний розмір
КСР – кінцево-систолічний розмір
КСО – кінцево-систолічний об’єм
ЛП – ліве передсердя
ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності
ЛШ – лівий шлуночок
МОШ – максимальна об’ємна швидкість
ОФВ₁ – об’єм форсованого видиху за першу секунду
РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система
САТ – систолічний артеріальний тиск
САТ тест – С (Chronic Obstructive Pulmonary Disease), А (Assessment), Т (Test)
СН – серцева недостатність
СРБ – С-реактивний білок
ССЗ – серцево-судинні захворювання
ТЗСЛШ – товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу
ТМШП – товщина міжшлуночкової перетинки лівого шлуночка в діастолу
ФГ – фібриноген
ФЖЄЛ – форсована життєва ємність легень
ФЗД - функція зовнішнього дихання
ФК – функціональний клас
ФНП-α – фактор некрозу пухлини альфа
ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень
ЧСС – частота серцевих скорочень
ЯЖ – якість життя



ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Провідним захворюванням в структурі серцево-судинної патології є ішемічна хвороба серця (ІХС), яка в більшості економічно розвинених країн світу посідає перше місце в структурі смертності. Так, серед чоловіків від 45 до 65 років кількість смертей від ІХС може складати до 48% [1, 2]. Захворюваність на стенокардію напруги за останні роки збільшилася на 40%, а на гострий інфаркт міокарда на 15% [3]. В індустріально-розвинених країнах число нових випадків захворювання щорічно збільшується на 1% [4]. Причому стабільних ангінозних нападів є першою ознакою ІХС у чоловіків в 40%, а у жінок – в 56% випадків [5]. Також, важливо відзначити соціальну значимість ІХС з огляду на частоту інвалідизації та тимчасової втрати працездатності у зв'язку з цим захворюванням. На сьогодні можна констатувати, що своєчасна діагностика ІХС є надзвичайно важливим напрямом клінічної медицини й має велике соціальне і економічне значення.

Разом з тим іншою значущою проблемою сучасної охорони здоров'я є неухильне зростання хронічних обструктивних захворювань легень (ХОЗЛ). Збільшення числа курців, особливо в нашій країні, призводить, відповідно, до збільшення кількості хворих на ХОЗЛ [6]. Алергізація населення і забруднення навколишнього середовища обумовлюють збільшення числа пацієнтів, що страждають на бронхіальну астму (БА). Крім того, великий відсоток поєднання цих двох нозологічних форм у пульмонології. Так, за даними ВООЗ ХОЗЛ у структурі захворювань займає 4 місце у віковій групі старше 45 років, і за прогнозом до 2020 року буде перебувати на 5 місці за захворюваністю [7, 8]. ХОЗЛ є провідною причиною інвалідності, великого числа днів непрацездатності та займає 4-5 місце серед причин смерті людини. На сьогодні, за даними ВООЗ, близько 250 мільйонів людей у світі страждають хронічними обструктивними захворюваннями легень (ХОЗЛ) [9]. Це друге за поширеністю неінфекційне захворювання за загальносвітовою



статистикою. Захворюваність ХОЗЛ прогресивно зростає, і хронічна обструктивна хвороба легень є єдиною причиною смерті зі збільшенням кількості реєстрованих випадків [10]. За прогнозами ВООЗ ХОЗЛ стане третьою найбільш поширеною причиною смерті після інсульту та інфаркту міокарда до 2030 року [11].

Клінічно коморбідна патологія ускладнює перебіг основного захворювання, змінює звичну клінічну картину, стає причиною ускладнень і незалежним чинником ризику летального результату. Ризик смерті у пацієнта з двома захворюваннями становить 5-10%, при наявності 5 хвороб зростає до 70-80% [12]. З економічної точки зору коморбідна патологія збільшує витрати на діагностику та лікування, подовжує ліжко-день у стаціонарі. У США 75% бюджету на медицину витрачається на лікування коморбідних пацієнтів, виплати за медичним страхуванням за наявності у пацієнта 4 і більше захворювань зростають у сотні разів порівняно з одним захворюванням. У більш ніж половини випадків причиною летальних результатів при коморбідній патології є захворювання серцево-судинної системи [13].

В останнє десятиліття за результатами ряду епідеміологічних досліджень серед населення різних країн відзначена суттєва елевація кількості кейсів асоціації кардіоваскулярної і бронхолегеневої патологій за рахунок високої поширеності ХОЗЛ та ІХС (в осіб похилого та старечого віку виявляється більш, ніж у 60%). Причому реєструється синдром взаємного обтяження клінічного перебігу зазначених хвороб, яке сприяє більш ранній інвалідації пацієнтів. [14]. Широка поширеність ХОЗЛ та ІХС, на думку ряду авторів, зумовлена значною наявністю несприятливих екологічних факторів, зростаючою тенденцією до загального старіння населення, наявністю генетичної схильності, впливом загальних факторів ризику, таких як артеріальна гіпертензія (АГ), тютюнопаління, професійні фактори, хронічний алкоголізм [15-16].

Багато авторів відзначають, що клінічна симптоматика ІХС у пацієнтів із ХОЗЛ виражена незначно або носить нетиповий характер. Це призводить до



більш пізньої діагностики ІХС та, відповідно, несвоєчасного призначення антиангінальної терапії [17]. Не можна не відзначити і такий факт, що дуже часто на перший план виступають ознаки не типового коронарного синдрому, а диспное. Результати проведених патолого-анатомічних досліджень свідчать про те, що у пацієнтів із ХОЗЛ без явних клінічних проявів ІХС вираженість атеросклерозу коронарних артерій може бути значною і в ряді випадків може досягати 37% [18].

Більшість дослідників схиляються до думки, що у пацієнтів із поєднаною патологією (ХОЗЛ та ІХС), відзначаються більш високі ФК стенокардії аж до можливого розвитку в ряді випадків інфаркту міокарда. У наукових працях деяких авторів показано, що в 66% випадків у літніх пацієнтів, що страждають на ХОЗЛ, зустрічаються безбольові форми ішемічної хвороби серця. За результатами досліджень встановлено, що у кожного третього хворого, без урахування тяжкості ХОЗЛ, виявляється безбольова ішемія міокарда [19].

Суттєве зростання захворюваності на ХОЗЛ у всіх вікових групах диктує необхідність поглибленого вивчення стану серцево-судинної системи для своєчасної діагностики вікової патології міокарда, що забезпечує повноцінне, комплексне лікування і своєчасну профілактику важких серцево-судинних ускладнень. Все вище викладене послужило підставою до проведення цього дослідження [20].

У зв'язку з недостатнім висвітленням процесів формування кардіоваскулярної патології, актуальним є дослідження механізмів, що призводять до формування серцево-судинного ушкодження під дією системного запалення, здатного значною мірою вплинути на перебіг кожного з захворювань у пацієнтів з поєднаною патологією (стенокардія напруги та ХОЗЛ). Важливим завданням також є оцінка ефектів медикаментозних втручань, спрямованих на нейтралізацію вищеописаних механізмів із визначенням шляхів профілактики та патогенетичної обґрунтованості терапії.



Таким чином, це питання не нове, але її важливість на даному етапі є безумовною.

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

Дисертаційна робота є фрагментом міжкафедрального наукового дослідження Запорізького державного медико-фармацевтичного університету «Патогенетичні механізми взаємообтяження коморбідного перебігу деяких захворювань внутрішніх органів: клінічні, діагностичні, прогностичні аспекти та можливості оптимізації лікування» (№ державної реєстрації 0121U112262).

Мета дослідження: оптимізація діагностики та лікування хворих із поєднаним перебігом стабільної стенокардії напруги II-III функціонального класу та хронічним обструктивним захворюванням легень II-III стадії на підставі дослідження системи металопротеїназ та їх інгібіторів, оцінки впливу на варіабельність серцевого ритму, респіраторні порушення, толерантність до фізичного навантаження та оцінки ефективності L-аргініну та різних доз розувастатину, доданих до базисної терапії.

Завдання дослідження:

1. Дослідити особливості клінічного перебігу стабільної стенокардії напруги II-III ФК у поєднанні з ХОЗЛ II-III стадії.
2. Оцінити варіабельність серцевого ритму, показників структурно-функціонального стану серця та вентиляційної функції легень у хворих на стабільну стенокардію напруги II-III ФК, ХОЗЛ II-III стадії та при їх синтропії.
3. Визначити активність матриксної протеїнази-9 та її тканинного інгібітора залежно від клініко-демографічних особливостей хворих при монопатологіях ІХС і ХОЗЛ та при їх коморбідному перебігу.
4. Вивчити патогенетичний взаємозв'язок дисбалансу системи протеази-антипротеази з прозапальним тригером С-реактивним білком (СРБ) та метаболізмом серцевого тропоніну при стабільній стенокардії напруги II-III ФК на тлі ХОЗЛ II-III стадії.



5. Оцінити клініко-прогностичне значення дисбалансу ММП-9/ТІМП як фактора ризику несприятливого перебігу ІХС в умовах коморбідного стану стабільної стенокардії напруги ІІ-ІІІ ФК та ХОЗЛ ІІ-ІІІ стадії.

6. Визначити клінічну ефективність включення L-аргініну до базисної терапії пацієнтів зі стенокардією напруги ІІ-ІІІ ФК, яка асоційована з ХОЗЛ ІІ-ІІІ стадії.

Об'єкт дослідження: хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні зі стабільною стенокардією напруги.

Предмет дослідження: показники функції зовнішнього дихання, показники системи металопротеїназ (ММП-9, ТІМП-1), метаболізм прозапальних (СРБвч) та кардіоспецифічних біомаркерів (тропонін І), стан кардіогемодинаміки, вегетативного забезпечення серця, показники ЯЖ у зазначеної категорії хворих.

Методи дослідження: загальноклінічні, інструментальні (ехокардіографія, ДМЕКГ, спірографія, вивчення варіабельності серцевого ритму), лабораторні методи (біохімічні та імуноферментні (СРБ-високочутливий, ММП-9, ТІМП-1, тропонін І)), тест з 6-хвилинною ходьбою, показники ЯЖ (САТ, SGRQ, SAQ, SF-36), статистичні методи дослідження (параметричні, непараметричні, кореляційний аналіз, χ^2 , однофакторний дисперсійний, регресійний аналізи, анкетування).

Наукова новизна одержаних результатів.

Отримані нові дані щодо патогенетичного взаємозв'язку між порушенням стану міжклітинного матриксу, активації експресії прозапальних маркерів та формуванням симпатовагального дисбалансу та прогресуванням ішемічних епізодів у хворих на стенокардію напруги на тлі ХОЗЛ. Отримало нового розвитку комплексне дослідження патологічних змін метаболізму ММП-9 та інфламаторних маркерів із визначенням взаємопотенціуючої ролі асоціації цих процесів в розвитку вентиляційних порушень, зниження толерантності до фізичного навантаження та погіршення ЯЖ у хворих в умовах коморбідного стану стабільної стенокардії напруги ІІ-ІІІ ФК та ХОЗЛ



II-III стадії (у Q₄ ММП-9 достовірно частіше реєструвався ізольований регрес індексу Тіффно ($\chi^2=5,2$, $p<0,05$), а також тяжкість диспноє більше 6 балів (шкала Борга) при 6MWT ($\chi^2=7,3$ при $p=0,02$). Вперше досліджено зміни експресії ММП-9, ТІМП-1 залежно від клініко-демографічних характеристик пацієнтів при монопатологіях ІХС і ХОЗЛ та їх коморбідному перебігу (зафіксована максимальна у 10,75 раз ($p<0,01$) більша експресія ММП-9 при паралельному зниженні ТІМП на 66,29% ($p<0,01$ при даній синтропії vs практично здорові). При цьому це зростання виразності дисбалансу у системі протеаз-антипротеаз прогресувала із збільшенням віку пацієнтів, тривалості стенокардії, тяжкості ХОЗЛ та ступеня кардіоваскулярного ризику. Додатково отримані дані щодо показників варіабельності серцевого ритму, структурно-функціонального стану серця та параметрів вентиляційної функції легень у хворих зі стабільною стенокардією напруги II-III ФК, ХОЗЛ II-III стадії та при їх коморбідності. Вивчено і показано принципово нове прогностичне та клініко-діагностичне значення порушення функціонування комплексу протеази-антипротеази та СРБ як предикторів ризику несприятливого перебігу ІХС при синтропії ХОЗЛ та стенокардії напруги (в осіб із стенокардією напруги II-III ФК у поєднанні з ХОЗЛ у Q₄ показника ММП-9 статистично частіше фіксувалися прогностично несприятливі зміни вентиляційної функції легень – ізольований регрес індексу Тіффно ($\chi^2=5,2$, $p<0,05$), а також тяжкість диспноє більше 6 балів (шкала Борга) в рамках визначення толерантності до фізичних навантажень при проведенні 6MWT ($\chi^2=7,3$, $p<0,05$). Доведено більш високу односпрямовану асоціацію між рівнем СРБ та ММП-9/ТІМП із бальним показником шкали САТ в групі ХОЗЛ на тлі стенокардії напруги порівняно з монопатологіями ($r=+0,65$ та $r=+0,79$, $p<0,05$ для усіх пар). Визначено та розширене наукове поняття щодо асоціації ММП-9/ТІМП із рівнем Тропоніну I, що свідчить про важливе значення дисбалансу системи протеази-антипротеази у формуванні малих пошкоджень міокарда та підвищеному ризику дестабілізації ІХС ($F=23,18$, $p<0,01$). Сформовано та узагальнено дані про клінічну ефективність екзогенного L-аргініну у пацієнтів



зазначеної категорії хворих як доповнення до базового лікування стабільної стенокардії на тлі помірноінтенсивної статинотерапії. Деталізовані і доповнені існуючі дані щодо змін ЯЖ у хворих зі стенокардією напруги II-III ФК без та при наявності супутнього ХОЗЛ II-III стадії на тлі лікування L-аргініном (за шкалами CAT, SGRQ, SAQ, SF-36). Встановлено, що додавання L-аргініну до базисного лікування на тлі високоінтенсивної статинотерапії призводило до суттєвого збільшення трудової та фізичної активності хворих із зменшенням кількості ангінозних нападів ($\chi^2=8,2$ при $p<0,05$) та кейсів необхідності використання аерозольних форм швидкодіючих органічних нітратів ($\chi^2=6,9$ при $p<0,05$) за тиждень.

Практичне значення отриманих результатів.

У хворих на ХОЗЛ II-III стадії у поєднанні зі стабільною стенокардією напруги II-III ФК доцільно визначати ключові маркери дисбалансу системи протеази-антипротеази, причому це важливо не тільки для моніторингу стану фібротичних процесів, а й в якості важливого прогностичного предиктора. Результати дослідження довели необхідність комплексного обстеження хворих на кардіореспіраторну патологію з оцінкою експресії ММП і прозапальних чинників, які формують потенційні взаємно-обтяжливі патологічні зміни структурно-функціонального стану серця, бронхо-легеневої системи, сприяють прогресуванню ішемічних епізодів та погіршують ЯЖ за шкалами CAT, SGRQ, SAQ, SF-36. У хворих на ХОЗЛ та стенокардію напруги методом множинного регресійного аналізу побудовано математичну модель із включенням інформативних біомаркерів, яка дозволяє апріорі достовірно персоніфіковано визначити потенційну кількість загострень ХОЗЛ у наступний рік $N=0,62 * \text{ММП-9/ТИМР} + 0,15 * \text{СРБ}$. Доведено, що комбіноване підвищення показника ММП-9/ТИМР (більше 3 ум. од.) та СРБ (вище 6 мг/л) в осіб із ХОЗЛ II-III стадії на тлі стенокардії напруги II-III ФК необхідно статистично обґрунтовано розглядати як достовірний інформативний індикатор як несприятливого сценарію ІХС, так і критерію потенційної клінічної неефективності терапії. Застосування L-аргініну на тлі



високоінтенсивної статинотерапії та традиційного базисного лікування у хворих зі стенокардію напруги II-III ФК при поєднанні з ХОЗЛ II-III стадії сприяє як поліпшенню ЯЖ (за шкалами CAT, SGRQ, SAQ, SF-36) і підвищенню толерантності до фізичного навантаження (6MWT), так і призводить до позитивної динаміки в корекції порушень метаболізму ММП-9 зі зменшенням інтенсивності системного запального процесу.

Можливі галузі застосування: заклади практичної медицини (терапевтичні, кардіологічні, пульмонологічні відділення обласних, міських, районних лікарень).

Результати дослідження впроваджені у практичну діяльність терапевтичного відділення КНП «Міська лікарня №6» Запорізької міської ради (м. Запоріжжя), терапевтичне відділення ТОВ «ВІТАЦЕНТР» (м. Запоріжжя), кардіологічне відділення ВСП «Університетська лікарня» ДДМУ (м. Дніпро), кардіологічне відділення КНП «Одеська обласна клінічна лікарня Одеської обласної ради» (м. Одеса), відділення кардіології з реперфузійним центром КНП «Міська лікарня екстреної і швидкої допомоги» Запорізької міської ради (м. Запоріжжя).

Результати дисертаційної роботи впроваджені у навчальний процес та наукову роботу кафедра внутрішніх хвороб 1 та симуляційної медицини Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (м. Запоріжжя), кафедри кардіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (м. Київ), кафедри функціональної і лабораторної діагностики Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського (м. Тернопіль), кафедри клінічної фармакології і клінічної фармації Івано-Франківського медичного університету (м. Івано-Франківськ).

Особистий внесок автора.

Автором особисто розроблений патентно-інформаційний пошук, здійснений аналіз літератури з відповідної теми, встановлений напрямок наукового дослідження, виконаний підбір тематичних пацієнтів, проведено



клінічне обстеження осіб контрольної групи та додаткові лабораторні й інструментальні обстеження. Автором створена комп'ютерна база даних, виконаний статистичний аналіз одержаних результатів та їх теоретичне узагальнення. Особисто автором написані всі розділи дисертаційної роботи, забезпечено їх впровадження в клінічну практику, підготовлено до друку публікації, виступи на науково-практичних конференціях. Автор самостійно вибрав тематичних пацієнтів та провів їх обстеження рамках роботи.

Загальноклінічні показники були визначені в лабораторії КНП «ЗОКБ» ЗОР. Визначення вмісту біомаркерів у сироватці крові виконувалося на базі кафедри клінічної лабораторної діагностики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету за участі автора. Дисертант брав активну участь у стаціонарному лікуванні та амбулаторному обслуговуванні пацієнтів, які були включені до дослідження, і в проведенні біохімічних досліджень.

Апробація результатів дисертації

Головні положення та результати дослідження висвітлені на науково-практичній конференції з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Актуальні питання сучасної медицини і фармації-2021» (Запоріжжя, 2021 рік), на Всеукраїнській науково-практичній конференції лікарів-інтернів «Актуальні питання клінічної медицини» (Полтава, 2023 рік), на 12 Міжнародній науково-практичній конференції "Європейський науковий конгрес" (Мадрид, 2023 рік).

Апробація дисертаційної роботи проводилась на спільному засіданні кафедр внутрішніх хвороб 1 та симуляційної медицини, клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології, внутрішніх хвороб 3, загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України 12 квітня 2024 року.

Публікації

Основні результати і нові наукові положення дисертації повністю висвітлені в наукових журналах та в матеріалах науково-практичних



1603822377598853

конференцій. За темою дисертаційного дослідження опубліковано 7 наукових праць, з них 3 статті у фахових наукових виданнях України (2 статті належать до міжнародної наукометричної бази «Web of Science»), 4 тез у матеріалах конгресів та конференцій.

Структура та обсяг дисертації.

Дисертаційна робота висвітлена державною мовою на 218 сторінках і складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних джерел (із них кирилицею – 53, латиницею – 181), та додатків. Роботу ілюстровано 30 таблицями, 18 рисунками.



РОЗДІЛ 1

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПОЄДНАНОГО ПЕРЕБІГУ СТЕНОКАРДІЇ НАПРУГИ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ: РОЛЬ ДИСБАЛАНСУ СИСТЕМИ ПРОТЕАЗИ-АНТИПРОТЕАЗИ ТА МАРКЕРІВ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ДІАГНОСТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ІЗ ДАНОЮ КОМОРБІДНІСТЮ

1.1 Епідеміологічні особливості, клініко-патогенетичні характеристики та діагностичні критерії кардіореспіраторної патології стенокардії напруги з хронічним обструктивним захворюванням легень

Важливою проблемою сучасної медицини є коморбідність кардіореспіраторної патології, зокрема ІХС та ХОЗЛ, адже ІХС займає друге місце в світі з інвалідності, а поширеність ХОЗЛ і ІХС неухильно зростає з віком [21]. Поліморбідність або коморбідність – це незалежне поєднання різних хвороб у одного пацієнта з нетиповою клінічною картиною для кожної патології. Крім того, можливий розвиток і синтропії – непередбачуваної тенденції двох хвороб до спільного розвитку [22]. Однак статистичні закономірності поширеності, клінічної вираженості та особливості терапевтичної стратегії кардіореспіраторної патології до теперішнього часу ще до кінця чітко не встановлені. Останнім часом з'явився цілий ряд досліджень, присвячених проблемі діагностики та лікування кардіореспіраторної патології [23]. Проте дослідження, присвячені вивченню особливостей клініки, патогенезу у пацієнтів зі стенокардією на тлі ХОЗЛ, незважаючи на їх численність, на сьогодні не можна вважати завершеними, оскільки немає єдиної точки зору на правила ведення таких пацієнтів і значущості для тяжкості захворювання тих чи інших ланок патогенезу, що й обумовило актуальність даного дослідження [24, 25]. Останні дані досліджень



свідчать, що понад 90% смертей від ХОЗЛ припадає на країни з низьким і середнім рівнем доходу [26].

Часто ХОЗЛ діагностується на етапах розвитку хвороби, коли неможливо призупинити прогресування хвороби, що є основною причиною високої смертності хворих на ХОЗЛ. Незважаючи на те, що наведені цифри вимагають уточнення, соціально-економічна значимість цього широко поширеного захворювання не викликає сумніву [27].

Головними факторами ризику ХОЗЛ є: паління, тривалий вплив професійних подразників, атмосферне і домашнє забруднення повітря, генетична схильність. Нерідко фактори ризику можуть поєднуватися. При наявному факторі ризику – паління (як активне, так і пасивне) розраховують індекс курця (ІК), виражений в «пачко-років»: число цигарок на добу X стаж паління років / 20. Якщо $ІК > 10$ (пачко-років) – це достовірний фактор ризику ХОЗЛ. Хронічна легенева патологія професійного генезу може бути викликана тривалим впливом пилу неорганічного і змішаного походження: вугільна, із кремнієвим пилом, рослинний пил, кадмієвий дим. Професійний стаж до часу появи перших симптомів ХОЗЛ становить в середньому 10-15 років [28, 29].

У пацієнтів із середньотяжким і тяжким перебігом захворювання ХОЗЛ виділяють 2 клінічні форми: емфізематозна та бронхітична. При емфізематозній формі прогресування декомпенсації легеневого серця відбувається швидше порівняно з бронхітичною формою ХОЗЛ. Нерідко відзначають поєднання цих двох форм захворювання [30].

На сьогодні основною причиною ІХС вважається атеросклеротичне ураження коронарних судин. При цьому першопричиною цього явища до недавнього часу вважали гіперхолестеринемію і дисліпопротеїдемію, згодом була запропонована теорія реакції судинної стінки на пошкодження ендотелію. Як реакція на численні інфекційно-дисметаболичні ушкодження виникає місцеве запалення [31] і порушення проникності ендотелію. Таке ж запалення можуть ініціювати високі гемодинамічні навантаження (які викликають «зношеність» і руйнування інтими), токсини, імунні комплекси,



віруси. Значення ендотеліальних порушень для патогенезу ІХС не викликає сумніву, проте, незважаючи на численні наукові дослідження, залишається до кінця не вивченим питання про причини, що ініціюють ендотеліальні порушення у пацієнтів як із ізольованим перебігом ІХС, так і у хворих з коморбідністю ХОЗЛ.

Істотну роль в активації ендотеліоцитів можуть відігравати і компоненти системи комплементу, активованого під впливом хронічного запального процесу. Дія комплексу, котрий атакує мембрани, що є кінцевим продуктом каскаду активації системи комплементу на ендотелій, викликає секрецію інтерлейкіну 8, білка хемотаксису моноцитів-1, експресію адгезивних молекул (Р- і Е селектину) і секрецію фактора Віллебранда [32].

Енергетику нормальної роботи серця як помпи забезпечує обсяг потоку крові по коронарними судинами. Звуження або закупорка однієї або декількох коронарних артерій позбавляє серцевий м'яз необхідної кількості кисню. При частковому звуженні коронарної артерії кровоток може бути достатнім для підтримки функції серця в спокої, але при стресі, при фізичному навантаженні або при супутніх захворюваннях з артеріальною гіпоксемією (ХОЗЛ) може виникнути недостатність поставки кисню до міокарда, що проявляється за грудинним болем або клінічно не маніфестуючою стенокардією, клінічними еквівалентами якої можуть бути порушення ритму серцевої діяльності, зниження помпової діяльності серця [33].

Напад стенокардії може бути пов'язаний з гострим порушенням кровотоку в результаті спазму коронарної артерії (з утворенням нестійкого пристінкового клітинного агрегату), однак частіше причиною нападу є збільшення потреби міокарда в кисні, що перевищує його доставку. Потреба міокарда в кисні збільшується при вивільненні норадреналіну в адренергічних нервових закінченнях у відповідь на фізичне навантаження або емоційний стрес. При цьому відбувається розпад високоенергетичних фосфатів і швидко розвивається внутрішньоклітинний ацидоз з накопиченням молочної кислоти і виходом із клітин калію. Збільшення частоти скорочень, скоротливості



міокарда, обсягу шлуночків або тиску в них супроводжується збільшенням потреби міокарда в кисні та може призвести до дисбалансу в постачанні міокарда киснем. Відновлення постачання міокарда киснем в кінці нападу стенокардії відбувається завдяки поліпшенню коронарного кровотоку за рахунок його ауторегуляції, менше значення має активізація екстракції кисню з крові [34].

Регуляція тонуусу гладких м'язів коронарних артерій відбувається під впливом гуморальних і нейрогенних факторів. Епікардіальні коронарні артерії містять α - та β -адренергічні, глюкагонові, допамінергічні та гістамінові рецептори. Дуже важливу роль відіграє ендотелій коронарних артерій, який продукує оксид азоту і простагліцин, що проявляють судинорозширювальну активність, ендотелін і тромбоксан, які діють протилежним чином – звужують судини. В цілому гуморальний і паракринний чинники мають більше значення для регуляції коронарного кровотоку, ніж нейрогенний. Ціла низка лікарських препаратів здатні викликати звуження або розширення коронарних артерій. До останніх належать антагоністи кальцію, препарати магнію, інгібітори ангіотензин-перетворювального ферменту (АПФ), нітрати [35].

Прийнято вважати, що поєднаний вплив патофізіологічних чинників розвитку стенокардії напруги та ХОЗЛ, що включають в себе циклічні епізоди гіпоксії та гіперкапнії, перепади внутрішньогрудинного тиску призводять до суттєвого підвищення симпатичного тонуусу вегетативної нервової системи з подальшою елевацією загального периферичного судинного опору, а також лежать в основі небезпечних порушень ритму в пацієнтів з кардіореспіраторною патологією і підвищують ризик розвитку інфаркту міокарда [36]. Повідомляється, що підвищення симпатичного тонуусу, котре виникає під час епізодів апное або гіпопное може тривати у ряду пацієнтів і в денний час, також у пацієнтів з кардіореспіраторними порушеннями відзначено порушення гуморальних і ендотеліальних (NO-залежних і NO-незалежних) механізмів регуляції судинного тонуусу [37].



У пацієнтів із коморбідністю стенокардія напруги та ХОЗЛ відзначають більш виражене зниження працездатності, швидшу появу симптомів дихальної недостатності (ДН) порівняно з пацієнтами з ізольованим перебігом кардіальних і респіраторних захворювань. Висловлено припущення, що це пов'язано зі зміною величини анаеробного порогу (величина кисневого потоку, при якому анаеробний шлях метаболізму починає доповнювати аеробний), що може свідчити про незадовільний функціональний стан систем організму, котрі забезпечують доставку кисню до тканин [38], а також його утилізацію на тканинному рівні. У нормі величина анаеробного порогу повинна становити не менше 40% від передбаченого максимального споживання кисню. Одним із маркерів цього стану можуть бути метаболічні зміни (поява метаболічного ацидозу). Одним з основних чинників, що обмежують толерантність до фізичних навантажень пацієнтів з кардіореспіраторною патологією, є гемодинамічні зрушення як центрального походження, так і периферична регуляція судинного тонуусу внаслідок порушення вегетативних і ендотеліальних механізмів [39-41].

Таким чином, на сьогоднішні коморбідність стенокардії напруги та ХОЗЛ є однією з актуальних проблем клініки внутрішніх хвороб. Це обумовлено, з одного боку, зростаючим рівнем захворюваності, смертності при ІХС та ХОЗЛ, з іншого – наявністю супутньої патології, яка може впливати на клінічні наслідки більше, ніж безпосередньо конкретна монопатологія. Основною причиною коморбідності є тенденція до загального старіння населення, омолодження і хронізації хвороб, зростаюча роль факторів зовнішнього середовища. Клінічні прояви хвороби, що викликають у хворого серйозне занепокоєння за своє здоров'я і змушують звернутися за медичною допомогою, частіше виникають у віці старше 50 років. У цей час підвищується ризик серцево-судинних захворювань, особливо за наявності таких факторів ризику, як паління, підвищена маса тіла, малорухливий спосіб життя, пов'язаний із залученням в так зване вадове коло диспное. Наявність у більшості терапевтичних хворих декількох захворювань викликає чималі



труднощі як у встановленні діагнозу, так і у визначенні тактики їх лікування. Ведення пацієнтів з поєднаною патологією вимагає глибоких знань основ патології, клінічної фармакології, ретельного аналізу клінічної ситуації, здатності чітко визначати цілі терапії та передбачити найближчі результати. Однак, незважаючи на активне вивчення особливостей перебігу стенокардії напруги та ХОЗЛ, питання взаємного впливу цих захворювань, своєчасної діагностики супутньої патології, лікування, реабілітації, первинної та вторинної профілактики ще недостатньо досліджені та є дискутабельними. Вивчення клінічного перебігу, патогенетичних механізмів формування та прогресування даної коморбідної патології, а також діагностики, лікування, реабілітації та диспансеризації має важливе не тільки наукове, але й практичне значення.

1.2 Дисбаланс системи протеази-антипротеази та маркерів системного запалення як ключовий момент у діагностиці та лікуванні хворих на стенокардію напруги з хронічним обструктивним захворюванням легень

Порушення ендотелію, пов'язане з факторами ризику серцево-судинних захворювань, створює дисбаланс між судинорозширювальними і судинозвужувальними факторами, зокрема, підвищенням рівня ангіотензину II (АТІІ) і зниженням оксиду азоту. Ренін-ангіотензинова система (РАС) і її первинний медіатор АТІІ також мають суттєвий вплив на функцію ендотелію, перебіг запалення стінок судин, фібринолітичний баланс і стабільність бляшок [42]. Протизапальні агенти (статини, інгібітор фосфоліпази А2, ліпопротеїн-асоційований інгібітор фосфоліпази А2, білок, який активує 5-ліпоксигеназу, ліганд-2 хемокінового шляху, метотрексат, інгібітор шляху ІІ-1 та інгібітори РАС (інгібітори АПФ)), блокатори рецепторів АТІІ та інгібітори реніну можуть уповільнювати запальні процеси і прогресування захворювання серцево-судинної системи [43]. Кілька досліджень на людях з використанням



протизапальних засобів показали явні судинні переваги і зниження прогресування коронарного атеросклерозу у пацієнтів зі стабільною стенокардією; зниження маркерів судинного запалення, поліпшення товщини інтима-медіа загальної сонної артерії та обсягу бляшок у пацієнтів з діагностованим атеросклерозом, а також покращення ЯЖ [44]. Гіпоксія, активність інфламаторних процесів та оксидації, підвищення активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) та інші фактори призводять до пошкодження кардіоміоцитів та ендотеліоцитів, реалізуючи фібротичні процеси та ремоделювання [45].

Роль процесів фіброзу активно досліджують серед механізмів розвитку структурного ремоделювання серця при серцево-судинних захворюваннях, зокрема при стенокардії напруги. На сьогодні концепція фіброзу міокарда включає в себе уявлення про сигнальні профібротичні шляхи, асоційовані з трансформувальним фактором росту бета-1 (TGF- β 1) і ангіотензином II [46, 47]. Виділяють кілька основних шляхів, що беруть участь у розвитку фіброзу: TGF β 1, ренін-ангіотензинова система і запалення [48].

Матриксні металопротеїнази (ММП) – сімейство позаклітинних цинк-залежних ендопептидаз, здатних руйнувати всі типи білків позаклітинного матриксу. Основні групи ММП: колагенази, желатинази і стромолізини. Колагенази руйнують інтерстиціальний колаген (типів I, II, III), желатинази – колаген базальних мембран (IV типу) і желатин, стромолізини руйнують протеоглікани, ламінін, желатин і фібронектин. Протеолітична активність ММП може інгібуватися тканинними інгібіторами ММП (TIMP). ММП відіграють важливу роль у ремоделюванні тканин, ангіогенезі, проліферації, міграції та диференціації клітин, апоптозі, прогресуванні росту пухлин. Вони також активно задіяні в розщепленні мембранних рецепторів, вивільненні апоптозних лігандів, а також в активації і деактивації хемокінів і цитокінів. Аналіз промоутерів генів ММП показав, що вони містять загальні елементи, які відповідають за механізми регуляції експресії генів (глюкокортикоїди, естроген, прогестерон та інші). На посттрансляційному рівні в фізіологічних



умовах відомі два основних шляхи регуляції активності ферментів: активація зимогенів ММП і взаємодія з ММП ендogenousними інгібіторами [49]. Зниження активності ММП призводить до надмірного накопичення колагену в інтерстиції, що є одним із ключових моментів у розвитку фіброзу, а підвищення їх активності призводить до розвитку емфіземи легень [50].

Порушення фізіологічного балансу між виробництвом і деградацією позаклітинного матриксу призводить до атеросклерозу серцево-судинної системи, стенозу коронарних артерій, гіпертрофії ЛШ і серцевої недостатності [51]. Визначено не менше 23 структурно подібних ММП. Хоча вважається, що деякі ММП по-різному впливають на стабільність атеросклеротичної бляшки, ефект для більшості ММП полягає в розриві коронарної бляшки за рахунок руйнування компонентів позаклітинного матриксу судин. Глобальна активність ММП підвищується в сильно запалених бляшках [52]. Повідомляється також, що рівні ММП-1, ММП-3, ММП-8 і ММП-9 підвищені в атероматозних вразливих бляшках в порівнянні з фіброзними бляшками [53]. Ангіогенез, який, як відомо, дестабілізує бляшку, також стимулюється ММП [54].

ММП 9 грає ключову роль у патогенезі ремоделювання серця в умовах стенокардії напруги і може бути пов'язана з розвитком і персистенцією клінічної симптоматики ІХС. Підвищення ММП стало незалежним предиктором рецидиву тріпотіння передсердь після катетерної деструкції [55, 56]. Виявлено збільшення вмісту ММП різних груп у змивах із бронхів у хворих на емфізему легень. У хворих на ХОЗЛ в мокроті визначалося підвищення ММП 8 і ММП 9 порівняно зі здоровими людьми, також в емфізематозних тканинах відзначається підвищення активності ММП 9 порівняно з нормальною легеневою тканиною. Збільшення активності ММП відіграє важливу роль у підтримці хронічного запального процесу у хворих на БА та ХОЗЛ [57, 58, 59].

У дослідженнях пацієнтів із ХОЗЛ поліморфний маркер C(-1562)T гена ММП 9 оцінювався в двох популяціях – китайській та японській. У першій когорті випадки зіставляли зі ступенем обструкції, зв'язку не було виявлено,



однак відзначена зміна альвеолярного обсягу. У другому випадку виявлено взаємозв'язок із розвитком емфіземи легень, що підтверджувалося і в більш пізніх дослідженнях [60, 61]. Поліморфний маркер С(-1562)Т гена ММП 9 відповідає за концентрацію білка, підвищення концентрації ММП 9 може впливати на ключові показники роботи серцевого м'яза. Алель Т даного поліморфного маркера значно збільшувала ризик аритмій порівняно з СС гомозиготами поряд з такими показниками, як вік, об'єм лівого передсердя, супутня терапія іАПФ і/або бета-блокаторами. Алель Т асоційована з підвищенням у плазмі ММП 9 порівняно з СС гомозиготами в обох групах. Так само виявлено взаємозв'язок даного поліморфного маркера з ризиком розвитку аритмій у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) в китайській популяції [62, 63].

Один з найважливіших патогенетичних механізмів ХОЗЛ – дисбаланс у системі протеази-антипротеази, який найбільш виражений в легеневій тканині хворих. Надлишкова активність протеаз на тлі низької активності антипротеаз є відображенням патологічних впливів і генетичної схильності, а також одним із головних чинників формування емфіземи легень. Доведено наявність системного протеазного дисбалансу при ХОЗЛ, який проявляється підвищенням активності еластази та дефіцитом протеазних інгібіторів у периферичній крові [64]. Відомо, що порушення колаген-еластинового обміну відіграє одну з ключових ролей у формуванні артеріальної ригідності. Надлишкова активність протеаз призводить до прискореної деградації еластину, перевиробництва і дезорганізації колагену, що в кінцевому підсумку сприяє ремоделюванню стінки судин і порушенню її механічних властивостей [65, 66].

Білки колагенового і еластинового сімейств є основними компонентами судинної стінки, що забезпечують її механічні властивості. Еластин забезпечує здатність до еластичності стінки судини, тоді як колаген забезпечує жорсткість і міцність щодо розривів. Колагени – сімейство фібрилярних білків із високою міцністю і незначною здатністю до розтягування, секретується клітинами сполучної тканини, а в особливих випадках і деякими іншими. При ХОЗЛ



спостерігається не тільки збільшення вмісту колагену в судинній стінці, а й змінюється співвідношення різних типів колагену [67]. Зокрема, колаген 1 типу, більш характерний для органічного матриксу кістки, може брати участь у процесах ремоделювання судинного русла і дихальних шляхів, сприяючи дезорганізації тканини й фіброзу. Патологічне руйнування еластинових волокон без належної репарації підтримується при ХОЗЛ не тільки хронічним впливом патологічних чинників, а й генетично детермінованим дефіцитом $\alpha 1$ -антитрипсину, надлишком ряду протеаз. Така неконтрольована деградація еластину, що бере участь у формуванні емфіземи, відіграє важливу роль в дезорганізації стінок аорти і великих системних артерій [68]. При цьому показаний взаємозв'язок між порушенням структурної організації стінки аорти й активацією системного запалення і гіперкоагуляції. Важлива роль у порушенні кількісного і якісного стану основних білкових молекул судинної стінки (через поглиблення протеазного-антипротеазного дисбалансу) відводиться оксидативному стресу. Саме поглиблення системного колаген-еластинового дисбалансу пов'язують із розвитком аортальних аневризм при довгостроковому перебігу ХОЗЛ [69, 70].

Для ХОЗЛ, як у вигляді монопатології, так і у випадку коморбідності із ІХС, характерна постійна підтримка персистуючого запалення в дихальних шляхах у відповідь на зовнішні впливи, що супроводжується переважно накопиченням нейтрофілів і Т-лімфоцитів хелперів 1-го типу. Хронічне запалення, в даному випадку, супроводжується утворенням ділянок емфіземи, зміною кількості і складу екстрацелюлярного матриксу. Такі зміни виражені більшою мірою в периферичних відділах дихальних шляхів і супроводжуються прогресуючою обструкцією і ремоделюванням тканини легень [71]. При руйнуванні нейтрофілів виділяється велика кількість протеаз. Очевидно, що антипротеолітична система ($\alpha 1$ -антитрипсин, тканинні інгібітори протеаз T1MP-1, T1MP-2, T1MP-3) не в змозі протистояти дедалі більшій концентрації та активності протеолітичних ферментів: спостерігається аутоліз міжальвеолярних перегородок і руйнування еластичного каркасу легень. Це



призводить до розвитку центриацінарної емфіземи, а у пацієнтів зі спадковим дефіцитом α_1 -антитрипсину – до панацінарної емфіземи й появи її головної клінічної ознаки – ДН. Когорта пацієнтів із ХОЗЛ досить неоднорідна, у одних хворих переважає емфізематозне ураження тканини легень, в інших – виражена обструкція бронхів дрібного та середнього калібру за рахунок гіперсекреції та незворотного звуження просвіту бронха, зумовленого склеротичними змінами. Різні прояви хвороби (фенотип), викликані певним ушкоджуючим фактором, свідчать про відмінності біомолекулярних і клітинних механізмів розвитку ХОЗЛ [72, 73, 74].

Тепер як невід'ємна частина патогенезу стенокардії напруги і ХОЗЛ розглядається системна запальна активність. Концепція системної запальної реакції, або системного запалення, у хворих на ІХС та ХОЗЛ відносно нова, і механізми, що лежать в його основі, поки вивчені недостатньо. Серед них важливе місце відводиться палінню, гіпоксемії, малорухливому способу життя і системному запаленню. Основна локалізація запалення при ХОЗЛ – дрібні дихальні шляхи, але активне запалення наявне також і в крупних бронхах, і в легеневій паренхімі, і в легеневих судинах [75]. При ХОЗЛ частою знахідкою є підвищення рівня біологічних маркерів запалення периферичної крові (СРБ, фібриногену (ФГ), лейкоцитів, прозапальних цитокінів – інтерлейкін-1 (ІЛ-1) (3, 6, 8, ФНО- α). Ряд авторів вказує на підвищення концентрації циркулюючих ІЛ-6, 8, 10, фактор некрозу пухлини альфа (ФНП- α), лейкоцитарних молекул адгезії (с1СAM-1), Е-селектину і гострофазових білків, включаючи СРБ, в умовах ХОЗЛ не лише в період загострення, але і в стабільному стані [76].

У дослідженні, котре включало 14 етапів, було показано, що у хворих на ХОЗЛ стабільного перебігу рівень протизапальних цитокінів та інших медіаторів системного запалення (лейкоцити, СРБ) значно перевищували такі в групі порівняння й вираженість запальної відповіді прогресивно збільшувалася в міру зниження показника ООВ_j [77]. Звертає на себе увагу той факт, що ці зміни зберігаються у хворих на ХОЗЛ і поза загостренням. Однак, точні причини розвитку системного запалення при стенокардії напруги і ХОЗЛ на



сьогоднішній день не зовсім зрозумілі. Можливо, що асоціація між місцевим (васкулярним та бронхолегеневим) і системним інфламаторним процесом реалізується різними патогенетичними шляхами: від виходу стрес-індукованих цитокінів в умовах оксидативного стресу в системну циркуляцію, інтенсифікації лейкоцитів крові або клітин-попередників в кістковому мозку до стимуляції кісткового мозку й печінки прозапальними медіаторами. Стимуляція даних органів призводить до ще більшої продукції цитокінів, лейкоцитів, тромбоцитів і ФГ [78, 79, 80].

Відомо, що запалення відіграє роль у патогенезі виникнення та прогресування атеросклерозу. С-реактивний білок і альбумін є індикаторами запалення, і обидва пов'язані з атеросклерозом та ІХС [81, 82]. Поточні дані щодо прогнозу критичних захворювань і злоякісних новоутворень показують, що концентраційні значення С-реактивного білка мають прогностичне значення, базуючись на системному запаленні. Клінічні дослідження засвідчили, що СРБ має прогностичне значення при ІХС і надає важливу інформацію щодо вибору стратегії реваскуляризації. Однак зв'язок між СРБ та серйозністю і складністю перебігу ІХС на сьогодні достеменно невідомий. Оскільки ІХС є важливим запальним захворюванням, можна припустити, що СРБ може бути пов'язаний зі складністю ІХС [83].

В літературі все більше зустрічаються дані про підвищення концентрації СРБ у хворих на стенокардію, а також при ХОЗЛ, важлива і прогностична значимість даного маркера для оцінки ризику рецидиву ІХС та ХОЗЛ [84, 85].

СРБ є потужним незалежним фактором-предиктором серцево-судинної захворюваності та летальності. Наприклад, за даними Framingham Study, рівні СРБ <1 мг / л, 1-3 мг / л і > 3 мг / л відповідали низькому, помірному і високому ризику розвитку серцево-судинних подій [86]. Крім того, в дослідженні продемонстровано, що рівні СРБ і ФНП-α були вищими у хворих на легеневу гіпертензію: 3,6 (медіана) проти 1,8 мг / мл і 4,2 проти 3,1 пг / мл відповідно [87].



Серцеві тропоніни, що представляють собою структурні білки, унікальні для серця, є чутливими і специфічними біохімічними маркерами пошкодження міокарда [88]. Вони дуже корисні в клінічній практиці для виявлення пацієнтів із гострим коронарним синдромом, що належать до групи високого ризику, і для відбору пацієнтів, яким буде корисна рання інвазивна стратегія і блокада глікопротеїну ІІb / ІІІa [89]. Крім того, рівні серцевого тропоніну, виміряні за допомогою повністю автоматизованих стандартних аналізів, перевершують всі інші клінічно доступні біомаркери, включаючи міоглобін, фракцію МВ креатинкінази (СК-МВ), мієлопероксидази і білок, що зв'язує жирні кислоти серця, для діагностики гострого інфаркту міокарда. Основним обмеженням стандартних аналізів серцевого тропоніну є їх низька чутливість під час діагностики через повільне підвищення рівнів циркулюючих серцевих тропонінів [90].

Отже, роль системного запалення при стенокардії напруги ішемічного генезу у поєднанні з ХОЗЛ переконливо продемонстрована, проте актуальними залишаються питання про взаємозв'язок біомаркерів системного запалення з клінічними особливостями стенокардії та ХОЗЛ і артеріальною ригідністю, яка згідно з сучасними уявленнями, є незалежним чинником кардіоваскулярних ускладнень, при даній коморбідній патології. Вивчення цього питання допоможе як у розумінні патогенезу цієї коморбідної патології, так і в подальшій тактиці ведення цих хворих.

1.3 Роль вегетативної нервової системи, показників структурно-функціонального стану серця та артеріальних судин при поєднаному перебігу стенокардії напруги ішемічного генезу та хронічного обструктивного захворювання легень

При наявності стенокардії напруги та ХОЗЛ складаються сприятливі умови для підвищення ригідності артеріального русла. При цьому підвищення ригідності судин може відбуватися в результаті реалізації універсальних



механізмів (запальних, оксидативних, протеїназного тощо), це призводить до збільшення вмісту в судинній стінці жорстких дезорганізованих волокон замість нормально функціонуючих еластичних елементів [91]. Однак, є лише поодинокі дослідження, присвячені вивченню механічних властивостей артерій при поєднаному перебігу стенокардії напруги та ХОЗЛ.

У зв'язку з тим, що ряд шкал для оцінки ризику серцево-судинних захворювань, зокрема (SCORE 2, Фремінгемська, PROCAM) мають певні прогностичні недоліки, продовжується пошук нових маркерів ризику, серед яких – жорсткість артерій [92]. Важливо відзначити, що ці зміни в артеріальній стінці при кардіоваскулярній патології виникають раніше, ніж ураження серця або нефропатія. Причому, такі патологічні зміни судин впливають на кардіогемодинаміку, збільшуючи постнавантаження і погіршуючи коронарний кровотік [93-96].

В судинах з достатньою еластичністю швидкість пульсової хвилі невисока і пік відбитої хвилі накладається на діастолічну фазу серцевого циклу. У ригідних артеріях навпаки – швидкість пульсової хвилі зростає, а швидка відбита хвиля накладається на пряму хвилю вже в систолічній фазі серцевого циклу. Внаслідок цього істинний систолічний АТ, сформований ЛШ, отримує додаткову надбавку (аугментацію), що призводить до підвищення систолічного АТ (САТ) з одночасним зниженням діастолічного АТ (ДАТ), і, відповідно, збільшенням пульсового АТ (ПАТ) [97]. Поява систолічного додаткового навантаження збільшує тиск на ЛШ серця і знижує коронарний кровотік. Тому вимірювання показників жорсткості артерій можна розглядати як метод оцінки серцево-судинного ризику, зокрема для пацієнтів, у яких ураження органів-мішеней не було верифіковано стандартними дослідженнями [98-101].

Аорта і великі артерії завдяки своїй високій еластичності поглинають ударний об'єм і переводять значну частину енергії серцевого скорочення на період діастоли [102]. Це призводить до зменшення САТ й підвищення ДАТ і, як наслідок, до поліпшення кровопостачання серця, нирок, головного мозку.



Однак при підвищенні жорсткості судинної стінки артерії втрачають здатність до демпфування, що підсилює пошкоджувальну дію пульсової хвилі на органи-мішені, призводить до підвищення навантаження на міокард, порушення його кровопостачання та збільшення ризику серцево-судинних захворювань [103]. Оцінка артеріальної жорсткості має велику цінність, що підтверджують численні дослідження, згідно з якими жорсткість судинної стінки є незалежним предиктором серцево-судинних захворювань і смертності. З появою неінвазивних методів дослідження артеріальної жорсткості отримало поширеність і проводиться у пацієнтів з різними захворюваннями. У хворих на хронічні захворювання дихальних шляхів в умовах гіпоксемії, оксидативного стресу, системного запалення, нейрогуморальної дисфункції створюються всі умови для розвитку кардіоваскулярних порушень і, зокрема, для підвищення жорсткості судинної стінки. Встановлено, що у хворих на ХОЗЛ жорсткість судинної стінки підвищена, що пояснює високу смертність від серцево-судинних захворювань у цих пацієнтів. Новою та актуальною проблемою в медицині є коморбідність стенокардії та ХОЗЛ. Внаслідок накладення симптомів двох захворювань і їх взаємообтяження, у таких осіб спостерігаються більш виразніше диспное, менший рівень фізичної витривалості, частіше розвиваються загострення [104-106].

За сучасними уявленнями артеріальна ригідність (АР) є незалежним предиктором загальної та серцево-судинної смертності, прогностично навіть більш значущим, ніж такі традиційні фактори ризику, як середньодобовий АТ або рівень холестерину крові. Найбільш повно вивчені особливості формування й клінічне значення АР у пацієнтів з атеросклерозом, АГ, ішемічною хворобою серця. Істотно менше робіт присвячено вивченню артеріальної жорсткості при хронічних респіраторних захворюваннях, хоча при деяких з них (наприклад, при ХОЗЛ), складаються патогенетичні умови для формування судинних порушень. Зараз, незважаючи на наявність методів, визнаних еталонними і рекомендованих до широкого використання, триває



пошук нових способів оцінки АР, вивчення об'єктивної цінності даних [107, 108]. Необхідно відзначити, що найбільш часто використовуються на практиці прилади для вимірювання АР, котрі не зовсім зручні для динамічного спостереження. Результати разового вимірювання показників ригідності можуть бути залежними від тривожної реакції пацієнта, аналогічно результатам традиційного вимірювання артеріального тиску. У зв'язку з цим особливу увагу заслуговує метод добового моніторування артеріальної ригідності.

Літературні дані свідчать про те, що предикторами підвищеної жорсткості артерій у хворих на ХОЗЛ є як загальновідомі фактори серцево-судинного ризику (АГ, індекс маси тіла (ІМТ), вік), так і тяжкість захворювання, ступінь обструкції. У даному дослідженні у пацієнтів з ХОЗЛ значення індексу A_{ix} (індекс аугментації) в нічні години було статистично значимо вищим від аналогічних значень у денні години ($p < 0,05$) і перебували в позитивному діапазоні, що свідчить про менше поглинання зворотної пульсової хвилі за рахунок зниження еластичних властивостей судинної стінки, підвищення функціональної активності ендотелію в нічний час [109]. Дослідження АР у хворих на стенокардію та ХОЗЛ нечисленні, результати їх суперечливі. Так, у дослідженні М.Г. Мамаєвої зі співавт. [110] при разовому вимірюванні PWV_{ao} (швидкість поширення пульсової хвилі в аорті – PWV_{ao} – класичний показник оцінки еластичних властивостей артерій, визначається за часом поширення відбитої хвилі) у хворих на БА була статистично значимо вище, ніж у здорових осіб. У іншому дослідженні у хворих на БА виявлено підвищення значень таких показників, як $(dP / dt)_{max}$ (максимальна швидкість наростання АТ в плечовій артерії та навантаження на стінку судин під час проходження пульсової хвилі), що відображає навантаження пульсової хвилі на стінку судин і індекс ригідності [111]. Авторами було виявлено, що з наростанням обструктивних змін підвищується і значення показника $(dP / dt)_{max}$, що збігається з результатами дослідження АР Н.Г. Рязанової зі співавт. [112]. Отримані результати відображають вплив бронхіальної обструкції на



збільшення АР, яка прогресує разом із тяжкістю легеневої патології. У хворих на БА при наявності АГ зміни жорсткості артерій більш виражені, ніж у нормотензивних пацієнтів. Вивчення коморбідності стенокардії та ХОЗЛ є актуальною і досить суперечливою проблемою кардіології та пульмонології, хоча очевидно, що у таких пацієнтів частіше розвиваються загострення, нижча ЯЖ, більш швидке погіршення функції зовнішнього дихання (ФЗД) і вища смертність, ніж у пацієнтів тільки зі стенокардією або тільки з ХОЗЛ.

Порушення легеневої вентиляції – облігатний діагностичний критерій ХОЗЛ. Зворотна статистично достовірна кореляція значень ФЖЄЛ та об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1) з каротидно-феморальною швидкістю пульсової хвилі (ШПХ) в осіб без ІХС була статичною після поправки на традиційні фактори серцево-судинного ризику [113]. Таким чином, зниження співвідношення ОФВ1/ФЖЄЛ виступає як незалежний фактор ризику збільшення жорсткості центральних артерій. Причому ШПХ щільно пов'язана як з ОФВ1, так і з життєвою ємністю легень (ЖЄЛ), бо свідчить про роль обструктивних і рестриктивних порушень вентиляції в посиленні ригідності центральних артерій. У ряді досліджень виявлений чіткий зв'язок аортальної ШПХ з ОФВ1 у хворих I-IV стадій ХОЗЛ поза загостренням [114]. Отримано також дані про асоціацію гіперреактивності бронхів і товщини інтима-медіа каротидної артерії. Деякі дослідники простежують паралелізм між збільшенням жорсткості центральних артерій і інтенсивністю процесів ремоделювання легеневої артерії [115]. Встановлено також, що зі зниженням ОФВ1 у хворих на ХОЗЛ пов'язане порушення систолічної та діастолічної функцій ЛШ, асоційоване з підвищенням жорсткості міокарда. Разом з тим, більше клінічне значення має не сам факт зниження легневих функцій, а характер захворювання, симптомом якого є це зниження. При цьому важливо відзначити, що ступінь порушення легеневої вентиляції тісно взаємопов'язаний із наростанням системного запалення, оксидативного стресу, протеїназного дисбалансу та інших патологічних зрушень, які мають значення і в підвищенні артеріальної жорсткості. Крім



того, встановлено, що збільшення артеріальної жорсткості відбувається паралельно зі збільшенням жорсткості бронхів і судин у малому колі кровообігу [116].

Гіпоксемія при ХОЗЛ є одним із головних факторів ремоделювання легеневої артерії і формування стійкої легеневої гіпертензії. Хронічна гіпоксія викликає структурні зміни легневих судин навіть при відсутності вазоконстрикції [117]. Судинна відповідь на гіпоксію включає комплекс міжклітинних і внутрішньоклітинних змін, в результаті яких відбувається потовщення інтими та медії за рахунок гіпертрофії, гіперплазії ендотелію і субендотелію з порушенням його функціональної активності, гіпертрофії та гіперплазії гладком'язових клітин, підвищення вмісту колагену й еластину [118]. Беручи до уваги системність гіпоксемії при поєднаному перебігу стенокардії напруги ішемічного генезу у поєднанні з ХОЗЛ, вона так само могла б бути віднесена до потенційних факторів порушення еластичності великих системних артерій. Однак відомостей про взаємозв'язок артеріальної ригідності з рівнем гіпоксемії поки що недостатньо. Крім того, відомо, що гіпоксична стимуляція має різноспрямований вплив на тонус судин малого та великого кіл кровообігу. У недавньому дослідженні показано, що жорсткість центральних артерій в осіб, що піддавалися тимчасовому гіпоксичному впливу протягом 8 тижнів, достовірно не відрізнялася від контрольного рівня. У той же час при поліпшенні оксигенації крові при ХОЗЛ зменшується підвищена резистентність ниркових артерій, пульсовий АТ (сурогатний маркер жорсткості) [119]. Встановлено залежність між насиченням артеріальної крові киснем і процесом фіброзу в лівому шлуночку (ЛШ). Описано гіпоксичні механізми активації запальних цитокінів ФНП- α , ІЛ 1, ІЛ-6, моноклеарів периферичної крові у хворих на ХОЗЛ [120]. Є дані про зв'язок системної гіпоксії з процесами оксидативного стресу при ХОЗЛ [121]. Отже, вплив гіпоксемії на збільшення артеріальної жорсткості може бути опосередкований через інтенсифікацію запальних і оксидативних процесів. Ефект гіпоксемії може бути посилений гіперкапнією й метаболічним ацидозом, що мають



прямий, хоча і менш виражений вплив на судини. Крім того, зі ступенем гіпоксемії тісно корелює рівень активності РААС і АПФ, роль яких у ремоделюванні судин встановлена [122].

У дослідженні група авторів визначала артеріальну ригідність у хворих на ХОЗЛ із різним ризиком розвитку фатальних ускладнень від серцево-судинних захворювань протягом 10 років [123]. У відкрите дослідження були включені 130 хворих на ХОЗЛ у віці старше 40 років. Критеріями виключення були наявність клінічних ознак інших важких хронічних захворювань у стадії загострення. Контрольну групу склали 18 практично здорових добровольців у віці старше 50 років, середній вік $56,89 \pm 7,23$ року. Артеріальна жорсткість визначалася з використанням артеріографію Tensioclinic (TensioMed, Угорщина). У результаті проведеного дослідження авторами відзначено підвищення швидкості поширення пульсової хвилі, асоційоване з підвищенням індексів аугментації у хворих на ХОЗЛ з різним ступенем 10-річного ризику смерті від серцево-судинних захворювань. Виявлені авторами дослідження зміни рекомендуються у майбутньому розглядати як системні прояви ХОЗЛ, що лежать в основі взаємного обтяження ХОЗЛ і кардіоваскулярних захворювань. Згідно з отриманими результатами дослідження, АР проявляється вже у пацієнтів середнього віку з низьким ризиком смерті від серцево-судинних захворювань і посилюється в міру наростання 10-річного ризику смерті. Звертає на себе увагу нівелювання фізіологічних відмінностей центрального і периферичного систолічного артеріального тиску переважно у пацієнтів з високим 10-річним ризиком смерті від серцево-судинних захворювань. При цьому порушення артеріальної ригідності (перш за все ІА), відмінності в центральному і периферичному систолічному АТ у пацієнтів з встановленою ІХС виражені менше, ніж у хворих без ІХС з високим ризиком смерті від серцево-судинних захворювань. Розроблені авторами індекси пропонуються до використання в клінічній практиці, адже вони дозволяють доповнити інформацію про порушення артеріальної ригідності у пацієнтів з ХОЗЛ.



1.4 Сучасні особливості лікувальної стратегії стенокардії напруги з хронічним обструктивним захворюванням легень. Перспективи розробки нових патогенетичних важелів терапевтичного впливу

Основні цілі лікування хворих на ІХС та ХОЗЛ чітко сформульовані в Міжнародній програмі GOLD, Національній програмі з пульмонології та кардіології: зниження впливу факторів ризику, здійснення освітніх програм, лікування ХОЗЛ та ІХС при стабільному стані й лікування загострення захворювання, попередження прогресування хвороби; підвищення толерантності до фізичного навантаження; поліпшення ЯЖ; зниження смертності [124-126]. Аналіз наукової літератури дозволяє зробити висновок, що поєднання стенокардії напруги та ХОЗЛ значно ускладнює підбір довгострокових терапевтичних програм. Тут можуть виникати різні проблеми, пов'язані, насамперед, з призначенням медикаментозної терапії.

Медикаментозна терапія при поєднаному перебігу стенокардії напруги ішемічного генезу та ХОЗЛ належить до числа найбільш актуальних завдань практичної медицини. На сьогодні відсутні суворі рекомендації щодо адекватного вибору лікарських засобів у даної категорії хворих. Наявність асоційованих клінічних станів, до числа яких належить і стенокардія напруги на тлі ХОЗЛ, обумовлює чималі труднощі у визначенні тактики лікування подібних хворих. Дуже актуальним і спірним залишається питання про оптимальну терапію стенокардії [127-129] у хворих на ХОЗЛ. При цьому поєднанні гіпоксія міокарда, викликана коронарною патологією, серйозно ускладнюється альвеолярним типом гіпоксії. Це обумовлює пошук в якості базисної терапії препаратів, які могли б нівелювати наслідки гіпоксії, пов'язаної з ХОЗЛ і активізацією системної запальної реакції, дисфункції системи протеази-антипротеази, а також захищати клітини міокарда від несприятливих наслідків ішемії, не впливаючи негативно на його скоротливу здатність і не викликаючи бронхообструктивної відповіді. Сьогодні ця проблема повністю не вирішена. Крім того, наявність бронхообструктивної



патології обмежує сам вибір препаратів, які можуть бути використані для лікування ІХС та її ускладнень, наприклад хронічної серцевої недостатності.

У лікуванні стенокардії напруги на тлі респіраторної патології надається перевага нітратам і антагоністам кальцію, а також антиагрегантам (ацетилсаліцилова кислота, клопідогрель), також призначається антиоксидантна і антиліпідемічна терапії [130, 131]. Слід відзначити необхідність більш широкого підходу до проблеми фармакологічного протиішемічного захисту органів, маючи на увазі не тільки можливість використання профілактичного впливу на орган (довготривала або екстрена адаптація) і в процесі його ішемії, а й необхідність постішемічного лікування, спрямованого на зменшення реоксигенаційних ушкоджень, частка яких у сумарному ушкоджуючому ефекті ішемії досить велика. Однак, на сьогодні методи захисту від реперфузійних ускладнень поки слабо вивчені.

Наявність у пацієнтів ХОЗЛ обмежує можливості застосування у даної групи хворих β -адреноблокаторів через посилення бронхообструкції. У літературі є численні вказівки на неможливість використання для даної категорії хворих інгібіторів АПФ [132-134] через розвиток сухого брадикінінового постійного кашлю, тоді як зазначені препарати безумовно належать до першої лінії в лікуванні кардіальної патології. Застосування сечогінних препаратів, показаних хворим на ішемічну хворобу серця та ХСН, може негативно позначитися на перебігу ХОЗЛ, оскільки здатне спровокувати згущення мокроти й погіршення кліренсу бронхів [135]. У свою чергу бронходилататори (в основному симпатоміметики) підсилюють ішемію міокарда й негативно впливають на процеси його збудливості (провокують пароксизмальні порушення ритму). Крім того, у пацієнтів з особливо тяжким перебігом ХОЗЛ киснева замісна терапія може стати джерелом вільнорадикального сплеску. Оскільки вміст кисню в клітині лімітує вільнорадикальне окислення, збільшення його інтенсивності при підвищенні парціального тиску кисню в тканинах не є парадоксом. З іншого боку, гіпоксія



– це той стан, який є універсальним пошкоджувальним механізмом як для стенокардії, так і для ХОЗЛ і потребує обов'язкової корекції.

Загострення ХОЗЛ є однією з основних причин звернення хворих за медичною допомогою. Частий розвиток загострень у хворих на ХОЗЛ призводить до тривалого погіршення (до декількох тижнів) показників функції дихання й газообміну, більш швидкого прогресування захворювання, до значущого зниження ЯЖ хворих і пов'язаний з істотними економічними витратами на лікування (75,5%), а також є основною причиною смерті хворих [136-138]. Однак, питання про ефективну й безпечну протизапальну терапію хворих на ХОЗЛ, як і раніше залишається невирішеним, у зв'язку з чим вельми актуальна проблема пошуку ефективного протизапального засобу, зокрема вибору оптимального препарату з урахуванням не тільки його ефективності та ризику побічних ефектів, але і можливого негативного впливу на серцево-судинну систему і взаємодію з іншими медикаментами, які призначаються з приводу ІХС [139].

Зовсім несподівано увагу пульмонологів привернули препарати, котрі не належать до категорії лікарських засобів дихальної системи – статини, завдяки своїй здатності впливати на системне запалення при ХОЗЛ. Відомо, що поряд з гіполіпідемічною дією, статини мають виражену протизапальну, антиішемичну дію, яка розвивається шляхом пригнічення маркерів запалення (плейотропна властивість) [140]. Наявність у препаратів групи статинів протизапального й імуномодулюючого ефектів дозволило ряду авторів висловити припущення про позитивний вплив цих лікарських засобів на результат інфекційних захворювань, що супроводжуються неконтрольованою імунною відповіддю, в тому числі і ХОЗЛ. У когортному ретроспективному дослідженні продемонстровано зниження летальності хворих на ХОЗЛ на тлі прийому статинів [141]. Згідно з опублікованими даними іншого великого дослідження, у хворих, які приймали статини, в порівнянні з групою контролю, темпи зниження ОФВ₁ та ФЖЕЛ були повільнішими [142].



Найбільш логічним поясненням ефектів статинів, на думку дослідників, у хворих на ХОЗЛ є їх вплив на запалення.

Статини повинні обов'язково бути призначені пацієнтам високого і дуже високого ризику, для яких справедливим є правило: чим менший рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), тим краще. У широкомасштабних клінічних дослідженнях зі статинами продемонстровано, що зниження числа серцево-судинних ускладнень прямо пропорційне ступеня зниження рівня холестерину ЛПНЩ. Серед статинів особливу увагу привертають інгібітор ГМГ-КоА-редуктази четвертого покоління розувастатин. У кількох великих дослідженнях показано, що розувастатин знижує рівень ХС ЛПНЩ на 48,8%, підвищує концентрації холестерину ліпопротеїдів ЛПВЩ на 8% і апо-АІ – на 6,7%, зменшуючи частоту гострих серцево-судинних подій [143].

Ефективне зниження ЛПНЩ у найбільшій кількості пацієнтів, зменшення товщини інтими, поліпшення ендотеліальної дисфункції, зниження рівня запальних маркерів вважаються сурогатними маркерами зниження ризику серцево-судинних ускладнень при прийомі статинів. Розувастатин – один з найбільш ефективних статинів, потужний і безпечний інгібітор НМГ-СОА редуктази. Дані, що належать до вторинної профілактики, обмежені щодо розувастатину. Більшість клінічних досліджень розувастатину довели більш ефективно зниження ЛПНЩ, ніж інші статини. У більшій кількості пацієнтів досягаються цільові рівні ЛПНЩ і зменшується товщина інтими [144].

Поряд з цим, розувастатин покращує функцію ендотелію опосередковано через нормалізацію ліпідного спектра крові та за допомогою впливу на ендотелій, внаслідок посилення судинорозширювальних і зниження активності судинозвужувальних стимулів у стінці судин, пригнічує агрегацію тромбоцитів, змінюючи вміст холестерину в їх мембрані, і знижує вміст ізопростаноїдів, котрі є маркерами оксидативного стресу і сильними активаторами тромбоцитів, зменшує адгезію лейкоцитів до ендотелію у



відповідь на вплив прозапальних медіаторів (фактор активації тромбоцитів, лейкотрієн В4), пригнічує експресію СРБ в гепатоцитах людини, знижує рівень прозапальних цитокінів та підвищує концентрацію антиінфламаторних цитокінів [145]. Отже, подальше дослідження протизапальних властивостей статинів в комплексному лікуванні хворих на стенокардію напруги із ХОЗЛ з урахуванням клініко-функціонального перебігу даної патології вкрай актуальне.

Оксид азоту, основний компонент релаксуючих факторів ендотелію, синтезується з амінокислоти L-аргініну сімейством ферментів через шлях L-аргінін-оксид азоту [146]. Цей вид синтетичної активності судинного ендотелію відповідає за судинорозширювальний ефект, який має важливе значення для регуляції кровотоку. L-аргінін є субстратом для синтезу оксиду азоту, і попередні дослідження показали, що внутрішньоартеріальна інфузія L-аргініну викликала вазодилатацію судин, посилювала залежну від ендотелію вазодилатацію й призводила до зворотнього процесу дефектну ендотелій-залежну вазодилатацію, викликану ЛПНЩ або гіперхолестеринемією [147]. Шлях L-аргінін-оксид азоту бере участь в дилатаційній реакції нормальних епікардіальних коронарних артерій у відповідь на посилення кровотоку внаслідок дилатації мікросудин, пов'язаної з підвищеною роботою міокарда [148, 149]. Однак інформація про вплив ІХС на шляхи утворення L-аргініну, опосередковані коронарними вазомоторними змінами у людини, особливо в умовах коморбідності із ХОЗЛ, на сьогоднішній день суперечлива і вивчена не достатньо добре.

У. Ваї зі співавторами опублікували результати метаналізу 13 рандомізованих контрольованих досліджень, в яких вивчений ефект перорального прийому L-аргініну в дозі 3-24 г / добу при гіперхолестеринемії, стабільній стенокардії, захворюваннях периферичних артерій, хронічній серцевій недостатності з тривалістю лікування від 3 днів до 6 міс. Кількість учасників в кожному дослідженні була 10-36 осіб (загальна кількість – 586). Результати показали, що пероральне застосування L-аргініну короткими курсами



суттєво, в порівнянні з плацебо, збільшує потік-опосередковану вазодилатацію плечової артерії, що є показником поліпшення функції ендотелію [150].

Таким чином, аналіз літератури підтверджує наше припущення про те, що наявність значної кількості хворих зі стенокардією напруги із ХОЗЛ є наслідком загальних шляхів патогенезу даних захворювань, насамперед запалення і фіброзу, а генетичні поліморфні варіанти білків, котрі регулюють і опосередковують вищезначені патогенетичні процеси в умовах коморбідності, можуть забезпечувати схильність пацієнтів одночасно до обох захворювань. Стенокардія напруги у поєднанні з ХОЗЛ на сьогодні є актуальними проблемами не тільки пульмонології і кардіології, але і всього суспільства. Це зумовлено постійно зростаючим рівнем захворюваності та смертності, залученням у патологію працездатного населення із подальшим розвитком інвалідизації та високими економічними витратами на лікування. При цьому встановлено, що серцево-судинні порушення є важливою частиною не тільки патогенезу, а й танатогенезу ХОЗЛ. Однак багато проблем лікування, первинної та вторинної профілактики цих хвороб залишаються відкритими й нереалізованими. До розряду перспективних в плані дослідження достовірних і високоінформативних предикторів серцево-судинного ризику і незалежних факторів прогресування кардіоваскулярної та пульмонологічної патології належать дисбаланс системи протеази-антипротеази та системний інфламаторний процес. На нашу думку, дослідження дисбалансу системи протеази-антипротеази, системних запальних процесів у хворих на стенокардію напруги у поєднанні з ХОЗЛ вельми актуальне і може мати важливе практичне значення щодо терапевтичних та профілактичних підходів до цих захворювань.



РОЗДІЛ 2

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ОСІБ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика обстежених осіб

Загальна когорта обстежених на початку дослідження склала 154 особи. Декілька хворих (32 людини) не пройшли скринінговий відбір по різних причинах. Відповідно до мети та завдань у дослідження фінально було залучено 122 особи, які були розподілені у наступні групи: 1 група (група порівняння I) – 30 хворих на стабільну стенокардію напруги II-III ФК (середній вік $56,93 \pm 1,25$ років; співвідношення чоловіки / жінки 86,67/13,33%); 2 група (група порівняння II) – 30 пацієнтів із ХОЗЛ (середній вік $57,99 \pm 1,12$ років; співвідношення чоловіки / жінки 80,0/20,0%); 3 група (основна) – 40 хворих із ХОЗЛ у поєднанні зі стабільною стенокардією напруги II-III ФК (середній вік $56,48 \pm 1,16$ років; співвідношення чоловіки / жінки 76,92/23,08%); 4 група (контрольна) – 22 практично здорові людини (середній вік $54,37 \pm 1,84$ роки, співвідношення чоловіки / жінки 77,50/22,50%).

Основні критерії включення у дослідження:

- Підписана форма інформованої згоди на участь у цьому протоколі.
- Вік 40-70 років;
- Діагностована ІХС, стабільна стенокардія напруги II-III ФК (CCS)
- Діагностоване ХОЗЛ II-III стадії (GOLD)
- Відсутність протипоказань для призначення інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, L-аргініну або антиагрегантів;

Основні критерії виключення у дослідження:

- Гострі або декомпенсовані клінічні стани;
- Онкологічна патологія;
- Наявність протипоказань до плануємого лікування або непереносимість у анамнезі.



Верифікацію і тяжкість клінічної симптоматики ХОЗЛ проводили за традиційними критеріями GOLD (2022).

Дизайн самого дослідження визначено як проспективне, моноцентрове, відкрите, в 2-х паралельних групах (див. рис. 2.1).

Оцінювали данні при надходженні до стаціонару та через 90 днів \pm 3 доби амбулаторного спостереження.

Усі хворі отримували медикаментозну терапію, передбачену валідними стандартами терапії ІХС та ХОЗЛ. Лікування ХОЗЛ включало бета-2-агоністи М-холінолітики, глюкокортикостероїди і муколітики (антибіотики під час загострення і наявності відповідних клінічних ознак). Лікування ІХС нітрати, бета-адреноблокатори, інгібітори АПФ, діуретики (включаючи антагоністи альдостерону), антагоністи кальцієвих каналів тощо.

Для оцінки клінічної ефективності проведеного лікування при поєднаній кардіопульмональній патології обстежені 3-ї (основної) групи були рандомізовані у 2 підгрупи: підгрупа 1 включала 20 пацієнтів із L-аргініном на тлі високоінтенсивної статинотерапії (до базисної терапії включали L-аргінін на тлі розувастатина в дозі 20 мг/добу); підгрупа 2 включала 20 хворих (отримували тільки базисну терапію із помірноінтенсивною статинотерапії (добові дози аторвастатину 20 мг, розувастатину 10 мг)). Групи достовірно не відрізнялися за основними клінічними показниками.

Усі хворі підгрупи 1 приймали L-аргінін (4,2% розчину парентерально по 100 мл /добу (N12), потім використовували розчин per os (10 мл 5 р/добу). Через 12 \pm 1 тиждень проводився Візит 2. Комплайнс склав 95-105%

Аналізували дані для оцінки комбінованих endpoints: кардіореспіраторні порушення (загострення ХОЗЛ або клінічні ознаки прогресування ІХС), госпіталізації з будь-якої причини тощо. Проводилось моніторування безпеки проводимої терапії.

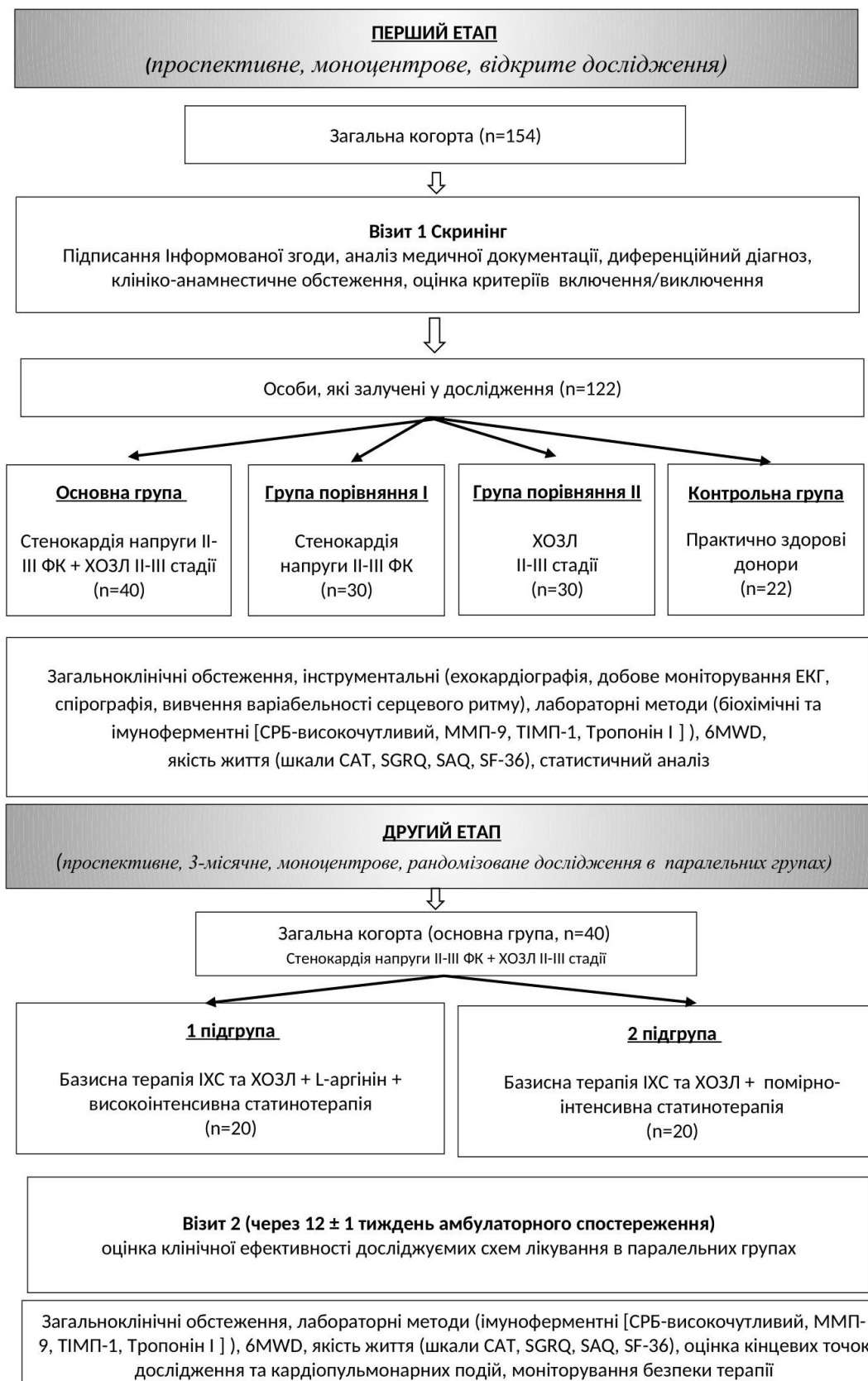


Рисунок 2.1 – Дизайн дослідження



Рівень кардіоваскулярного ризику (10-річних смертельних та несмертельних серцево-судинних кейсів) оцінювали за алгоритмом SCORE2.

Для стабільної **стенокардії напруги** оцінювали **ФК** за класифікацією Канадської асоціації кардіологів.

Анамнез паління та індекс пачко-років (ІПР) розраховували за формулою: число випалених цигарок за добу \times кількість років / 20.

Проведений аналіз вікового складу в обстежених групах хворих свідчить про домінування пацієнтів зрілого, найбільш працездатного віку. У всіх обстежених групах в основному були представлені чоловіки, що є логічною особливістю ХОЗЛ.

У групі пацієнтів з ХОЗЛ соціальний склад хворих був представлений робітниками (66,67%), в групі ІХС – службовцями (55,0%), при поєднаній патології ХОЗЛ+ІХС службовці склали 52,5%.

Нами була проаналізована частота виявлення супутньої патології в стадії ремісії в групі ХОЗЛ, діагностована у 19 (63,33%) хворих. Хронічний синусит та тонзиліт мали близько 13% хворих, патологія шлунково-кишкового тракту реєструвалася у 26,67% хворих, сезонна ГРВІ була у 36,67% хворих. У осіб при ізольованій ІХС супутня патологія відмічена у 16 (53,33%) хворих. Вона була переважно представлена патологією шлунково-кишкового тракту 30,0%. У хворих із коморбідністю додаткова патологія реєструвалася у 70% осіб: патологія верхніх дихальних шляхів у 15 (37,5%), шлунково-кишкового тракту (12 (30,0%)), сезонна ГРВІ реєструвалася у 25,0% випадків. Таким чином можна констатувати, що екстракардіопульмонарна патологія (фаза ремісії) в 3 групі зустрічалася частіше, ніж в 1 та 2 клінічних групах.

Однаково часто було визначено взаємозв'язок виникнення загострень ХОЗЛ із простудними захворюваннями як в групі ХОЗЛ, так і в групі ХОЗЛ+ІХС – відповідно у 22 (73,33%) і 23 (57,5%) пацієнтів, а також із впливом холоду – відповідно у 6 (20,0%) і 9 (22,5%) осіб або їх поєднанням – відповідно у 14 (46,67%) і 12 (30,0%) хворих. Сезонність ексацерації ХОЗЛ спостерігалась у 14 (46,67%) хворих в групі ХОЗЛ та у 25 (62,5%) осіб ($p > 0,05$)



при ХОЗЛ+ІХС. В середньому частота ексацерації на протязі минулого року у 2 групі порівняння склала $3,77 \pm 0,34$ vs $3,96 \pm 0,29$ при ХОЗЛ+ІХС ($p < 0,01$), також пацієнти ХОЗЛ+ІХС частіше, ніж із ХОЗЛ шпиталізувалися в наслідок загострення з боку бронхо-легеневої системи ($2,18 \pm 0,17$ та $0,93 \pm 0,08$; $p < 0,01$).

Наявність певних факторів ризику ХОЗЛ та ІХС в досліджуваних клінічних групах пацієнтів продемонстрована на рис. 2.2.

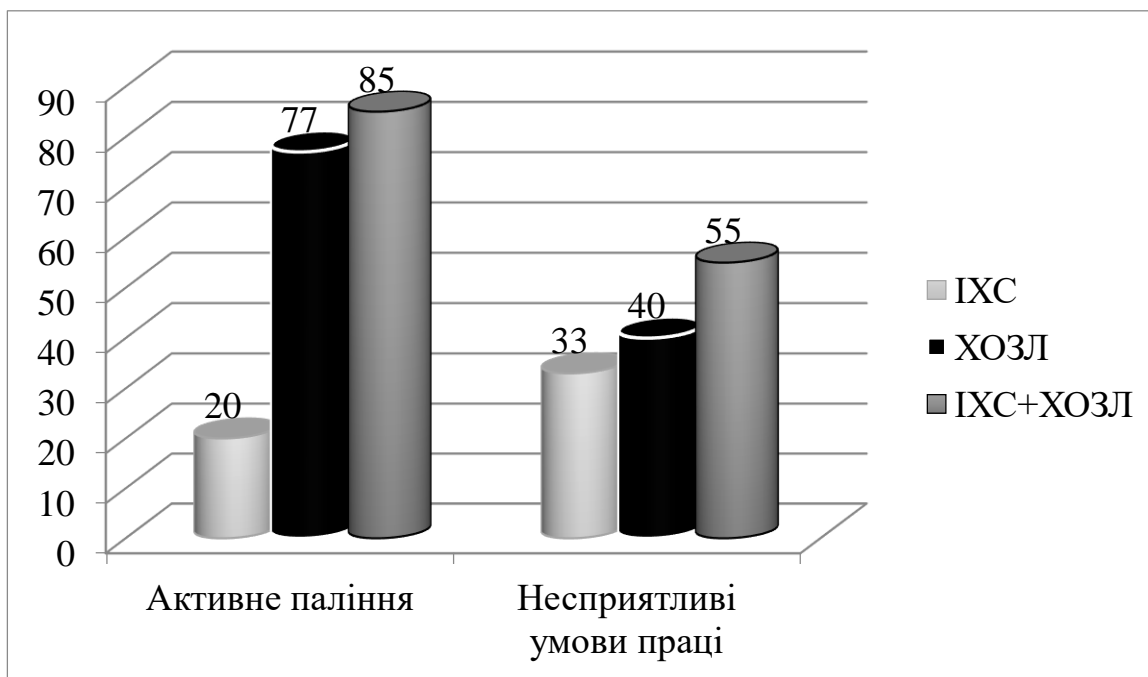


Рисунок 2.2 – Частота виявлення певних факторів ризику ХОЗЛ і ІХС в групах хворих, % осіб.

Головними факторами ризику розвитку ХОЗЛ і ХОЗЛ+ІХС в обстежених клінічних групах було паління, адже відсоток виявлення несприятливих умов роботи в осіб із 2 групи складала 40,0%, у хворих 1 групи – 33,33%, а в 3 групі – 55,0%. Частина осіб із тютюнопалінням в анамнезі була найбільша в осіб 3 групи і становила 85%, у 2 групі порівняння – 76,67% (р.н.д.), а у пацієнтів із ІХС лише в 20,0% кейсів виявляли залежність від тютюну.

Співставлення стажу, початку та тривалості паління в групах пацієнтів наведено на рис. 2.3.

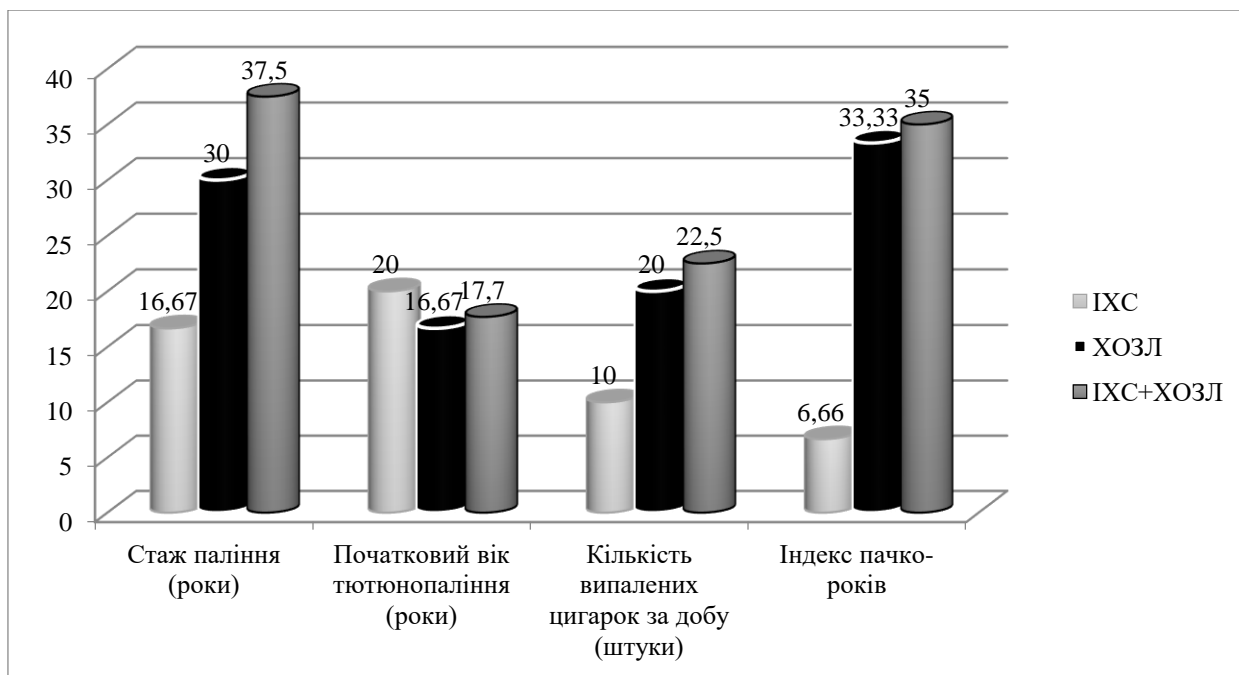


Рисунок 2.3 – Результати порівняльного аналізу стажу, початкового віку паління і анамнезу паління в обстежених групах хворих, %.

Пацієнти з ХОЗЛ+ІХС мали найбільший стаж паління – 37,5 років, пацієнти групи ХОЗЛ мали тривалий стаж паління – 30 років, при ІХС – 16,67 років. Відзначається, що хворі на ХОЗЛ+ІХС мали максимальну кількість випалених цигарок/добу – 22,5, пацієнти із ХОЗЛ – 20 цигарок/добу, і 10 – у при стенокардії напруги. Найбільший індекс пачко-років реєструвалася при ізолюванні ХОЗЛ та при поєднанні з ІХС (33 та 35, відповідно). У хворих із монопатологією ІХС значення цього показника не перевищувало 7.

При виконуванні бронхоскопічного дослідження у 16 хворих (53,33%) при ізолюваному ХОЗЛ та у 24 пацієнтів при коморбідності (60,0%) реєструвалися дифузний ендобронхіт. У пацієнтів із стенокардією напруги на тлі ХОЗЛ значно частіше виявляли дифузний ендобронхіт з інтенсивністю запалення II ст., та була зафіксована тенденція до елевації кількості осіб з активністю інфламаторного процесу III ст., що вказувало про більш значний запальний процес в трахео-бронхіальній системі в умовах синергії стенокардії та ХОЗЛ.



1603822377598853

Діагностика мозаїки рентгенологічних симптоми бронхолегеневої системи в осіб із ХОЗЛ та ХОЗЛ+ІХС представлено на рисунку 2.4 та 2.5.

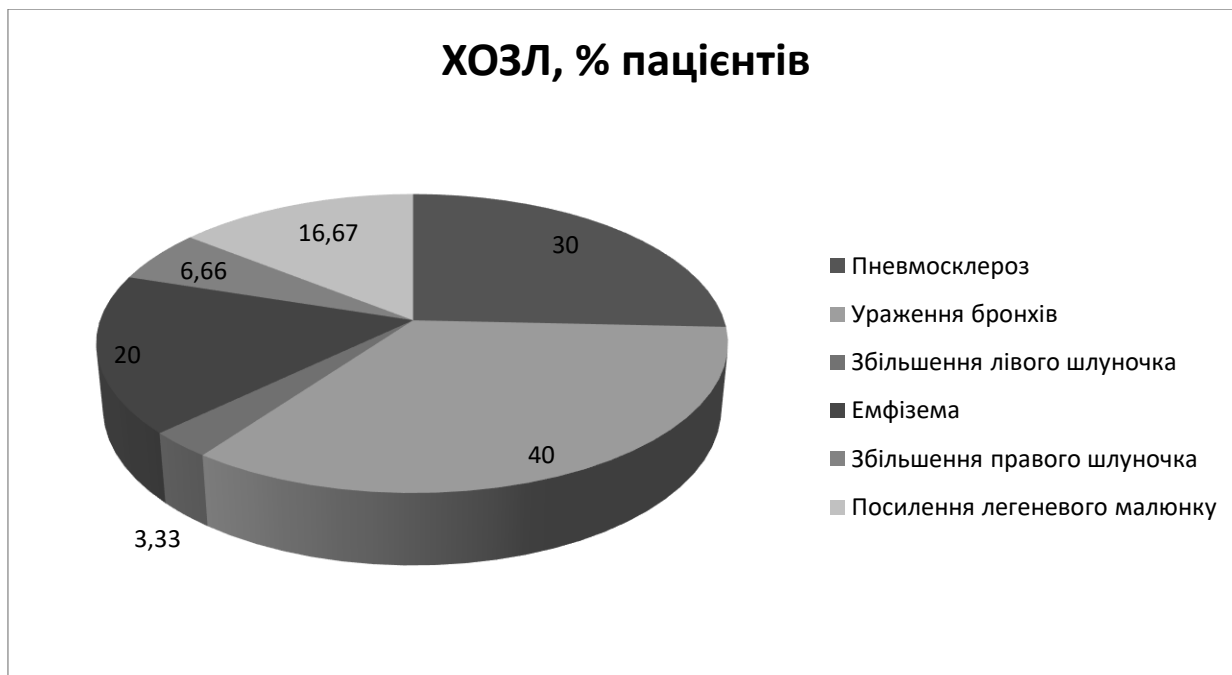


Рисунок 2.4 – Рентгенологічні симптоми бронхолегеневої системи при ізольованому ХОЗЛ.



Рисунок 2.5 – Рентгенологічні симптоми змін бронхолегеневої системи при коморбідності ХОЗЛ та стенокардії



Рентгенологічна семіотика патологічних змін у бронхолегеневої системи у хворих із ізольованим ХОЗЛ демонструють пневмосклероз 30,0%, емфізему (локальна або дифузна) 20,0%, симптоми ураження бронхів 40,0%, ознаки збільшення правого шлуночка 6,66%, ознаки збільшення ЛШ 3,33%, ознаки посилення легеневого рисунка 16,67%.

Симптоматика ураження бронхо-легеневої системи у хворих основної групи свідчать про наявність пневмосклерозу 35,0%, емфіземи (локальна або дифузна) 20,0%, симптомів ураження бронхів 37,5%, ознак збільшення правого шлуночка 10,0%, ознак збільшення ЛШ 15,0%, ознак посилення легеневого рисунка 17,5%. Рентгенологічно при коморбідності превалювали ознаки патології бронхів та пневмосклерозу, реєструвалася більша кількість пацієнтів із клінічними ознаками дилатації як правого, так і ЛШ серця, а також ознаками емфізематозності у порівнянні із хворими із ізольованим ХОЗЛ.

У групі ХОЗЛ виявлено виникнення загострення ХОЗЛ бактеріального характеру у 20 осіб (66,67% випадків), при наявності коморбідності ХОЗЛ+ІХС – в 87,5% випадків (35 хворих, $p > 0,05$).

Порівняння частоти виникнення змін показників клінічного та біохімічного аналізів крові представлено на рис. 2.6.

У групі ХОЗЛ на тлі стенокардії напруги відмічена більша кількість пацієнтів з еритроцитозом та підвищенням рівня гемоглобіну, високим ШОЕ, лейкоцитозом, зсувом лейкоцитарної формули ліворуч. Виявлення лейкоцитозу у 2-й групі склала 36,67%, а у 4 – вже 45,0%. Так, перебіг ізольованої ХОЗЛ супроводжувалося нижчими, ніж в 3 групі, випадками діагностування прискореного ШОЕ (43,33% vs 55,0%). У кожного 5-го хворого 2 клінічної групи виявлявся зсув лейкоцитарної формули ліворуч (20,0%), а в групі ХОЗЛ на тлі ІХС цей показник відмічено у кожного 3-го хворого (35,0%). У пацієнтів із ІХС виявлено значно менше випадків відхилень від норми у гемограмі – лейкоцитоз відмічається у 16,67% хворих, прискорення ШОЕ у 23,33%, а зсув лейкоцитарної формули ліворуч мали 20,0% пацієнтів.

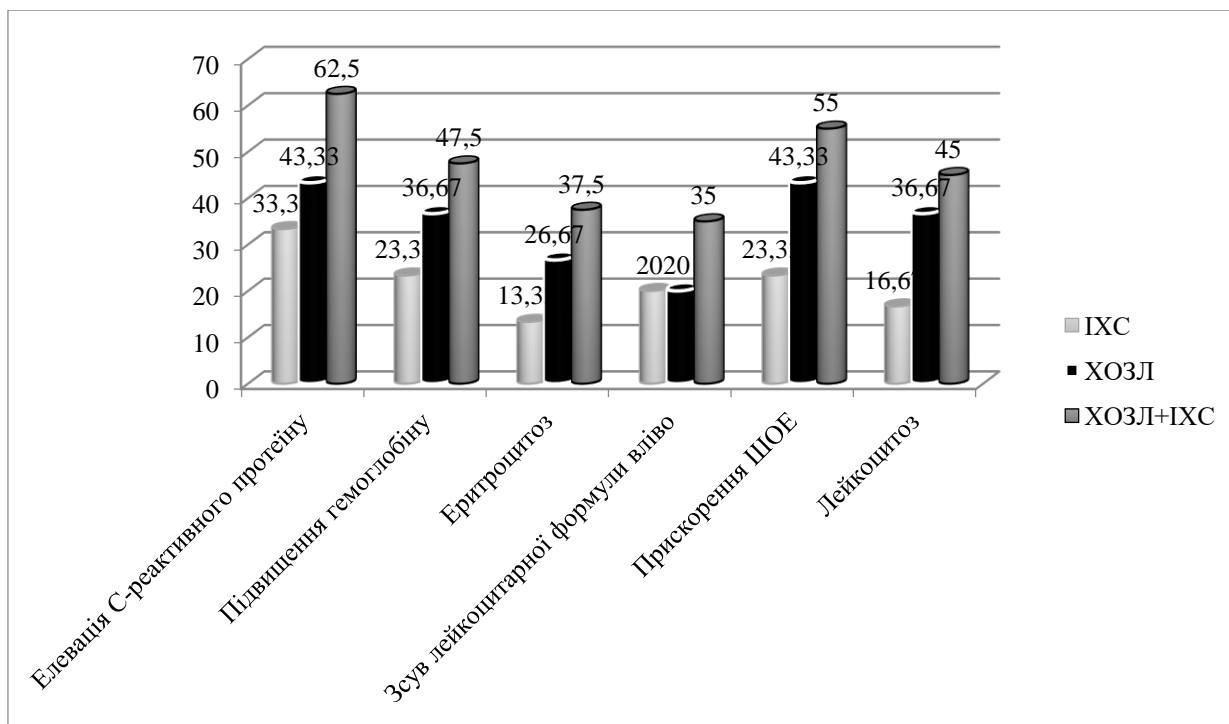


Рисунок 2.6 – Деякі параметри клінічного та біохімічного аналізів крові.

Майже у $\frac{1}{4}$ осіб із ХОЗЛ діагностован еритроцитоз, у група із поєднаним перебігом ХОЗЛ ні тлі стенокардії більше, ніж у $\frac{1}{3}$ виявлено патологічне збільшення кількості еритроцитів. Зростання рівня гемоглобіну відмічено у третини пацієнтів із ХОЗЛ та у 48% осіб основної групи. У групі пацієнтів з діагностовано ІХС еритроцитоз виявлено у 13,33% хворих, елевація рівня гемоглобіну – у 23,33%.

Відмічена висока прихильність хворих при ізольованому ХОЗЛ до інгаляційних β_2 -агоністів та короткодійчих холінолітиків (35 хворих), значно рідше використовувалися довготривалі бронходилататори (13 осіб, або 43,33% при ХОЗЛ та 19 осіб, або 47,5% при ХОЗЛ+ІХС).

До **контрольної групи** було залучено 22 умовно здорових волонтерів, що не палять, аналогічними за статтю, віком, індексом маси тіла, рівнем артеріального тиску. Критерії відбору здорових осіб були наступними: відсутність скарг з боку легеневої і серцево-судинної систем, а також легневих та серцево-судинних захворювань в анамнезі, фізикальних даних,



що підтверджують легеневу або кардіоваскулярну патологію, порушення показників ФЗД і зміни в легенях за даними оглядової рентгенографії грудної клітини. Від кожного добровольця було отримано інформовану згоду на обстеження.

До початку дослідження було одержано дозвіл Етичної комісії ЗДМФУ (витяг з протоколу №11 від 26.11.2020) та письмову інформовану згоду на участь/залучення до цього дослідження та проведення відповідних процедур за протоколом.

2.2. Характеристика методів дослідження

Усім пацієнтам було проведено традиційне клінічне обстеження з додатковим проведенням процедур відповідно до протоколу дослідження. Об'єктивне обстеження здійснювалося за стандартною методикою, включно із вимірюванням антропометричних показників.

У всіх хворих проводили **тести з 6-хвилинним ходінням (6MWD) за стандартною методикою**. Показники АТ, частоти серцевих скорочень (ЧСС) та сатурацію кисню оцінювали до початку та після виконання тесту (при необхідності і в процесі виконання).

Для оцінки самопочуття пацієнта та дефініції виразності перебігу ХОЗЛ застосовували **COPD Assessment Test – CAT тест** (8 питань, кожний пункт оцінювали за 5 бальною шкалою).

Оцінка виразності задишки проводилася за шкалою **modified Medical Research Council – mMRC** стандартним способом (дефініцію виразності диспное оцінювали від 0-4 балів).

Кількість пачко-років при оцінці **анамнезу тютюнопаління** розраховували стандартним шляхом (кількість випалених цигарок/добу * кількість років / 20).



Зміни виразності больового синдрому та ступеня задишки оцінювали за візуальною аналоговою шкалою (**ВАШ**) – розташована на аркуші паперу горизонтальна лінія довжиною 100 мм з позначеннями крайніх відчуттів.

Для оцінки ЯЖ хворих із ІХС застосовували опитувальник **Seattle Angina Questionnaire – SAQ** (складається з 19 запитань та 5 шкал).

Для оцінки стану ЯЖ у хворих на ХОЗЛ використовували респіраторний опитувальник госпіталю Святого Георгія (**SGRQ**) [10].

Загальну дефініцію ЯЖ проводили шляхом застосування загальноприйнятого опитувальника **SF-36**. Результати трактували у вигляді 8 шкал, групуючи у 2 показники фізичного та психологічного компонентів здоров'я.

2.2.1. Інструментальні методи дослідження

Рентгенологічне дослідження органів грудної клітини. Проводили оглядову рентгенографію легень в 2 проекціях (апарат ТОШИБА РАДРЕКС МРАД-А 50S).

Оцінку **ФЗД** здійснювалося ритиним способом на спірографічному апараті «**SPIROCOM**». Досліджували показники об'єму форсованого видиху за першу секунду (**ОФВ₁**), життєву ємність легень (**ЖЄЛ**), її форсоване значення, індекси Тіффно та Генслера, максимальну об'ємну швидкість (**МОШ 25-75%**) тощо.

Оцінку **варіабельності серцевого ритму (ВСР)** виконували за 5 хв. записом електрокардіограми (**ЕКГ**) у відповідності до сучасних гадлайнів. Оцінювали тимчасову та частотну області. Тимчасова область оцінювалася за допомогою наступних показників: середнє квадратичне відхилення **NN**-інтервалів за весь аналізований період (**SDNN**); середнє квадратичне відхилення величин усереднених інтервалів **NN**, отримані за всі 5-хвилинні ділянки, на які поділено період реєстрації (**SDANN**); середня значення середнє квадратичних відхилень по всіх 5-хвилинних ділянках, на які поділено період



спостереження (SDNNind). Різниця тривалості інтервалів NN оцінювалася за відсотком NN50 від загальної кількості сукцесивних пар NN-інтервалів (pNN50); квадратний корінь із суми квадратів різниць величин сукцесивних пар NN-інтервалів NN (RMSSD). Для оцінки частотної області застосовувалися: низькочастотний (LF) та високочастотний компонент (HF).

ДМЕКГ виконано на моніторинговій системі DiaCard 03500. При оцінці основних параметрів ДМЕКГ керувались загальноприйнятими нормативами.

Стан і параметри внутрішньосерцевої гемодинаміки визначали шляхом проведення **ЕхоКГ та імпульсно-хвильової доплерографії** на апараті «Харіо» (TOSHIBA, Японія) за загальноприйнятою методикою і стандартним протоколом. Аналізували показники: кінцеві систолічні та діастолічні розміри ЛШ (КСР та КДР), відповідні об'єми (КДО і КСО), ударний об'єм та фракцію викиду ЛШ (УО та ФВ), оцінювали діастолічну функцію ЛШ. Також визначали розміри передсердь (лівого (ЛП) та правого (ПП)), діастолічну товщину задньої стінки та міжшлуночкової перетинки ЛШ (ТЗСЛШ та ТМШП). Для дефініції типу гіпертрофії серця розраховували відносну товщину міокарда ЛШ (ВТМ). Діастолічну функцію шлуночків серця оцінювали на основі показників кровотоку через мітральний та трикуспідальний клапани (максимальна швидкість кровотоку у ранню діастолу – Е, максимальну швидкість кровотоку у систолу передсердь – А, їх співвідношення.

2.2.2. Лабораторні методи дослідження

Забір крові із кубітальної вени здійснювали зранку, натще.

Показник ММП-9 сироватці крові визначали методом ELISA з використанням реактивів набору R&D systems inc. на апараті «DIGISCAN SA400». Оптичну щільність оцінювали з використанням фотометра для мікропланшета SynergyMX (Bio Tek, США). Результат виражали в нг/мл.



Рівні TIMP-1 було досліджено методом ІФА за допомогою тест системи Human TIMP-1 Platinum ELISA, affymetrix Biocscience, Austria, на аналізаторі «Labline-90» (Австрія) згідно доданої інструкції. Результат виражали мкг/мл.

Дослідження у плазмі крові концентрації тропоніну І проводилось імунохемилюмінісцентним методом з використанням приладу Immulite 1000 (США) та діагностичного набору для кількісного визначення тропоніну І у плазмі крові (TPI, Siemens, Immulite 1000 Systems, LKTI1, 0422). Результат виражали у нг/мл.

Концентраційний показник СРБ у сироватці крові визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням набору ВСМ Diagnostics (США) на апараті «DIGISCAN SA400». Оптичну щільність оцінювали з використанням фотометра для мікропланшета SynergyMX (Bio Tek, США). Результат виражали в мг/л.

Проведення дослідження концентраційного вмісту ММП-9, TIMP-1, тропоніну І та СРБ крові здійснювалося на базі кафедри клінічної лабораторної діагностики ЗДМФУ.

2.3. Статистична обробка результатів

За результатами дослідження з використанням цифрових електронних таблиць MS Excel пакета прикладних програм Microsoft Office 2016 (© Microsoft Corp., 2016) було створено електронну базу даних. За допомогою функцій цієї програми проводилося угруповання матеріалу, формування вибірок, груп, підгруп, створення зведених таблиць тощо. Для розрахунку статистичних показників при статистичному аналізі цифрової бази даних використовували програму «STATISTICA® for Windows 6.1» (StatSoft), серійний номер RGXR412D674002FWC7).

Характер розподілу даних оцінювали за критеріями Shapiro-Wilk. Паралельно співставляли величину асиметрії і ексцесу цифрового масиву. У



випадках ненормального розподілу, використовували непараметричні методи, а в інших випадках – параметричні.

Зіставлення двох незалежних груп із нормальним розподілом кількісних ознак проведено з використанням t критерію Стьюдента. У разі відхилення від нормального розподілу застосовувався критерій U-критерій Манн-Уїтні двох незалежних вибірок, для більшого числа вибірок – Краскел Уаліс Н.

Порівняння вибірок за якісною ознакою, проводили за допомогою критерія згоди Пірсона та χ^2 .

Оцінку взаємозв'язку проводили за допомогою кореляції Пірсона / Спірмена.

Для дефініції характеру і виразності залежності між змінними проводили регресійний аналіз.

Дані наведені у вигляді М і m (95% довірчий інтервал).

Статистично достовірними розцінювали відмінності при рівні p менше 0,05.



РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ КОМОРБІДНОГО ПЕРЕБІГУ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ ТА ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

3.1 Зміни вентиляційної функції легень у хворих на стенокардію напруги II-III функціонального класу у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень II-III стадії

З метою визначення типу, ступеня та рівня бронхіальної обструкції та рестриктивних порушень у всіх хворих на ХОЗЛ та ХОЗЛ, поєднану із ІХС (стенокардією напруги), проведено спирографічне дослідження. Дані порівняльного аналізу вентиляційної функції у хворих із монопатологією ХОЗЛ та у поєднанні зі стенокардією напруги наведено у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1 – Результати порівняльного аналізу показників ФЗД у хворих на ХОЗЛ та при стенокардії напруги у поєднанні з ХОЗЛ (% від належних значень)

Показники	Хворі на ХОЗЛ (n=30)	Хворі на ХОЗЛ у поєднанні зі стенокардією напруги II-III ФК (n=40)	Контрольна група (n=22)
ЖЄЛ%	74,92±4,93*	64,1±4,45	96,31±2,36
ФЖЄЛ%	77,09±4,11*	67,2±4,95	98,61±3,64
ОФВ ₁ , %	68,31±2,26*	59,07±2,12* [#]	93,39±2,09
Індекс Генслера	65,13±2,05*	56,61±3,24* [#]	96,55±2,71
ПОШ, %	58,33±2,31*	51,31±3,64*	94,43±3,86
МОШ ₂₅ , %	49,72±2,26*	41,38±2,96*	93,62±4,12
МОШ ₅₀ , %	48,32±3,17*	38,44±4,35	89,41±4,32
МОШ ₇₅ , %	40,02±3,93*	30,26±4,58	86,39±4,36

Примітка 1: * – p<0,05 порівняно з контрольною групою;
Примітка 2: [#] – p<0,05 порівняно з групою ХОЗЛ.



Досліджені показники ФЗД у хворих груп ХОЗЛ та ХОЗЛ+ІХС були суттєво нижчими щодо групи здорових осіб: ЖЄЛ – $74,92 \pm 4,93\%$ ($p < 0,05$), $64,1 \pm 4,45\%$ та $96,31 \pm 2,36\%$ відповідно; ФЖЄЛ – $77,09 \pm 4,11\%$ ($p < 0,05$), $67,2 \pm 4,95\%$ та $98,61 \pm 3,64\%$ відповідно; ОФВ1 – $68,31 \pm 2,26\%$ ($p < 0,05$), $59,07 \pm 2,12\%$ ($p < 0,05$) та $93,39 \pm 2,09\%$ відповідно; ОФВ1/ФЖЄЛ – $65,13 \pm 2,05\%$ ($p < 0,05$), $56,61 \pm 3,24\%$ ($p < 0,05$) та $96,55 \pm 2,71\%$ відповідно; ПОШ – $58,33 \pm 2,31\%$ ($p < 0,05$), $51,31 \pm 3,64\%$ ($p < 0,05$) та $94,43 \pm 3,86\%$ відповідно; МОШ 25 – $49,72 \pm 2,26\%$ ($p < 0,05$), $41,38 \pm 2,96\%$ ($p < 0,05$) та $93,62 \pm 4,12\%$ відповідно; МОШ 50 – $48,32 \pm 3,17\%$ ($p < 0,05$), $38,44 \pm 4,35\%$ та $89,41 \pm 4,32\%$ відповідно; МОШ 75 – $40,02 \pm 3,93\%$ ($p < 0,05$), $30,26 \pm 4,58\%$ та $86,39 \pm 4,36\%$ відповідно.

Різниця параметрів респіраторної функції у хворих на ХОЗЛ та в умовах коморбідності зі стенокардією напруги продемонстровано на гістограмі 3.1.

Порівняння контрольної групи здорових осіб та групи ХОЗЛ+ІХС свідчить про такі міжгрупові значення у показниках – $33,44\%$ для ЖЄЛ, $31,85\%$ для ФЖЄЛ, $36,75\%$ ($p < 0,05$) для ОФВ1, $41,37\%$ ($p < 0,05$) для ОФВ1/ФЖЄЛ, $45,66\%$ ($p < 0,05$) для ПОШ, $55,80\%$ ($p < 0,05$) для МОШ 25, $57,01\%$ для МОШ 50, $64,97\%$ для МОШ 75 відповідно.

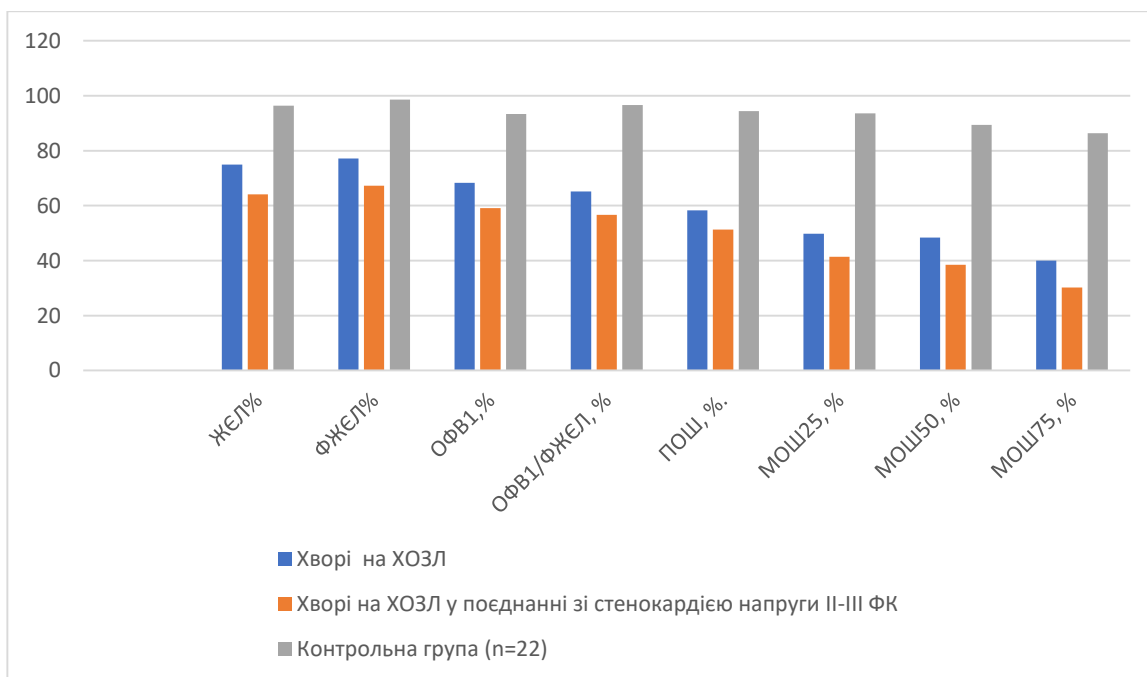


Рисунок 3.1 – Аналіз величин відмінностей ФЗД у хворих на ХОЗЛ та при стенокардії напруги у поєднанні з ХОЗЛ.



Відзначено статистично достовірні відмінності між показниками бронхіальної прохідності в групі ХОЗЛ порівняно зі здоровими особами, що виражається у достовірно більшому зниженні ЖЄЛ на 22,21% ($p < 0,05$), ФЖЄЛ на 21,82% ($p < 0,05$), ОФВ1 на 26,86% ($p < 0,05$), ОФВ1/ФЖЄЛ на 32,54% ($p < 0,05$) в умовах респіраторної патології. Показники ПОШ, МОШ 25, 50, 75 мали аналогічну спрямованість з наступною величиною відмінностей – на 38,23% ($p < 0,05$), 46,89% ($p < 0,05$), 45,96% ($p < 0,05$) та 53,68% ($p < 0,05$) відповідно.

Процентна різниця відмінностей параметрів респіраторної функції у хворих на ХОЗЛ та при поєднанні зі стенокардією напружи при порівнювальному аналізі з практично здоровими особами продемонстровано на наступних діаграмах.

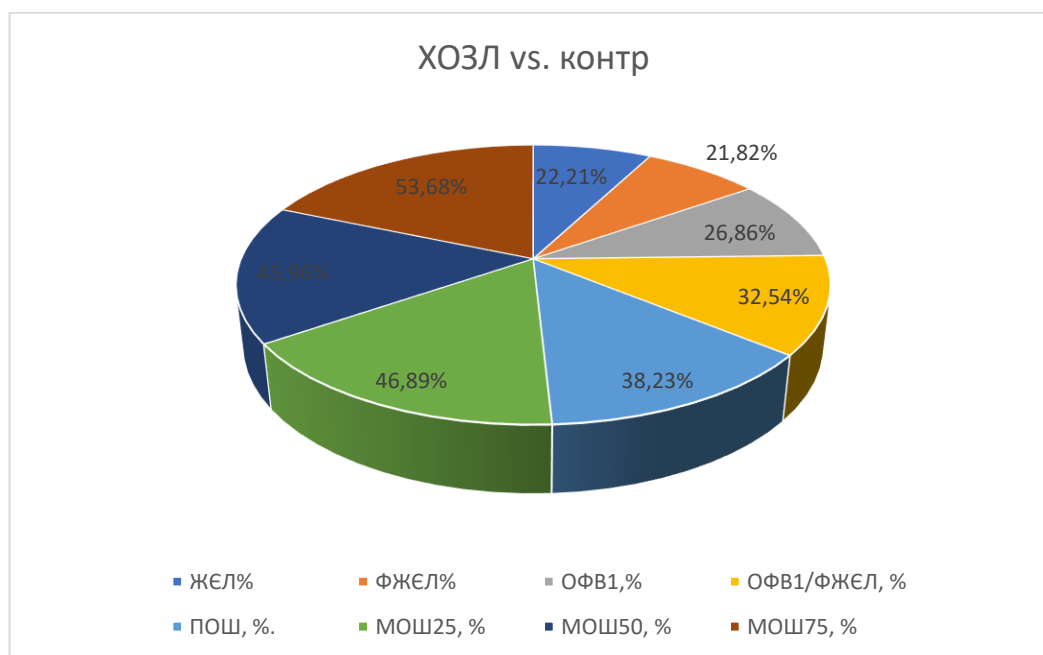


Рисунок 3.2 – Порівняння показників ФЗД у хворих на ХОЗЛ та групи контролю.

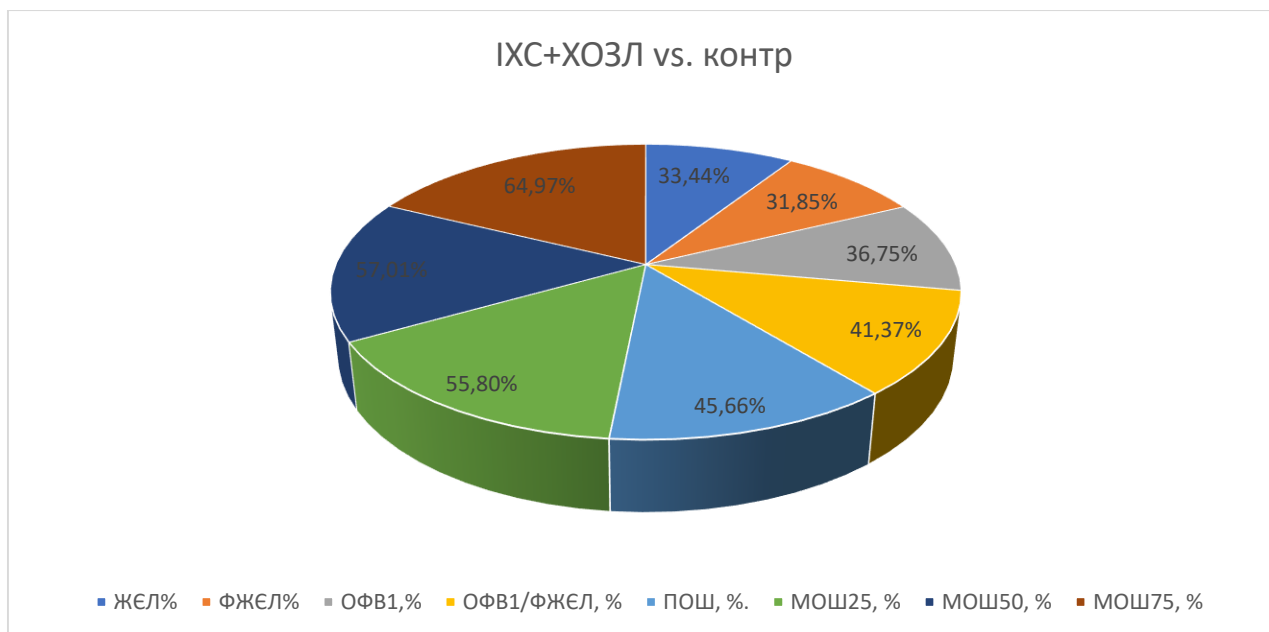


Рисунок 3.3 – Порівняння показників ФЗД у хворих при стенокардії напруги у поєднанні з ХОЗЛ та групи контролю.

Як наочно видно, зміни з боку ФЗД у хворих групи ХОЗЛ+стенокардія та групи монореспіраторної патології ХОЗЛ щодо здорових осіб були однотипними, що виявлялося зниженням всіх досліджуваних величин – ЖЄЛ, ФЖЄЛ, ОФВ1, ОФВ, ФЖЄЛ, ПОШ, МОШ 25, 50, 75. При цьому, звертала на себе увагу наявність відмінностей між показниками бронхіальної прохідності в групі ХОЗЛ+ІХС щодо групи ХОЗЛ, що виражається у достовірно більшому зниженні ЖЄЛ на 14,44%, ФЖЄЛ на 12,83% (р.н.д.), ОФВ1 на 13,53%, ОФВ1/ФЖЄЛ на 13,08% ($p < 0,05$). Показники ПОШ, МОШ 25, 50, 75 мали аналогічну спрямованість, що відрізняється лише величиною відмінностей – на 12,03% ($p > 0,05$), 16,77% ($p > 0,05$), 20,45% та 24,39% відповідно.

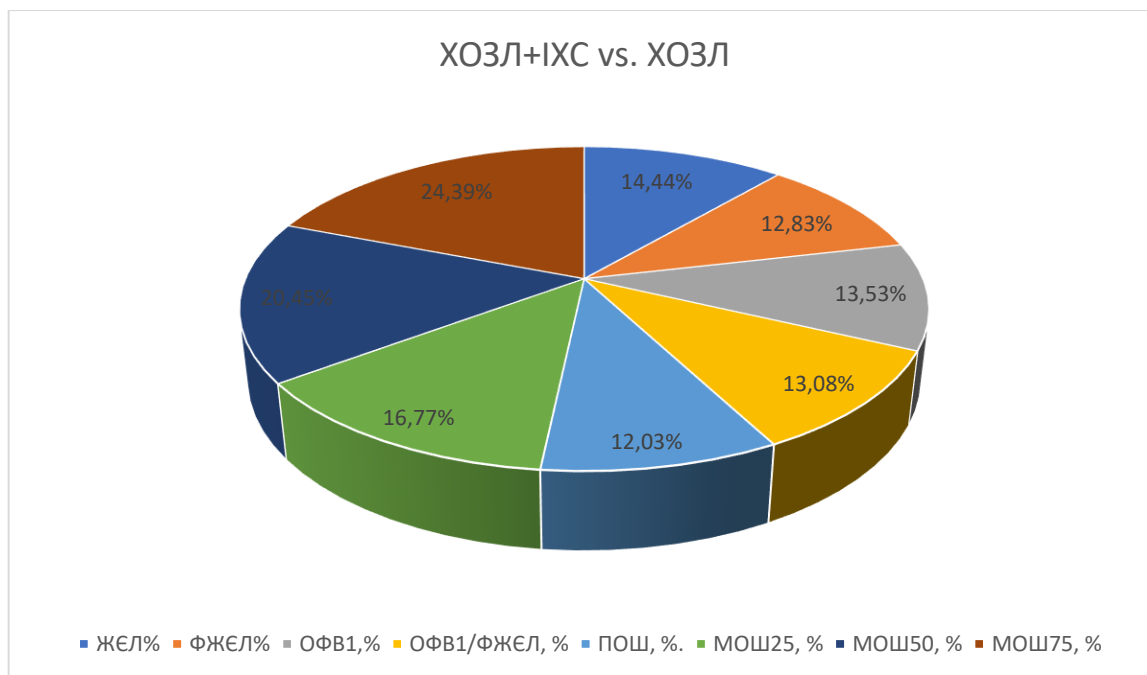


Рисунок 3.4 – Порівняння показників ФЗД у хворих на ХОЗЛ та при стенокардії напруги у поєднанні з ХОЗЛ.

Отримані результати свідчать про більш виражені як обструктивні, так і рестриктивні порушення при мікст-патології, на відміну від ізольованої ХОЗЛ. При детальному аналізі типів вентиляційних порушень було встановлено, що у хворих як групи ХОЗЛ+ІХС, так і групи ХОЗЛ, були 2 основні типи вентиляційних порушень: обструктивний зі значним зниженням ЖЄЛ, який мав перевагу в групі ХОЗЛ+ІХС та обструктивний, за умовно нормальних або помірно знижених показників ЖЄЛ, який був домінуючим в групі ХОЗЛ. При цьому, у хворих групи ХОЗЛ+ІХС було встановлено наявність патерну, характерного для більш вираженої бронхіальної обструкції, що охоплює всі відділи бронхіального дерева, яка виявилася більш вираженим зниженням показників ЖЄЛ, ФЖЄЛ на тлі більшого зниження ОФВ1, ОФВ1/ФЖЄЛ, МОШ 25, 50, 75, ПОШ. Слід зазначити, що лише у 8 (20,0%) хворих групи ХОЗЛ+ІХС показники вентиляції характеризувалися нормальною ЖЄЛ та ФЖЄЛ на тлі помірного зниження ОФВ1, індексу Генслера, Тіффно, ПОШ, МОШ 25, 50, 75, що свідчило про обструкцію без ознак рестриктивних порушень, а у 5 (16,67%) хворих групи ХОЗЛ зареєстровано значне зниження



ОФВ1, ОФВ1/ФЖЄЛ, ПОШ, МОШ 25, 50, 75 на тлі вираженого зниження ЖЄЛ та ФЖЄЛ, що свідчило про наявність рестриктивних та обструктивних порушень.

Наявність достовірних відмінностей між показниками ФЗД в групі ХОЗЛ+ІХС та групі ХОЗЛ свідчить про те, що супутня ІХС сприяє посиленню як обструктивних, так і рестриктивних порушень, ймовірно, за рахунок порушення гемодинаміки у малому колі кровообігу, що необхідно враховувати апріорі при персоніфікації лікування хворих із цією патологією.

3.2 Особливості структурно-функціональних змін показників лівих відділів серця у пацієнтів в умовах коморбідного стану стабільної стенокардії напруги II-III функціонального класу та ХОЗЛ II-III стадії

Порівняльний аналіз стану лівих відділів серця, внутрішньосерцевої гемодинаміки показав схожість їх змін при ХОЗЛ із ІХС та ізольованій ІХС (у той час щодо ізольованої ХОЗЛ були більш істотні відмінності).

Результати оцінки морфометричних та функціональних показників лівих відділів серця у хворих на ХОЗЛ зі стенокардією та з ізольованими ХОЗЛ або ІХС наведені у таблиці 3.2.

Згідно з представленими даними, в групі ХОЗЛ порівняно зі здоровими особами відзначалося помірне достовірне збільшення, що не досягає ступеня гіпертрофії, ЛП до $3,04 \pm 0,02$ см ($p < 0,05$) – на 4,42%, ТМШП до $0,87 \pm 0,02$ см ($p < 0,05$) – на 20,83%, ТЗСЛШ до $0,91 \pm 0,03$ см – на 9,41%, ІММЛШ до $85,71 \pm 2,19$ г/м² ($p < 0,05$) – на 21,63%. Середні значення КДО, КСО ЛШ та КДР, КСР ЛШ, хоч і перевищували аналогічні показники здорових осіб, але знаходилися в межах верхньої межі нормальних значень цих показників – $117,47 \pm 3,08$ мл, $50,39 \pm 1,82$ мл, $4,61 \pm 0,07$ см та $3,01 \pm 0,07$ см відповідно. Збільшення показників КДО, КСО ЛШ та КДР, КСР ЛШ в групі ХОЗЛ порівняно зі здоровими особами відбулося на 0,77%, 8,58%, 4,45% та 4,51% відповідно.



Таблиця 3.2 – Результати порівняльного аналізу морфометричних та функціональних показників лівих відділів серця у хворих на ХОЗЛ із ІХС та з ізольованими ХОЗЛ або ІХС

Показники	Хворі на ХОЗЛ (n=30)	Хворі зі стабільною стенокардією напруги II-III ФК (n=30)	Хворі на ХОЗЛ у поєднанні зі стенокардією напруги II-III ФК (n=40)	Контрольна група (n=22)
ЛП, см	3,04±0,02*	3,12±0,03**	3,27±0,08**\$	2,94±0,03
КДР, см	4,61±0,07	4,91±0,09**	5,19±0,09**\$	4,49±0,06
КСР, см	3,01±0,07	3,13±0,03*	3,32±0,06**\$	2,88±0,03
КДО, мл	117,47±3,08	126,78±2,08	134,81±3,21**\$	116,57±2,69
КСО, мл	50,39±1,82	53,29±2,11*	62,19±2,14**\$	46,41±1,91
ФВ, %	64,46±2,09	62,39±1,29	58,21±2,1**	65,23±3,19
ТМШП, см	0,87±0,02*	0,97±0,03**	1,04±0,04**	0,72±0,02
ТЗСЛШ, см	0,91±0,03	0,98±0,02**	1,07±0,02**\$	0,85±0,02
ВТМ, см	0,38±0,02	0,40±0,01	0,46±0,03**\$	0,37±0,01
ІММЛШ, г/м ²	85,71±2,19*	92,34±2,07*	98,91±2,75**\$	72,11±3,44
ІС, ум. од.	0,58±0,02	0,61±0,01*	0,64±0,03**	0,54±0,01
ІVRT, мс	89,49±3,19*	102,81 ±3,38**	121,62±2,36**\$	76,33±2,13
Е/А, мк	1,41±0,04	1,37 ± 0,03*	1,21±0,03**\$	1,59±0,04
ЗПОС, дин*сек*см ⁻⁵	1384,12±29,54	1421,43±32,45*	1581,67±34,59**\$	277,32±22,11
Примітка 1: * – p<0,05 порівняно з контрольною групою; Примітка 2: # – p<0,05 порівняно з групою із ХОЗЛ; Примітка 3: \$ – p<0,05 порівняно з групою із стенокардією напруги;				

У групі хворих зі стабільною стенокардією напруги II-III ФК лінійні та об'ємні показники лівих камер серця були більшими, ніж у здорових осіб, при цьому таке збільшення не досягало ступеня гіпертрофії та дилатації ЛШ. Так, розмір ЛП збільшувався до 3,12±0,03 см (p<0,05) – на 6,12%, ТМШП до 0,97±0,03 см (p<0,05) – на 34,72%, ТЗСЛШ до 0,98±0,02 см (p<0,05) – на



15,29%, ІММЛШ до $92,34 \pm 2,07$ ($p < 0,005$) – на 28,05%. Вищими за показники здорових осіб були також середні значення КДР – $4,91 \pm 0,09$ см – на 9,35% ($p < 0,01$) і КДО ЛШ – $126,78 \pm 2,08$ мл – на 8,76%, КСР – $3,13 \pm 0,03$ см – на 8,68% ($p < 0,05$) і КСО ЛШ – $53,29 \pm 2,11$ мл – на 14,82% ($p < 0,05$).

У пацієнтів групи ХОЗЛ+ІХС порівняно зі здоровими особами, на відміну від ізольованих патологій, збільшення лінійних та об'ємних показників були суттєвішими. Так, розмір ЛП збільшився до $3,27 \pm 0,08$ см ($p < 0,01$) – на 11,22%, ТМШП до $1,04 \pm 0,04$ см ($p < 0,001$) – на 44,44%, ТЗСЛШ до $1,07 \pm 0,02$ см ($p < 0,001$) – на 25,88%, ІММЛШ до $98,91 \pm 2,75$ см ($p < 0,001$) – на 37,17%, КДР ЛШ до $5,19 \pm 0,09$ см ($p < 0,001$) – на 15,59%, КСР ЛШ до $3,32 \pm 0,06$ см ($p < 0,001$) – на 15,28%, КДО ЛШ $134,81 \pm 3,21$ см ($p < 0,001$) – на 15,65%, КСО ЛШ до $62,19 \pm 2,14$ см ($p < 0,001$) – на 34,00%.

Слід зазначити, що збільшення лінійних та об'ємних показників ЛШ у всіх групах хворих, порівняно зі здоровими особами, не супроводжувалися збільшенням індексу відносної товщини стінок ЛШ (ІВТ ЛШ) та зменшенням передньо-заднього укорочення ЛШ (А8%), що вказувало на переважно компенсаторний характер такого підвищення. У всіх групах хворих відмічено зниження ФВ ЛШ, більш виражене в основній групі. При цьому, тільки в цій групі в 4,4% випадків ФВ ЛШ була нижчою за нормальні значення. Середнє значення ЗПОС було достовірно вищим, ніж у здорових у всіх групах, досягаючи максимальних значень при коморбідності $1581,67 \pm 34,59$ дин*сек*см⁻⁵ ($p < 0,001$).

Між групами хворих виявлено такі відмінності. У групі ХОЗЛ+ІХС порівняно до ХОЗЛ, були достовірно більші розміри ЛП на 6,51% ($p < 0,05$), ТМШП на 19,54% ($p < 0,01$), ТЗСЛШ на 15,05% ($p < 0,01$), ІММЛШ на 12,77% ($p < 0,01$), КДР на 10,66% ($p < 0,01$), КСР ЛШ на 10,30% ($p < 0,01$), КДО на 14,76% та КСО ЛШ на 23,42% (відповідно: $p < 0,01$ і $p < 0,001$) і значно вище ЗПОС ($p < 0,01$) – на 14,27%. По відношенню до групи пацієнтів із ІХС, в групі ХОЗЛ+ІХС відмінності були значно меншими. Було також зазначено, що у 6 (15%) хворих групи хворих ХОЗЛ+ІХС була дилатація ЛШ і у 23 (57,5%)



пацієнтів ТЗСЛШ перевищувала верхню межу норми (до 11 мм), хоча порівняно до груп пацієнтів лише з ХОЗЛ або лише із ІХС це було недостовірно.

У всіх групах хворих, порівняно зі здоровими особами, виявлено збільшення МСЛШ та індексу сферичності ЛШ, які в основній групі були максимальними. Так, МСЛШ в групі ХОЗЛ+ІХС становив $212,4 \pm 12,7$ дин/см² ($p < 0,01$), індекс сферичності ЛШ $0,63 \pm 0,03$ ($p < 0,05$). При цьому значення МСЛШ в групі ХОЗЛ+ІХС було достовірно вищими, ніж у пацієнтів лише з ХОЗЛ або лише із ІХС (відповідно: $p < 0,01$ та $p < 0,05$), що свідчило про більш виражене збільшення внутрішньоміокардіальної напруги у пацієнтів з поєднаною патологією та початковими змінами геометрії ЛШ до сферичної форми, менш вигідної для організму.

Більшість пацієнтів групи ХОЗЛ мали нормальну геометрію серця (відносна товщина стінки ЛШ ВТС ЛШ менше 0,45 без ГЛШ, середнє значення по групі $0,38 \pm 0,02$ см), у 3 (10,0%) хворих виявлено концентричне ремоделювання ЛШ (ВТС ЛШ більше 0,45 без ГЛШ). При ІХС нормальна геометрія ЛШ виявлена у 53,34% пацієнтів, водночас у 10 (33,33%) пацієнтів відзначалося концентричне ремоделювання ЛШ та у 4 (13,33%) хворих ремоделювання ЛШ виявлено за ексцентричним типом гіпертрофії. В групі ХОЗЛ+ІХС концентричне ремоделювання виявлено у 24 (60,0%) пацієнтів, концентрична гіпертрофія – у 7 (17,5%) хворих та у 9 (22,5%) хворих виявлено ексцентричний тип (ВТС ЛШ менше 0,45 з ГЛШ) ремоделювання ЛШ. Щодо обох груп порівняння, то в групі ХОЗЛ+ІХС відзначалася тенденція до збільшення частоти виявлення пацієнтів з ексцентричною гіпертрофією ЛШ. Відомо, що ексцентричний тип гіпертрофії ЛШ носить дезадаптивний характер і не здатний нормалізувати зростаюче навантаження на міокард ЛШ і свідчить про більш агресивний перебіг серцевого ремоделювання при коморбідному перебігу ХОЗЛ та ІХС. Також про достовірну наявність активації процесів ремоделювання ЛШ свідчить і найбільші значення показника сферичності ЛШ (при коморбідності зареєстровані максимальні значення



($0,64 \pm 0,03$ у.о.), що на 18,52% ($p < 0,05$) перевищує показники здорових осіб, та на 10,34% ($p < 0,05$) виявився вище аналогічних значень групи із монопатологією ХОЗЛ.

При оцінці показників, що характеризують трансмітральний кровоток та наявність діастолічної дисфункції, було встановлено, що у всіх групах хворих, порівняно зі здоровими особами, відбувалося подовження IVRT та зменшення показника E/A мк за рахунок зниження максимальної швидкості кровотоку у фазу раннього наповнення (E) та збільшення максимальної швидкості кровотоку в пізню діастолу (A), більш виражене при поєднаній патології. При цьому, в групі ХОЗЛ+ІХС значення IVRT було достовірно більшими, ніж в групі ХОЗЛ (відповідно: $121,62 \pm 2,36$ та $89,49 \pm 3,19$ м/с; $p < 0,001$) та групі монопатології ІХС (відповідно: $121,62 \pm 2,36$ та $102,81 \pm 3,38$ м/с; $p < 0,001$). Достовірно нижчими, ніж у груп або окремо ХОЗЛ ($1,41 \pm 0,04$ мк), або окремо ІХС ($1,37 \pm 0,03$ мк), в групі коморбідності ХОЗЛ+ІХС було значення E/A – $1,21 \pm 0,03$ мк (відповідно: $p < 0,001$ і $p < 0,001$), будучи нижчими щодо зазначених груп на 14,18 та 11,68% відповідно. При порівнянні значень відношення максимальної швидкості ранньо-діастолічного потоку (E) до потоку, обумовленого систолою передсердь (A) – E/A досліджуваних експериментальних груп порівняно зі здоровими особами, різниця була такою: ХОЗЛ vs Контроль – 11,32%, ІХС vs Контроль – 13,84%, ХОЗЛ+ІХС vs Контроль – 23,90%.

Таким чином, у пацієнтів з поєднаною патологією, на відміну від ізольованих ХОЗЛ та ІХС (стабільної стенокардії напруги), процеси патологічних змін геометрії лівих відділів серця та порушення внутрішньо-серцевої гемодинаміки були виражені більшою мірою. Вірогідно, що при спільній течії ХОЗЛ та ІХС на процеси структурно-функціонального ремоделювання лівих відділів серця насамперед впливає більш серцева, а не легенева патологія.

Однак, можна констатувати, що наявність у хворих зазначеної асоціації кардіореспіраторної патології характеризується діагностуванням більш



складних систоло-діастолічних порушень ЛШ, появою пацієнтів із дилатацією та ексцентричним ремоделюванням ЛШ, що дозволяє говорити про те, що ХОЗЛ здійснює свій статистично значний негативний внесок у структурно-функціональну перебудову лівих відділів серця та взаємообтяження перебігу цієї коморбідної патології.

3.3 Характеристика параметрів, які відображають зміни варіабельності серцевого ритму у пацієнтів зі стабільною стенокардією напруги II-III функціонального класу, що асоційована з ХОЗЛ II-III стадії

Проаналізуємо основні особливості параметрів варіабельності серцевого ритму в обстежених осіб різних груп, які наведені у таблиці 3.3.

При обстеженні пацієнтів з ХОЗЛ показник SDNN становив $86,98 \pm 3,70$ мс, у пацієнтів із ІХС – $76,12 \pm 3,09$ мс, а в умовах ХОЗХ+ІХС – $68,14 \pm 3,11$ мс. Найвищий рівень показника SDNN очікувано був зафіксований у здорових осіб контрольної групи – $98,13 \pm 4,71$ мс.

Показник SDNN, що характеризує варіабельність серцевого ритму в цілому, в осіб досліджуваних груп був достовірно нижчим, ніж у контрольній групі здорових осіб, різниця у пацієнтів з ХОЗЛ склала 11,36% ($p < 0,05$), при монопатології ІХС – 22,43% ($p < 0,05$), у пацієнтів із коморбідністю ХОЗЛ+ІХС відзначено найвищі показники SDNN щодо контролю – 30,56% ($p < 0,05$).

Крім того, у пацієнтів з коморбідністю ХОЗЛ+ІХС показник SDNN був нижчим, ніж при ІХС на 21,66% ($p < 0,05$), а також нижчим порівняно з пацієнтами із ІХС на 10,48% ($p < 0,05$).



Таблиця 3.3 – Особливості параметрів варіабельності серцевого ритму в обстежених осіб різних груп

Показники	Хворі			Контрольна група (n=22)
	Хворі на ХОЗЛ (n=30)	Хворі зі стабільною стенокардією напруги II-III ФК (n=30)	Хворі на ХОЗЛ у поєднанні зі стенокардією напруги II-III ФК (n=40)	
SDNN, мс	86,98±3,70*	76,12±3,09*#	68,14±3,11*#	98,13±4,71
rMSSD, мс	34,23±1,99	36,65±2,93	30,39±2,07*	37,08±1,62
pNN50%, %	8,41±0,74	7,88±0,72*	6,06±0,18*#	10,23±0,91
TINN, мс	21,12±1,35	17,22±1,13*#	16,03±1,08*#	26,71±1,89
TP, мс ²	2371,14±110,08	2155,84±92,36*	1933,74±89,62*#	2691,12±118,36
VLF мс ²	539,87±21,32*	453,23±19,62*	389,05±22,36*#	819,23±21,45
LF, мс ²	1012,97±103,12	1095,34±88,26	1202,76±84,51	941,27±37,34
LFn, н.е.	57,21±3,71	64,23±2,51*	72,03±2,82*#	43,98±4,26
HF, мс ²	597,12±39,66*	529,17±28,14*	418,59±30,26*# ^Δ	810,42±41,34
HF _n , н.е.	41,78±1,46*	36,41±1,25*	29,06±1,94*# ^Δ	51,38±2,44
LF/HF, умов. од.	1,69±0,13*	2,07±0,15*	2,87±0,11*# ^Δ	1,16±0,12
<p>Примітка: * - відмінності з контрольною групою достовірні (p<0,05); Примітка: # - відмінності в порівнянні з групою обстежених осіб з ХОЗЛ є достовірними (p<0,05); Примітка: ^Δ - відмінності в порівнянні з групою обстежених осіб із ІХС достовірні (p<0,05).</p>				

Ступінь розбіжностей між показниками варіабельності серцевого ритму в обстежених осіб різних груп представлено у таблиці 3.4.

Наступний часовий показник rMSSD, що розглядається в дослідженні, більшою мірою відображає стан парасимпатичного впливу на серцеву діяльність у обстежуваних осіб. Цей показник був максимальний в осіб



контрольної групи – $37,08 \pm 1,62$ мс. Як впливає з наведеної таблиці, даний показник є найнижчим у пацієнтів з коморбідністю ХОЗЛ+ІХС – $30,39 \pm 2,07$ мс ($p < 0,05$), вищі значення зафіксовані у пацієнтів з ХОЗЛ – $34,23 \pm 1,99$ мс та у пацієнтів із ІХС – $36,65 \pm 2,93$ мс. Достовірна різниця була відзначена між особами контрольної групи та пацієнтами з ХОЗЛ+ІХС, яка становила 18,04% ($p < 0,05$), порівняння групи контролю з ХОЗЛ дало різницю у 7,69%, щодо групи ІХС різниця була недостовірною (1,16%). При порівнянні групи монопатології ХОЗЛ та коморбідністю ХОЗЛ+ІХС різниця значень показника rMSSD становила 11,22%, при порівнянні групи монопатології ІХС та ХОЗЛ+ІХС – 17,08%.

Активність парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи також характеризує показник rNN50%, котрий був найвищим у практично здорових осіб – $10,23 \pm 0,91$ %.

У всіх підгрупах пацієнтів з досліджуваними нозологічними кардіореспіраторними одиницями цей показник був достовірно нижчим, ніж у контрольній групі (на 17,79%, 22,97% ($p < 0,05$) та 40,76% ($p < 0,05$) відповідно для пацієнтів з окремо ХОЗЛ, окремо ІХС, коморбідність ХОЗЛ+ІХС), в осіб з ХОЗЛ+ІХС rNN50% склав $6,06 \pm 0,18$ % і був нижчим за відповідне значення у пацієнтів з ХОЗЛ на 27,94% (rNN50% становив $8,41 \pm 0,74$ %, $p < 0,05$) та ІХС на 23,10% (rNN50% дорівнював $7,88 \pm 0,72$ %, $p < 0,05$).

Триангулярний індекс (TINN) показав подібну динаміку, достовірні відмінності з контрольною групою були визначені для пацієнтів із ІХС та ХОЗЛ+ІХС (35,53% ($p < 0,05$) та 39,99% ($p < 0,05$) відповідно), та недостовірно щодо групи ХОЗЛ (20,93%). TINN становив $21,12 \pm 1,35$ мс у пацієнтів з ХОЗЛ, $17,22 \pm 1,13$ мс у пацієнтів із ІХС та $16,03 \pm 1,08$ мс у пацієнтів ХОЗЛ+ІХС. Максимальні значення TINN – $26,71 \pm 1,89$ мс були у когорті здорових осіб. Як представлено у таблиці, показник TINN практично не відрізнявся у пацієнтів із ІХС та ХОЗЛ+ІХС, різниця становила 6,91%, найбільша різниця зафіксована при порівнянні TINN груп ХОЗЛ та ХОЗЛ+ІХС – 24,10%.



Таблиця 3.4 – Ступінь розбіжностей між показниками варіабельності серцевого ритму в обстежених осіб різних груп

Показники	Порівнювальні пари груп					
	1 vs контр	2 vs контр	3 vs контр	2 vs. 1	3 vs 1	3 vs 2
1	2	3	4	5	6	7
SDNN, мс	-11,36%	-22,43%	-30,56%	-12,49%	-21,66%	-10,48%
rMSSD, мс	-7,69%	-1,16%	-18,04%	7,07%	-11,22%	-17,08%
pNN50%, %	-17,79%	-22,97%	-40,76%	-6,30%	-27,94%	-23,10%
TINN, мс	-20,93%	-35,53%	-39,99%	-18,47%	-24,10%	-6,91%
TP, мс ²	-11,89%	-19,89%	-28,14%	-9,08%	-18,45%	-10,30%
VLF мс ²	-34,10%	-44,68%	-52,51%	-16,05%	-27,94%	-14,16%
LF, мс ²	7,62%	16,37%	27,78%	8,13%	18,74%	9,81%
LFn, н.е.	30,08%	46,04%	63,78%	12,27%	25,90%	12,14%
HF, мс ²	-26,32%	-34,70%	-48,35%	-11,38%	-29,90%	-20,90%
HFn, н.е.	-18,68%	-29,14%	-43,44%	-12,85%	-30,45%	-20,19%
LF/HF, умов.од.	45,69%	78,45%	147,41%	22,49%	69,82%	38,65%

Отже, за результатами аналізу часових показників вегетативної регуляції серцевої діяльності у пацієнтів в умовах поєднання ХОЗЛ+ІХС



відмічено зниження загальної варіабельності серцевого ритму, а також зниження ролі парасимпатичної активності.

Значення загальної спектральної потужності TP у здорових осіб було максимальним серед досліджуваних груп – $2691,12 \pm 118,36 \text{ мс}^2$. При розгляді частотних показників варіабельності серцевого ритму виявлене прогресуюче зниження загальної спектральної потужності TP порівняно з контрольною групою на 11,89% при ХОЗЛ ($2371,14 \pm 110,08 \text{ мс}^2$), на 19,89% ($p < 0,05$) при ІХС ($2155,84 \pm 92,36 \text{ мс}^2$) та на 28,14% ($p < 0,05$) у пацієнтів із ХОЗЛ+ІХС ($1933,74 \pm 89,62 \text{ мс}^2$), статистично значущі відмінності спостерігалися у клінічних групах залежно від нозології – у пацієнтів з ХОЗЛ показник TP був достовірно вищим на 18,45% ($p < 0,05$) ніж при ХОЗЛ+ІХС, та на 10,30% при порівнянні ІХС та ХОЗЛ+ІХС.

В умовах коморбідності ХОЗЛ+ІХС показано прогресивне зниження потужності в ділянці дуже низьких частот (VLF) – до $389,05 \pm 22,36 \text{ мс}^2$, при значенні аналогічного показника в групі контролю $819,23 \pm 21,45 \text{ мс}^2$, різниця 52,51% ($p < 0,05$), що характеризує внесок гуморальних систем у регуляцію серцевої діяльності. Значення показників VLF у групах окремо ХОЗЛ та окремо ІХС зафіксовано на рівні $539,87 \pm 21,32 \text{ мс}^2$ та $453,23 \pm 19,62 \text{ мс}^2$ відповідно, що на 27,94 та 14,16% більше порівняно з групою ХОЗЛ+ІХС відповідно ($p < 0,05$), та на 34,10 та 44,68% більше порівняно з групою контролю ($p < 0,05$).

Потужність в області низьких частот (LF, мс^2) у контрольній групі здорових осіб та у клінічних групах нозологій були зіставними (контроль – $941,27 \pm 37,34 \text{ мс}^2$, ХОЗЛ – $1012,97 \pm 103,12 \text{ мс}^2$, ІХС – $1095,34 \pm 88,26 \text{ мс}^2$, та ХОЗЛ+ІХС – $1202,76 \pm 84,51 \text{ мс}^2$), в той же час показник нормалізованих низьких частот (LFn), що характеризує відсоткове співвідношення високих і низьких частот, достовірно збільшувався від груп ХОЗЛ ($57,21 \pm 3,71$) та ІХС ($64,23 \pm 2,51$, $p < 0,05$) до групи ХОЗЛ+ІХС ($72,03 \pm 2,82$, $p < 0,05$), при ХОЗЛ+ІХС відзначене достовірно більш високе значення даного показника порівняно з відповідним значенням практично здорових осіб ($43,98 \pm 4,26$) на 63,78%



($p < 0,05$), при ХОЗЛ різниця склала 30,08% ($p < 0,05$), при ІХС – 46,04% ($p < 0,05$) щодо контролю.

Парасимпатична активність потужності в ділянці високих частот, що виражається показником HF, у пацієнтів групи ХОЗЛ+ІХС була достовірно нижчою ($418,59 \pm 30,26 \text{ мс}^2$) порівняно з відповідним значенням контрольної групи ($810,42 \pm 41,34 \text{ мс}^2$), відсоткова міжгрупова різниця становила 48,35% ($p < 0,05$). Крім того, у пацієнтів з ХОЗЛ+ІХС цей показник достовірно відрізнявся від значень HF пацієнтів із ХОЗЛ ($597,12 \pm 39,66 \text{ мс}^2$, на 29,90%, $p < 0,05$) та осіб із ІХС ($529,17 \pm 28,14 \text{ мс}^2$, на 20,90%, $p < 0,05$). Відносно контрольної групи різниця між групою ХОЗЛ та здоровими особами у рівнях показника HF становила 26,32%, між групою ІХС та здоровими особами – 34,70% статистично достовірно ($p < 0,05$).

Подібні результати отримані під час дослідження нормалізованої високочастотної потужності (HF_n, див. табл.). Так, у пацієнтів групи ХОЗЛ+ІХС HF_n була достовірно нижчою ($29,06 \pm 1,94$) порівняно зі значенням контрольної групи ($51,38 \pm 2,44$), відсоткова міжгрупова різниця становила 43,44% ($p < 0,05$). У пацієнтів з ХОЗЛ+ІХС показник HF_n достовірно відрізнявся від значень HF_n пацієнтів з ХОЗЛ ($41,78 \pm 1,46$, на 30,45%, $p < 0,05$) та осіб із ІХС ($36,41 \pm 1,25$, на 20,19%, $p < 0,05$). Відносно контрольної групи різниця між групою ХОЗЛ та здоровими особами у рівнях показника HF_n становила 18,68%, між групою ІХС та здоровими особами – 29,14% статистично достовірно ($p < 0,05$).

Показник симптовагального балансу був мінімальним у пацієнтів контрольної групи – $1,16 \pm 0,12$ умов. од. У пацієнтів із ХОЗЛ цей показник був вищим ($1,69 \pm 0,13$ умов. од.), ніж у практично здорових осіб на 45,69% ($p < 0,05$). Різниця за показником LF/HF для монопатології ІХС ($2,07 \pm 0,15$ умов. од.) та коморбідності ХОЗЛ+ІХС ($2,87 \pm 0,11$ умов. од.) порівняно з контрольною групою склала 78,45% ($p < 0,05$) та 147,41% ($p < 0,05$) відповідно, у пацієнтів із ХОЗЛ+ІХС показник симптовагального балансу відрізнявся від такого при ХОЗЛ на 69,82%, при ІХС на 38,65%.



Резюмуючи можна зазначити, що у хворих зі стенокардією напруги на тлі ХОЗЛ за даними аналізу варіабельності серцевого ритму виявлено низку особливостей, що полягають у характерній зміні часових та частотних показників, котра характеризує зниження сумарної варіабельності серцевого ритму та підвищення симпатичної активності, порівняно з пацієнтами при кардіальній чи респіраторній монопатології.

Таким чином, як часові, так і частотні показники варіабельності серцевого ритму свідчать про те, що у пацієнтів зі стенокардією напруги при ХОЗЛ відзначено більш суттєві зміни показників вегетативної регуляції серцевої діяльності, що проявляється зниженням варіабельності серцевого ритму в цілому (показники SDNN та TP), зниженням парасимпатичної активності (rMSSD, pNN50%, HF, HFn), а також переважанням симпатичної активності над парасимпатичною (показник LF/HF) порівняно з групами монопатології ХОЗЛ або ІХС.

Хворі на ХОЗЛ у поєднанні із ІХС характеризуються достовірною симпатікотонією при паралельному зниженні парасимпатичної активності ВНС, що може потенційно асоціюватися з підвищеним ризиком виникнення клінічно значущих кардіоваскулярних подій при такій коморбідності.

Важливо підкреслити, що ознаки залучення до патологічного процесу бронхіального дерева та виразність запального процесу у бронхах в групі хворих із сполученою патологією були більш вираженими, ніж при ізольованій ХОЗЛ, про що свідчила достовірно більш висока бальна оцінка згідно з mMRC та САТ, а також погіршення респіраторних симптомів та функції зовнішнього (за показником ОФВ1 та індексу Генслера).

Поєднання ХОЗЛ на тлі стенокардії напруги ускладнює клінічний перебіг ХОЗЛ і модифікує прояви стабільної стенокардії, що характеризується одночасною появою, поряд із класичним больовим синдромом, скарг на задишку та серцебиття/перебої (у 82,5% осіб), нетиповою його іррадіацією (у 4,3 рази, $p < 0,01$), кількістю та середньою тривалістю епізодів ішемії міокарда



за даними ДМЕКГ (на 37,54% ($p < 0,05$) та 44,51% ($p < 0,05$), відповідно), більш вираженими клінічними симптомами ХОЗЛ та погіршенням ЯЖ.

Також встановлено, що для поєднаної патології характерна більш висока частота загострень ХОЗЛ за останній рік ($\chi^2 = 17,32$ при $p < 0,05$), кількість ангінозних нападів та випадків використання аерозольних форм швидкодіючих органічних нітратів за тиждень ($\chi^2 = 9,07$ та $\chi^2 = 7,56$, відповідно, $p < 0,05$ для усіх випадків) у порівнянні із ізольованими хворобами.

Резюме.

Виявлення достовірних відмінностей між показниками ФЗД в групі ХОЗЛ+ІХС та групі ХОЗЛ свідчить про те, що супутня ІХС сприяє посиленню як обструктивних, так і рестриктивних порушень, ймовірно, за рахунок порушення гемодинаміки у малому колі кровообігу, що необхідно враховувати апріорі при персоніфікації лікування хворих із цією патологією.

У пацієнтів з поєднаною патологією, на відміну від ізольованих ХОЗЛ та ІХС (стабільної стенокардії напруги), процеси патологічних змін геометрії лівих відділів серця та порушення внутрішньо-серцевої гемодинаміки були виражені більшою мірою. Вірогідно, що при спільній течії ХОЗЛ та ІХС на процеси структурно-функціонального ремоделювання лівих відділів серця насамперед впливає більш серцева, а не легенева патологія.

Наявність у хворих зазначеної асоціації кардіореспіраторної патології характеризується діагностуванням більш складних систоло-діастолічних порушень ЛШ, появою пацієнтів із дилатацією та ексцентричним ремоделюванням ЛШ, що дозволяє говорити про те, що ХОЗЛ вносить свій статистично значний негативний внесок у структурно-функціональну перебудову лівих відділів серця та взаємообтяження перебігу цієї коморбідної патології.

Ознаки залучення до патологічного процесу бронхіального дерева та виразність запального процесу у бронхах в групі хворих із сполученою патологією були більш вираженими, ніж при ізольованій ХОЗЛ, про що



свідчила достовірно більш висока бальна оцінка згідно з mMRC та CAT, а також погіршення респіраторних симптомів та функції зовнішнього (за показником ОФВ1 та індексу Генслера).

Наявність ХОЗЛ на тлі стенокардії напружи ускладнює клінічний перебіг ХОЗЛ і модифікує прояви стабільної стенокардії, що характеризується одночасною появою, поряд із класичним больовим синдромом, скарг на задишку та серцебиття/перебої (у 82,5% осіб), нетиповою його іррадіацією (у 4,3 рази, $p < 0,01$), кількістю та середньою тривалістю епізодів ішемії міокарда за даними ДМЕКГ (на 37,54% ($p < 0,05$) та 44,51% ($p < 0,05$), відповідно), більш вираженими клінічними симптомами ХОЗЛ та погіршенням ЯЖ.

Для поєднаної патології характерна більш висока частота загострень ХОЗЛ за останній рік ($\chi^2 = 17,32$ при $p < 0,05$), кількість ангінозних нападів та випадків використання аерозольних форм швидкодіючих органічних нітратів за тиждень ($\chi^2 = 9,07$ та $\chi^2 = 7,56$, відповідно, $p < 0,05$ для усіх випадків) у порівнянні із ізольованими хворобами.

Матеріали розділу викладено в такій публікації: [117].



РОЗДІЛ 4

**СТАН СИСТЕМИ ПРОТЕАЗИ-АНТИПРОТЕАЗИ ПРИ ХРОНІЧНОМУ
ОБСТРУКТИВНОМУ ЗАХВОРЮВАННІ ЛЕГЕНЬ, СТЕНОКАРДІЇ
НАПРУГИ II-III ФУНКЦІОНАЛЬНОГО КЛАСУ ТА ЇХ
КОМОРБІДНОСТІ: ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЗМУ ТА КЛІНІКО-
ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ**

Показники стану системи протеази-антипротеази за рівнем експресії ММП-9 та ТІМР у різних експериментальних групах пацієнтів наведено у табл. 4.1.

Таблиця 4.1 – Показники стану системи протеази-антипротеази у досліджуваних групах обстежених осіб, $M \pm m$ (95% довірчий інтервал)

Показник, од. виміру	Групи хворих			Контрольна група (n=22)
	Хворі зі стенокардією напруги II-III ФК (n=30)	Хворі на ХОЗЛ (n=30)	Хворі на ХОЗЛ у поєднанні зі стенокардією напруги II-III ФК (n=40)	
ММП-9, нг/мл	5,31±0,67(3,97- 6,64) *#	3,22±0,42(2,39- 4,05) *	9,57±0,73(8,11- 11,03) *#§	0,89±0,18(0,53- 1,26)
ТІМР, мкг/мл	1,75±0,05(1,66- 1,84) *#	2,06±0,04(1,97- 2,12) *	1,48±0,06(1,36- 1,61) *#§	3,12±0,01(3,09- 3,15)
Співвідношення ММП-9 / ТІМР, ум. од.	2,99±0,37(2,25- 3,73) *#	1,66±0,24(1,18- 2,15) *	9,12±1,89(5,33- 12,9) *#§	0,29±0,06(0,17- 0,4)
Примітка: * – p<0,05 порівняно з контрольною групою; Примітка: # – p<0,05 порівняно з групою із ХОЗЛ; Примітка: § – p<0,05 порівняно з групою із стенокардією напруги II-III ФК;				

Оцінка виразності експресії протеази та її інгібітора вказує на те, що хворі зі стенокардією напруги II-III ФК у поєднанні з ХОЗЛ II-III стадії демонстрували



у 10,75 раза ($p < 0,05$) більшу активність ММП-9 (щодо групи умовно здорових волонтерів). У пацієнтів основної групи також відзначається достовірно нижча активність ТІМП, незважаючи на значну елевацію експресії ММП. Рівні активності ТІМП в осіб основної групи складають $1,48 \pm 0,06$ мкг/мл, що достовірно ($p < 0,05$) нижче на 66,29% при співставленні із практично здоровими особами. Співвідношення ММП-9 / ТІМП у пацієнтів із коморбідною патологією ІХС на тлі ХОЗЛ становило $9,12 \pm 1,89$ у.о., що у 10,25 раза більше ($p < 0,05$), ніж у контрольній групі.

Найнижчий рівень експресії ММП-9 серед усіх експериментальних груп зафіксовано в групі пацієнтів із ХОЗЛ – $3,22 \pm 0,42$ нг/мл, показник ТІМП при цьому становив $2,06 \pm 0,04$ мкг/мл, будучи найвищим щодо пацієнтів з іншими нозологіями, а співвідношення ММП-9 / ТІМП було $1,66 \pm 0,24$ у.о. ($p < 0,05$). Хворі зі стабільною стенокардією напруги II-III ФК демонстрували значення ММП-9 на проміжному рівні щодо групи пацієнтів із ХОЗЛ та групи коморбідності – $5,31 \pm 0,67$ нг/мл, аналогічна ситуація була і з маркером ТІМП – його значення становило $1,75 \pm 0,05$ мкг/мл, співвідношення ММП-9 / ТІМП було $2,99 \pm 0,37$ у.о. ($p < 0,05$).

Величина відмінностей між групами обстежених хворих залежно від клінічної групи представлена у табл. 4.2.

При порівнянні значень ММП-9 контрольної групи здорових людей та хворих першої групи із монопатологією респіраторної системи виявлено різницю у 3,6 раза ($p < 0,05$) у зв'язку зі значною елевацією активності експресії протеаз при наявності ХОЗЛ. Ще більша різниця у рівнях показників ММП порівняно зі здоровими особами відзначено порівняно із пацієнтами з кардіальною монопатологією – майже в 6 разів ($p < 0,05$). При цьому порівняння груп пацієнтів із ХОЗЛ та хворих зі стабільною стенокардією напруги II-III ФК демонструє невелику різницю між даними когортами у 64,91% ($p < 0,05$) на користь останньої групи пацієнтів.



Таблиця 4.2 – Величина виразності дисбалансу рівня експресії ММП-9 та ТІМП в обстежених осіб залежно від клінічної групи при попарному порівнянні

Показники	Порівнювальні групи					
	Δ 1 vs. 4	Δ 2 vs. 4	Δ 3 vs. 4	Δ 2 vs. 1	Δ 3 vs. 1	Δ 3 vs. 2
ММП-9	261,80%	496,63%	975,28%	64,91%	197,20%	80,23%
ТІМП	131,46%	96,63%	66,29%	-15,05%	-28,16%	-15,43%
Співвідношення ММП-9 / ТІМП	86,52%	235,96%	924,72%	80,12%	449,40%	205,02%

Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з відповідною групою в парах співставлення.

Коморбідність ІХС на тлі ХОЗЛ демонструвала на 197,20% ($p < 0,05$) вищі значення ММП-9 порівняно з пацієнтами з ХОЗЛ, та на 80,23% ($p < 0,05$) вищі значення ММП-9 порівняно з пацієнтами зі стабільною стенокардією напруги II-III ФК. Хворі основної групи характеризувалися майже у 11 разів ($p < 0,001$) більшою активністю ММП-9 порівняно з контрольною групою.

Найвища активність тканинних інгібіторів ММП визначена в групі пацієнтів із ХОЗЛ, що на 15,05% вище, ніж при ІХС, та на 28,16% вище, ніж при ІХС на тлі ХОЗЛ ($p < 0,05$). Якщо порівнювати активність ТІМП між пацієнтами із ІХС та пацієнтами із ІХС на тлі ХОЗЛ, то різниця зіставна зі значеннями порівняння 1-ї та 2-ї груп хворих – 15,43% ($p < 0,05$). Значно більша відсоткова різниця зазначається при порівнянні ТІМП експериментальних груп хворих із групою контролю. Так, у пацієнтів із ХОЗЛ активність ТІМП була на 131,46% нижчою, ніж у здорових осіб, а у пацієнтів із ІХС II-III ФК – на 96,63% відповідно ($p < 0,05$). Показники ТІМП у пацієнтів із ІХС на тлі ХОЗЛ на 66,29% ($p < 0,05$) менше щодо групи контролю.

Найнижчі показники співвідношення ММП-9/ТІМП демонструє група пацієнтів із ХОЗЛ, що на 80,12% менше, ніж у пацієнтів із ІХС, та у 5,49 разів менше, ніж у пацієнтів із ІХС на тлі ХОЗЛ ($p < 0,05$). Порівняння груп ІХС та



ІХС+ХОЗЛ свідчить про різницю майже в 3 рази щодо значень ММП-9/ТІМР ($p<0,05$).

Відносно контрольної групи пацієнтів показники співвідношення ММП-9/ТІМР були вищими у пацієнтів із монореспіраторною патологією на 86,52%, та у пацієнтів із монокардіальною патологією у 3,4 рази в межах статистичної значимості ($p<0,05$).

Розрахунок співвідношення ММП-9/ТІМР в цих групах демонструє аналогічну динаміку: підвищення експресії ММП-9 при паралельно зниженій активності ТІМР. Цей показник співвідношення у практично здорових осіб ММП/ТІМР виявився у 10,25 рази менше ($p<0,01$).

Тобто, отримані дані вказують на патологічні зміни ензиматичної активності матриксу при стенокардії напруги при ХОЗЛ порівняно з умовно здоровими волонтерами, яка характеризувалася елевацією експресії ММП та зниженою активністю інгібітора цих ММП.

Далі проаналізуємо показники активності процесів системи протеази-антипротеази в обстежених осіб при монозахворюванні та при коморбідній патології залежно від віку, які продемонстровані у табл. 4.3.

Пацієнти із ХОЗЛ молодшої вікової категорії (до 50 років) демонструють активність ММП на рівні $1,56\pm 0,17$ нг/мл, а більш старші пацієнти з хронічним захворюванням респіраторної системи – $3,63\pm 0,48$ нг/мл, що статистично достовірно на 132,69% вище порівняно із молодшою когортою хворих ($p<0,05$). Щодо значень ТІМР, то у пацієнтів із ХОЗЛ виявлена на 14,66% вища активність даних ферментних інгібіторів у більш молодших пацієнтів, оскільки до 50 років ТІМР становив $2,32\pm 0,08$ нг/мл, а після 50 років – $1,98\pm 0,03$ нг/мл ($p<0,05$). Аналогічним чином корелювало і співвідношення ММП-9/ТІМР у пацієнтів із ХОЗЛ залежно від віку хворих – різниця становила 180,88% ($p<0,05$). Значення співвідношення ММП-9/ТІМР до 50 років було $0,68\pm 0,09$ у.о., а після 50 років – $1,91\pm 0,28$ у.о. ($p<0,05$).



Таблиця 4.3 – Показники активності процесів системи протеази-антипротеази в обстежених осіб залежно від віку хворих, $M \pm m$ (95% довірчий інтервал)

Показник, од. виміру	Категорії пацієнтів			Δ 2 vs 1
	Молодше 50 років	Старше 50 років	В цілому в групі пацієнтів	
	1	2		
Хворі на ХОЗЛ				
ММП-9, нг/мл	1,56±0,17(1,22 -1,9)	3,63±0,48(2,67- 4,6)*	3,22±0,42(2,39- 4,05)	132,69%
ТІМП, мкг/мл	2,32±0,08(2,17 -2,48)	1,98±0,03(1,92- 2,04) *	2,06±0,04(1,97- 2,12)	-14,66%
Співвідношення ММП- 9/ТІМП, ум. од.	0,68±0,09(0,51 -0,86)	1,91±0,28(1,35- 2,47) *	1,66±0,24(1,18- 2,15)	180,88%
Хворі на стенокардію напруги II-III ФК				
ММП-9, нг/мл	3,13±0,18(2,77 -3,48)	6,1±0,85(4,4-7,8) *	5,31±0,67(3,97- 6,64)	94,89%
ТІМП, мкг/мл	1,96±0,03(1,9- 2,02)	1,68±0,05(1,57- 1,78) *	1,75±0,05(1,66- 1,84)	-14,29%
Співвідношення ММП- 9/ТІМП, ум. од.	1,61±0,11(1,38 -1,83)	3,49±0,46(2,57- 4,41) *	2,99±0,37(2,25- 3,73)	116,77%
Хворі на ХОЗЛ у поєднанні зі стенокардією напруги II-III ФК				
ММП-9, нг/мл	4,71±0,6(3,5- 5,91)	10,98±0,76(9,47- 12,5) *	9,57±0,73(8,11- 11,03)	133,12%
ТІМП, мкг/мл	1,69±0,04(1,61 -1,77)	1,36±0,09(1,17- 1,54) *	1,48±0,06(1,36- 1,61)	-19,53%
Співвідношення ММП- 9/ТІМП, ум. од.	2,88±0,5(1,88- 3,87)	13,92±3,17(7,57- 20,27) *	9,12±1,89(5,33- 12,9)	383,33%
Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з групою пацієнтів відповідної патології молодше 50 років.				



Пацієнти зі стенокардією напруги II-III ФК молодшої вікової категорії (до 50 років) мали активність ММП-9 на рівні $3,13 \pm 0,18$ нг/мл, а більш старші пацієнти із ІХС – $6,1 \pm 0,85$ нг/мл, що статистично достовірно на 94,89% вище порівняно з молодшою групою хворих ($p < 0,05$). Щодо значень ТІМП, то у пацієнтів із ІХС II-III ФК виявлена на 14,29% вища активність даних ферментних інгібіторів у більш молодших пацієнтів, оскільки до 50 років ТІМП становив $1,96 \pm 0,03$ нг/мл, а після 50 років – $1,68 \pm 0,05$ нг/мл ($p < 0,05$). Співвідношення ММП-9/ТІМП у пацієнтів із ІХС II-III ФК залежно від віку хворих було на 116,77% ($p < 0,05$) вище у старших пацієнтів даної групи. Значення співвідношення ММП-9/ТІМП до 50 років було $1,61 \pm 0,11$ у.о., а після 50 років – $3,49 \pm 0,46$ у.о. ($p < 0,05$).

Хворі на ХОЗЛ у поєднанні зі стенокардією напруги II-III ФК до 50 років мали активність ММП-9 на рівні $4,71 \pm 0,6$ нг/мл, а після 50 років – $10,98 \pm 0,76$ нг/мл ($p < 0,05$), що на 133,12% більше, ніж у молодших пацієнтів. Активність ТІМП була вищою у пацієнтів до 50 років – $1,69 \pm 0,04$ мкг/мл, тобто на 19,53% більше, в той час як пацієнти групи коморбідності старше 50 років мали значення ТІМП на рівні $1,36 \pm 0,09$ мкг/мл ($p < 0,05$). Співвідношення ММП-9/ТІМП у пацієнтів з ХОЗЛ та ІХС II-III ФК залежно від віку хворих було на 383,33% ($p < 0,05$) вище у старших пацієнтів даної групи. Значення співвідношення ММП-9/ТІМП до 50 років було $2,88 \pm 0,5$ у.о., а після 50 років – $13,92 \pm 3,17$ у.о. ($p < 0,05$).

Отже, найбільша експресія ММП та зниження активності тканинного інгібітора ММП відзначено у старших пацієнтів усіх експериментальних груп, але в групі пацієнтів коморбідності ХОЗЛ у поєднанні зі стенокардією напруги II-III ФК ці зміни були найбільш вагомими.

Розглянемо величину активності процесів системи протеази-антипротеази в обстежених осіб при монозахворюванні та при коморбідній патології залежно від статі хворих, які наведені у табл. 4.4.



Таблиця 4.4 – Гендерні відмінності балансу системи протеази-антипротеази в обстежених пацієнтів сироватки крові в обстежених осіб, $M \pm m$ (95% довірчий інтервал)

Показник, од. виміру	Категорії пацієнтів			Δ 2 vs 1
	Жінки	Чоловіки	В цілому в групі пацієнтів	
	1	2		
Хворі на ХОЗЛ				
1	2	3	4	5
ММП-9, нг/мл	2,11±0,29(1,53-2,7)	3,77±0,57(2,63-4,92) *	3,22±0,42(2,39-4,05)	78,67%
ТІМП, мкг/мл	2,19±0,08(2,03-2,35)	1,98±0,03(1,91-2,04) *	2,06±0,04(1,97-2,12)	-9,59%
ММП-9/ТІМР, ум. од.	1,02±0,18(0,65-1,39)	1,98±0,33(1,32-2,65) *	1,66±0,24(1,18-2,15)	94,12%
Хворі на стенокардію напруги ІІ-ІІІ ФК				
ММП-9, нг/мл	3,66±0,38(2,91-4,41)	5,56±0,76(4,05-7,07) *	5,31±0,67(3,97-6,64)	51,91%
ТІМП, мкг/мл	1,84±0,09(1,66-2,01)	1,74±0,05(1,64-1,84)	1,75±0,05(1,66-1,84)	-5,43%
ММП-9/ТІМР, ум. од.	2,03±0,29(1,46-2,61)	3,14±0,42(2,3-3,97) *	2,99±0,37(2,25-3,73)	54,68%
Хворі на ХОЗЛ у поєднанні зі стенокардією напруги ІІ-ІІІ ФК				
ММП-9, нг/мл	6,95±1,28(4,39-9,51)	10,03±0,81(8,41-11,66) *	9,57±0,73(8,11-11,03)	44,32%
ТІМП, мкг/мл	1,61±0,09(1,43-1,78)	1,4±0,09(1,23-1,58)	1,48±0,06(1,36-1,61)	-13,04%
ММП-9/ТІМР, ум. од.	4,56±1,07(2,42-6,69)	12,65±2,97(6,72-18,58) *	9,12±1,89(5,33-12,9)	177,41%
Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з групою пацієнтів жіночої статі.				



Жінки з ХОЗЛ демонструють активність ММП на рівні $2,11 \pm 0,29$ нг/мл, а чоловіки з хронічним захворюванням респіраторної системи – $3,77 \pm 0,57$ нг/мл, що статистично достовірно на 78,67% вище порівняно із жіночою когортою ($p < 0,05$). Щодо значень ТІМП, то у пацієнтів із ХОЗЛ виявлена на 9,59% вища активність даних ферментних інгібіторів у жінок, ТІМП у чоловічої групи становив $1,98 \pm 0,03$ нг/мл, а у жінок – $2,19 \pm 0,08$ нг/мл ($p < 0,05$). Аналогічним чином корелювало і співвідношення ММП-9/ТІМР у пацієнтів із ХОЗЛ залежно від статі хворих – різниця становила 94,12% ($p < 0,05$). Значення співвідношення ММП-9/ТІМР у жінок було $1,02 \pm 0,18$ у.о., а у чоловіків – $1,98 \pm 0,33$ у.о. ($p < 0,05$).

Пацієнти зі стенокардією напруги II-III ФК жіночої статі мали активність ММП-9 на рівні $3,66 \pm 0,38$ нг/мл, а чоловіки з ІХС – $5,56 \pm 0,76$ нг/мл, що статистично достовірно на 51,91% вище порівняно з жінками ($p < 0,05$). Щодо значень ТІМП, то у пацієнтів із ІХС II-III ФК виявлена на 5,43% вища активність даних ферментних інгібіторів у жінок, оскільки ТІМП у них становив $1,84 \pm 0,09$ нг/мл, а у чоловіків – $1,74 \pm 0,05$ нг/мл ($p < 0,05$). Співвідношення ММП-9/ТІМР у пацієнтів із ІХС II-III ФК залежно від статі хворих було на 54,68% ($p < 0,05$) вище у чоловічої групи. Значення співвідношення ММП-9/ТІМР у жінок було $2,03 \pm 0,29$ у.о., а у чоловіків – $3,14 \pm 0,42$ у.о. ($p < 0,05$).

Хворі на ХОЗЛ у поєднанні зі стенокардією напруги II-III ФК у когорті жінок активність ММП-9 становила $6,95 \pm 1,28$ нг/мл, а у чоловіків – $10,03 \pm 0,81$ нг/мл ($p < 0,05$), що на 44,32% більше, ніж у жіночої статі. Активність ТІМП була вищою у жінок із коморбідністю – $1,61 \pm 0,09$ мкг/мл, тобто на 13,04% більше, в той час як пацієнти групи коморбідності чоловічої статі мали значення ТІМП на рівні $1,4 \pm 0,09$ мкг/мл ($p < 0,05$). Співвідношення ММП-9/ТІМР у пацієнтів з ХОЗЛ та ІХС II-III ФК залежно від статі хворих було у 2,8 рази ($p < 0,05$) вище у пацієнтів-чоловіків даної групи. Значення співвідношення ММП-9/ТІМР у жінок було $4,56 \pm 1,07$ у.о., а у чоловіків – $12,65 \pm 2,97$ у.о. ($p < 0,05$).



Виявлена елевація ММП та зниження активності тканинного інгібітора ММП статистично достовірно були вищими у когорті чоловічої статі в усіх експериментальних групах порівняно з жінками, а в групі пацієнтів-чоловіків коморбідності ХОЗЛ у поєднанні зі стенокардією напруги II-III ФК ці зміни були більш значущими.

Показники активності процесів системи протеази-антипротеази в обстежених хворих залежно від тяжкості бронхіальної обструкції при ХОЗЛ (GOLD, 2020) монозахворюванні та при коморбідній патології наведені у табл. 4.5.

Пацієнти з ХОЗЛ, котрі належать до групи GOLD 2 мали значно нижні значення активності ММП-9 – $1,86 \pm 0,15$ нг/мл, а на стадії GOLD 3 ХОЗЛ цей маркер збільшувався до $3,9 \pm 0,56$ нг/мл, статистично достовірно будучи більшим на 109,68% ($p < 0,05$) порівняно з попередньою стадією активності процесу. Активність інгібіторів ферментів ТІМП на стадії GOLD 2 ХОЗЛ визначалася на рівні $2,23 \pm 0,06$ мкг/мл, а на стадії GOLD 3 ХОЗЛ – $1,96 \pm 0,04$ мкг/мл, і відсоткова різниця між групами складала 12,11% ($p < 0,05$). Співвідношення ММП-9/ТІМП у пацієнтів із ХОЗЛ GOLD 2 було статистично достовірно на 143,53% ($p < 0,05$) нижчим порівняно з GOLD 3 ХОЗЛ, а значення ММП-9/ТІМП становили відповідно $0,85 \pm 0,08$ та $2,07 \pm 0,33$ у.о..

Пацієнти з ХОЗЛ GOLD 2 у поєднанні зі стенокардією напруги II-III ФК мали такі значення активності ММП-9 – $6,86 \pm 1,05$ нг/мл, а на стадії GOLD 3 ХОЗЛ у поєднанні зі стенокардією напруги II-III ФК даний маркер збільшувався до $10,6 \pm 0,86$ нг/мл, статистично достовірно будучи більшим на 54,52% ($p < 0,05$) порівняно з попередньою стадією активності процесу. Активність інгібіторів ферментів ТІМП на стадії GOLD 2 ХОЗЛ у поєднанні зі стенокардією напруги II-III ФК визначалася на рівні $1,57 \pm 0,05$ мкг/мл, а на стадії GOLD 3 ХОЗЛ у поєднанні зі стенокардією напруги II-III ФК – $1,38 \pm 0,1$ мкг/мл, і відсоткова різниця між групами складала 12,10% ($p < 0,05$).



Таблиця 4.5 – Показники активності процесів системи протеази-антипротеази в обстежених пацієнтів залежно від ступеня обмеження прохідності дихальних шляхів при ХОЗЛ (за GOLD), $M \pm m$ (95% довірчий інтервал)

Показник, од. виміру	Категорії пацієнтів			Δ 2 vs 1
	GOLD 2	GOLD 3	В цілому в групі пацієнтів	
	1	2		
Хворі на ХОЗЛ				
ММП-9, нг/мл	1,86 \pm 0,15(1,56- 2,16)	3,9 \pm 0,56(2,77-5,03) *	3,22 \pm 0,42(2,39-4,05)	109,68%
ТІМП, мкг/мл	2,23 \pm 0,06(2,11- 2,34)	1,96 \pm 0,04(1,89-2,03) *	2,06 \pm 0,04(1,97-2,12)	-12,11%
ММП- 9/ТІМП, ум. од.	0,85 \pm 0,08(0,69- 1,02)	2,07 \pm 0,33(1,41-2,72) *	1,66 \pm 0,24(1,18-2,15)	143,53%
Хворі на ХОЗЛ у поєднанні зі стенокардією напруги II-III ФК				
ММП-9, нг/мл	6,86 \pm 1,05(4,77- 8,95)	10,6 \pm 0,86(8,87- 12,32) *	9,57 \pm 0,73(8,11- 11,03)	54,52%
ТІМП, мкг/мл	1,57 \pm 0,05(1,47- 1,66)	1,38 \pm 0,1(1,18-1,58) *	1,48 \pm 0,06(1,36-1,61)	-12,10%
ММП- 9/ТІМП, ум. од.	4,56 \pm 0,78(2,99- 6,13)	14,04 \pm 3,41(7,22- 20,87) *	9,12 \pm 1,89(5,33-12,9)	207,89%
Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з групою пацієнтів зі ступенем тяжкості ХОЗЛ GOLD 2.				

Співвідношення ММП-9/ТІМП у пацієнтів із ХОЗЛ GOLD 2 у поєднанні зі стенокардією напруги II-III ФК було статистично достовірно на 207,89% ($p < 0,05$) нижчим порівняно з GOLD 3 ХОЗЛ у поєднанні зі стенокардією напруги II-III ФК, а значення ММП-9/ТІМП становили відповідно 4,56 \pm 0,78 та 14,04 \pm 3,41 у.о..



Отже, показники активності процесів системи протеази-антипротеази в обстежених пацієнтів залежно від ступеня обмеження прохідності дихальних шляхів при ХОЗЛ за GOLD статистично достовірно свідчать про збільшення активності ММП-9 та інактивацію ТІМП зі збільшенням стадії легеневої патології.

Стан процесів системи протеази-антипротеази в обстежених хворих залежно від ФК стабільної стенокардії напруги (Canadian Cardiovascular Society (CCS)) при монозахворюванні та при коморбідній патології показані у табл. 4.6.

Хворі на стенокардію напруги II ФК мали на 42,58% ($p < 0,05$) менші значення ММП-9 ($4,18 \pm 0,54$ нг/мл) порівняно з хворими на стенокардію напруги III ФК – $5,96 \pm 0,99$ нг/мл в межах статистично значущих результатів. Тоді як активність ТІМП у пацієнтів із різними функціональними класами стенокардії напруги згідно з Canadian Cardiovascular Society майже не відрізнялися. Хворі на стенокардію напруги II ФК демонстрували ТІМП на рівні $1,83 \pm 0,06$ мкг/мл, а з хворі зі стенокардією напруги III ФК – $1,71 \pm 0,06$ мкг/мл з відсотковою різницею 6,56%. Співвідношення ММП-9/ТІМР у пацієнтів зі стенокардією напруги II ФК було на 37,19% ($p < 0,05$) нижчим ($2,42 \pm 0,44$ у.о.), ніж у пацієнтів зі стенокардією напруги III ФК – $3,32 \pm 0,52$ у.о. в межах статистичної значущості.

Пацієнти з ХОЗЛ у поєднанні зі стенокардією напруги II ФК мали майже ідентичні значення ММП-9 – $8,44 \pm 1,13$ нг/мл порівняно з пацієнтами з ХОЗЛ у поєднанні зі стенокардією напруги III ФК ($10,01 \pm 0,91$ нг/мл), різниця становила 0,63%. Активність ТІМП у пацієнтів із різними функціональними класами стенокардії напруги згідно з Canadian Cardiovascular Society у поєднанні з ХОЗЛ була у пацієнтів зі стенокардією напруги II ФК $1,64 \pm 0,12$ мкг/мл, а у хворих зі стенокардією напруги III ФК – $1,23 \pm 0,09$ мкг/мл з відсотковою різницею 25,0% ($p < 0,05$). Співвідношення ММП-9/ТІМР у пацієнтів із ХОЗЛ у поєднанні зі стенокардією напруги II ФК було на 43,99% ($p < 0,05$) нижчим ($7,94 \pm 1,68$ у.о.), ніж у пацієнтів з ХОЗЛ у поєднанні зі стенокардією напруги III ФК – $12,38 \pm 1,17$ у.о. в межах статистичної значущості.



Таблиця 4.6 – Показники активності процесів системи протеази-антипротеази в обстежених пацієнтів залежно від ФК стабільної стенокардії напруги, $M \pm m$ (95% довірчий інтервал)

Показник, од. виміру	Категорії пацієнтів			Δ 2 vs 1
	ФК II	ФК III	В цілому в групі пацієнтів	
	1	2		
Хворі на стенокардію напруги II-III ФК				
ММП-9, нг/мл	4,18±0,54(3,1-5,26)	5,96±0,99(3,99-7,93)*	5,31±0,67(3,97-6,64)	42,58%
ТІМП, мкг/мл	1,83±0,06(1,71-1,95)	1,71±0,06(1,58-1,83)	1,75±0,05(1,66-1,84)	-6,56%
ММП-9/ТІМП, ум. од.	2,42±0,44(1,54-3,3)	3,32±0,52(2,28-4,36)*	2,99±0,37(2,25-3,73)	37,19%
Хворі на ХОЗЛ у поєднанні зі стенокардією напруги II-III ФК				
ММП-9, нг/мл	8,44±1,13(6,17-10,71)	10,01±0,91(8,18-11,82) *	9,57±0,73(8,11-11,03)	0,63%
ТІМП, мкг/мл	1,64±0,12(1,39-1,89)	1,23±0,09(1,04-1,42) *	1,48±0,06(1,36-1,61)	-25,0%
ММП-9/ТІМП, ум. од.	7,94±1,68(4,58-11,31)	12,38±1,17(10,04-14,72) *	9,12±1,89(5,33-12,9)	43,99%
Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з групою пацієнтів із II ФК стенокардії напруги.				

Збільшення ФК стабільної стенокардії напруги згідно з Canadian Cardiovascular Society (CCS) як при монозахворюванні ІХС, так і при коморбідній патології ХОЗЛ+ІХС статистично достовірно призводило до підвищення активності ММП-9, інактивації ТІМП та зростання співвідношення ММП-9/ТІМП.



Характеристика активності процесів системи протеази-антипротеази в обстежених хворих залежно від тривалості ХОЗЛ при монозахворюванні та при коморбідній патології представлені у табл. 4.7.

Таблиця 4.7 – Показники активності процесів системи протеази-антипротеази в обстежених пацієнтів залежно від тривалості ХОЗЛ, $M \pm m$ (95% довірчий інтервал)

Показник, од. виміру	Категорії пацієнтів			Δ 2 vs 1
	До 5 років	Більше 5 років	В цілому в групі пацієнтів	
	1	2		
Хворі на ХОЗЛ				
ММП-9, нг/мл	2,46 \pm 0,21(2,04- 2,88)	4,54 \pm 0,98(2,58-6,5) *	3,22 \pm 0,42(2,39-4,05)	84,55%
ТІМП, мкг/мл	2,1 \pm 0,05(2-2,2)	1,96 \pm 0,04(1,87-2,04)	2,06 \pm 0,04(1,97-2,12)	-6,67%
ММП- 9/ТІМР, ум. од.	1,23 \pm 0,13(0,96- 1,49)	2,42 \pm 0,56(1,29-3,54) *	1,66 \pm 0,24(1,18-2,15)	96,75%
Хворі на ХОЗЛ у поєднанні зі стенокардією напруги II-III ФК				
ММП-9, нг/мл	7,55 \pm 2,19(3,16- 11,93)	9,86 \pm 0,78(8,31- 11,41) *	9,57 \pm 0,73(8,11- 11,03)	30,60%
ТІМП, мкг/мл	1,53 \pm 0,14(1,25- 1,8)	1,42 \pm 0,08(1,25-1,59)	1,48 \pm 0,06(1,36-1,61)	-7,19%
ММП- 9/ТІМР, ум. од.	5,75 \pm 2,21(1,33- 10,17)	12,25 \pm 2,89(6,46- 18,03) *	9,12 \pm 1,89(5,33-12,9)	113,04%
Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з групою пацієнтів із тривалістю ХОЗЛ менше 5 років.				

Хворі із тривалістю ХОЗЛ менше 5 років мали нижні рівні ММП-9 порівняно з пацієнтами з тривалішим перебігом даного хронічного бронхолегеневого захворювання. Значення ММП-9 було 2,46 \pm 0,21 нг/мл у хворих на ХОЗЛ до 5 років та 4,54 \pm 0,98 нг/мл у хворих на ХОЗЛ більше 5



років, відсоткова різниця статистично достовірно складала 84,55% ($p < 0,05$). Різниці у активності антипротеазних маркерів ТІМП у пацієнтів із монопатологією ХОЗЛ майже не було – 6,67%, зі значеннями ТІМП $2,1 \pm 0,05$ та $1,96 \pm 0,04$ мкг/мл при тривалості ХОЗЛ до 5 та більше 5 років відповідно. Зафіксована різниця в елевації ММП-9 залежно від тривалості ХОЗЛ відобразилася і на значеннях співвідношення ММП-9/ТІМР у пацієнтів з ХОЗЛ. Так, при тривалості ХОЗЛ до 5 років співвідношення ММП-9/ТІМР було $1,23 \pm 0,13$ у.о., а при тривалості більше 5 років – $2,42 \pm 0,56$ у.о., зі статистично значимою різницею у відсотках 96,75% ($p < 0,05$).

Пацієнти зі стенокардією напруги II-III ФК із тривалістю ХОЗЛ до 5 років мали рівні ММП-9 $7,55 \pm 2,19$ нг/мл, а у хворих зі стенокардією напруги II-III ФК у поєднанні з ХОЗЛ більше 5 років – $9,86 \pm 0,78$ нг/мл, відсоткова різниця статистично достовірно складала 30,60% ($p < 0,05$). Мінімальна різниця активності антипротеазних маркерів ТІМП виявлена у груп пацієнтів зі стенокардією напруги II-III ФК із тривалістю ХОЗЛ до 5 та більше 5 років – 7,19%, зі значеннями ТІМП $1,53 \pm 0,14$ та $1,42 \pm 0,08$ мкг/мл при тривалості ХОЗЛ до 5 та більше 5 років відповідно. При тривалості ХОЗЛ до 5 років у хворих зі стенокардією напруги II-III ФК співвідношення ММП-9/ТІМР було $5,75 \pm 2,21$ у.о., а при тривалості більше 5 років – $12,25 \pm 2,89$ у.о., зі статистично значимою різницею у відсотках 113,04% ($p < 0,05$).

Активність процесів системи протеази-антипротеази в обстежених пацієнтів прогресивно збільшувалася при пролонгації тривалості ХОЗЛ, особливо в групі хворих коморбідності ХОЗЛ зі стенокардією напруги II-III ФК у вигляді активації ММП-9, депресії ТІМП та елевації значень співвідношення ММП-9/ТІМР.

Зміни активності процесів системи протеази-антипротеази в обстежених хворих залежно від тривалості стенокардії напруги при монозахворюванні та при коморбідній патології продемонстровані у табл. 4.8.



Таблиця 4.8 – Показники активності процесів системи протеази-антипротеази в обстежених пацієнтів залежно від тривалості стенокардії напруги, $M \pm m$ (95% довірчий інтервал)

Показник, од. виміру	Категорії пацієнтів			Δ 2 vs 1
	До 5 років	Більше 5 років	В цілому в групі пацієнтів	
	1	2		
Хворі на стенокардію напруги II-III ФК				
ММП-9, нг/мл	3,67±0,2(3,26- 4,08)	8,58±1,52(5,53- 11,63) *	5,31±0,67(3,97-6,64)	133,79%
ТІМП, мкг/мл	1,86±0,03(1,8- 1,92)	1,53±0,09(1,35-1,71) *	1,75±0,05(1,66-1,84)	-17,74%
ММП- 9/ТІМР, ум. од.	2,02±0,16(1,71- 2,33)	4,93±0,77(3,39-6,48) *	2,99±0,37(2,25-3,73)	144,06%
Хворі на ХОЗЛ у поєднанні зі стенокардією напруги II-III ФК				
ММП-9, нг/мл	7,61±0,78(6,05- 9,17)	11,97±1,09(9,78- 14,16) *	9,57±0,73(8,11- 11,03)	57,29%
ТІМП, мкг/мл	1,5±0,06(1,37- 1,63)	1,35±0,15(1,05-1,64)	1,48±0,06(1,36-1,61)	-10,00%
ММП- 9/ТІМР, ум. од.	6,68±1,9(2,89- 10,47)	17,25±4,94(7,36- 27,13) *	9,12±1,89(5,33-12,9)	158,23%
Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з групою пацієнтів із тривалістю стенокардії напруги менше 5 років.				

Пацієнти з тривалістю стенокардії напруги II-III ФК до 5 років мали нижні рівні ММП-9 щодо пацієнтів із тривалішим перебігом даного кардіального захворювання. Значення ММП-9 було 3,67±0,2 нг/мл у хворих на стенокардію напруги II-III ФК до 5 років та 8,58±1,52 нг/мл у цих пацієнтів при тривалості стенокардії більше 5 років, відсоткова різниця статистично достовірно складала 133,79% ($p < 0,05$). Різниця в активності антипротеазних маркерів



ТІМП у пацієнтів із монопатологією ІХС була 17,74%, зі значеннями ТІМП $1,86 \pm 0,03$ та $1,53 \pm 0,09$ мкг/мл при тривалості стенокардії напруги II-III ФК до 5 та більше 5 років відповідно. Зафіксована різниця в елевації ММП-9 залежно від тривалості перебігу стенокардії напруги II-III ФК відобразилася і на значеннях співвідношення ММП-9/ТІМР у пацієнтів із ІХС. Так, при тривалості стенокардії напруги II-III ФК до 5 років співвідношення ММП-9/ТІМР було $2,02 \pm 0,16$ у.о., а при тривалості більше 5 років – $4,93 \pm 0,77$ у.о., зі статистично значимою різницею у 2,4 раза ($p < 0,05$).

Пацієнти зі стенокардією напруги II-III ФК у поєднанні з ХОЗЛ із тривалістю ІХС до 5 років мали рівні ММП-9 $7,61 \pm 0,78$ нг/мл, а у хворих зі стенокардією напруги II-III ФК у поєднанні з ХОЗЛ із тривалістю ІХС більше 5 років – $11,97 \pm 1,09$ нг/мл, відсоткова різниця статистично достовірно складала 57,29% ($p < 0,05$). Мінімальна різниця активності антипротеазних маркерів ТІМП виявлена у груп пацієнтів зі стенокардією напруги II-III ФК у поєднанні з ХОЗЛ із тривалістю ІХС до 5 та більше 5 років – 10,00%, зі значеннями ТІМП $1,5 \pm 0,06$ та $1,35 \pm 0,15$ мкг/мл відповідно. При тривалості ІХС до 5 років у хворих зі стенокардією напруги II-III ФК та ХОЗЛ співвідношення ММП-9/ТІМР було $6,68 \pm 1,9$ у.о., а при тривалості більше 5 років – $17,25 \pm 4,94$ у.о., зі статистично значимою різницею у 2,6 раза ($p < 0,05$).

Активність процесів системи протеази-антипротеази в обстежених пацієнтів прогресивно збільшувалася при збільшенні тривалості перебігу стенокардії напруги II-III ФК, особливо в групі хворих коморбідності ХОЗЛ зі стенокардією напруги II-III ФК у вигляді активації ММП-9, депресії ТІМП та елевації значень співвідношення ММП-9/ТІМР.

Рівень активності процесів системи протеази-антипротеази залежно від рівня кардіоваскулярного ризику наведені у табл. 4.9.



Таблиця 4.9 – Показники активності процесів системи протеази-антипротеази в обстежених пацієнтів залежно від ступеня кардіоваскулярного ризику, $M \pm m$ (95% довірчий інтервал)

Показник, од. виміру	Категорії пацієнтів			Δ 2 vs 1
	Низький та помірний ризик ($< 5\%$)	Високий та дуже високий ризик ($\geq 5\%$)	В цілому в групі пацієнтів	
	1	2		
Хворі на ХОЗЛ				
ММП-9, нг/мл	2,06 \pm 0,14(1,79- 2,33)	4,54 \pm 0,74(3,06- 6,03) *	3,22 \pm 0,42(2,39- 4,05)	120,39%
ТІМП, мкг/мл	2,18 \pm 0,04(2,1-2,26)	1,9 \pm 0,04(1,82-1,97) *	2,06 \pm 0,04(1,97- 2,12)	-12,84%
ММП- 9/ТІМП, ум. од.	0,97 \pm 0,08(0,81- 1,12)	2,46 \pm 0,42(1,61- 3,31) *	1,66 \pm 0,24(1,18- 2,15)	153,61%
Хворі на стенокардію напруги II-III ФК				
ММП-9, нг/мл	4,65 \pm 0,43(3,78- 5,52)	6,62 \pm 1,79(3,04- 10,2) *	5,31 \pm 0,67(3,97- 6,64)	42,37%
ТІМП, мкг/мл	1,78 \pm 0,04(1,7-1,86)	1,7 \pm 0,12(1,46-1,93)	1,75 \pm 0,05(1,66- 1,84)	-4,49%
ММП- 9/ТІМП, ум. од.	2,72 \pm 0,32(2,09- 3,36)	3,52 \pm 0,92(1,67- 5,37) *	2,99 \pm 0,37(2,25- 3,73)	29,41%
Хворі на ХОЗЛ у поєднанні зі стенокардією напруги II-III ФК				
ММП-9, нг/мл	6,33 \pm 0,68(4,98- 7,69)	11,31 \pm 0,9(9,51- 13,11) *	9,57 \pm 0,73(8,11- 11,03)	78,67%
ТІМП, мкг/мл	1,55 \pm 0,04(1,47- 1,64)	1,37 \pm 0,11(1,14- 1,59) *	1,48 \pm 0,06(1,36- 1,61)	-11,61%
ММП- 9/ТІМП, ум. од.	4,27 \pm 0,57(3,13- 5,42)	15,29 \pm 3,74(7,82- 22,77) *	9,12 \pm 1,89(5,33- 12,9)	258,08%
Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з групою пацієнтів із низьким та помірним ризиком в межах відповідної підгрупи.				



Хворі на ХОЗЛ із низьким та помірним кардіоваскулярним ризиком демонстрували значення ММП-9 на рівні $2,06 \pm 0,14$ нг/мл, що на 120,39% статистично достовірно менші ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів із ХОЗЛ і високим та дуже високим кардіоваскулярним ризиком ($4,54 \pm 0,74$ нг/мл). Значення ТІМП були статистично значно вищими у пацієнтів з ХОЗЛ та низьким та помірним кардіоваскулярним ризиком – на 12,84%, перебуваючи на рівні $2,18 \pm 0,04$ мкг/мл порівняно з пацієнтами із ХОЗЛ і високим і дуже високим кардіоваскулярним ризиком ($1,9 \pm 0,04$ нг/мл) ($p < 0,05$). Співвідношення ММП-9/ТІМП у пацієнтів з ХОЗЛ з різним рівнем сумарного кардіоваскулярного ризику, ризиком виникнення серцево-судинних кінцевих точок / ускладнень в наступні 10 років відрізнялося на 153,61% ($p < 0,05$), становлячи $0,97 \pm 0,08$ та $2,46 \pm 0,42$ умовних одиниць.

Пацієнти зі стенокардією напруги II-III ФК із низьким та помірним кардіоваскулярним ризиком мали значення ММП-9 на рівні $4,65 \pm 0,43$ нг/мл, що на 42,37% статистично достовірно менше ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів зі стенокардією напруги II-III ФК і високим та дуже високим кардіоваскулярним ризиком ($6,62 \pm 1,79$ нг/мл). Значення ТІМП були статистично значно вищими в пацієнтів зі стенокардією напруги II-III ФК та низьким та помірним кардіоваскулярним ризиком – на 4,49%, перебуваючи на рівні $1,78 \pm 0,04$ мкг/мл щодо пацієнтів зі стенокардією напруги II-III ФК і високим та дуже високим кардіоваскулярним ризиком ($1,7 \pm 0,12$ нг/мл) ($p < 0,05$). Співвідношення ММП-9/ТІМП у пацієнтів зі стенокардією напруги II-III ФК з різним рівнем кардіоваскулярного ризику виникнення серцево-судинних кінцевих точок в наступні 10 років відрізнялося на 29,41% ($p < 0,05$), становлячи $2,72 \pm 0,32$ та $3,52 \pm 0,92$ у.о. у пацієнтів зі стенокардією напруги II-III ФК із низьким та помірним і високим та дуже високим ризиком відповідно статистично достовірно.

Хворі на ХОЗЛ у поєднанні зі стенокардією напруги II-III ФК із низьким та помірним кардіоваскулярного ризику мали елевацію ММП-9 $6,33 \pm 0,68$ нг/мл, а з високим та дуже високим кардіоваскулярним ризиком – $11,31 \pm 0,9$ нг/мл



($p < 0,05$), відсоткова різниця складала 78,67% в межах статистичної значущості. ТІМП у пацієнтів з ХОЗЛ у поєднанні зі стенокардією напруги II-III ФК із низьким та помірним кардіоваскулярним ризиком становив $1,55 \pm 0,04$ мкг/мл, а з високим та дуже високим кардіоваскулярним ризиком – $1,37 \pm 0,11$ мкг/мл ($p < 0,05$), різниця між даними групами пацієнтів була 11,61%. Співвідношення ММП-9/ТІМР у пацієнтів в умовах комор бідності ХОЗЛ зі стенокардією напруги II-III ФК із різним рівнем сумарного кардіоваскулярного ризику, ризиком виникнення важливих серцево-судинних кейсів в наступні 10 років відрізнялося у 3,6 раза ($p < 0,05$), становлячи $4,27 \pm 0,57$ та $15,29 \pm 3,74$ у.о. у пацієнтів із ХОЗЛ та стенокардією напруги II-III ФК із низьким та помірним і високим та дуже високим кардіоваскулярним ризиком відповідно статистично достовірно.

Показники активності процесів системи протеази-антипротеази в обстежених пацієнтів залежно від ступеня кардіоваскулярного ризику свідчать про більшу вираженість процесів активності ММП, меншу інгібуючу здатність ТІМП та значну елевацію співвідношення ММП-9/ТІМР при збільшенні категорії кардіоваскулярного ризику та при комор бідності серцево-легеневої патології.

У пацієнтів із коморбідним перебігом стабільної стенокардії напруги II-III ФК у поєднанні з ХОЗЛ при прогресуванні дисбалансу у системі протеаз-антипротеаз спостерігаються більш виразні порушення вентиляційних процесів та ВСР, про що свідчить наявність статистично значущих кореляційних взаємозв'язків між значеннями ММП-9 та показниками індексу Генслера ($r = -0,69$; $p < 0,05$) і LF/HF ($r = -0,74$; $p < 0,05$), які підтверджують важливе клініко-прогностичне значення порушення процесів метаболізму позаклітинного матриксу в розвитку негативного прогнозу при стенокардії напруги на тлі ХОЗЛ.

Проведений однофакторний дисперсійний аналіз продемонстрував, що показник ММП-9/ТІМП достовірно взаємопов'язаний із рівнем Тропоніну I, який підкреслює важливе значення дисбалансу системи протеази-



антипротеази у формуванні малих пошкоджень міокарда та підвищений ризик дестабілізації ІХС ($F=23,18$, $p<0,01$).

Згідно критерія згоди Пірсона, в осіб із стенокардією напруги II-III ФК у поєднанні з ХОЗЛ у Q_4 квартилі показника ММП-9 фіксувалися прогностично несприятливі зміни вентиляційної функції легень – ізольований регрес індексу Тіффно ($\chi^2=5,2$, $p<0,05$), а також тяжкість диспное більше 6 балів (шкала Борга) в рамках визначення толерантності до фізичних навантажень при проведенні 6MWT ($\chi^2=7,3$, $p<0,05$).

Відносний ризик (RR) регресу кардіореспіраторної витривалості згідно 6MWD в осіб із найбільшими значеннями ММП-9/ТІМП (>3 ум. од.) в 6 разів вище, порівняно з хворими з меншим рівнем цього показника (EER 90,0% CER 15%, $RR=6,0$ (95%-ДІ 2,09-17,21, $p<0,01$)), відношення шансів склало 51 (OR = 51,0 при 7,57-343,74 95%-ДІ, $p<0,001$).

При цьому, саме у пацієнтів із коморбідним перебігом стабільної стенокардії напруги II-III ФК у поєднанні з ХОЗЛ при прогресуванні дисбалансу у системі протеаз-антипротеаз спостерігаються більш виразніші порушення вентиляційних процесів та ВСР, про що свідчить наявність статистично значущих кореляційних взаємозв'язків між значеннями ММП-9 та показниками індексу Генслера ($r=-0,69$; $p<0,05$) і LF/HF ($r=-0,74$; $p<0,05$), які підтверджують важливе клініко-прогностичне значення порушення процесів метаболізму позаклітинного матриксу в розвитку негативного прогнозу при стенокардії напруги на тлі ХОЗЛ.

Резюме.

Оцінка виразності експресії протеази та її інгібітора вказує на те, що хворі зі стенокардією напруги II-III ФК у поєднанні з ХОЗЛ II-III стадії демонстрували у 10,75 раза ($p<0,05$) більшу активність ММП-9 (щодо групи умовно здорових волонтерів) при паралельному зниженні активності показника ТІМП на 66,29% ($p<0,05$). Співвідношення ММП-9 / ТІМП у пацієнтів із коморбідною патологією ІХС на тлі ХОЗЛ у 10,25 раза більше ($p<0,05$), ніж у здорових осіб.



Найнижчі показники співвідношення ММП-9/TIMP демонструє група пацієнтів із ХОЗЛ, що на 80,12% менше, ніж у пацієнтів із ІХС, та у 5,49 рази менше, ніж у пацієнтів із ІХС на тлі ХОЗЛ ($p < 0,05$). Порівняння груп ІХС та ІХС+ХОЗЛ свідчить про різницю майже в 3 рази щодо значень ММП-9/TIMP ($p < 0,05$). Щодо контрольної групи пацієнтів показники співвідношення ММП-9/TIMP були вищими у пацієнтів із монореспіраторною патологією на 86,52%, та у пацієнтів із монокардіальною патологією на 235,96% в межах статистичної значимості ($p < 0,05$).

Найбільша експресія ММП та зниження активності тканинного інгібітора металопротеїназ відзначено у старших пацієнтів усіх експериментальних груп, в осіб чоловічої статі, у разі збільшення тяжкості бронхіальної обструкції при ХОЗЛ, при збільшенні ФК стабільної стенокардії напруги за Canadian Cardiovascular Society, при збільшенні тривалості ХОЗЛ або ІХС та при збільшенні сумарного кардіоваскулярного ризику, пов'язаного з ризиком формування важливих серцево-судинних кейсів у наступні 10 років. У групі пацієнтів коморбідності ХОЗЛ у поєднанні зі стенокардією напруги II-III ФК ці зміни були найбільш вагомими.

У пацієнтів із коморбідним перебігом стабільної стенокардії напруги II-III ФК у поєднанні з ХОЗЛ при прогресуванні дисбалансу в системі протеаз-антипротеаз спостерігаються більш виразні порушення вентиляційних процесів та ВСР, про що свідчить наявність статистично значущих кореляційних взаємозв'язків між значеннями ММП-9 та показниками індексу Генслера ($r = -0,69$; $p < 0,05$) і LF/HF ($r = -0,74$; $p < 0,05$), які підтверджують важливе клініко-прогностичне значення порушення процесів метаболізму позаклітинного матриксу в розвитку негативного прогнозу при стенокардії напруги на тлі ХОЗЛ.

Проведений однофакторний дисперсійний аналіз продемонстрував, що показник ММП-9/TIMP достовірно взаємопов'язаний із рівнем Тропоніну I, який підкреслює важливе значення дисбалансу системи протеази-антипротеази у формуванні малих пошкоджень міокарда та підвищений ризик дестабілізації ІХС ($F = 23,18$, $p < 0,01$).



1603822377598853

Згідно критерія згоди Пірсона, в осіб із стенокардією напруги II-III ФК у поєднанні з ХОЗЛ у Q₄ квартилі показника ММП-9 статистично частіше фіксувалися прогностично несприятливі зміни вентиляційної функції легень – ізольований регрес індексу Тіффно ($\chi^2=5,2$, $p<0,05$), а також тяжкість диспное більше 6 балів (шкала Борга) в рамках визначення толерантності до фізичних навантажень при проведенні 6MWT ($\chi^2=7,3$, $p<0,05$).

Матеріали розділу викладено в таких публікаціях: [100, 136].



РОЗДІЛ 5

**ХАРАКТЕРИСТИКА ТА ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ЗМІН
ВМІСТУ С-РЕАКТИВНОГО ПРОТЕЇНУ СИРОВАТКИ ПРИ
ХРОНІЧНОМУ ОБСТРУКТИВНОМУ ЗАХВОРЮВАННІ ЛЕГЕНЬ,
СТЕНОКАРДІЇ НАПРУГИ II-III ФУНКЦІОНАЛЬНОГО КЛАСУ ТА ЇХ
КОМОРБІДНОСТІ**

Аналіз рівня СРБ сироватки крові у різних експериментальних групах пацієнтів наведено у табл. 5.1.

Таблиця 5.1 – Значення рівнів концентраційного показника СРБ у досліджуваних групах когорти обстежених осіб, $M \pm m$ (95% довірчий інтервал)

Показник, од. виміру	Групи хворих			Контрольна група (n=22)
	Хворі зі стабільною стенокардією напруги II-III ФК (n=30)	Хворі на ХОЗЛ II-III стадії (n=30)	Хворі на ХОЗЛ II-III стадії у поєднанні зі стенокардією напруги II-III ФК (n=40)	
СРБ, мг/л	1,98±0,53(0,93- 3,06) *#	4,68±0,6(3,47- 5,88) *	6,59±0,39(5,81-7,39) *#§	0,78±0,37(0,03- 1,53)
Примітка: * – p<0,05 порівняно з контрольною групою; Примітка: # – p<0,05 порівняно з групою з ХОЗЛ; Примітка: § – p<0,05 порівняно з групою зі стенокардією напруги II-III ФК.				

Пацієнти з мононозологією ХОЗЛ демонстрували значення СРБ на рівні $4,68 \pm 0,6$ мг/л ($p < 0,05$), що значно вище, ніж у пацієнтів із монопатологією стабільної стенокардії напруги II-III ФК – $1,98 \pm 0,53$ мг/л відповідно ($p < 0,05$). Найвищі значення запального маркера СРБ мали пацієнти з коморбідністю ХОЗЛ у поєднанні зі стенокардією напруги II-III ФК – $6,59 \pm 0,39$ мг/л ($p < 0,05$), а найнижчі значення очікувано виміряні в осіб контрольної групи – $0,78 \pm 0,37$ мг/л ($p < 0,05$). Отже, динаміка елевації значень СРБ свідчить про найбільш



високу активність інфламаторних процесів у пацієнтів із поєднаною кардіо-пульмональною патологією, а також у пацієнтів із ХОЗЛ.

Величина відмінностей між групами обстежених хворих залежно від клінічної групи представлена у табл. 5.2.

Таблиця 5.2 – Величина відмінностей рівня СРБ сироватки крові в обстежених хворих залежно від клінічної групи при попарному порівнянні

Показник	Порівнювальні групи					
	Δ 1 vs. 4	Δ 2 vs. 4	Δ 3 vs. 4	Δ 2 vs. 1	Δ 3 vs. 1	Δ 3 vs. 2
СРБ	425,84%	122,47%	640,45%	-57,69%	40,81%	232,83%
Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з відповідною групою в парах співставлення.						

Аналіз різниці відмінностей свідчить, що пацієнти з коморбідністю ХОЗЛ у поєднанні зі стенокардією напруги II-III ФК мають у 7,4 раза вищі значення СРБ порівняно із особами контрольної групи. Також порівняно з контрольною групою більша у 5,3 раза активність СРБ відзначена у пацієнтів з ХОЗЛ та у 2,2 раза в пацієнтів зі стенокардією напруги II-III ФК відповідно. Між собою дані групи пацієнтів із монозологіями ХОЗЛ або ІХС відрізнялися за рівнем значень СРБ на 57,69%. Якщо ж порівнювати пацієнтів групи ХОЗЛ та пацієнтів групи ХОЗЛ у поєднанні зі стенокардією напруги II-III ФК, то різниця значень СРБ була 40,81%, а при порівнянні пацієнтів групи ІХС та пацієнтів групи ХОЗЛ у поєднанні зі стенокардією напруги II-III ФК рівні СРБ були у 3,3 раза також вищі в групі коморбідності.

Проаналізуємо показники рівня СРБ сироватки крові в обстежених осіб при монозахворюванні та при коморбідній патології залежно від віку, які наведені у табл. 5.3.



1603822377598853

Таблиця 5.3 – Показники рівня СРБ сироватки крові в обстежених осіб залежно від віку хворих, $M \pm m$ (95% довірчий інтервал)

Показник, од. виміру	Категорії пацієнтів			Δ 2 vs 1
	Молодше 50 років	Старше 50 років	В цілому в групі пацієнтів	
	1	2		
Хворі на ХОЗЛ				
СРБ, мг/л	3,37 \pm 0,44(2,5-4,24)	5,01 \pm 0,73(3,54-6,46) *	4,68 \pm 0,6(3,47-5,88)	48,66%
Хворі на стенокардію напруги II-III ФК				
СРБ, мг/л	1,19 \pm 0,65(-0,12-2,49)	2,29 \pm 0,68(0,92-3,65) *	1,98 \pm 0,53(0,93-3,06)	92,44%
Хворі на ХОЗЛ у поєднанні зі стенокардією напруги II-III ФК				
СРБ, мг/л	6,33 \pm 0,52(5,3-7,36)	6,68 \pm 0,49(5,7-7,66)	6,59 \pm 0,39(5,81-7,39)	5,53%
Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з групою пацієнтів відповідної патології молодше 50 років.				

Збільшення віку пацієнтів групи ХОЗЛ асоціювалося зі зростанням значень проінфламаторного маркера СРБ. Так, у пацієнтів групи ХОЗЛ до 50 років значення СРБ були на рівні 3,37 \pm 0,44 мг/л, а після 50 років – 5,01 \pm 0,73 мг/л зі статистично достовірною різницею показників у 48,66% ($p < 0,05$). У хворих на стенокардію напруги II-III ФК молодшого віку СРБ становив 1,19 \pm 0,65 мг/л, а старшої вікової категорії – 2,29 \pm 0,68 мг/л, що на 92,44% більше в межах статистичної значимості ($p < 0,05$). Хворі на ХОЗЛ у поєднанні зі стенокардією напруги II-III ФК демонстрували найбільші значення СРБ – до 50 років хворі 6,33 \pm 0,52 мг/л, після 50 років хворі 6,68 \pm 0,49 мг/л, тобто практично без різниці між віковими категоріями даної групи хворих (5,53%).

Розглянемо величину рівня СРБ сироватки крові обстежених пацієнтів при монозахворюванні та при коморбідній патології залежно від статі хворих, які наведені у табл. 5.4.



Таблиця 5.4 – Гендерні відмінності рівня СРБ сироватки крові в обстежених осіб, $M \pm m$ (95% довірчий інтервал)

Показник, од. виміру	Категорії пацієнтів			Δ 2 vs 1
	Жінки	Чоловіки	В цілому в групі пацієнтів	
	1	2		
Хворі на ХОЗЛ				
СРБ, мг/л	3,51±0,58(2,36- 4,66)	5,26±0,83(3,59- 6,92) *	4,68±0,6(3,47- 5,88)	49,86%
Хворі на стенокардію напруги II-III ФК				
СРБ, мг/л	2,23±1,73(-1,23- 5,68)	1,96±0,57(0,82- 3,09)	1,98±0,53(0,93- 3,06)	-12,11%
Хворі на ХОЗЛ у поєднанні зі стенокардією напруги II-III ФК				
СРБ, мг/л	6,7±1,09(4,51-8,89)	6,58±0,43(5,72- 7,44)	6,59±0,39(5,81- 7,39)	-1,79%
Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з групою пацієнтів жіночої статі.				

Зафіксована різниця у показниках СРБ залежно від гендерної приналежності пацієнтів експериментальних груп хворих. У пацієнтів групи ХОЗЛ жіночої статі значення СРБ були на рівні 3,51±0,58 мг/л, а у чоловіків – 5,26±0,83 мг/л зі статистично достовірною різницею показників у 49,86% ($p < 0,05$). У жінок зі стенокардією напруги II-III ФК СРБ становив 2,23±1,73 мг/л, а у чоловіків – 1,96±0,57 мг/л, що на 12,11% менше. Хворі на ХОЗЛ у поєднанні зі стенокардією напруги II-III ФК демонстрували найбільші значення СРБ – у жінок 6,7±1,09 мг/л, у чоловіків 6,58±0,43 мг/л, тобто практично без різниці між категоріями згідно зі статевою приналежністю даної групи хворих (1,79%).

Аналіз рівня СРБ сироватки крові в обстежених хворих залежно від тяжкості бронхіальної обструкції при ХОЗЛ (GOLD, 2020) монозахворюванні та при коморбідній патології продемонстровані у табл. 5.5.



1603822377598853

Таблиця 5.5 – Показники рівня СРБ сироватки крові в обстежених пацієнтів залежно від ступеня обмеження прохідності дихальних шляхів при ХОЗЛ (GOLD, 2020), $M \pm m$ (95% довірчий інтервал)

Показник, од. виміру	Категорії пацієнтів			Δ 2 vs 1
	GOLD 2	GOLD 3	В цілому в групі пацієнтів	
	1	2		
Хворі на ХОЗЛ				
СРБ, мг/л	3,6 \pm 0,72(2,16-5,04)	5,21 \pm 0,81(3,59-6,83) *	4,68 \pm 0,6(3,47-5,88)	44,72%
Хворі на ХОЗЛ у поєднанні зі стенокардією напруги II-III ФК				
СРБ, мг/л	5,38 \pm 0,41(4,56-6,2)	7,06 \pm 0,5(6,07-8,06) *	6,59 \pm 0,39(5,81-7,39)	31,23%
Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з групою пацієнтів зі ступенем тяжкості ХОЗЛ GOLD 2.				

Хворі на ХОЗЛ категорії GOLD 2 мали рівні СРБ 3,6 \pm 0,72 мг/л, а категорії GOLD 3 – 5,21 \pm 0,81 мг/л, міжгрупова різниця статистично достовірно становила 44,72% ($p < 0,05$). Хворі на ХОЗЛ у поєднанні зі стенокардією напруги II-III ФК категорії GOLD 2 мали рівні СРБ 5,38 \pm 0,41 мг/л, а категорії GOLD 3 – 7,06 \pm 0,5 мг/л, міжгрупова різниця статистично достовірно становила 31,23% ($p < 0,05$). Отже, тяжкість обструкції повітряного потоку у хворих статистично достовірно була асоційована з активацією інфламаторних процесів, що і відобразилося в елевації значень СРБ зі збільшенням категорії групи пацієнтів за GOLD.

Динаміка рівня СРБ сироватки крові в обстежених хворих залежно від ФК стабільної стенокардії напруги (Canadian Cardiovascular Society (CCS)) при монозахворюванні та при коморбідній патології показана у табл. 5.6.



1603822377598853

Таблиця 5.6 – Показники рівня СРБ сироватки крові в обстежених пацієнтів залежно від ФК стабільної стенокардії напруги, $M \pm m$ (95% довірчий інтервал)

Показник, од. виміру	Категорії пацієнтів			Δ 2 vs 1
	ФК II	ФК III	В цілому в групі пацієнтів	
	1	2		
Хворі на стенокардію напруги II-III ФК				
СРБ, мг/л	1,58±0,76(0,06-3,1)	2,23±0,72(0,79-3,68)*	1,98±0,53(0,93-3,06)	41,14%
Хворі на ХОЗЛ у поєднанні зі стенокардією напруги II-III ФК				
СРБ, мг/л	5,36±0,48(4,41-6,32)	7,07±0,49(6,09-8,05) *	6,59±0,39(5,81-7,39)	13,74%
Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з групою пацієнтів із II ФК стенокардії напруги.				

Хворі на стенокардію напруги II ФК мали нижчі значення СРБ порівняно із пацієнтами з III ФК – на 41,14% менше в межах статистичної значущості ($p < 0,05$). Значення СРБ у пацієнтів зі стенокардією напруги II ФК становили $1,58 \pm 0,76$ мг/л, а у пацієнтів зі стенокардією напруги III ФК $2,23 \pm 0,72$ мг/л ($p < 0,05$).

Аналогічна динаміка простежувалася і у пацієнтів із ХОЗЛ у поєднанні зі стенокардією напруги II та III ФК – відсоткова різниця складала 13,74% ($p < 0,05$) зі збільшенням активності запальних процесів в організмі при підвищенні ФК у хворих. Значення СРБ у пацієнтів із ХОЗЛ у поєднанні зі стенокардією напруги II ФК становили $5,36 \pm 0,48$ мг/л, а у пацієнтів зі стенокардією напруги III ФК $7,07 \pm 0,49$ мг/л ($p < 0,05$).

Вміст СРБ сироватки крові в обстежених хворих залежно від тривалості ХОЗЛ при монозахворюванні та при коморбідній патології наведено у табл. 5.7.



1603822377598853

Таблиця 5.7 – Показники рівня СРБ сироватки крові в обстежених пацієнтів залежно від тривалості ХОЗЛ, $M \pm m$ (95% довірчий інтервал)

Показник, од. виміру	Категорії пацієнтів			Δ 2 vs 1
	До 5 років	Більше 5 років	В цілому в групі пацієнтів	
	1	2		
Хворі на ХОЗЛ				
СРБ, мг/л	4,36 \pm 0,61(3,15-5,58)	5,22 \pm 1,29(2,64-7,79)	4,68 \pm 0,6(3,47-5,88)	19,72%
Хворі на ХОЗЛ у поєднанні зі стенокардією напруги II-III ФК				
СРБ, мг/л	5,84 \pm 0,41(5,01-6,67)	6,71 \pm 0,45(5,82-7,6)*	6,59 \pm 0,39(5,81-7,39)	14,91%
Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з групою пацієнтів із тривалістю ХОЗЛ менше 5 років.				

Збільшення тривалості ХОЗЛ статистично достовірно призводило до елевації СРБ в експериментальних групах хворих. Тривалість ХОЗЛ до 5 років у пацієнтів монопатології ХОЗЛ асоціювалася зі значеннями СРБ на рівні 4,36 \pm 0,61 мг/л, а тривалістю більше 5 років – 5,22 \pm 1,29 мг/л із міжгруповою різницею 19,72%. Тривалість ХОЗЛ до 5 років у пацієнтів ХОЗЛ у поєднанні зі стенокардією напруги II-III ФК характеризувалася значеннями СРБ на рівні 5,84 \pm 0,41 мг/л, а тривалістю більше 5 років – 6,71 \pm 0,45 мг/л із міжгруповою різницею 14,91%.

Залежність рівня СРБ сироватки крові в обстежених хворих від тривалості стенокардії напруги при монозахворюванні та при коморбідній патології продемонстрована у табл. 5.8.



Таблиця 5.8 – Показники рівня СРБ сироватки крові в обстежених пацієнтів залежно від тривалості стенокардії напруги, $M \pm m$ (95% довірчий інтервал)

Показник, од. виміру	Категорії пацієнтів			Δ 2 vs 1
	До 5 років	Більше 5 років	В цілому в групі пацієнтів	
	1	2		
Хворі на стенокардію напруги II-III ФК				
СРБ, мг/л	1,05±0,43(0,19- 1,91)	3,88±1,16(1,55-6,21) *	1,98±0,53(0,93-3,06)	269,52%
Хворі на ХОЗЛ у поєднанні зі стенокардією напруги II-III ФК				
СРБ, мг/л	5,51±0,32(4,88- 6,14)	7,94±0,67(6,59-9,28) *	6,59±0,39(5,81-7,39)	44,10%
Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з групою пацієнтів із тривалістю стенокардії напруги менше 5 років.				

Збільшення тривалості стенокардії напруги також призводило до більш інтенсивного запального процесу як у пацієнтів зі стенокардією напруги II-III ФК, так і у пацієнтів із ХОЗЛ у поєднанні зі стенокардією напруги II-III ФК. Значення СРБ у хворих на стенокардію напруги II-III ФК до 5 років відмічалися на рівні 1,05±0,43 мг/л, а більше 5 років – 3,88±1,16 мг/л, зафіксована статистично достовірна відсоткова різниця між даними підгрупами у 3,7 раза ($p < 0,05$). Рівні елевації СРБ у хворих на ХОЗЛ у поєднанні зі стенокардією напруги II-III ФК до 5 років визначалися на рівні 5,51±0,32 мг/л, а більше 5 років – 7,94±0,67 мг/л, зафіксована статистично достовірна відсоткова різниця між даними підгрупами у 44,10 % ($p < 0,05$).

Показники рівня СРБ сироватки крові залежно від ступеня зростання серцево-судинного ризику наведені у табл. 5.9.



Таблиця 5.9 – Показники рівня СРБ сироватки крові в обстежених пацієнтів залежно від показника кардіоваскулярного ризику, $M \pm m$ (95% довірчий інтервал)

Показник, од. виміру	Категорії пацієнтів			Δ 2 vs 1
	Низький та помірний (ризик < 5%)	Високий та дуже високий (ризик \geq 5%)	В цілому в групі пацієнтів	
	1	2		
Хворі на ХОЗЛ				
СРБ, мг/л	3,35 \pm 0,48(2,38- 4,32)	6,19 \pm 1,04(4,11- 8,27) *	4,68 \pm 0,6(3,47- 5,88)	84,78%
Хворі на стенокардію напруги II-III ФК				
СРБ, мг/л	1,36 \pm 0,52(0,32-2,4)	3,26 \pm 1,15(0,96- 5,56) *	1,98 \pm 0,53(0,93- 3,06)	139,71%
Хворі на ХОЗЛ у поєднанні зі стенокардією напруги II-III ФК				
СРБ, мг/л	4,67 \pm 0,36(3,95- 5,39)	7,64 \pm 0,46(6,71- 8,57) *	6,59 \pm 0,39(5,81- 7,39)	63,60%
Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з групою пацієнтів із низьким та помірним ризиком в рамках відповідної підгрупи.				

Низький та помірний глобальний серцево-судинний ризик у хворих із ХОЗЛ був асоційований зі значеннями СРБ на рівні 3,35 \pm 0,48 мг/л, а високий та дуже високий кардіоваскулярний ризик у пацієнтів з ХОЗЛ – з 6,19 \pm 1,04 мг/л, порівняння даних категорій пацієнтів свідчить про різницю у 84,78% в межах статистичної значущості ($p < 0,05$). Підвищення кардіоваскулярного ризику в наступній групі хворих на стенокардію напруги II-III ФК також свідчить про більшу активність запалення при елевації ризику у вигляді ризику розвитку важливих серцево-судинних кейсів у наступні 10 років. Так, низький та помірний серцево-судинний ризик у пацієнтів зі стенокардією напруги II-III ФК характеризувався значеннями СРБ на рівні 1,36 \pm 0,52 мг/л, а високий та дуже високий кардіоваскулярний ризик у пацієнтів зі стенокардією напруги II-



III ФК – з $3,26 \pm 1,15$ мг/л, порівняння даних категорій пацієнтів свідчить про різницю у 139,71% в межах статистичної значущості ($p < 0,05$).

Найменша міжгрупова різниця в рівнях СРБ залежно від кардіоваскулярного ризику визначена у пацієнтів групи ХОЗЛ у поєднанні зі стенокардією напруги II-III ФК. При низькому і помірному серцево-судинному ризику у пацієнтів основної групи значення СРБ були на рівні 4,67 мг/л, а при високому та дуже високому кардіоваскулярному ризику у пацієнтів з ХОЗЛ у поєднанні зі стенокардією напруги II-III ФК показник СРБ складав $7,64 \pm 0,46$ мг/л, виявлена різниця у 63,60% в межах статистичної значущості ($p < 0,05$).

Показано, що ризик регресу кардіореспіраторної витривалості згідно бМВД в осіб із найбільшими значеннями СРБ (більше 6 мг/л) в 12,8 разів вище, порівняно з хворими з рівнем СРБ < 6 мг/л, що свідчить про важливе значення інтенсифікації системних інфламаторних процесів у формуванні негативного прогнозу стенокардії напруги у поєднанні з ХОЗЛ.

Також виявлено односпрямовану асоціацію між концентрацією СРБ сироватки крові та бальним показником (згідно САТ) в групі ХОЗЛ та стабільною стенокардією напруги ($r = +0,65$, $p < 0,05$, і $r = +0,73$ $p < 0,05$, відповідно), що свідчить про існуючу спряженість між системним інфламаторним процесом і ступенем респіраторних порушень.

Для оцінки характеру взаємозв'язку між показниками кількості загострень (N) від рівня ММП-9/TIMP та СРБ був проведений регресійний аналіз. Отримані дані засвідчили, що залежність носить лінійний прямопропорційний характер $N = 0,62 \times \text{ММП-9/TIMP} + 0,15 \times \text{СРБ}$, де незалежні змінні ММП-9/TIMP і СРБ. При цьому отримана модель статистично значимо описує близько 40% всієї дисперсії кількості загострень ($R = 0,65$, $R^2 = 0,423$, нормований $R^2 = 0,393$ при $F = 23,62$, $p < 0,001$). Стандартна помилка становила 0,088, що вказує на хороше наближення наявних даних до розрахованої лінії регресії і можливість якісного прогнозу на підставі наявних значень ММП-9/TIMP та СРБ. Щодо константи маємо достовірні дані для екстраполяції розрахованої величини на всю генеральну сукупність ($t = 14,3$ при $p < 0,001$).



Отримані дані вказують на наявність достовірної асоціації між показниками кількості загострень із сироваточними рівнями зазначених біомаркерів та можливість побудови якісного прогнозу.

Резюме.

Аналіз різниці відмінностей свідчить, що пацієнти з коморбідністю ХОЗЛ у поєднанні зі стенокардією напруги II-III ФК мають у 7,4 раза вищі значення СРБ порівняно зі здоровими особами контрольної групи. Також порівняно з контрольною групою більша у 5,3 раза активність СРБ відзначена у пацієнтів із ХОЗЛ та у 2,2 раза в пацієнтів зі стенокардією напруги II-III ФК відповідно. Між собою дані групи пацієнтів із мононозологіями ХОЗЛ або ІХС відрізнялися за рівнем значень СРБ на 57,69%. Якщо ж порівнювати пацієнтів групи ХОЗЛ та пацієнтів групи ХОЗЛ у поєднанні зі стенокардією напруги II-III ФК, то різниця значень СРБ була 40,81%, а при порівнянні пацієнтів групи ІХС та пацієнтів групи ХОЗЛ у поєднанні зі стенокардією напруги II-III ФК рівні СРБ були у 3,3 раза також вищими в групі коморбідності.

Найбільшу експресію прозапального маркера СРБ було виявлено в пацієнтів старше 50 років усіх експериментальних груп, в осіб чоловічої статі, у разі збільшення тяжкості бронхіальної обструкції та ФК стабільної стенокардії напруги, при зростанні тривалості ХОЗЛ/ІХС та при збільшенні сумарного кардіоваскулярного ризику. У групі пацієнтів коморбідності ХОЗЛ у поєднанні зі стенокардією напруги II-III ФК ці зміни були статистично достовірно найбільш значущими щодо інших груп хворих.

Відносний ризик регресу кардіореспіраторної витривалості згідно 6MWD в осіб із найбільшими значеннями СРБ (більше 6 мг/л) в 12,8 разів вищий, порівняно з хворими з рівнем СРБ <6 мг/л, що свідчить про важливе значення інтенсифікації системних інфламаторних процесів у формуванні негативного прогнозу стенокардії напруги у поєднанні з ХОЗЛ.

Викрито більш високий односпрямований зв'язок між рівнем СРБ та ММП-9/ТІМП із бальним показником шкали САТ у групах при синтропії



160382237759853

ХОЗЛ і стенокардії порівняно з монопатологіями ($r=+0,65$ та $r=+0,79$, $p<0,05$ для усіх пар), що вказує на наявність достовірного патогенетичного взаємозв'язку між процесами системного запалення та порушенням ферментативної активності позаклітинного матриксу з тяжкістю вентиляційно-респіраторних змін.

У хворих на ХОЗЛ та стенокардію напружи шляхом проведення регресійного аналізу розраховано математичну модель із включенням інформативних біомаркерів, що дозволяє достовірно персоніфіковано апріорі визначити потенційну кількість загострень ХОЗЛ у наступний рік $N=0,62* \text{ММП-9/ТІМР}+0,15*\text{СРБ}$.

Матеріали розділу викладено в наступних публікаціях: [88].



РОЗДІЛ 6

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ L-АРГІНІНУ В УМОВАХ РОЗВИТКУ СТАБІЛЬНОЇ СТЕНОКАРДІЇ НАПРУГИ В ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ II-III СТАДІЇ

Відповідно до мети дослідження ми виконали оцінку клінічної ефективності L-аргініну в умовах розвитку стабільної стенокардії напруги II-III ФК у поєднанні з ХОЗЛ II-III стадії. Тому, для оцінки клінічної ефективності пропонуємого лікування при поєднаній кардіопульмональній патології усі обстежені пацієнти 3 (основної) групи (40 осіб) були рандомізовані у 2 підгрупи (по 20 осіб): 1 підгрупа включала пацієнтів із метаболітотропним препаратом L-аргініном на тлі високоінтенсивної статинотерапії, 2 підгрупа – отримували традиційну базисну терапію на тлі помірноінтенсивної статинотерапії.

Проведений аналіз співвідношення рівня активності ММП-9 до та після лікування свідчив, що рівень активності ММП-9 знизився на 43,28% ($p < 0,05$) у 1-й підгрупі та на 13,18% (р.н.д.) у 2-й підгрупі.

Також зафіксована достовірна елевація рівня ТІМП в обох підгрупах на тлі схем терапії: приріст становив більше 1/3 для 1-ї ($p < 0,05$) та близько 1/10 (р.н.д.) для 2-ї підгруп.

Зміни експресії ММП-9 і ТІМП сироватки крові в осіб основної групи на тлі різних схем лікування наведена у таблиці 6.1.

Величина відмінностей в 1-й групі ММП-9/ТІМР між початковими та кінцевими точками експерименту становила -57,21% ($p < 0,05$). У пацієнтів 2-ї підгрупи застосована схема терапії також призвела до зниження значення співвідношення ММП-9/ТІМР, але усього на -21,62% (р.н.д.).



Таблиця 6.1 – Динаміка експресії ММП-9 та ТІМП сироватки крові в осіб із стабільною стенокардією напруги II-III ФК у поєднанні з ХОЗЛ II-III стадії на тлі лікування

Показники	Обстежені хворі (n=40)		Величина відмінностей між групами
	До лікування	Після лікування	
1 підгрупа (n=20)			
ММП-9, нг/мл	6,7±0,6 (5,51-7,89)	3,8±0,32 (3,17-4,43)* #	-43,28%
ТІМП, мкг/мл	1,51±0,03 (1,45-1,57)	2,01±0,05 (1,92-2,1) * #	+33,11%
ММП-9/ТІМП, ум. од.	4,51±0,24 (3,44-5,19)	1,93±0,18 (1,57-2,28) * #	-57,21%
2 підгрупа (n=20)			
ММП-9, нг/мл	6,83±0,89 (5,06-8,61)	5,93±0,75 (4,42-7,44)	-13,18%
ТІМП, мкг/мл	1,42±0,05 (1,32-1,51)	1,58±0,05 (1,47-1,68)	+11,27%
ММП-9/ТІМП, ум. од.	4,81±0,58 (3,66-5,96)	3,77±0,44 (2,88-4,65)	-21,62%
Примітка: * – p <0,05 порівняно з показниками до лікування відповідної підгрупи;			
Примітка: \$ – p <0,05 порівняно із показниками до лікування різних підгруп;			
Примітка: # – p <0,05 порівняно із показниками після лікування різних підгруп.			

Динаміка рівня СРБ сироватки крові в осіб основної групи при різних терапевтичних стратегіях наведена у таблиці 6.2.

Розбіжності між підгрупами 1 та 2 за рівнем СРБ до і після лікування становила майже -46% (p<0,05) та -9% (р.н.д.) відповідно.

Таким чином, можна заключити, що аналіз динаміки ММП-9, ТІМП та СРБ до та після різних схем лікування свідчить про достовірне поліпшення протеаз-антипротеазного статусу та нормалізацію інфламаторних процесів при цій поєднаній кардіопульмональній патології саме при застосуванні L-аргініну.



Таблиця 6.2 – Зміни рівня СРБ сироватки крові в осіб із стабільною стенокардією напруги II-III ФК у поєднанні з ХОЗЛ II-III стадії на тлі лікування

Показники	Обстежені хворі (n=40)		Величина відмінностей між групами
	До лікування	Після лікування	
1 підгрупа (n=20)			
СРБ, мг/л	5,63±0,34 (4,95-6,3)	3,06±0,22 (2,63-3,49) *#	-45,65%
2 підгрупа (n=20)			
СРБ, мг/л	5,28±0,38 (4,52-6,04)	4,8±0,44 (3,92-5,69)	-9,09%
Примітка: * – p <0,05 порівняно з показниками до лікування відповідної підгрупи;			
Примітка: \$ – p <0,05 порівняно із показниками до лікування різних підгруп;			
Примітка: # – p <0,05 порівняно із показниками після лікування різних підгруп.			

Причому у 75% хворих з 1-ї підгрупи досягли значень ММП-9 донорів-волонтерів до закінчення лікування, що статистично вище, ніж цей показник 2 підгрупи (тільки у третини осіб рівень ММП нормалізувався, $\chi^2=5,0$, $p<0,05$).

Дослідження динаміки рівня Тропонину I свідчило про наявність достовірного кардіопротективного ефекту саме в групі з метаболітотропним препаратом на тлі високоінтенсивної статинотерапії (зниження цього маркера ушкодження міокарда становило більше 30% (32,15% при $p<0,01$) порівняно з первинними значеннями до лікування та досягнення у 85% осіб показників практично здорових осіб.

Оцінка тяжкості задишки за допомогою опитувальника mMRC в осіб зі стабільною стенокардією напруги II-III ФК на тлі ХОЗЛ II-III стадії при терапії наведена у таблиці 6.3.

Проведена оцінка тяжкості задишки в балах до і після лікування у хворих обох підгруп за допомогою опитувальника mMRC свідчить про значну вираженість диспное в осіб обох підгруп до проведення терапії – $2,3\pm 0,26$ та



2,49±0,24 бала у пацієнтів 1-ї та 2-ї підгруп відповідно. Після проведеного лікування у хворих першої підгрупи відзначено статистично достовірне ($p < 0,05$) зниження вираженості задишки на 47,83% порівняно із показником до лікування, що становило 1,2±0,17 бала.

Таблиця 6.3 – Динаміка тяжкості задишки за допомогою опитувальника mMRC в осіб зі стабільною стенокардією напруги II-III ФК на тлі ХОЗЛ II-III стадії до та після терапії

Показники	Обстежені хворі (n=40)		Величина відмінностей між групами
	До лікування	Після лікування	
1 підгрупа (n=20)			
mMRC, бали	2,3±0,26 (1,77-2,83)	1,2±0,17 (0,86-1,54) *	-47,83%
2 підгрупа (n=20)			
mMRC, бали	2,49±0,24 (2,03-2,97)	1,55±0,21 (1,13-1,97) *#	-37,75%
Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з показниками до лікування відповідної підгрупи;			
Примітка: § – $p < 0,05$ порівняно із показниками до лікування різних підгруп;			
Примітка: # – $p < 0,05$ порівняно із показниками після лікування різних підгруп.			

У пацієнтів другої підгрупи клінічні прояви задишки знизилися на 37,75% ($p < 0,05$) порівняно з бальним показником цих хворих до лікування, підсумковий бальний показник після терапії визначався на рівні 1,55±0,21 бала.

Кількість пацієнтів зі стабільною стенокардією напруги II-III ФК у поєднанні з ХОЗЛ II-III стадії із різними бальними показниками задишки за mMRC у різних підгрупах до та після проведеного лікування наведені у рисунках 6.1. та 6.2.

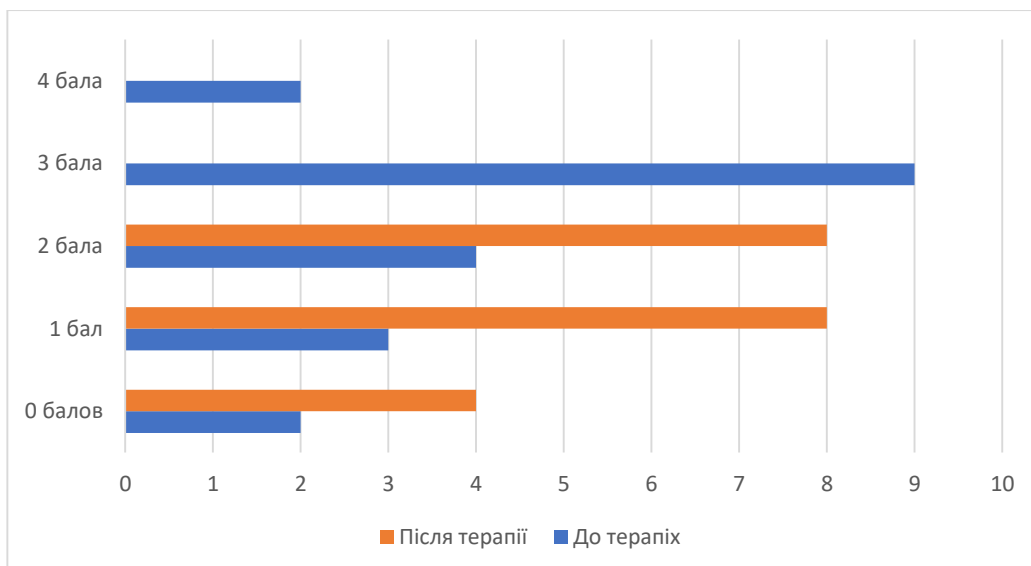


Рисунок 6.1 – Кількість хворих із різними бальними показниками задишки за mMRC в 1 підгрупі до та після проведеного лікування.

Як наочно представлено на рисунку 1, у пацієнтів 1-ї підгрупи після проведеної терапії суттєво збільшилася кількість осіб із бальними показниками клінічних проявів задишки на рівні 0, 1-го та 2-х балів і жоден пацієнт не продемонстрував клінічних ознак на 3 і 4 бала згідно зі шкалою mMRC.

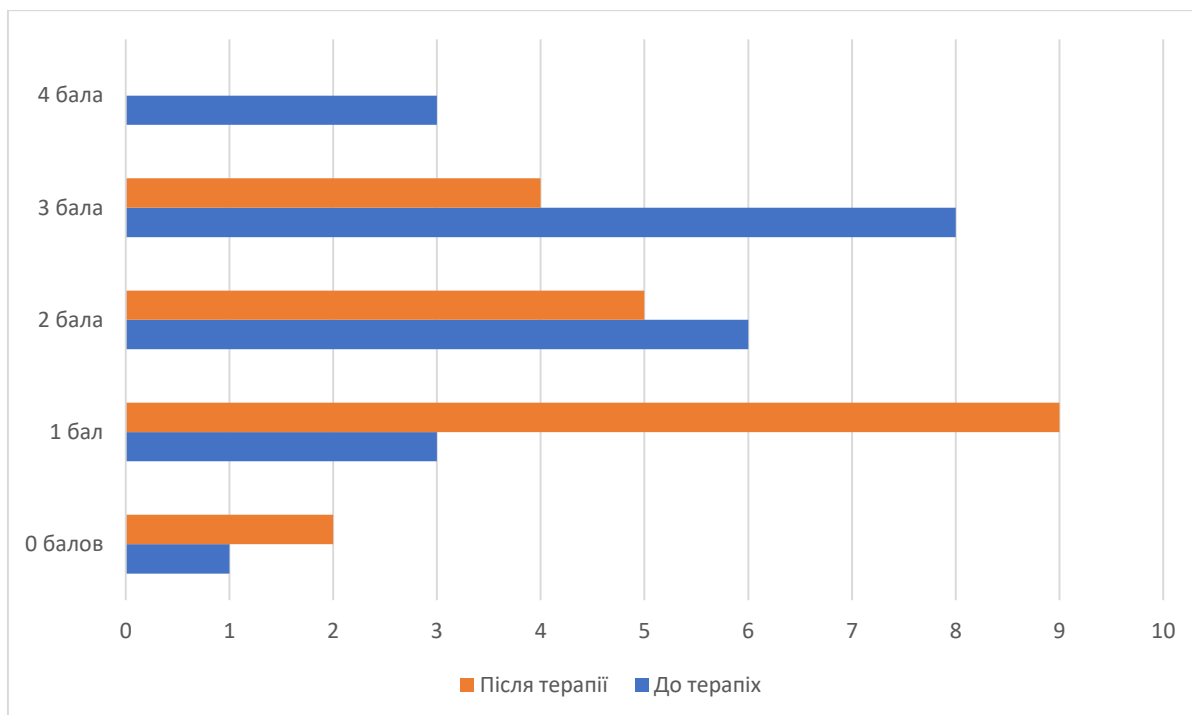


Рисунок 6.2 – Кількість хворих із різними бальними показниками задишки за mMRC в 2 підгрупі до та після проведеного лікування.



Відзначена дещо гірша динаміка регресу вираженості задишки на фоні проведеної терапії у пацієнтів другої підгрупи – приріст пацієнтів із 1-м та 2-ма балами був меншим порівняно з 1-ю підгрупою, окрім того, після лікування залишалось достатньо пацієнтів із 3-ма балами порівняно з пацієнтами 1-ї підгрупи.

Ступінь вираженості клінічних симптомів за допомогою тесту COPD Assessment Test (CAT) в осіб зі стабільною стенокардією напруги II-III ФК у поєднанні з ХОЗЛ II-III стадії на тлі лікування продемонстровано у таблиці 6.4.

Таблиця 6.4 – Динаміка вираженості клінічних симптомів за допомогою тесту САТ в осіб зі стабільною стенокардією напруги II-III ФК у поєднанні з ХОЗЛ II-III стадії на тлі лікування

Показники	Обстежені хворі (n=40)		Величина відмінностей між групами
	До лікування	Після лікування	
1 підгрупа (n=20)			
Загальна сума за САТ, бали	19,75±2,78(14,15-25,35)	11,7±1,71(8,27-15,13) *	-40,71%
2 підгрупа (n=20)			
Загальна сума за САТ, бали	17,1±2,42(12,26-21,94)	13,41±1,99(9,4-17,4) *	-21,58%
Примітка: * – p <0,05 порівняно з показниками до лікування відповідної підгрупи;			
Примітка: \$ – p <0,05 порівняно із показниками до лікування різних підгруп;			
Примітка: # – p <0,05 порівняно із показниками після лікування різних підгруп.			

При інтерпретації даних тесту САТ, загальна сума балів у 1-й та 2-й підгрупах до лікування становила 19,75±2,78 та 17,1±2,42 бала відповідно. Проведена терапія сприяла зниженню бального показника тесту COPD Assessment Test (CAT) в осіб 1-ї підгрупи зі стабільною стенокардією напруги



II-III ФК у поєднанні з ХОЗЛ II-III стадії на 40,71% ($p < 0,05$) порівняно з показником даної групи до лікування, до $11,7 \pm 1,71$ бала відповідно в межах статистичної значимості. У пацієнтів другої підгрупи проведене лікування також сприяло покращенню клінічної картини і регресу симптомів задишки, проте дана позитивна динаміка поступалася аналогічним даним 1-ї підгрупи. Після лікування бальний показник тесту COPD Assessment Test (CAT) в осіб 2-ї підгрупи зі стабільною стенокардією напруги II-III ФК на тлі ХОЗЛ II-III стадії становив $13,41 \pm 1,99$ бала, що статистично достовірно на 21,58% ($p < 0,05$) менше аналогічного бального показника даної підгрупи до лікування.

Оцінка змін ЯЖ за респіраторним опитувальником святого Георгія (SGRQ) в осіб зі стабільною стенокардією напруги II-III ФК у поєднанні з ХОЗЛ II-III стадії на тлі лікування наведена у таблиці 6.5.

Проаналізувавши отримані результати обстеження пацієнтів 1-ї підгрупи після проведеного лікування, можна відзначити регрес респіраторних симптомів на 47,50% - з $33,85 \pm 0,65$ бала до початку лікування, до $17,77 \pm 0,74$ бала після лікування в межах статистичної значимості ($p < 0,05$). Динаміка активності захворювання 2-ї підгрупи статистично достовірно регресувала з $27,75 \pm 0,85$ до $19,73 \pm 0,89$ бала, тобто майже на третину – на 28,90% ($p < 0,05$). Вплив стабільної стенокардії напруги II-III ФК у поєднанні з ХОЗЛ II-III стадії на психосоціальні проблеми внаслідок проблем з диханням (Impacts Score) зменшився статистично достовірно на фоні проведеної терапії на 49,15% ($p < 0,05$) – з $31,29 \pm 1,03$ до $15,91 \pm 0,93$ бала. В цілому загальний бал (Total Score) впливу коморбідного стану на загальний стан здоров'я пацієнтів 1-ї підгрупи покращився завдяки лікуванню на 42,49% в межах статистичної значущості ($p < 0,05$). Так, бальний показник загального стану здоров'я пацієнтів 1-ї підгрупи в ході терапії знизився з $30,97 \pm 0,58$ до $17,81 \pm 0,59$ бала ($p < 0,05$).



1603822377598853

Таблиця 6.5 – Динаміка ЯЖ за респіраторним опитувальником святого Георгія (SGRQ) в осіб зі стабільною стенокардією напруги II-III ФК у поєднанні з ХОЗЛ II-III стадії на тлі лікування

Показники	Обстежені хворі (n=40)		Величина відмінностей між групами
	До лікування	Після лікування	
1 підгрупа (n=20)			
1	2	3	4
Симптоми	33,85±0,65(32,55-35,15)	17,77±0,74(16,29-19,26) *	-47,50%
Активність захворювання	27,75±0,85(26,04-29,46)	19,73±0,89(17,95-21,51) *	-28,90%
Вплив хвороби	31,29±1,03(29,23-33,37)	15,91±0,93(14,05-17,77) *	-49,15%
Загальний показник	30,97±0,58(29,8-32,13)	17,81±0,59(16,63-18,98) *	-42,49%
2 підгрупа (n=20)			
Симптоми	33,99±0,84(32,31-35,69)	23,51±0,91(21,71-25,3) *#	-30,83%
Активність захворювання	28,95±0,99(26,98-30,92)	25,79±0,99(23,81-27,76) #	-10,92%
Вплив хвороби	30,45±1,18(28,09-32,81)	20,16±0,8(18,55-21,77) *	-33,79%
Загальний показник	31,13±0,58(29,97-32,29)	26,93±0,63(25,68-28,18) *#	-13,49%
Примітка: * – p <0,05 порівняно з показниками до лікування відповідної підгрупи;			
Примітка: \$ – p <0,05 порівняно із показниками до лікування різних підгруп;			
Примітка: # – p <0,05 порівняно із показниками після лікування різних підгруп.			

Результати обстеження пацієнтів 2-ї підгрупи після проведеного лікування також демонструють регрес респіраторних симптомів, проте позитивна динаміка даної підгрупи дещо поступається результатам 1-ї підгрупи. Респіраторна симптоматика в 2-й підгрупі знизилася на 30,83% - з 33,99±0,84 бала до початку лікування, до 23,51±0,91 бала після лікування в межах статистичної значимості (p<0,05). Динаміка активності захворювання



даної підгрупи статистично достовірно регресувала з $28,95 \pm 0,99$ до $25,79 \pm 0,99$ бала, на 10,92% ($p < 0,05$). Негативний вплив стабільної стенокардії напруги II-III ФК у поєднанні з ХОЗЛ II-III стадії на психосоціальні проблеми внаслідок проблем з диханням (Impacts Score) зменшився статистично достовірно на фоні проведеної терапії у 2-й підгрупі на 33,79% ($p < 0,05$) – з $30,45 \pm 1,18$ до $20,16 \pm 0,8$ бала. Загальний бал (Total Score) впливу коморбідного стану на загальний стан здоров'я пацієнтів 2-ї підгрупи покращився завдяки лікуванню на 13,49% в межах статистичної значущості ($p < 0,05$), значно поступаючись показникам пацієнтів 1-ї підгрупи. Бальний показник загального стану здоров'я пацієнтів 2-ї підгрупи внаслідок терапії знизився з $31,13 \pm 0,58$ до $26,93 \pm 0,63$ бала ($p < 0,05$).

Використання опитувальника SGRQ дозволило конкретизувати причини погіршення ЯЖ завдяки чіткій та доволі об'ємній деталізації скарг та симптомів. Було показано, що додаткове призначення L-аргініну сприяє поліпшенню не тільки основної клінічної симптоматики, а й стабілізації ряду функціональних параметрів та значно підвищує ЯЖ пацієнтів, достовірно впливаючи навіть на психоемоційну сферу. Психологічний профіль обстежених хворих статистично достовірно поліпшився більше у 1-й підгрупі на тлі лікування порівняно з 2-ю підгрупою.

Особливості динаміки толерантності до фізичного навантаження за тестом 6-хвилинної ходьби (6MWT) та виразності задишки за шкалою Борга в осіб зі стабільною стенокардією напруги II-III ФК у поєднанні з ХОЗЛ II-III стадії залежно від різних схем лікування, наведені у таблиці 6.6.

Розширення фізичної активності після проведеного лікування у хворих 1-ї підгрупи підтверджували результати тесту 6-хвилинного крокування: статистично достовірне збільшення відстані на 34,36% ($p < 0,05$), з $254,01 \pm 3,19$ до $341,29 \pm 5,94$ м. Бальний показник шкали Борга знизився на фоні терапії з 5,4 до 3,6 бала, тобто на 14,81% в межах статистичної значимості ($p < 0,05$).



Таблиця 6.6 – Динаміка толерантності до фізичного навантаження за тестом 6-хвилинної ходьби (6MWT) та виразності задишки за шкалою Борга в осіб зі стабільною стенокардією напруги II-III ФК у поєднанні з ХОЗЛ II-III стадії на тлі лікування

Показники	Обстежені хворі (n=40)		Величина відмінностей між групами
	До лікування	Після лікування	
1 підгрупа (n=20)			
Дистанція ходьби, м	254,01±3,19 (247,63-260,37)	341,29±5,94 (329,42-353,18) *	34,36%
Шкала Борга, бали	5,4 [5,1; 6,2]	3,6 [3,2; 4,2] *	-14,81%
2 підгрупа (n=20)			
Дистанція ходьби, м	257,31±5,32 (246,65-267,95)	301,95±7,38 (287,18-316,72) *#	17,35%
Шкала Борга, бали	5,5 [5,0; 6,1]	4,1 [3,8; 4,8] *	-7,27%
Примітка: * – p <0,05 порівняно з показниками до лікування відповідної підгрупи;			
Примітка: \$ – p <0,05 порівняно із показниками до лікування різних підгруп;			
Примітка: # – p <0,05 порівняно із показниками після лікування різних підгруп.			

Аналогічна динаміка спостерігалася і в 2-й підгрупі, проте порівняно з аналогічними показниками 1-ї підгрупи майже удвічі менше. Дистанція ходьби збільшилася з 257,31±5,32 до 301,95±7,38 м, тобто на 17,35% статистично достовірно (p<0,05). Бальний показник шкали Боргу у пацієнтів 2-ї підгрупи знизився на фоні терапії з 5,5 до 4,1 бала, тобто на 7,27% в межах статистичної значимості (p<0,05).

Також в рамках цього 6MWT оцінювали динаміку сатурації кисню (SpO₂), ЧСС, виразність больового синдрому та тяжкість задишки за ВАШ (100 мм візуальна аналогова шкала). Результати цих змін показників кардіопульмонального тесту наведені у наступних діаграмах.



Так, зміни сатурації SpO_2 та ЧСС в осіб із стабільною стенокардією напруги II-III ФК у поєднанні з ХОЗЛ II-III стадії 1 підгрупи лікування продемонстровано на рис. 6.3.

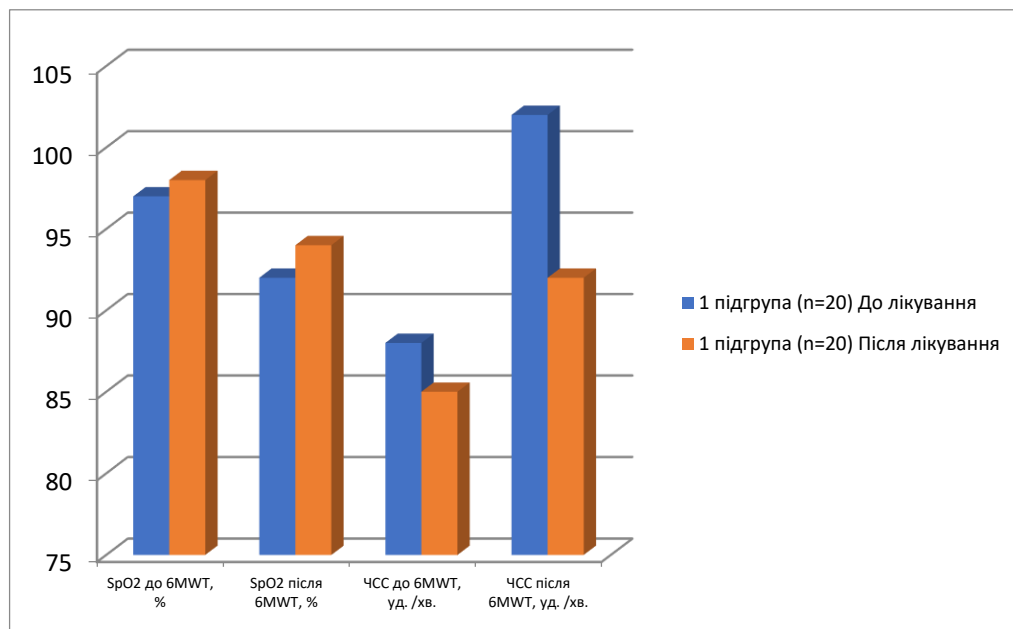


Рисунок 6.3 – Динаміка сатурації SpO_2 та ЧСС в осіб зі стабільною стенокардією напруги II-III ФК у поєднанні з ХОЗЛ II-III стадії на тлі лікування (1 підгрупа).

Сатурація SpO_2 до 6MWT у пацієнтів 1-ї підгрупи після проведеного лікування в цілому зросла з 97 до 98%; сатурація SpO_2 після 6MWT зросла з 92 до 94%. Важливо, що спостерігається позитивна динаміка і щодо ЧСС – до 6MWT лікування сприяло зниженню ЧСС з 88 до 85 ударів на хвилину, а після 6MWT – зі 102 до 92 ударів на хвилину.

Далі, показана виразність змін сатурації SpO_2 та ЧСС у хворих на стабільну стенокардію напруги II-III ФК у поєднанні з ХОЗЛ II-III стадії 2 підгрупи лікування на рис. 6.4.

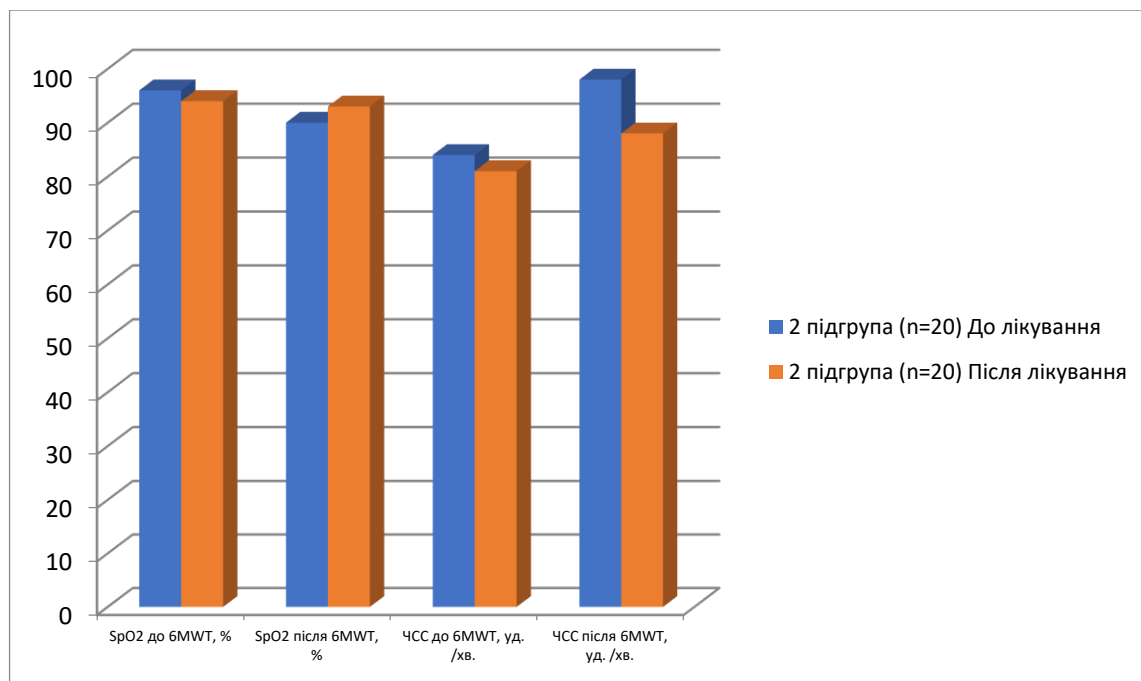


Рисунок 6.4 – Динаміка сатурації SpO_2 та ЧСС в осіб зі стабільною стенокардією напруги II-III ФК у поєднанні з ХОЗЛ II-III стадії на тлі лікування (2 підгрупа).

Сатурація SpO_2 до 6MWT у пацієнтів 2-ї підгрупи після проведеного лікування знизилася з 96 до 94%; сатурація SpO_2 після 6MWT зросла з 90 до 93%. Відмічається аналогічна тенденція і щодо змін ЧСС у пацієнтів 2-ї підгрупи (до 6MWT лікування сприяло зниженню ЧСС з 84 до 81 ударів на хвилину, а після 6MWT – з 98 до 88 ударів на хвилину).

Зміни виразності больового синдрому та ступеня задишки за ВАШ в осіб зі стабільною стенокардією напруги II-III ФК у поєднанні з ХОЗЛ II-III стадії на тлі лікування (1 підгрупа) наведено на рис. 6.5.



1603822377598853

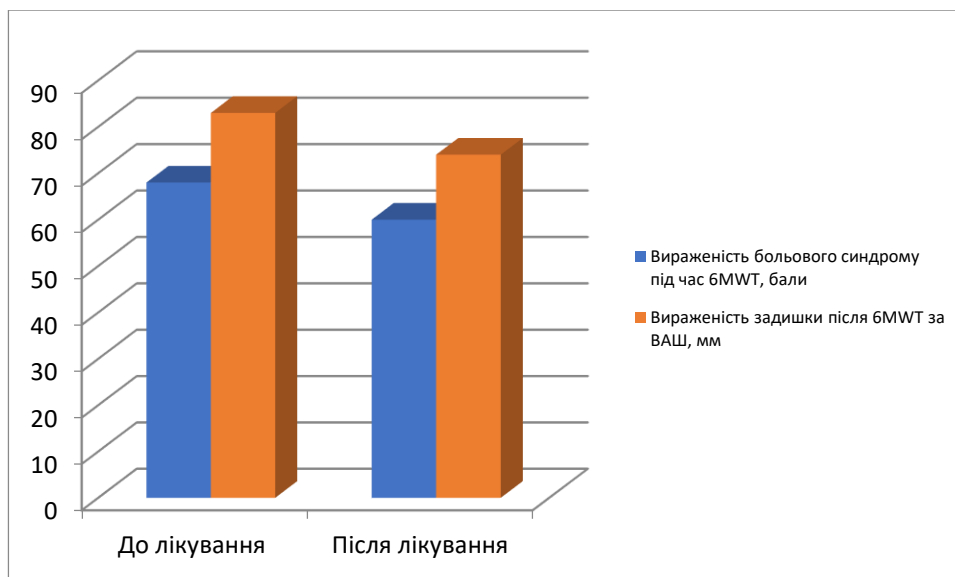


Рисунок 6.5 – Зміни виразності болювого синдрому та бального показника тяжкості задишки за ВАШ в осіб зі стабільною стенокардією напруги II-III ФК у поєднанні з ХОЗЛ II-III стадії на тлі лікування (1 підгрупа).

Вираженість болювого синдрому під час 6MWT до лікування становила 68 балів у пацієнтів 1-ї підгрупи, позитивний вплив терапевтичних заходів сприяв зменшенню вираженості болювого синдрому під час 6MWT до 60 балів. Вираженість задишки після 6MWT за ВАШ до лікування становила 83 мм, а після лікування – 74 мм.

Також ступінь виразності болювого синдрому та задишки за ВАШ в осіб зі стабільною стенокардією напруги II-III ФК у поєднанні з ХОЗЛ II-III стадії на тлі лікування (2 підгрупа) ми продемонстрували на рис. 6.6.

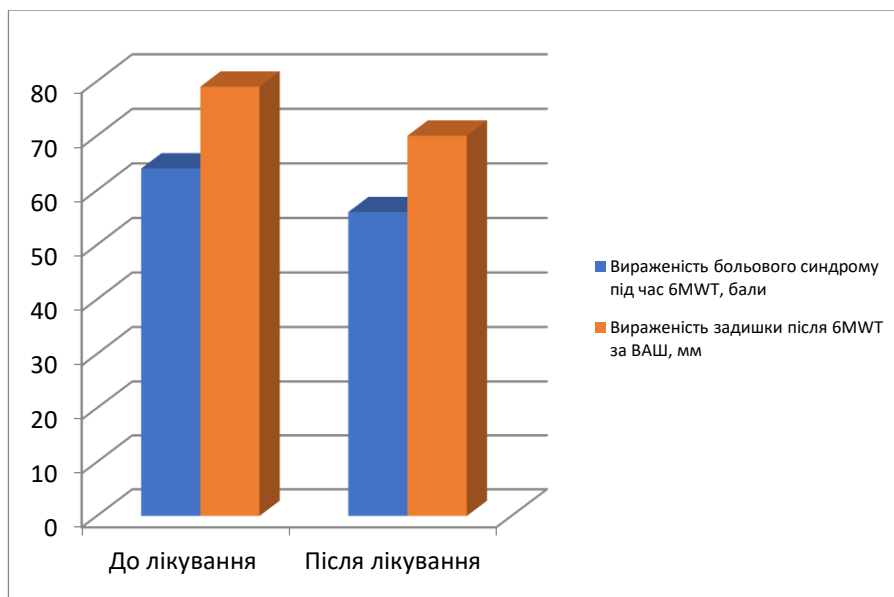


Рисунок 6.6 – Зміни виразності больового синдрому та бального показника тяжкості задишки за ВАШ в осіб зі стабільною стенокардією напруги II-III ФК у поєднанні з ХОЗЛ II-III стадії на тлі лікування (2 підгрупа).

Вираженість больового синдрому під час 6MWT до лікування становила 64 балів у хворих 2 підгрупи, позитивний вплив терапевтичних заходів сприяв зменшенню виразності больового синдрому під час 6MWT до 56 балів ($p < 0,05$). Вираженість задишки у пацієнтів 2-ї підгрупи після 6MWT за ВАШ до лікування становила 79 мм, а після лікування – 70 мм ($p < 0,05$).

У межах оцінки функціональної здатності хворих із ІХС наведено дані тестування за допомогою Сіетлської анкети стану здоров'я, яка надала можливість згрупувати основні клініко-психологічні характеристики пацієнтів на тлі лікування: обмеження фізичного навантаження, стабільність нападів, частоту нападів, задоволеність лікуванням та ставлення до хвороби.

Динаміка функціональної здатності хворих за опитувальником Seattle Angina Questionnaire (SAQ) в осіб зі стабільною стенокардією напруги II-III ФК у поєднанні з ХОЗЛ II-III стадії на тлі лікування наведена у табл. 6.7.



1603822377598853

Таблиця 6.7 – Динаміка функціональної здатності хворих за опитувальником Seattle Angina Questionnaire (SAQ) в осіб зі стабільною стенокардією напруги II-III ФК у поєднанні з ХОЗЛ II-III стадії на тлі лікування

Показники	Обстежені хворі (n=40)		Величина відмінностей між групами
	До лікування	Після лікування	
1 підгрупа (n=20)			
PL обмеження фізичних навантажень	50,25±0,32(49,62-50,88)	18,15±1,21(15,73-20,57) *	-63,88%
AS стабільність нападів	61,39±0,65(60,1-62,7)	83,04±1,78(79,49-86,61) *	35,27%
AF частота нападів	50,49±0,56(49,38-51,62)	31,82±1,57(28,67-34,93) *	-36,98%
TS задоволеність лікуванням	45,34±1,02(43,32-47,38)	65,64±2,73(60,2-71,1) *	44,77%
DP ставлення до хвороби	58,69±0,52(57,66-59,74)	22,25±1,05(20,15-24,35) *	-62,09%
2 підгрупа (n=20)			
PL обмеження фізичних навантажень	51,49±0,56(50,4-52,6)	23,71±1,69(20,29-27,11) *	-53,95%
AS стабільність нападів	61,95±0,51(60,93-62,97)	73,15±1,39(70,34-75,96) *#	18,08%
AF частота нападів	50,24±0,85(48,55-51,95)	43,79±1,38(41,05-46,55) *#	-12,84%
TS задоволеність лікуванням	45,45±0,79(43,87-47,03)	56,81±1,12(54,6-59) *#	24,99%
DP ставлення до хвороби	58,41±0,59(57,19-59,61)	30,19±2,61(25,01-35,39) *	-48,31%
Примітка: * – p < 0,05 порівняно з показниками до лікування відповідної підгрупи;			
Примітка: \$ – p < 0,05 порівняно із показниками до лікування різних підгруп;			
Примітка: # – p < 0,05 порівняно із показниками після лікування різних підгруп.			



При оцінці даних опитувальника SAQ було показано, що через 12 тижнів терапії відбулося статистично значуще покращення ЯЖ пацієнтів обох груп лікування, але в 1-й підгрупі спостерігалась більш виражена позитивна динаміка: розширення фізичної діяльності/активності (шкала Physical limitation (PL) на 63,88% ($p < 0,05$), з $50,25 \pm 0,32$ до $18,15 \pm 1,21$ бала, а в 2-й підгрупі порівняння на 53,95% ($p < 0,05$), з $51,49 \pm 0,56$ до $23,71 \pm 1,69$ бала; зміни інтенсивності больового синдрому (збільшення за шкалою Anginal Stability (AS) на 35,27% ($p < 0,05$) в 1-й підгрупі, з $61,39 \pm 0,65$ до $83,04 \pm 1,78$ бала, а в 2-й підгрупі на 18,08% ($p < 0,05$), з $61,95 \pm 0,51$ до $73,15 \pm 1,39$ бала, та регрес кількості ангінозних кейсів за тиждень (збільшення за шкалою Anginal Frequency (AF) в 1-й підгрупі на 36,98% ($p < 0,05$), з $50,49 \pm 0,56$ до $31,82 \pm 1,57$ бала, а в 2-й підгрупі на 12,84% ($p < 0,05$), з $50,24 \pm 0,85$ до $43,79 \pm 1,38$ бала.

Відбулось збільшення і за шкалою Treatment Satisfaction (TS) в 1-й підгрупі на 44,77%, з $45,34$ до $65,64 \pm 2,73$ бала ($p < 0,05$) проти 24,99%, з $45,45 \pm 0,79$ до $56,81 \pm 1,12$ бала ($p < 0,05$) в 2-й підгрупі.

У хворих з 1-ї підгрупи через 3 місяці терапії змінилося ставлення до своєї хвороби – відмічено збільшення за шкалою Disease Perception (DP) на 62,09%, з $58,69 \pm 0,52$ до $22,25 \pm 1,05$ бала ($p < 0,05$), при цьому у хворих 2-ї підгрупи такі зміни були менш суттєвими (збільшення за шкалою DP складало 48,31%, з $58,41 \pm 0,59$ до $30,19 \pm 2,61$ бала ($p < 0,05$).

В цілому, при порівнянні результатів відповідей хворих обох груп встановлено, що додавання L-аргініну до базисного лікування на тлі високоінтенсивної статинотерапії призводило до суттєвого збільшення трудової та фізичної активності хворих зі зменшенням кількості ангінозних нападів ($\chi^2 = 8,2$ при $p < 0,05$) та кейсів використання аерозольних форм швидкодіючих органічних нітропрепаратів ($\chi^2 = 6,9$ при $p < 0,05$) за тиждень.

Динаміка ЯЖ хворих за опитувальником SF-36 в осіб зі стабільною стенокардією напруги II-III ФК у поєднанні з ХОЗЛ II-III стадії на тлі лікування наведена у таблиці 6.8.



1603822377598853

Таблиця 6.8 – Динаміка ЯЖ хворих за опитувальником SF-36 в осіб основної групи

Показники	Обстежені хворі (n=40)		Величина відмінностей між групами
	До лікування	Після лікування	
1 підгрупа (n=20)			
Загальний стан здоров'я	46,39±1,53(43,33-49,47)	62,15±2,43(57,3-67) *	33,97%
Фізична активність	26,95±1,82(23,31-30,59)	36,11±2,59(30,91-41,29) *	33,99%
Роль фізичних проблем	45,25±2,74(39,76-50,74)	57,32±3,35(50,6-64) *	26,67%
Соціальна активність	52,24±3,79(44,67-59,83)	62,71±4,76(53,18-72,22) *	20,04%
Роль емоційних проблем	36,26±1,11 (34,01-38,49)	48,29±1,62(45,06-51,54) *	33,18%
Інтенсивність болю	43,25±1,12(41,01-45,49)	56,32±2,01(52,27-60,33) *	30,22%
Життєздатність	40,85±1,23(38,38-43,32)	51,25±1,88(47,48-55,02) *	25,46%
Психічне здоров'я	48,1±1,94(44,23-51,97)	64,56±3,01(58,53-70,57) *	34,22%
2 підгрупа (n=20)			
Загальний стан здоров'я	45,25±1,66(41,93-48,57)	54,35±2,19(49,95-58,75) *#	20,11%
Фізична активність	26,01±1,45(23,09-28,91)	32,05±1,67(28,7-35,4) *	23,22%
Роль фізичних проблем	45,64±2,02(41,6-49,7)	52,15±1,89(48,36-55,94) #	14,26%
Соціальна активність	52,66±2,69(47,27-58,03)	58,55±2,13(54,29-62,81)	11,18%
Роль емоційних проблем	38,75±1,03(36,68-40,82)	45,99±1,21(43,58-48,42) *	18,68%
Інтенсивність болю	43,45±0,97(41,52-45,38)	52,05±2,96(46,13-57,97) *	19,79%
Життєздатність	42,29±0,57(41,17-43,43)	48,21±0,82(46,57-49,83) #	13,99%
Психічне здоров'я	49,81±1,79(46,22-53,38)	61,69±2,11(57,49-65,91) *	23,85%
Примітка: * – p < 0,05 порівняно з показниками до лікування відповідної підгрупи;			
Примітка: \$ – p < 0,05 порівняно із показниками до лікування різних підгруп;			
Примітка: # – p < 0,05 порівняно із показниками після лікування різних підгруп.			



Проведена додаткова терапія L-аргініном пацієнтів 1-ї підгрупи коморбідності стабільної стенокардії напруги II-III ФК у поєднанні з ХОЗЛ II-III стадії дозволила отримати наступні трансформації в ЯЖ пацієнтів: показник загального здоров'я підвищився на 33,97% ($p < 0,05$), фізична активність збільшилася на 33,99%, значення фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності на 26,67% ($p < 0,05$) менше впливала на загальну ЯЖ пацієнтів, соціальна активність збільшилася на 20,04%, роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності на 33,18% ($p < 0,05$) менше впливала на загальну ЯЖ пацієнтів, інтенсивність болю знизилася на 30,22% ($p < 0,05$) на фоні проведеного лікування, життєздатність хворих збільшилася на 25,46% ($p < 0,05$), а психічне здоров'я покращилося на 34,22% ($p < 0,05$).

Курсове призначення препарату L-аргінін пацієнтам 2-ї підгрупи коморбідності стабільної стенокардії напруги II-III ФК у поєднанні з ХОЗЛ II-III стадії свідчило про наступні зміни ЯЖ хворих: показник загального здоров'я зріс на 20,11% ($p < 0,05$), фізична активність збільшилася на 23,22% ($p < 0,05$), роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності на 14,26% ($p < 0,05$) менше впливала на загальну ЯЖ пацієнтів, соціальна активність збільшилася на 11,18% ($p < 0,05$), роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності на 18,68% ($p < 0,05$) менше позначалася на загальній ЯЖ, інтенсивність болю знизилася майже на 20% ($p < 0,05$) на фоні проведеного лікування, життєздатність хворих збільшилася на 13,99% ($p < 0,05$), а психічне здоров'я покращилося на 23,85% ($p < 0,05$).

Таким чином, лікування L-аргініном пацієнтів 1-ї підгрупи сприяло покращенню ЯЖ пацієнтів за опитувальником SF-36, позитивно впливаючи як на фізичний статус хворого, так і на його психосоціальний статус. Зміни аналогічних показників ЯЖ через 12 тижнів терапії пацієнтів 2-ї підгрупи була статистично значуща для всіх зазначених ключових показників ($p < 0,05$), проте поступалася аналогічним показникам пацієнтів 1-ї підгрупи (рис. 6.7 та 6.8).



160382237759853

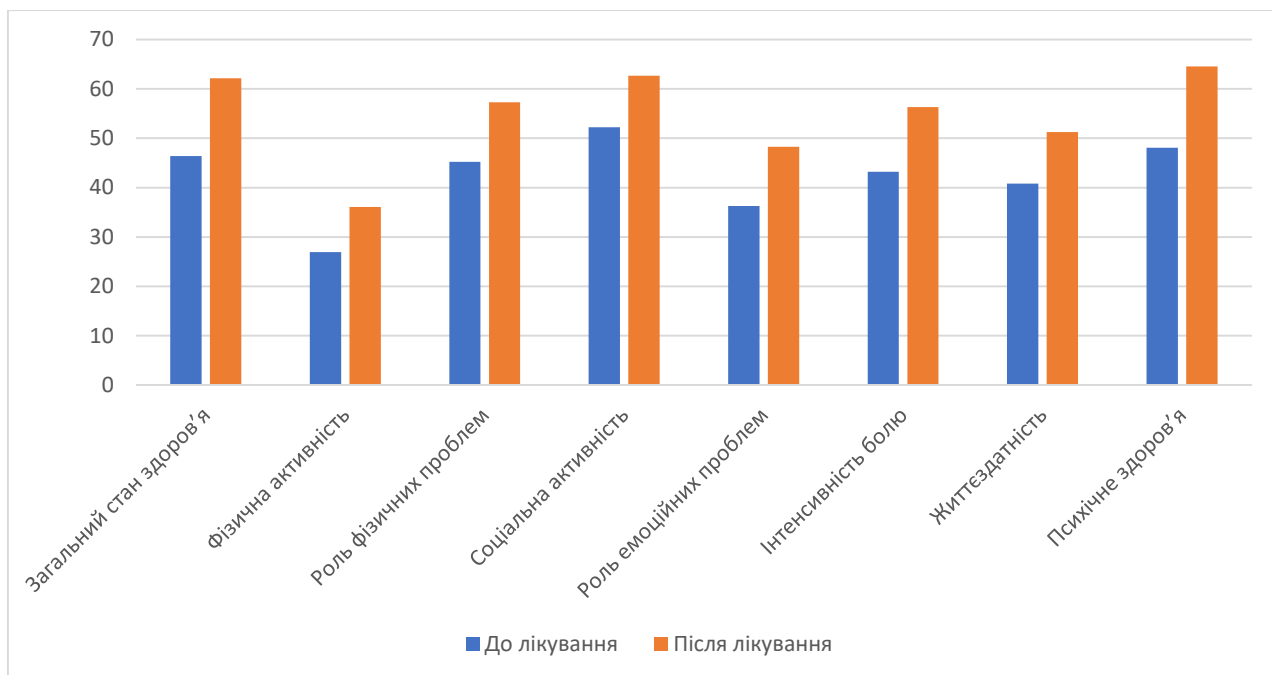


Рисунок 6.7 – Динаміка ЯЖ хворих за опитувальником SF-36 в осіб 1-ї підгрупи зі стабільною стенокардією напруги II-III ФК у поєднанні з ХОЗЛ II-III стадії на тлі лікування.

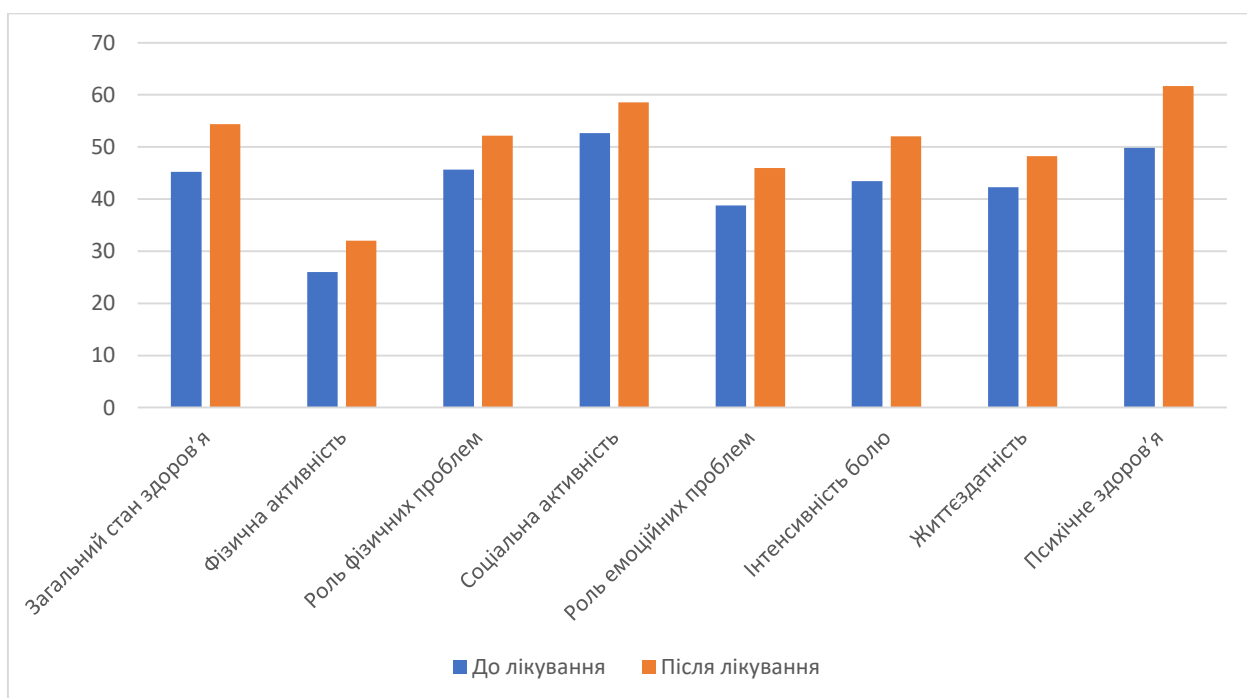


Рисунок 6.8 – Динаміка ЯЖ хворих за опитувальником SF-36 в осіб 2-ї підгрупи зі стабільною стенокардією напруги II-III ФК у поєднанні з ХОЗЛ II-III стадії на тлі лікування.



Резюме.

Використання L-аргініну на тлі високоінтенсивної статинотерапії у хворих на стабільну стенокардію напруги II-III ФК у поєднанні з ХОЗЛ II-III стадії сприяло більш вираженій позитивній динаміці у модуляції порушень протеаз-антипротеазного статусу у вигляді зниження підвищеної експресії ММП-9 та елевації рівня ТІМП на тлі лікування.

Проведений нами аналіз співвідношення рівня активності ММП-9 до та після проведеної терапії засвідчив, що рівень експресії ММП-9 знизився на 43,28% ($p < 0,05$) у 1-й підгрупі та на 13,18% (р.н.д.) у 2-й підгрупі до кінця строку терапії.

Відмічається статистично достовірна елевація значень маркера ТІМП в обох підгрупах після застосування терапевтичних схем. Динаміка активності ТІМП через 12 тижнів лікування склала +33,11% ($p < 0,05$) та +11,27% (р.н.д.), відповідно для 1-ї та 2-ї підгруп.

Співвідношення ММП-9/ТІМР у пацієнтів 1-ї підгрупи до лікування становило $4,51 \pm 0,24$ ум. од., а після 12-ти тижнів терапії – $1,93 \pm 0,18$ ум. од. ($p < 0,05$). Величина відмінностей даного показника між початковими та кінцевими точками експерименту становила -57,21% у межах статистичної значущості отриманих результатів ($p < 0,05$). У пацієнтів 2-ї підгрупи застосована схема терапії також призвела до зниження значення співвідношення ММП-9/ТІМР з $4,81 \pm 0,58$ ум. од. до $3,77 \pm 0,44$ ум. од. (р.н.д.) за період 12 тижнів. Відсоткове значення різниці даного показника в динаміці становить -21,62% (р.н.д.), поступаючись результатам пацієнтів 1-ї підгрупи.

Обрана схема лікування у пацієнтів 2-ї підгрупи також сприяла зниженню інтенсивності системного запалення, але меншого ступеня виразності. Величина відмінностей між підгрупами 1 та 2 за рівнем маркера СРБ до та після терапії становила -45,65% ($p < 0,05$) та -9,09% (р.н.д.) відповідно.

Оцінка динаміки рівня Тропонину I дала підстави стверджувати про наявність достовірного кардіопротективного ефекту саме в групі з



метаболіотропним препаратом на тлі високоінтенсивної статинотерапії (зниження цього маркера ушкодження міокарда склало більше 30% (32,15% при $p < 0,01$) порівняно з первинними значеннями до лікування та досягнення у 85% осіб показників практично здорових осіб.

Майже 3/4 хворих з 1-ї підгрупи досягли значень ММП-9 донорів-волонтерів до закінчення лікування, що статистично вище, ніж цей показник 2 підгрупи (тільки у 1/3 осіб рівень ММП нормалізувався, $\chi^2=5,0$, $p < 0,05$).

Застосування L-аргініну на тлі високоінтенсивної статинотерапії та традиційного базисного лікування у хворих на стабільну стенокардію напруги II-III ФК при ХОЗЛ II-III стадії сприяє як поліпшенню ЯЖ і підвищенню толерантності до фізичного навантаження, так і призводить до позитивної динаміки в корекції порушень протеаз-антипротеазного статусу зі зменшенням інтенсивності системного запального процесу.

Встановлено, що додавання L-аргініну до базисного лікування на тлі високоінтенсивної статинотерапії призводило до суттєвого збільшення трудової та фізичної активності хворих зі зменшенням кількості ангінозних нападів ($\chi^2=8,2$ при $p < 0,05$) та кейсів використання аерозольних форм швидкодіючих органічних нітропрепаратів ($\chi^2=6,9$ при $p < 0,05$) за тиждень.

Лікування L-аргініном у складі базисної терапії хворих на стабільну стенокардію напруги II-III ФК на тлі ХОЗЛ II-III стадії покращувало клінічний перебіг кардіореспіраторної патології, сприяло достовірному поліпшенню ЯЖ пацієнтів (за даними опитувальників SGRQ, CAT, SAQ, SF-36), збільшенню толерантності до фізичного навантаження й характеризувалося кардіопротективним ефектом із поліпшенням метаболізму ММП та зниженням активності системних запальних процесів.

Матеріали розділу викладено в наступних публікаціях: [63, 121, 146].



РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

В останні кілька років багато досліджень зосередили свою увагу на взаємозв'язку між ХОЗЛ та ІХС, показуючи, що ці хвороби взаємно впливають на патогенез, клінічні прояви, результати терапії та наслідки даних патологій [151]. Пацієнти з асоціацією ХОЗЛ та ІХС демонструють нижчу прихильність до лікування порівняно з пацієнтами або лише з ХОЗЛ, або лише з ІХС. Сучасні якісні дослідження для покращення прогнозу цієї коморбідності разом із розробкою нових схем терапії та інтервенційних підходів можуть покращити лікування та віддалені результати пацієнтів із ХОЗЛ та ІХС [152]. Потребує уваги дослідження патологічних механізмів, що лежать в основі даної коморбідності, і зосередження на всіх методах лікування та стратегіях, які можуть покращити та оптимізувати клінічне ведення пацієнтів із ХОЗЛ та ІХС [153].

Обидва захворювання пов'язані з системним запаленням, а також зі старінням, жорсткістю артерій та декількома загальними біомаркерами (ММП-9 та ТІМР), які призводять до розвитку легеневої гіпертензії, діастолічної дисфункції ЛШ, атеросклерозу та зниження фізичної активності та фізичної здатності, погіршення ЯЖ [154]. Зважаючи на ці причини, ХОЗЛ слід розглядати як незалежний фактор високого серцево-судинного ризику, а зусилля слід спрямовувати на раннє виявлення та лікування серцево-судинних захворювань (ССЗ) у пацієнтів із ХОЗЛ. Оцінка загального серцево-судинного ризику є особливо важливою для пацієнтів із тяжкими епізодами загострення ХОЗЛ та терапевтичними цільовими рівнями глікозильованого гемоглобіну, холестерину ЛПНЩ або артеріального тиску, котрі рекомендовані клінічними протоколами для пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком [155-157].

Величина зв'язку між ССЗ, серцево-судинними факторами ризику та ХОЗЛ була досліджена в систематичних оглядах і мета-аналізі. Поширеність супутніх ССЗ є удвічі більшою у пацієнтів із ХОЗЛ із співвідношенням шансів



(OR) між 1,90 та 2,46. Два обсерваційних багатоцентрових дослідження, проведених у пацієнтів, госпіталізованих через загострення ХОЗЛ в Іспанії, також показали підвищену серцево-судинну коморбідність, із поширеністю 32,8% для хронічної серцевої недостатності, 20,8% для ІХС та 16,8% для захворювань периферичних судин [158]. Наявність цих захворювань була пов'язана з нижчою виживаністю через 3 місяці після виписки. У амбулаторних пацієнтів зі стабільним ХОЗЛ дослідження ECLIPSE показує, що ССЗ були пов'язані з вищою 3-річною смертністю після коригування віку, статі та історії паління. Можна оцінити значення ССЗ та інших супутніх захворювань у пацієнтів з ХОЗЛ для смертності та тяжких загострень за індексом CODEX. Індекс коморбідності, обструкції, задишки, загострень (CODEX) – це багатокомпонентна шкала, призначена для прогнозування ризику повторної госпіталізації та смертності через 1 рік для пацієнтів, госпіталізованих з приводу ХОЗЛ [159]. Індекс включає супутні захворювання (індекс Чарлсона з поправкою на вік), ступінь обструкції дихальних шляхів (постбронходилататорний ОФВ1%), задишку (стратифіковану за модифікованою шкалою Медичної дослідницької ради) та тяжкі загострення за попередній рік. Доведено, що він корисний для прогнозування виживаності та повторної госпіталізації після виписки з лікарні у зв'язку із загостренням ХОЗЛ з прогностичною здатністю, що перевищує інші, раніше опубліковані показники [160].

Нещодавно декілька когортних досліджень показали, що від 4% до 12% людей у загальній популяції не досягають максимального функціонування легень, яка вважається нормальною для їх віку та статі, у ранньому дорослому віці [161]. Багато з цих людей мають хронічне обмеження повітряного потоку пізніше в житті, навіть незважаючи на те, що швидкість зниження ОФВ1 після його піку подібна до тих, що спостерігаються у людей без захворювання. Цікаво, що у цих пацієнтів ССЗ розвинулися за десятки років до початку ХОЗЛ, порівняно з людьми з функціонально нормальними легенями у ранньому дорослому віці, незалежно від сукупного впливу куріння [162].



Кілька сироваткових біомаркерів були пов'язані з прогресуванням захворювання та смертністю у великих групах пацієнтів з ХОЗЛ. Деякі з них, а саме поверхнево-активний білок-D (SPD), ClubCell-16 (CC-16) і десмозин, генеруються в легенях і збільшуються в сироватці крові пацієнтів із ХОЗЛ, що пов'язано з вищим ризиком серцево-судинних подій. SPD переважно виробляється в пневмоцитах 2 типу, а також експресується в ендотелії серцево-судинної системи, діючи як медіатор сигналів запалення [163, 164]. SPD асоціюється в довгострокових дослідженнях зі збільшенням смертності від ССЗ у пацієнтів із ХОЗЛ. CC-16 секретуються в основному в термінальній частині бронхіол, і їхні рівні в плазмі обернено пов'язані зі збільшенням смертності від ХОЗЛ. Десмозин є специфічним маркером деградації еластину, і його рівень підвищується в пацієнтів з ХОЗЛ, особливо у пацієнтів з емфіземою. Рівні десмозину в плазмі крові у пацієнтів із ХОЗЛ вищі у пацієнтів із ССЗ в анамнезі та пов'язані з вищими рівнями кальцифікації коронарних артерій, вимірними за допомогою КТ, і смертністю протягом 3 років [165, 166].

Жорсткість артерій є предиктором смертності та серцево-судинних подій у пацієнтів із ССЗ та в загальній популяції. Кілька досліджень і мета-аналіз показали, що жорсткість артерій також збільшується у пацієнтів з ХОЗЛ, у яких вона була пов'язана з тяжкістю обструкції, системним запаленням та загостреннями в анамнезі. У довгостроковому дослідженні жорсткість артерій збільшується під час загострень ХОЗЛ разом із рівнем тропоніну в сироватці крові. Слід зазначити, що жорсткість артерій у пацієнтів із ХОЗЛ пов'язана з рівнями SPD, CC-16 та десмозину. Інше дослідження, проведене за участю пацієнтів із коронарною подією, яка діагностована за допомогою коронароангіографії, та ХОЗЛ, що діагностована за допомогою спірометрії, підтвердило, що легенева функція тісно пов'язана з артеріальною жорсткістю [167].

У систематичному огляді 25 досліджень, опублікованих між 1990 і 2012 роками, які повідомляли про супутні ССЗ у пацієнтів із ХОЗЛ (або навпаки),



скоригований коефіцієнт ризику для поширеності СН при ХОЗЛ становив від 1,8 до 3,9 порівняно з пацієнтами без ХОЗЛ. У мета-аналізі 29 наборів даних із 27 досліджень було виявлено значне збільшення поширеності СН при ХОЗЛ у 14 наборах даних, що дало об'єднане OR 2,57 (95% CI 1.90–3.47; $P < 0.0001$) [168].

За останні кілька років багато досліджень присвячені вивченню взаємозв'язку між ХОЗЛ та ІХС, узагальнивши, що ці розлади мають спільні ланки патогенезу. Поширеність ІХС коливається від 4,7% до 60% серед пацієнтів із ХОЗЛ із скоригованим ВР від 0,7 до 6.8. Крім того, у надійному мета-аналізі ризику супутньої серцево-судинної патології при ХОЗЛ було виявлено, що пацієнти з ХОЗЛ мають постійно вищий ризик ІХС (OR 1,96, 95% ДІ 1,51-2,30; $P < 0,0001$), ІМ (OR 2,71, 95% ДІ 1,69–4,35; $P < 0,0001$) і стенокардії (OR 8,16, 95% ДІ 3,08–21,59; $P < 0,0001$). Трирічне спостереження за 4284 пацієнтами, які отримували стаціонарне лікування з приводу ІХС, повідомило про смертність у 21% для пацієнтів з діагнозом ХОЗЛ проти 9% у пацієнтів без ХОЗЛ ($P < 0,001$). Подібним чином, пацієнти з інфарктом міокарду із підйомом сегмента ST та супутня ХОЗЛ мають більший ризик смерті та повторної госпіталізації через серцево-судинні причини (наприклад, повторний ІМ, СН, кровотечі), ніж пацієнти без ХОЗЛ [169].

У комплексному лікуванні ХОЗЛ у поєднанні з ІХС все більше уваги приділяється плейотропній дії статинів. Метою досліджень когорти авторів стало визначення ефективності використання розувастатину в комплексному лікуванні ХОЗЛ, поєднаної з ІХС. На базі пульмонологічного відділення Полтавської обласної клінічної лікарні обстежено 30 хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ІХС (стабільна стенокардія напруги II ФК) віком від 51 до 67 років. (середній вік $57,03 \pm 3,51$). Пацієнти були розділені на дві вікові групи. Пацієнти основної групи ($n = 15$) проходили регулярне лікування ХОЗЛ та ІХС з додаванням 20 мг розувастатину на ніч. Група спостереження ($n = 15$) не отримувала розувастатин. Обстеження хворих проводилося до лікування та через 6 місяців після, включало оцінку респіраторних симптомів



захворювання, ступеня вираженості задишки (Шкала задишки Медичного дослідницького комітету). Толерантність до фізичних навантажень вивчали за допомогою 6-хвилинного тесту ходьби. Також перевіряли рівень холестерину, ЛПВЩ, ЛПНЩ, функцію вентиляції. Середню частоту загострень протягом року оцінювали за допомогою ретроспективного вивчення анамнезу [170].

Після проведеного лікування відмічено покращення клінічного стану в обох групах за рахунок зменшення інтенсивності респіраторних симптомів захворювання, таких як кашель, кількість виділень мокротиння, задишка, а також підвищення толерантності до фізичних навантажень та покращення лабораторно-інструментальних показників. У пацієнтів основної групи спостерігалось значно менше виділення мокротиння та частоти кашлю. Дистанція, пройдена за 6 хвилин, була позитивно більшою ($p < 0,05$). Слід зазначити, що у хворих основної групи після лікування спостерігалось позитивне зменшення хрипів за рахунок підвищення ОФВ1 ($p < 0,01$). При ретроспективному вивченні анамнезу встановлено, що частота загострень протягом року становила 1-2 рази на рік ($1,6 \pm 0,48$). Включення розувастатину до схеми лікування дозволяє зменшити та стабілізувати основні клінічні симптоми цієї сукупності захворювань, покращити ЯЖ, зменшити частоту загострень [171].

СРБ, названий так через його здатність зв'язувати та преципітувати пневмококовий С-полісахарид, є класичним білком гострої фази. Хоча він циркулює в низьких концентраціях у здорових людей, його рівні різко зростають у відповідь на інфекції, пошкодження тканин і запалення. Вважається, що роль СРБ у захисті організму значною мірою пов'язана з його здатністю зв'язувати фосфохолін, активувати класичний каскад комплементу та посилювати фагоцитоз. Характеристики зв'язування лігандів СРБ також є важливими для розуміння його ролі в запаленні [172, 173]. Крім розпізнавання мікробних антигенів, СРБ реагує з клітинами в місцях пошкодження тканин. Подібно до сироваткового амیلлоїдного Р-компонента (SAP), СРБ зв'язується з ядерними антигенами, пошкодженими мембранами та апоптотичними



клітинами і бере участь в знешкодженні травмованих і апоптичних клітин, а також матеріалу, що вивільняється з цих пошкоджених клітин [174].

В останні десятиліття сприйняття СРБ змінилося від виключно маркера запалення до цінного та дуже важливого і незалежного предиктора атеротромботичного ризику, включаючи майбутні серцево-судинні події. Численні дослідження також показали, що підвищені рівні СРБ суттєво корелюють із частотою серцево-судинних ускладнень у пацієнтів без будь-яких симптомів явного серцево-судинного захворювання, а також у пацієнтів із нестабільною стенокардією, інфарктом міокарда, ішемічним інсультом або захворюванням периферичних артерій. Крім того, підвищення концентрації СРБ у сироватці крові розглядається як фактор ризику раптової смерті та рестенозів у пацієнтів після черезшкірного коронарного втручання [175-178].

Хоча існують переконливі докази того, що СРБ є предиктором артеріальних тромботичних подій, існують суперечливі клінічні дані щодо зв'язку між підвищенням концентрації СРБ у плазмі та венозною тромбоемболією. Велике розмаїття висновків щодо ролі СРБ в атеротромбозі спонукало до дослідження структур різних ізоформ СРБ та їх можливого значення в патофізіології [179]. Існування модифікованих ізоформ СРБ та їх можливе значення для різних патофізіологічних станів було вперше припущено на початку 80-х років. Крім того, накопичення доказів вказує на необхідність чіткого розрізнення нативних (більша, пентамерна структура) і модифікованих ізоформ СРБ (менша, мономерна структура) та їх протилежний вплив у фізіологічних і патофізіологічних умовах [180].

Оскільки СРБ був висококонсервативним протягом еволюції і жодних виявлених змін структури СРБ не було виявлено у людей, розумно припустити, що білок повинен мати значну цінність для виживання [181], однак його точну роль у фізіології людини та в розвитку хвороб ще не повністю визначено.

Вважається, що запалення низького ступеня пов'язане з багатьма хронічними захворюваннями, що може пояснити широту та глибину



фенотипів, досліджених у зв'язку з СРБ, загальним маркером запалення, який можна дослідити в епідеміологічних та клінічних умовах без значних фінансових затрат [182].

СРБ і серцево-судинні захворювання стали предметом значної кількості досліджень і дискусій. Наші дослідження виявили, що зв'язок СРБ із серцево-судинною смертністю та венозною тромбоемболією підтверджується переконливими доказами. Крім того, ми знайшли у літературних джерелах дуже переконливі докази між високим рівнем СРБ і ризиком ІХС, діабету 2 типу та смертності або серцево-судинних захворювань у пацієнтів зі стабільною ІХС і пацієнтів з нестабільною ІХС / гострим коронарним синдромом (ГКС) / стенокардією [183]. Тим не менш, існуючі дослідження не надали доказів причинно-наслідкового зв'язку СРБ із ІХС; а спроби довести, що СРБ можна використовувати для прогнозування ризику, також не продемонстрували переконливих результатів [184]. Відповідно, відносні ризику, які відзначили для серцево-судинної смертності (2,05, фактично лише 1,49 у найбільшому дослідженні) і венозної тромбоемболії (лише 1,14), не вказують на істотний прогностичний потенціал. Роль запалення в ініціації, прогресуванні та розриві атеросклеротичної бляшки була підтверджена різними іншими доказами [185], але це не обов'язково може доводити, що СРБ має клінічну користь.

ХОЗЛ асоціюється з аномальною запальною реакцією поза легенями з ознаками системного запалення низького ступеня, що викликає системні прояви, такі як втрата ваги, дисфункція скелетних м'язів, підвищений ризик серцево-судинних захворювань, остеопорозу та депресії [186]. Ми знайшли дуже переконливі докази того, що СРБ пов'язаний із пізньою (але не ранньою) смертністю у пацієнтів з ХОЗЛ. СРБ може бути підвищеним у пацієнтів із ХОЗЛ через зворотний зв'язок, оскільки хвороба пов'язана із запуском запальної реакції. Зворотний зв'язок, ймовірно, пояснює інші асоціації, такі як смертність у пацієнтів із хронічною хворобою нирок або загальне виживання пацієнтів із гепатоцелюлярною карциномою. У цих випадках СРБ може



служити прогностичним фактором для тяжкості захворювання, але дослідження, що оцінюють його значення понад валідовані існуючі алгоритми прогнозування ризику, є важливими для підтримки будь-яких прогностичних вимог [187, 188].

Серцева недостатність (СН) – це клінічний синдром із симптомами та ознаками, спричиненими структурними і функціональними аномаліями серця, підтвердженими підвищеними рівнями натрійуретичних пептидів і об'єктивними ознаками застою в малому або великому колі кровообігу. Найбільш частою причиною розвитку серцевої недостатності є ІХС, що розвивається на основі атеросклерозу, в ході якого утворюються стриктури і порушення кровотоку в регіональній мікроциркуляції. Як наслідок, кардіоміоцити пошкоджуються і не забезпечуються поживними речовинами і киснем, необхідними для метаболічних процесів [189, 190].

ММР є ферментами, які гідролізують протеїни позаклітинного матриксу. Вони належать до класу ендопептидаз, залежних від іонів цинку та кальцію. Сучасна класифікація металопротеїназ виділяє 25 ендопептидаз, 23 з яких зустрічаються у людини. ММР, через відмінності в субстратній специфічності та структурі, були розділені на вісім груп: колагенази, желатинази, стромелізени, матрилізени, енамелізени, металоеластази, мембранні металопротеїнази та інші, некласифіковані [191].

ММР інгібуються їх тканинними інгібіторами (ТІМР), які є ендогенними білковими регуляторами. Сімейство ТІМРів (ТІМР1-4) складається з білків на основі 184-194 амінокислот з молекулярною масою приблизно 21 кДа. Усі ТІМР мають два різних домени, і конформація кожного домену стабілізується дисульфідними зв'язками. Крім того, усі ТІМР, виявлені у людей, приблизно на 40% ідентичні за амінокислотними послідовностями [192].

Несприятливе ремоделювання серця, пов'язане з надмірним ремоделюванням позаклітинного матриксу, сприяє високій захворюваності та смертності пацієнтів із патологією серця. Підвищені рівні ММРів у позаклітинному матриксі тісно корелюють з дисфункцією ЛШ у пацієнтів із



СН. Після інфаркту міокарда багато типів клітин починають секретувати MMPs, що робить їх ключовими регуляторами прогресування ремоделювання серця. MMPs сприяють деградації пошкоджених клітин позаклітинного матриксу і рекрутують більше клітин для видалення мертвих кардіоміоцитів і реконструкції серцевого м'язу. Кожна фаза сприяє тимчасовим змінам рівнів MMP. Початкова підвищена активність прозапальних цитокінів, що вивільняються пошкодженими кардіоміоцитами та запальними клітинами, призводить до сильної активації MMPs; однак довготривала стимуляція сприяє підвищенню рівня TIMP, що в кінцевому підсумку призводить до зниження співвідношення MMP/TIMP, що призводить до подовження часу ремоделювання пошкодженого міокарда [193]. Цей процес сприяє розвитку СН.

Серце неоднорідне за будовою тканин, і унікальним елементом його будови є клітини, які більше ніде в організмі людини не зустрічаються. Кардіоміоцити складають понад 90% маси серцевого м'язу, але лише близько 30% від кількості всіх клітин серця, тоді як решта 70% - це в основному фібробласти та інші, наприклад, ендотеліальні клітини та макрофаги. Позаклітинний матрикс – це сполучна тканина, яка організує цитоскелет між усіма клітинами, що утворюють стінку серця. Його основним компонентом є колаген, синтезований фібробластами. Найпоширеніші типи колагенів серця є I і III, котрі залишаються в стані рівноваги і визначають механічну ефективність його скорочення та діастоли. У позаклітинному матриксі відбувається постійний синтез нових колагенових волокон та їх деградація. Більшість цих процесів відбувається за участю металопротеїназ, тканинні інгібітори яких регулюють їх активність. Обидва типи білків секретуються, наприклад, фібробластами [194]. Метаболізм колагену також регулюється такими факторами, як ангіотензин II (АТІІ), TGF- β , альдостерон і ФНП- α [190].

З розвитком технологій виявлення біомаркерів несприятливого розвитку перебігу та ризику ускладнень ІХС та СН стало більш досяжним, особливо в



області молекул, пов'язаних з ремоделюванням серцевого позаклітинного матриксу. Як уже зазначалося, найчастішою причиною СН є ІХС та її гострі ускладнення, наприклад, інфаркт міокарда. Молекулярні дослідження можуть допомогти у виявленні пацієнтів із особливим ризиком розвитку ускладнень ІХС, особливо в умовах важких коморбідних станів, оскільки в результаті несприятливих змін, викликаних захворюванням, відбуваються зміни в експресії різних генів [194]. Як ММП, так і їх інгібітори (TIMP) є цікавими об'єктами дослідження прогностичних маркерів розвитку ССЗ, особливо тих, що супроводжують ремоделювання серця, що призводить до розвитку його недостатності.

Динаміка зміни активності протеаз та їх інгібіторів у нашому дослідженні зафіксувала у 10,75 разів вищі значення ММП-9 у пацієнтів із ІХС на тлі ХОЗЛ у порівнянні із здоровими донорами ($p < 0,05$). Значення TIMP у пацієнтів з цією коморбідністю були статистично достовірно меншими на 66,29% щодо групи контролю ($p < 0,05$). Співвідношення ММП-9 / TIMP у пацієнтів із коморбідною патологією ІХС на тлі ХОЗЛ у 10,25 разів більше, ніж у здорових осіб ($p < 0,05$).

Найнижчі показники співвідношення ММП-9/TIMP демонструє група пацієнтів із ХОЗЛ, що на 80,12% менше, ніж у пацієнтів із ІХС, та у 5,49 разів менше, ніж у пацієнтів із ІХС на тлі ХОЗЛ ($p < 0,05$). Порівняння груп ІХС та ІХС+ХОЗЛ свідчить про різницю майже в 3 рази щодо значень ММП-9/TIMP ($p < 0,05$). Відносно контрольної групи пацієнтів показники співвідношення ММП-9/TIMP були вищими у пацієнтів із монореспіраторною патологією на 86,52%, та у пацієнтів із монокардіальною патологією на 235,96% в межах статистичної значимості ($p < 0,05$).

Найбільша експресія ММП та зниження активності тканинного інгібітора металопротеїназ у проведеному нами дослідженні відзначено у старших пацієнтів усіх експериментальних груп, в осіб чоловічої статі, у випадку збільшення тяжкості бронхіальної обструкції при ХОЗЛ, при збільшенні ФК стабільної стенокардії напруги за Canadian Cardiovascular



Society, при збільшенні тривалості ХОЗЛ або ІХС та при збільшенні сумарного кардіоваскулярного ризику за шкалою SCORE2-OP, пов'язаного з ризиком розвитку важливих серцево-судинних кейсів в наступні 10 років. У групі пацієнтів коморбідності ХОЗЛ у поєднанні зі стенокардією напруги II-III ФК ці зміни були найбільш вагомими.

Ремоделювання – це критичний процес, який адаптує серце до механічних, хімічних та електричних змін сигналу. Активація серцевих фібробластів опосередкована комбінацією запальних цитокінів, нейроендокринних агоністів, розтягнення стінки шлуночка (наприклад, перевантаження тиском) або ушкодженням при ІМ. Міофібробласти сприяють експресії гладком'язового актину – α -SMA та високоактивному виробництву позаклітинного матрикса для полегшення загоєння ураження. В свою чергу, повторювані травми призводять до надмірного накопичення позаклітинного матриксу і фіброзу. У відповідь на гостре пошкодження міокарда фібробласти націлюються на прозапальні цитокіни, що вивільняються в місці пошкодження, для спрямованої міграції, сприяючи відновленню позаклітинного матрикса і ремоделюванню міокарда. Одночасно MMP-9 має здатність безпосередньо розкладати білки позаклітинного матриксу, активувати цитокіни та хемокіни і регулювати механізми ремоделювання тканин. Крім того, серцеві фібробласти виділяють більшу кількість факторів росту та цитокінів, зокрема IL-1, IL-6 та ФНП- α , які впливають на MMP та сприяють подальшому ремоделюванню серця. Отже, серцеві фібробласти відіграють значну роль у формуванні позаклітинного матриксу у рубці. Ступінь ремоделювання ЛШ внаслідок інфаркту міокарда тісно корелює з регуляцією позаклітинного матриксу, тоді як підвищені рівні MMP-9 асоціюються з відновленням після дисфункції ЛШ [195]. Використовуючи полідиметилсилоксанові (PDMS) матриці з різною твердістю для імітації фізіологічної та патологічної твердості матриці фіброзу міокарда та впливаючи на локальні клітини, група дослідників виявила, що серцеві фібробласти та кардіоміоцити сприймають твердість патологічного фіброзу і



що механічний стимул твердості матриці посилює експресію MMP-2 і MMP-9 у цих клітинах, що призводить до спонтанної стійкості до фіброзу міокарда. Таким чином, регуляція синтезу міофібробластів і деградації MMP є важливою для обміну позаклітинного матриксу і правильного формування рубця. Однак надмірна експресія MMP-9 також сприяє подальшому розвитку фіброзу міокарда. Було виявлено, що миші з дефіцитом MMP-9 зменшили накопичення колагену та зменшили розширення ЛШ після ІМ. Крім того, було доведено, що MMP-9 гіперекспресується на ранніх стадіях у мишей з вірусним міокардитом і бере участь у патологічному процесі, опосередковуючи метаболізм деградації колагену типу I, що може бути важливим фактором, який сприяє ремоделюванню колагену міокарда та міокардіальному фіброзу. Аміногуанідин (AG), інгібітор прогресивних кінцевих продуктів глікації, у поєднанні з лікуванням значно послабив ізоіндукований гіпертрофічний ріст і фіброз через ефективність гасіння АФК та інгібування експресії MMP-2 і MMP-9 [196].

Міофібробласти є прямими ефекторними клітинами при серцевому фіброзі, а запальні клітини, такі, як макрофаги та лімфоцити, також відіграють важливу роль у серцевому фіброзі, потенційно через MMP-9, що в основному походить від цих інфільтруючих запальних клітин. Як механізм негативного зворотного зв'язку, макрофаги пригнічують продукцію запальних цитокінів після інфаркту міокарда і зменшують побічні ефекти. Однак було також показано, що макрофаги з різних джерел можуть продукувати різні субстрати. Таким чином, макрофаги можуть секретувати MMP-9 для деградації позаклітинного матриксу або поляризуватися до m2b-подібних макрофагів для участі в регресії фіброзу, і подібним чином дефіцит MMP-9 може послабити асоційований зі старінням серцевий фіброз і діастолічну дисфункцію шляхом модуляції поляризації макрофагів для опосередкування запальної відповіді на старіння. MMP-9 руйнує позаклітинний матрикс і гідролізує численні медіатори запалення та фактори росту, включаючи ангіогенні стимулятори та активатори фібробластів. TGF- β є ключовим низьким ефектором передачі



сигналів у серцевих фібробластах і опосередковує фіброз, пов'язаний із запаленням і пошкодженням тканин, контролюючи фіброз шляхом сприяння експресії генів через активацію Smad2/3 [197]. Було виявлено, що GDF3 (ліганд для ALK 4 і ALK7, пов'язаний із передачею сигналів Smad2/3) на ранніх стадіях інфаркту міокарда сильно експресується та сприяє високій індукції проліферації фібробластів через взаємодію з рецепторами TGF- β та активацію Smad1 /5 і сигнальні каскади Smad2/3. Подібним чином фібробласти також виділяють MMP і TIMP. MMP-9, отриманий з макрофагів, є раннім регулятором старіння серця, і його надмірна експресія призводить до збільшення вмісту колагену в міокарді, підживлюючи запалення та фіброз. Було продемонстровано, що дефіцит MMP-9 пом'якшує пов'язане з віком зниження діастолічної функції, частково шляхом зниження індукованої передачею сигналу TGF- β експресії остеохондральних білків і фактора росту сполучної тканини (CTGF) і підвищення експресії MMP-8, що регулюють обмін і відкладення колагену в міокарді. Вплив фенантрону (Phe) активує MMP-9 і посилює деградацію позаклітинного матриксу, що призводить до розширення стінки шлуночка та фіброзу міокарда [198].

Навпаки, деградація позаклітинного матриксу призводить до підвищення регуляції TGF- β і сприяє синтезу колагену III типу, викликаючи високу експресію матричної рибонуклеїнової кислоти MMP-9. Застосування інгібіторів MMP-9 послаблює серцеві дефекти, спричинені Phe. На початковій фазі після пошкодження міокарда експресія різних прозапальних цитокінів і профіброзних факторів значно посилюється в міоцитах, що призводить до фенотипу адаптивного фіброзу. У пізній фазі частина активованих міофібробластів набуває нових фенотипових особливостей, таких, як експресія скорочувального білка α -SMA, і сприяє патологічному ремоделюванню серця. TGF- β також передає сигнали через Smad-незалежні шляхи, включаючи сигнальну гілку мітоген-активованої протеїнкінази (MAPK), позаклітинну сигнал-регульовану кіназу (ERK1/2), c-Jun NH2-кінцеву кіназу (c-JNK) і p38 кінази. Доведено, що IL-1 β збільшує експресію



MMP-9 і посилює оборот колагену в серцевих фіброблестах шляхом активації ERK1/2 і JNK. IL-1 β і ФНП- α також можуть стимулювати фібробласти до експресії MMP-9 через сигнальні шляхи ERK1/2 і NF- κ B. IL-1 β і ФНП- α активують шлях MAPK і опосередковують міграцію клітин у фіброблестах серця новонароджених щурів, водночас індукуючи стійкий зсув до активованого проміграційного фенотипу у фіброблестах серця [199].

Перевантаження тиском індукує експресію MAP фосфатази-5 (МКР-5) у макрофагах, викликаючи серцеву гіпертрофію та фіброз. Відомо, що макрофаги сприяють фіброзу. Проте все більше доказів вказує на те, що певні популяції макрофагів можуть мати антифіброзні функції. Наприклад, популяції макрофагів LybC lo експресують високі рівні MMP, що розкладають позаклітинний матрикс. Повідомляється, що p38 MAPK і JNK були гіперактивовані в серцях мишей з дефіцитом МКР-5, і що індукована поперечним звуженням аорти гіпертрофія серця і фіброз міокарда були послаблені. Це пояснюється тим фактом, що дефіцит МКР-5 послаблює серцевий фіброз через MAPK-опосередковану регуляцію експресії MMP-9 у серцевих макрофагах LybC low. Крім того, у моделі профіброblastів кісткового мозку макрофагів (BMDM), стимульованих IL-4, Мкр-5 негативно регулює активність p38 MAPK і JNK, що призводить до підвищення експресії MMP-9, тим самим зменшуючи серцевий фіброз [200].

АТII сприяє фіброзу, регулюючи експресію факторів запалення та продукуючи рецептор ангіотензину 1 типу (АТ1), щоб збільшити виробництво колагену та секрецію серцевими фіброблестами. АТII може впливати на експресію MMP-9 прямо або опосередковано. У серцевих міоцитах АТII безпосередньо стимулює NF- κ B, щоб індукувати експресію MMP-9. АТII може також прямо або опосередковано активувати неklasичну передачу сигналів p38 через секретований TGF- β , щоб ініціювати трансформацію міофіброblastів і викликати експресію MMP-9. АТII також індукує серцевий фіброз у APN (адипонектин)-КО мишей шляхом збільшення виробництва ROS шляхом активації NAD(P)H оксидази. APN може запобігти розвитку фіброзу



та обмеженому ремоделюванню матриксу у відповідь на інфузію АТІІ *in vivo* шляхом інгібування експресії MMP-2 та MMP-9, які можуть діяти через інгібування активних форм кисню (АФК) – індукована активність MMP сигнальною віссю AMPK/ERK/NF-κB. АТІІ індукує фіброз міокарда, підсилюючи експресію колагену I, колагену III, TGF-β, α-SMA, MMP2 і MMP9 експресію протеїнів CFs. Отже, фіброз міокарда, індукований АТІІ, може бути прямо або опосередковано послаблений шляхом модуляції MMP-9 та його сигнальних шляхів, що передаються далі [100].

В іншому випадку NOX1 (нефагоцитарна ізоформа НАДФН-оксидази, що продукує супероксид) може сприяти індукованому ліками фіброзу серця. Чотири дні лікування доксорубіцином (DOX) призвели до серйозного серцевого фіброзу з підвищеною активністю MMP-9RNA і рівнями TIMPs в групі Nox1+/Y, але значно послабленими в групі Nox1-/Y. Таким чином, сигнальний шлях NOX1/NADPH оксидази може бути новим для запобігання фіброзу міокарда [88].

Легеневий фіброз характеризується стійким відновленням пошкодження ендотелію судин і альвеолярного епітелію, що призводить до надмірного накопичення позаклітинного матриксу і зниження гідролізу білка, порушення нормальної структури легень і їх дисфункції. Було показано, що висока експресія MMP-9 тісно пов'язана з тяжкістю та прогнозом легеневого фіброзу. MMP-9 бере участь у кількох життєво важливих процесах аномального ремоделювання легень, включаючи запальну відповідь, фіброз легеневої тканини та ремоделювання позаклітинного матриксу [201]. На ранніх стадіях переважають пошкодження тканин і запальні реакції, а остання призводить до посилення експресії MMP-9 у різних типах клітин, включаючи макрофаги, нейтрофіли та альвеолярні епітеліальні клітини. Постійна стимуляція змушує фібробласти залишатися активованими, що запускає транскрипцію MMP-9, спричиняючи відкладення позаклітинного матриксу та ремоделювання фіброзної тканини, що зрештою призводить до дихальної недостатності та смерті. Дослідження показало, що фібробласти та альвеолярні макрофаги,



отримані з легень пацієнтів з ХОЗЛ, експресують вищі рівні MMP-9 порівняно з нормальними клітинами. На ранніх стадіях легеневого фіброзу підвищені рівні MMP-9, що вивільняються макрофагами, рекрутують більше фібробластів для диференціації в колагенові фібробласти, що призводить до надмірного відкладення колагену. Як прозапальний цитокін, IL-33 сильно експресується на ранніх стадіях ураження легень, сприяючи запальній відповіді та рекрутуванню нейтрофілів. NF-κB, однак, є сигнальною молекулою, розташованою нижче за сигнальним шляхом IL-33, яка може бути активована IL-33 для збільшення експресії MMP-9. Ембріональні легеневі фібробласти людини (HELFL), оброблені IL-33, мали вищі рівні експресії NF-κB, MMP-9 і TIMP-1 за допомогою аналізу *in vitro*. Крім того, IL-33 може відігравати активну роль у фіброзі легень, індуюючи активацію NF-κB для регулювання балансу між MMP-9 і TIMP-1. IL-13 є регулятором ремоделювання тканин, який активує MMP і гістони, залучені до прогресування легеневого фіброзу через MMP-9 і MMP-12-залежні шляхи. Відсутність MMP-9 суттєво зменшує індуковане IL-13 альвеолярне ремоделювання, комплаєнс і дихальну недостатність, підтверджуючи істотну роль MMP-9 у індукованому IL-13 запаленні та альвеолярному ремоделюванні [117].

MMP-9 також відіграє важливу роль у подальшому ремоделюванні фіброзної тканини шляхом руйнування структурних сполук, таких як позаклітинний матрикс і базальні мембрани в дихальних шляхах і легенях. Гомеостаз позаклітинного матриксу динамічно регулюється MMP/TIMP-1, які мають різні пропорції дисбалансу під час процесу фіброзу легень. На ранній стадії фіброзу активна експресія MMP-9 є домінуючою, а співвідношення MMP-9/TIMP-1 підвищене, при цьому переважають пошкодження тканин і запальна відповідь. Однак на пізній стадії рівень TIMP-1 був підвищений, співвідношення MMP-9/TIMP-1 зменшується, репарація та ремоделювання тканин переважають, а індукована MMP-9 деградація позаклітинного матриксу послаблюється, в результаті чого прогресує необоротний легеневий



інтерстиціальний фіброз. MMP-2 і MMP-9 розчиняють колаген типу IV і відіграють важливу роль у руйнуванні субепітеліальної базальної мембрани в ранньому альвеолярному ремоделюванні. Водночас активність MMP у тканинах залежить від відносної концентрації TIMP, а також від їх експресії та позаклітинної активації [202]. Досліджуючи рідину бронхоальвеолярного лаважу (BALF) і легеневу тканину пацієнтів з ідіопатичною інтерстиціальною пневмонією, було виявлено, що пацієнти переважно експресують MMP-9 і TIMP-2. Однак пацієнти з облітеруючим бронхіолітом, що викликає пневмонію (BOOP) і неспецифічну інтерстиціальну пневмонію (NSIP), переважно експресували MMP-2 і незначно експресували TIMP-2 [203]. Правильна регуляція цих MMP і TIMP може стати інструментом для лікування незворотного ремоделювання тканин при ХОЗЛ. Таким чином, для лікування легеневого фіброзу на різних стадіях можна використовувати різні цитокіни: селективне інгібування експресії MMP-9 розглядається для ранньої стадії запальної відповіді, тоді як для більш пізньої стадії відновлення та ремоделювання тканин розглядається селективне інгібування TIMPs [63].

Добре відомо, що TGF- β є однією з найбільш критичних профіброзних молекул. Як центральний медіатор фіброзу, він сприяє секреції компонентів позаклітинного матриксу і опосередковує генерацію фіброзу в різних тканинах. Інгібування сигнального шляху TGF- β має потужний антифіброзний ефект. Слід зазначити, що TGF- β і MMP-9 мають двонаправлену селективність. З одного боку, MMP-9 може стимулювати виробництво TGF- β в епітеліальних клітинах дихальних шляхів за допомогою MAPK-індукованого фосфорилування p44/42 [204]. З іншого боку, TGF- β може зворотно індукувати експресію MMP-9 у різних типах клітин, що призводить до збільшення виробництва та відкладення позаклітинного матриксу, сприяючи рекрутуванню запальних клітин і диференціації фібробластів [136]. Експресія MMP-9 була підвищена в базально-подібних клітинах дихальних шляхів (ABC-подібних) у легенях з фіброзом порівняно з клітинами ABC у нормальних легенях у моделі гуманізованої імунодефіцитної миші.



Внутрішньочеревинна ін'єкція моноклональних антитіл IgG4 або анти-MMP-9 (включаючи егаліксимаб, АВ0041) і мишачих моноклональних антитіл, специфічних до MMP-9 (АВ0046), 20 мг/кг двічі на тиждень протягом 63 днів показала, що пригнічення активності MMP-9 може блокувати TGF- β 1-індуковане фосфорилування Smad2, тим самим покращуючи легеневий фіброз, індукований респондентом (зниження Smad2 в АВС-подібних клітинах, оброблених анти-MMP-9) [146, 205, 206].

Клітини альвеолярного типу II (АТ II) є клітинами-попередниками альвеолярного епітелію, а старіння клітин АТII відіграє важливу роль у патогенезі легеневого фіброзу. TGF- β активує рівні білка медіаторів фіброзу, інгібітора активатора плазміногену 1 (PAI-1) і P16 у мишачих клітинах АТ II, і ця активація викликає старіння. MMP-9 може активувати TGF- β і посилювати його активну експресію, ще більше посилюючи фіброз. Таким чином, блокування шляху MMP-9/TGF- β /PAI-1/P16 може полегшити легеневий фіброз [207, 208]. У легневих фібробластах експресія MMP-9 пов'язана з делецією рецептора Thy-1, тоді як Thy-1 зазвичай відсутній у легневих фібробластах пацієнтів з легневим фіброзом. TGF- β індукує експресію MMP-9 у легневих фібробластах без Thy-1 (-) за допомогою регульованих позаклітинних сигналів p44 і p42 шляхів MAPK/ERK1/2, тоді як він не був виявлений у нормальних клітинах з Thy-1 (+). Крім того, епітеліально-мезенхімальний перехід (EMT) є значним ініціатором легеневого фіброзу [121, 209]. Під час пошкодження легень, спричиненого EMT, альвеолярні епітеліальні клітини активно експресують цитокіни (наприклад, TGF- β , ФНП- α та інтерлейкіни) і секретують різноманітні MMP, що призводить до міграції, проліферації, диференціації фібробластів, значного накопичення позаклітинного матриксу та в кінцевому підсумку формується фіброз. TGF- β може індукувати позаклітинний матрикс через Smad2/3-залежний шлях і MEK/ERK/MAPK-залежний шлях. Крім того, оскільки висока експресія MMP-9 сприяє активації TGF- β , MMP-9 може сприяти EMT через TGF- β шлях і,



таким чином, індукувати фіброзну відповідь на пошкодження легень [210-213].

Проведений порівняльний аналіз літературних джерел типових досліджень на тваринних моделях і в клінічних умовах свідчить про достатню кількість робіт із вивчення експресії ММП та активності їх тканинного інгібітора в умовах або лише легеневої патології, або лише кардіальної патології, і незначну кількість праць, що вивчає клінічну значимість та можливі прогностичні аспекти дисбалансу системи протеази-антипротеази на тлі коморбідного стану ІХС та ХОЗЛ, які підтверджують актуальність та своєчасність даного дослідження [214-217].

Статини, також відомі як інгібітори 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А-редуктази, є основним фармакологічним засобом лікування дисліпідемії для запобігання атеросклеротичним ССЗ. Поточні рекомендації свідчать, що треба орієнтуватися на нижчий рівень холестерину ЛПНЩ для осіб із вищим серцево-судинним ризиком [218]. Результати дослідження 26 рандомізованих досліджень за участю 170 000 пацієнтів свідчать про те, що зниження рівня холестерину ЛПНЩ на 1 ммоль/л (приблизно 38,7 мг/дл) знижує ризик серйозних судинних подій на 22% і знижує смертність від ІХС на 20%. Статини не тільки ефективні, але й безпечні для використання у пацієнтів з ХОЗЛ та ІХС [219, 220].

ХОЗЛ є третьою за значимістю причиною смерті у світі. У попередніх дослідженнях розглядався вплив супутньої патології на короткострокову смертність пацієнтів із ХОЗЛ. Проте поширеність ССЗ і зв'язок призначення статинів із смертністю пацієнтів літнього віку з ХОЗЛ залишаються незрозумілими [221]. Група авторів включили 296 літніх госпіталізованих пацієнтів, які перебували під наглядом у програмі лікування ХОЗЛ за результатами дослідження (P-4-P). Фактори, пов'язані з довготривалою смертністю, були визначені за допомогою регресійного аналізу Кокса. Середній вік досліджуваної когорти становив 80 років, а поширеність ІХС і призначення статинів становила 16,6% і 31,4% відповідно. Рівень смертності



під час медіанного 3-річного спостереження становив 51,4% [222]. За допомогою багатофакторного аналізу ІМТ, призначення статинів і випадки ДН були пов'язані з віддаленою смертю. Аналіз Кокса показав, що призначення статинів було пов'язане з нижчою смертністю (коефіцієнт ризику (HR): 0,5, 95% довірчий інтервал, 95% ДІ: 0,34–0,73, $p = 0,0004$), а аналіз підгруп показав, що призначення розувастатину мало захисну дію на тривалий період – строкова смертність (HR: 0,44; 95% ДІ: 0,20–0,97; $p < 0,05$). Призначення статинів може бути пов'язане з кращим довгостроковим виживанням у літніх пацієнтів з ХОЗЛ, особливо тих, хто пережив загострення ХОЗЛ і потребують госпіталізації [223].

Статини завдяки їх протизапальній та ендотеліально-стабілізуючій дії можуть бути корисними у пацієнтів із ХОЗЛ та ІХС. Група дослідників провела оцінку впливу розувастатину на легеневу функцію та ЯЖ у пацієнтів із супутньою ХОЗЛ та ІХС. Це було проспективне, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження в групі хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ІХС. Загалом шістдесят осіб отримували розувастатин у дозі 10 мг чи плацебо раз на день на додаток до традиційного лікування 12 тижнів [224, 225].

Ми провели оцінку терапевтичного ефекту L-аргініну у пацієнтів із ІХС у поєднанні з ХОЗЛ II-III стадії. Проведений нами аналіз співвідношення рівня активності ММП-9 до та після проведеної терапії засвідчив, що рівень експресії ММП-9 знизився на 43,28% ($p < 0,05$) у 1-й підгрупі та на 13,18% (р.н.д.) у 2-й підгрупі до кінця строку терапії. Відмічається статистично достовірне елевация значень маркера ТІМП в обох підгрупах після застосування терапевтичних схем. Так, у 1-й підгрупі значення ТІМП збільшилися впродовж лікування з $1,51 \pm 0,03$ до $2,01 \pm 0,05$ мкг/мл ($p < 0,05$). У пацієнтів 2-ї підгрупи зростання значень ТІМП відбулося від значень $1,42 \pm 0,05$ мкг/мл до терапії до $1,58 \pm 0,05$ мкг/мл після терапії (р.н.д.). В той час активність ТІМП через 12 тижнів лікування склала +33,11% ($p < 0,05$) та +11,27% (р.н.д.), відповідно для 1-ї та 2-ї підгруп.



Співвідношення ММП-9/TIMP у пацієнтів 1-ї підгрупи до лікування становило $4,51 \pm 0,24$ ум. од., а після 12-ти тижнів терапії – $1,93 \pm 0,18$ ум. од. ($p < 0,05$). Величина відмінностей даного показника між початковими та кінцевими точками експерименту становила $-57,21\%$ у межах статистичної значущості отриманих результатів ($p < 0,05$). У пацієнтів 2-ї підгрупи застосована схема терапії також призвела до зниження значення співвідношення ММП-9/TIMP з $4,81 \pm 0,58$ ум. од. до $3,77 \pm 0,44$ ум. од. (р.н.д.) за період 12 тижнів. Відсоткове значення різниці даного показника в динаміці становить $-21,62\%$ (р.н.д.), поступаючись результатам пацієнтів 1-ї підгрупи.

У пацієнтів 1-ї підгрупи до початку лікування зазначеною схемою значення маркера системного запального процесу СРБ становило $5,63 \pm 0,34$ мг/л, а через 12 тижнів лікування даний показник знизився до $3,06 \pm 0,22$ мг/л ($p < 0,05$). Обрана схема лікування у пацієнтів 2-ї підгрупи також сприяла зниженню інтенсивності системного запалення, але меншого ступеня виразності. Так, до лікування СРБ у когорті пацієнтів 2-ї підгрупи визначався на рівні $5,28 \pm 0,38$ мг/л, а після терапії – $4,8 \pm 0,44$ мг/л (р.н.д.). Різниця у підгрупах 1 та 2 за рівнем СРБ до та після терапії була $-45,65\%$ ($p < 0,05$) та $-9,09\%$. Отже, порівняння ефективності обраної схеми лікування свідчить на користь 1-ї підгрупи як щодо маркерів системи протеази-антипротеази – ММП-9 та TIMP, так і відповідно маркера запальної відповіді організму – СРБ в межах статистичної значимості отриманих результатів. У пацієнтів 1-ї підгрупи 75% осіб демонстрували значення ММП-9 практично рівнозначні щодо значень ММП-9 у здорових осіб на фоні лікування, а показник ММП-9 у 2-й підгрупі становив 33,33%.

Аргінін є однією з 20 амінокислот, що складають природні білки, а також донатором та природним переносником азоту, який забезпечує систему ферментів, що синтезують NO. Застосування L-аргініну (попередник оксиду азоту), теоретично обґрунтовано в терапії кардіоваскулярної патології. Аргінін має низку інших фармакологічних властивостей. Є публікації, в яких



описується його незалежний антиангінальний ефект, в тому числі при лікуванні рефрактерної стенокардії [226-229].

На сьогодні L-аргінін знайшов застосування як засіб для лікування низки захворювань із переважним ураженням судин [230]. Так, у відділенні атеросклерозу та хронічної ІХС ННЦ Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеско НАМН України протягом 8 тижнів було проведено дослідження, під час якого хворим призначали L-аргінін у дозі 6 г на добу. У цьому дослідженні було показано значне покращення ЯЖ пацієнтів, які одержують препарат, зниження використання нітрогліцерину, у багатьох пацієнтів – зникнення ангінозного болю у спокої [231]. М.Ф. Зіньківський [232] розглядає застосування L-аргініну при легеневої артеріальній гіпертензії для лікування та профілактики легенево-гіпертонічних кризів.

Результати проведеного навантажувального тестування 6MWD показали, що лікування Тівортином сприяло суттєвому підвищенню толерантності до фізичного навантаження, чого не спостерігали в групі порівняння. При цьому в контрольній групі показники часу навантаження під час лікування суттєво не змінювалися (p між показниками до та після лікування менше 0,05). При лікуванні Тівортином не відмічено зміни кількості пацієнтів, у яких навантаження було припинено внаслідок ішемічних змін на ЕКГ. Це може бути пояснено наявністю у цієї групи пацієнтів виражених змін вільцевих судин, що не дозволяє ліквідувати прояви ішемії, особливо враховуючи невеликий термін спостереження та раніше розпочату адекватну антиангінальну терапію. У цій ситуації підвищення толерантності до фізичного навантаження вже можна розглядати як успіх, що призводить до покращення ЯЖ.

Лікування Тівортином показало хороший профіль безпеки: у жодному випадку при прийомі препарату не відзначали побічних ефектів, що призвели до його відміни. У 7 пацієнтів (35% хворих основної групи) під час інфузії препарату відзначали мінуще відчуття жару, яке пройшло після зменшення



швидкості інфузії. В обох групах пацієнти відзначили покращення загального стану [233].

Питання про те, як збільшити синтез NO ендотеліоцитами і підвищити його біодоступність, сьогодні не дарма належить до одних з найважливіших у кардіології та ангіології, адже в такий спосіб можна буде розірвати коло прогресування атеросклерозу та відновити судинний гомеостаз, порушений у пацієнтів із захворюваннями, в основі яких лежить ендотеліальна дисфункція. До основних фармакологічних ефектів L-аргініну, що зумовлює його вазодилаторну та ангіопротекторну активність, можна віднести: здатність відновлювати ендотелійзалежну вазодилатацію при атеросклерозі; стимуляцію синтезу оксиду азоту – L-аргінін є субстратом для NO-синтази; зменшення лейкоцитарної та тромбоцитарної адгезії до васкулярного ендотелію; зменшення агрегації тромбоцитів; інгібування синтезу ендотеліну-1; здатність пригнічувати синтез молекул адгезії, запобігаючи таким чином утворенню та розвитку атеросклеротичних бляшок; антиоксидантна дія [234].

Завдяки широкому спектру фармакологічної активності, що включає в першу чергу стимуляцію синтезу NO, L-аргінін є високоефективним ендотеліопротектором, що уповільнює прогресування кардіореспіраторної патології. До основних показань щодо клінічного застосування цього препарату відносять атеросклероз коронарних і церебральних судин серця, а також атеросклероз периферичних судин.

Отже, медикаментозна корекція процесів запалення та фіброзу в осіб із ХОЗЛ II-III стадії на тлі стенокардії напруги II-III ФК – одна з важливих елементів системної етіопатогенетичної стратегії лікування ураження судин, зокрема коронарних. Як практичний інструмент реалізації даної терапевтичної стратегії об'єктивно може розглядатися призначення у складі комплексної терапії незамінного донатора оксиду азоту L-аргініну.



ВИСНОВКИ

Зростання кількості випадків асоціації кардіоваскулярної і бронхолегеневої патологій за рахунок високої поширеності ХОЗЛ та ІХС сприяє взаємообтяженню клінічного перебігу зазначених патологій, що призводить до більш ранньої інвалідизації хворих з цією коморбідністю. Тому актуальним є дослідження ключових патофізіологічних процесів прогресування коморбідної патології в рамках пошуку нових стратегій терапії стабільної стенокардії напруги у поєднанні з ХОЗЛ. У дисертаційній роботі запропоновано розв'язання вирішення актуального завдання внутрішньої медицини, що полягає в удосконаленні вивчення деяких аспектів діагностики, факторів ризику їх взаємообтяження, прогнозування та лікування стабільної стенокардії напруги II-III ФК у поєднанні з ХОЗЛ II-III стадії шляхом визначення клініко-прогностичної ролі маркерів порушення ферментативної активності позаклітинного матриксу, активності інфламаторних процесів, а також дослідження способу медикаментозної корекції виявлених порушень.

1. Поєднання ХОЗЛ на тлі стенокардії напруги ускладнює клінічний перебіг ХОЗЛ і модифікує прояви стабільної стенокардії, що характеризується одночасною появою, поряд із класичним больовим синдромом, скарг на задишку та серцебиття/перебої (у 82,5% осіб), нетиповою його іррадіацією (у 4,3 рази, $p < 0,01$), кількістю та середньою тривалістю епізодів ішемії міокарда за даними ДМЕКГ (на 37,54% ($p < 0,05$) та 44,51% ($p < 0,05$), відповідно), більш вираженими клінічними симптомами ХОЗЛ та погіршенням ЯЖ.

2. У пацієнтів в умовах коморбідного стану стабільної стенокардії напруги II-III ФК та ХОЗЛ II-III стадії частіше діагностуються більш складні систоло-діастолічні порушення ЛШ, дилатації та ексцентричне ремоделювання ЛШ (збільшення індексу сферичності при коморбідності на 18,52% ($p < 0,05$) від показника здорових осіб), виявляються більш значні порушення вентиляційної функції легень та патологічні зміни часових та



частотних показників варіабельності серцевого ритму із формуванням симпатовагального дисбалансу, порівняно з пацієнтами з кардіальною чи респіраторною монопатологією.

3. У хворих на стабільну стенокардію напруги II-III ФК у поєднанні з ХОЗЛ II-III стадії має місце порушення ферментативної активності позаклітинного матриксу, яка характеризується елевацією рівня ММП в асоціації зі зниженою активністю їх тканинного інгібітора порівняно з практично здоровими особами (у 10,75 раз більша експресія ММП-9 ($p < 0,01$) при паралельному зниженні ТІМП на 66,29% ($p < 0,01$)). Це зростання виразності дисбалансу у системі протеаз-антипротеаз прогресувало зі збільшенням віку пацієнтів, тривалості стенокардії, тяжкості ХОЗЛ та ступеня кардіоваскулярного ризику.

4. Згідно з критерієм згоди Пірсона, в осіб із стенокардією напруги II-III ФК у поєднанні з ХОЗЛ у Q_4 квартилі показника ММП-9 статистично частіше фіксувалися прогностично несприятливі зміни вентиляційної функції легень – ізольований регрес індексу Тіффно ($\chi^2=5,2$, $p < 0,05$), а також тяжкість диспное більше 6 балів (шкала Борга) в рамках визначення толерантності до фізичних навантажень при проведенні 6MWT ($\chi^2=7,3$, $p < 0,05$).

5. Проведений однофакторний дисперсійний аналіз продемонстрував, що показник ММП-9/ТІМП достовірно взаємопов'язаний з рівнем Тропоніну I, який підкреслює важливе значення дисбалансу системи протеази-антипротеази у формуванні малих пошкоджень міокарда та підвищений ризик дестабілізації ІХС ($F=23,18$, $p < 0,01$). Також виявлено більш високу односпрямовану асоціацію між рівнем СРБ та ММП-9/ТІМП із бальним показником шкали САТ у групах при синтропії ХОЗЛ і стенокардії порівняно з монопатологіями ($r=+0,65$ та $r=+0,79$, $p < 0,05$ для усіх пар), що вказує на наявність достовірного патогенетичного взаємозв'язку між процесами системного запалення та порушенням ферментативної активності позаклітинного матриксу з тяжкістю вентиляційно-респіраторних змін.



6. Відносний ризик (RR) регресу кардіореспіраторної витривалості згідно 6MWD в осіб із найбільшими значеннями ММП-9/ТІМП (>3 ум. од.) в 6 разів вищий, порівняно з хворими з меншим рівнем цього показника (EER 90,0% CER 15%, RR=6,0 (95%-ДІ 2,09-17,21, $p<0,01$)), відношення шансів склало 51 (OR = 51,0 при 7,57-343,74 95%-ДІ, $p<0,001$). При цьому, саме у пацієнтів із коморбідним перебігом стабільної стенокардії напруги II-III ФК у поєднанні з ХОЗЛ при прогресуванні дисбалансу у системі протеаз-антипротеаз спостерігаються більш виразні порушення вентиляційних процесів та ВСР, про що свідчить наявність статистично значущих кореляційних взаємозв'язків між значеннями ММП-9 та показниками індексу Генслера ($r = -0,69$; $p<0,05$) і LF/HF ($r = -0,74$; $p<0,05$), які підтверджують важливе клініко-прогностичне значення порушення процесів метаболізму позаклітинного матриксу в розвитку негативного прогнозу при стенокардії напруги на тлі ХОЗЛ.

7. Лікування L-аргініном у складі базисної терапії хворих на стабільну стенокардію напруги II-III ФК у поєднанні з ХОЗЛ покращувало клінічний перебіг кардіореспіраторної патології, сприяло достовірному поліпшенню ЯЖ пацієнтів (за даними опитувальників SGRQ, CAT, SAQ, SF-36), збільшенню толерантності до фізичного навантаження і характеризувалося кардіопротективним ефектом із поліпшенням метаболізму ММП та зниженням активності системних запальних процесів. Додавання L-аргініну до базисного лікування на тлі високоінтенсивної статинотерапії призводило до суттєвого збільшення трудової та фізичної активності хворих зі зменшенням кількості ангінозних нападів ($\chi^2=8,2$ при $p<0,05$) та кейсів використання аерозольних форм швидкодіючих органічних нітропрепаратів ($\chi^2=6,9$ при $p<0,05$) за тиждень.



ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У хворих на ХОЗЛ у поєднанні зі стабільною стенокардією II-III ФК напруги для оцінки стану ферментативної активності позаклітинного матриксу та виразності дисбалансу системи протеази-антипротеази доцільно визначати рівень ММП із рівнем активності їх тканинного інгібітора.

2. Вивчення та дослідження динаміки рівня СРБ при коморбідному перебігу ХОЗЛ та стенокардії напруги II-III ФК важливо не тільки для оцінки інтенсивності інфламаторних процесів, а й як негативного прогностичного предиктора.

3. Комбіноване підвищення показника співвідношення ММП-9/TIMP (більше 3 ум. од.) та СРБ (вище 6 мг/л) в осіб із ХОЗЛ на тлі стенокардії напруги II-III ФК необхідно статистично обґрунтовано розглядати як достовірний інформативний індикатор несприятливого сценарію ІХС.

4. Застосування L-аргініну (4,2% розчину внутрішньовенно по 100 мл 1 раз на добу протягом 10 днів з подальшим переходом на розчин для перорального застосування впродовж 12 тижнів) на тлі високоінтенсивної статинотерапії та традиційного базисного лікування у хворих на стабільну стенокардію напруги II-III ФК у поєднанні з ХОЗЛ II-III стадії сприяє як поліпшенню ЯЖ і підвищенню толерантності до фізичного навантаження, так і призводить до вираженої позитивної динаміки в корекції порушень протеаз-антипротеазного статусу зі зменшенням інтенсивності системного інфламаторного процесу.



СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Virani, S. S., Newby, L. K., Arnold, S. V., Bittner, V., Brewer, L. C., Demeter, S. H., Dixon, D. L., Fearon, W. F., Hess, B., Johnson, H. M., Kazi, D. S., Kolte, D., Kumbhani, D. J., LoFaso, J., Mahtta, D., Mark, D. B., Minissian, M., Navar, A. M., Patel, A. R., Piano, M. R., ... Williams, M. S. (2023). 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 148(9), e9–e119. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001168>
2. Boden, W. E., Marzilli, M., Crea, F., Mancini, G. B. J., Weintraub, W. S., Taqueti, V. R., Pepine, C. J., Escaned, J., Al-Lamee, R., Gowdak, L. H. W., Berry, C., Kaski, J. C., & Chronic Myocardial Ischemic Syndromes Task Force (2023). Evolving Management Paradigm for Stable Ischemic Heart Disease Patients: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology*, 81(5), 505–514. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.08.814>
3. Patel, V. I., Roy, S. K., & Budoff, M. J. (2021). Coronary Computed Tomography Angiography (CCTA) vs Functional Imaging in the Evaluation of Stable Ischemic Heart Disease. *The Journal of invasive cardiology*, 33(5), E349–E354.
4. Mehta, P. K., Quesada, O., Al-Badri, A., Fleg, J. L., Volgman, A. S., Pepine, C. J., Merz, C. N. B., & Shaw, L. J. (2022). Ischemia and no obstructive coronary arteries in patients with stable ischemic heart disease. *International journal of cardiology*, 348, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.12.013>
5. Jurisch, D., & Laufs, U. (2021). Chronisches Koronarsyndrom : Neuklassifikation der stabilen koronaren Herzkrankheit [Chronic coronary syndrome : New classification of stable coronary artery disease]. *Der Internist*, 62(1), 47–57. <https://doi.org/10.1007/s00108-020-00910-0>



6. Фещенко, Ю. І., & Полянська, М. О. (2023). Сучасні підходи лікування бронхіальної астми згідно GINA 2023. *Український пульмонологічний журнал*, 31(4), 5-13. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Upj_2023_31_4_3
7. Ferrera, M. C., Labaki, W. W., & Han, M. K. (2021). Advances in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Annual review of medicine*, 72, 119–134. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-080919-112707>
8. Фещенко, Ю. І., Яшина, Л. О., Ігнат'єва, В. І. та ін. (2021). Порівняльна ефективність застосування модифікатора лейкотриєнів та інгаляційних кортикостероїдів у комплексному лікуванні стероїд-наївних хворих на бронхіальну астму, що поєднана з хронічним обструктивним захворюванням легень із нейтрофільним типом запалення. *Запорозький медичний журнал*, 23(4), 516-523. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zmzh_2021_23_4_11
9. Murgia, N., & Gambelunghe, A. (2022). Occupational COPD-The most under-recognized occupational lung disease?. *Respirology (Carlton, Vic.)*, 27(6), 399–410. <https://doi.org/10.1111/resp.14272>
10. Бронхообструктивні захворювання у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, лікування [Текст] : навч. посіб. / Фещенко Ю. І. [та ін.] ; за ред. д-ра мед. наук, проф., акад. НАМН України Ю. І. Фещенко. - Київ : [б. в.], 2015. - 149 с. : табл. - Бібліогр.: с. 138-149. - ISBN 978-966-8359-27-9
11. Yang, W., Li, F., Li, C., Meng, J., & Wang, Y. (2021). Focus on Early COPD: Definition and Early Lung Development. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 16, 3217–3228. <https://doi.org/10.2147/COPD.S338359>
12. Фуштей, І. М., Подсевахіна, С. Л., Ткаченко, О. В., та ін. (2020). Cardiovascular Events Risk Factors in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Family Medicine*, 3, 29–33. <https://doi.org/10.30841/2307-5112.3.2020.211397>
13. Дзяк, Г. В., Колесник, М. Ю. (2015). Вплив фіксованої комбінації периндоприлу та амлодипіну на параметри деформації міокарда лівого шлуночка в чоловіків з артеріальною гіпертензією. *Укр. кардіол. журн*, 2, 34-40.



14. Хронічне обструктивне захворювання легень: нові відтінки проблеми [Текст] : [монографія] / Феценко Ю. І. [та ін.]. - Київ ; Івано-Франківськ : СІМІК, 2016. - 397, [2] с. : рис., табл. - Бібліогр.: с. 321-397. - 1000 прим. - ISBN 978-966-8067-83-9
15. Фуштей, І. М. (2015). Стан імунзапальної відповіді та ендотеліальної функції у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії у процесі розвитку ішемічної хвороби серця. *Запорозж. мед. журн.*, 4, 40-43.
16. Колесник, Е. Л., Дзяк, Г. В. (2016). Швидкість розповсюдження пульсової хвилі у хворих на гіпертонічну хворобу залежно від категорії кардіоваскулярного ризику. *Артер. гипертензия*, 3, 90-92.
17. Амосова, К. М., Черняєва, К. І., Руденко, Ю. В. та ін. (2019). Асоціація поліморфізму гена ендотеліальної NO-синтази (NOS3-786T>C) з тяжкістю діастолічної дисфункції лівого шлуночка і легеневої гіпертензії в пацієнтів із серцевою недостатністю та збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. *Український кардіологічний журнал*. 26(1), 51-60.
http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ukzh_2019_26_1_11
18. Князева, О., & Потабашній, В. (2022). Ефективність комплексної терапії у пацієнтів із стабільною ішемічною хворобою серця у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. *Сімейна Медицина. Європейські практики*, (3), 68–72. <https://doi.org/10.30841/2786-720X.3.2022.273919>
19. Lin, G., Zheng, J., Tang, P. K., Zheng, Y., Hu, H., & Ung, C. O. L. (2022). Effectiveness of Hospital Pharmacist Interventions for COPD Patients: A Systematic Literature Review and Logic Model. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 17, 2757–2788. <https://doi.org/10.2147/COPD.S383914>
20. Феценко, Ю. І., Гаврисяк, В. К., Дзюблик, І. В. та ін. (2019). Інфекційне загострення хронічного обструктивного захворювання легень: місце і роль респіраторних вірусних збудників. *Мед. перспективи*, 24(4), 30-35.
21. Феценко, Ю. І., Островський, М. М., & Макойда, І. Я. (2022). Модифікація перебігу хронічного обструктивного захворювання легень: міф



чи нагальні реалії сьогодення?. *Український пульмонологічний журнал*, 30(1), 47-5.

22. Герич, П. Р., & Яцишин, Р. І. (2014). Потенційні можливості комбінації рофлуміласту і кверцетину в лікуванні загострення ХОЗЛ за поєднання з ІХС. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*, 4, 21-28.

23. Горбась, І.М. (2015). Ішемічна хвороба серця: епідеміологія і статистика. *Кардиологія. Ревматологія. Кардіохірургія*, 3(1), 1-7.

24. Кваша, Е. А., Смирнова, И. П., Горбась, И. М., & Срибная, О. В. (2016). Профиль сердечно-сосудистого риска у мужчин, проживающих в городе: 35-летняя динамика. *Український кардіологічний журнал*, 6, 90-96.

25. Kniazieva, O. ., Potabashnii, V. ., & Fesenko, V. . (2022). Remodeling of heart in patients with stable ischemic heart disease combined with chronic obstructive pulmonary disease as a basis for development of heart failure. *Медичні перспективи*, 27(1), 34–41. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.1.254319>

26. Фещенко, Ю. І. (2012). Новая редакция глобальной инициативы по ХОЗЛ. *Український пульмонологічний журнал*, 2, 6-8.

27. Cherednichenko, N. A., & Prystupa, L. N. (2021). Медичне та економічне обґрунтування пропозиції щодо лікування бронхіальної астми залежно від поліморфізму гена LTC4S. *Вісник медичних і біологічних досліджень*, (4), 97–103. <https://doi.org/10.11603/bmbr.2706-6290.2020.4.11819>

28. Фещенко, Ю. І., Гаврисюк, В. К., Горовенко, Н. Г. та ін. (2023). Ідіопатичний легеневий фіброз і прогресуючий легеневий фіброз у дорослих: адаптована клінічна настанова, заснована на доказах (проект). *Український пульмонологічний журнал*, 31(1), 5-33. <http://nbuv.gov.ua/U>

29. Potabashnii , V., Kniazieva , O., & Markova , O. . (2021). Problems of diagnosis and treatment of chronic ischaemic heart disease combined with chronic obstructive pulmonary disease according to retrospective analysis. *Медичні перспективи*, 26(2), 72–79. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2021.2.234517>



30. Фещенко, Ю. І., Курик, Л. М., Примушко, Н. А. та ін. (2023). Клінічні особливості бронхіальної астми у хворих із коморбідною патологією органів травлення. *Астма та алергія*, 1, 17-27. http://nbuv.gov.ua/UJRN/astm_2023_1_4
31. Campedelli, F. L., E Silva, K. S. F., Rodrigues, D. A., Martins, J. V. M., Costa, I. R., Lagares, M. H., Barbosa, A. M., de Moraes, M. P., & Moura, K. K. V. O. (2017). Polymorphism of the gene eNOS G894T (Glu298Asp) in symptomatic patients with atherosclerosis. *Genetics and molecular research : GMR*, 16(2), 10.4238/gmr16029550. <https://doi.org/10.4238/gmr16029550>
32. Kovchun, A. V., Smilianov, V. A., Kuchma, N. G., Kachkovska, V. V., & Prystupa, L. N. (2020). The impact of systemic inflammation on anemia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland : 1960)*, 73(2), 325–328.
33. Герич, П. Р. & Яцишин, Р. І. (2014). Клінічне і прогностичне значення біологічних маркерів діагностиці і перебігу кардіопульмональної патології. *Галицький лікарський вісник*, 21(2), 16-19.
34. Амосова, К. М., Василенко, О. В., Руденко, Ю. В. та ін. (2018). Хронотропна недостатність як патофізіологічний механізм зниження толерантності до фізичного навантаження у хворих з артеріальною гіпертензією та клінічними ознаками серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. *Семейная медицина*, 4, 74-79. http://nbuv.gov.ua/UJRN/simmed_2018_4_18
35. Awamleh García, P., Alonso Martín, J. J., Jiménez Hernández, R. M., Graupner Abad, C., Talavera Calle, P., Serrano Antolín, J., Cristóbal Varela, C., Curcio Ruigómez, A., Muñiz, J., Gómez Doblas, J. J., & Roig, E. (2019). Abnormal Electrocardiographic Findings in the Population Older Than 40 Years. Prevalence and Clinical Significance. Results of the OFRECE Study. *Revista espanola de cardiologia (English ed.)*, 72(10), 820–826. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2019.01.001>
36. Cazzola, M., Hanania, N. A., Page, C. P., & Matera, M. G. (2023). Novel Anti-Inflammatory Approaches to COPD. *International journal of chronic*



- obstructive pulmonary disease*, 18, 1333–1352.
<https://doi.org/10.2147/COPD.S419056>
37. Karoli, N. A., Vorodkin, A. V., Kosheleva, N. A., & Rebrov, A. P. (2018). Факторы риска развития неблагоприятных исходов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и хронической сердечной недостаточностью. *Kardiologiia*, 58(Suppl 9), 39–47.
38. Фещенко, Ю. І., Яшина, Л. О., & Опімах, С. Г. (2014). Вплив порушень газообміну на параметри якості життя у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень. *Укр. мед. часоп.*, 1, 140-143.
39. Качковська, В., & Приступа, Л. (2021). Аналіз асоціації клінічного перебігу бронхіальної астми з Arg16Gly поліморфним варіантом гена β 2-адренорецептора. *Журнал «Медицина науки України» (НМУ)*, 17(2), 70-76.
<https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2021.10>
40. Davis, J., Penha, J., Mbowe, O., & Taira, D. A. (2017). Prevalence of Single and Multiple Leading Causes of Death by Race/Ethnicity Among US Adults Aged 60 to 79 Years. *Preventing chronic disease*, 14, E101.
<https://doi.org/10.5888/pcd14.160241>
41. Фещенко, Ю. І., Коржов, В. І., Полянська, М. О., та ін. (2023). Про можливість корекції деяких біохімічних показників крові при експериментальній емфіземі легень. *Український пульмонологічний журнал*, 31(3), 23-26. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Upj_2023_31_3_7
42. Амосова, К. М., Василенко, О. В., Лазарева, К. П., та ін. (2018). Клінічні характеристики пацієнтів з артеріальною гіпертензією, симптомами серцевої недостатності та збереженою фракцією викиду залежно від величини E/e' у спокої і при фізичному навантаженні. *Український кардіологічний журнал*, 4, 64-74. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ukzh_2018_4_9
43. Chaireti R. (2022). In patients hospitalized for COPD exacerbation, a PE diagnostic strategy + usual care did not improve outcomes. *Annals of internal medicine*, 175(2), JC19. <https://doi.org/10.7326/J21-0017>



44. Kraen, M., Frantz, S., Nihlén, U., Engström, G., Löfdahl, C. G., Wollmer, P., & Dencker, M. (2019). Matrix Metalloproteinases in COPD and atherosclerosis with emphasis on the effects of smoking. *PloS one*, 14(2), e0211987. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211987>
45. Дзяк, Г. В., Колесник, Т. В., & Колесник, Е. Л. (2011). Динаміка показників жорсткості артеріальної стінки на тлі комбінованої антигіпертензивної терапії. *Укр. мед. часопис*, 5(85), 57-59.
46. van Zelst, C. M., Goossens, L. M. A., Witte, J. A., Braunstahl, G. J., Hendriks, R. W., Rutten-van Molken, M. P. M. H., & Veen, J. C. C. M. I. (2022). Stratification of COPD patients towards personalized medicine: reproduction and formation of clusters. *Respiratory research*, 23(1), 336. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-02256-7>
47. Long, B., & Rezaie, S. R. (2022). Evaluation and Management of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation in the Emergency Department. *Emergency medicine clinics of North America*, 40(3), 539–563. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2022.05.007>
48. Miravittles, M., Roman-Rodríguez, M., Ribera, X., Ritz, J., Izquierdo, J. L., & OPTI investigator's group (2022). Inhaled Corticosteroid Use Among COPD Patients in Primary Care in Spain. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 17, 245–258. <https://doi.org/10.2147/COPD.S342220>
49. Рековець, О. Л., Сіренко, Ю. М., Торбас, О. О., та ін. (2021). Незалежні фактори серцево-судинного ризику: гіпергомоцистеїнемія та жорсткість судин у хворих з артеріальною гіпертензією. *Артер. гіпертензія*, 14(1), 5-16.
50. Skowasch, D., & Pizarro, C. (2021). Asthma-COPD-Overlap – diagnostisches und therapeutisches Management [Asthma-COPD-Overlap - diagnostic and therapeutic management]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*, 146(21), 1405–1409. <https://doi.org/10.1055/a-1404-1998>
51. Luchian, I., Goriuc, A., Sandu, D., & Covasa, M. (2022). The Role of Matrix Metalloproteinases (MMP-8, MMP-9, MMP-13) in Periodontal and Peri-Implant



Pathological Processes. *International journal of molecular sciences*, 23(3), 1806.

<https://doi.org/10.3390/ijms23031806>

52. Becirovic-Agic, M., Chalise, U., Daseke, M. J., 2nd, Konfrst, S., Salomon, J. D., Mishra, P. K., & Lindsey, M. L. (2021). Infarct in the Heart: What's MMP-9 Got to Do with It?. *Biomolecules*, 11(4), 491. <https://doi.org/10.3390/biom11040491>

53. Wang, W., Guo, Z., Xie, D., Lin, Z., & Lin, R. (2022). Relationship between MMP-9 Gene Polymorphism and Intracranial Aneurysm. *Cellular and molecular biology (Noisy-le-Grand, France)*, 68(1), 10.14715/cmb/2022.68.1.3.

<https://doi.org/10.14715/cmb/2022.68.1.3>

54. Shih, Y. C., Chen, P. Y., Ko, T. M., Huang, P. H., Ma, H., & Tarng, D. C. (2021). MMP-9 Deletion Attenuates Arteriovenous Fistula Neointima through Reduced Perioperative Vascular Inflammation. *International journal of molecular sciences*, 22(11), 5448. <https://doi.org/10.3390/ijms22115448>

55. D Avila-Mesquita, C., Couto, A. E. S., Campos, L. C. B., Vasconcelos, T. F., Michelon-Barbosa, J., Corsi, C. A. C., Mestriner, F., Petroski-Moraes, B. C., Garbellini-Diab, M. J., Couto, D. M. S., Jordani, M. C., Ferro, D., Sbragia, L., Joviliano, E. E., Evora, P. R., Carvalho Santana, R., Martins-Filho, O. A., Polonis, K., Meneguetti, M. G., Ribeiro, M. S., ... Becari, C. (2021). MMP-2 and MMP-9 levels in plasma are altered and associated with mortality in COVID-19 patients. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 142, 112067. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112067>

56. Курята, О. В., Забіда, А., & Сіренко, О. Ю. (2018). Вплив препарату Тіворель на рівень матриксних металопротеїназ-2 і 9, галектину-3, продуктів кінцевої глікації та функціональний стан ендотелію у пацієнтів із постінфарктною хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду. *Семейная медицина*, 2, 75-80.

http://nbuv.gov.ua/UJRN/simmed_2018_2_15

57. Hurst, J. R., Han, M. K., Singh, B., Sharma, S., Kaur, G., de Nigris, E., Holmgren, U., & Siddiqui, M. K. (2022). Prognostic risk factors for moderate-to-severe exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a



- systematic literature review. *Respiratory research*, 23(1), 213.
<https://doi.org/10.1186/s12931-022-02123-5>
58. Brightling, C., & Greening, N. (2019). Airway inflammation in COPD: progress to precision medicine. *The European respiratory journal*, 54(2), 1900651.
<https://doi.org/10.1183/13993003.00651-2019>
59. Barnes P. J. (2017). Cellular and molecular mechanisms of asthma and COPD. *Clinical science (London, England : 1979)*, 131(13), 1541–1558.
<https://doi.org/10.1042/CS20160487>
60. Godoy, L. C., Farkouh, M. E., Austin, P. C., Shah, B. R., Qiu, F., Sud, M., Wijeyesundera, H. C., Mancini, G. B. J., & Ko, D. T. (2023). Predicting left main stenosis in stable ischemic heart disease using logistic regression and boosted trees. *American heart journal*, 256, 117–127. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2022.11.004>
61. Pelgrim, C. E., Peterson, J. D., Gosker, H. R., Schols, A. M. W. J., van Helvoort, A., Garssen, J., Folkerts, G., & Kraneveld, A. D. (2019). Psychological co-morbidities in COPD: Targeting systemic inflammation, a benefit for both?. *European journal of pharmacology*, 842, 99–110.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.10.001>
62. Chow, R., So, O. W., Im, J. H. B., Chapman, K. R., Orchanian-Cheff, A., Gershon, A. S., & Wu, R. (2023). Predictors of Readmission, for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) - A Systematic Review. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 18, 2581–2617.
<https://doi.org/10.2147/COPD.S418295>
63. Крайдашенко, О. О. (2023). Можливості патогенетичної корекції дисбалансу системи протеази-антипротеази у хворих із стабільною стенокардією напруги II-III функціонального класу в поєднанні із хронічним обструктивним захворюванням легень II-III стадії. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 8(2(42)). <https://doi.org/10.26693/jmbs05.05.185>
64. Wells, J. M., Parker, M. M., Oster, R. A., Bowler, R. P., Dransfield, M. T., Bhatt, S. P., Cho, M. H., Kim, V., Curtis, J. L., Martinez, F. J., Paine, R., 3rd, O'Neal, W., Labaki, W. W., Kaner, R. J., Barjaktarevic, I., Han, M. K., Silverman, E. K.,



Crapo, J. D., Barr, R. G., Woodruff, P., ... SPIROMICS and COPDGene Investigators (2018). Elevated circulating MMP-9 is linked to increased COPD exacerbation risk in SPIROMICS and COPDGene. *JCI insight*, 3(22), e123614.

<https://doi.org/10.1172/jci.insight.123614>

65. Shibata, S., Miyake, K., Tateishi, T., Yoshikawa, S., Yamanishi, Y., Miyazaki, Y., Inase, N., & Karasuyama, H. (2018). Basophils trigger emphysema development in a murine model of COPD through IL-4-mediated generation of MMP-12-producing macrophages. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(51), 13057–13062.

<https://doi.org/10.1073/pnas.1813927115>

66. Bertolone, D. T., Gallinoro, E., Esposito, G., Paolisso, P., Bermpeis, K., De Colle, C., Fabbriatore, D., Mileva, N., Valeriano, C., Munhoz, D., Belmonte, M., Vanderheyden, M., Bartunek, J., Sonck, J., Wyffels, E., Collet, C., Mancusi, C., Morisco, C., De Luca, N., De Bruyne, B., ... Barbato, E. (2022). Contemporary Management of Stable Coronary Artery Disease. *High blood pressure & cardiovascular prevention : the official journal of the Italian Society of Hypertension*, 29(3), 207–219. <https://doi.org/10.1007/s40292-021-00497-z>

67. Колесник, М. Ю. (2018). Сучасні ехокардіографічні підходи до діагностики легеневої гіпертензії та неінвазивного визначення тиску в легеневій артерії. *Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія*, 2, 5-13.

http://nbuv.gov.ua/UJRN/karx_2018_2_3

68. Hao, W., Li, M., Zhang, Y., Zhang, C., & Xue, Y. (2019). Expressions of MMP-12, TIMP-4, and Neutrophil Elastase in PBMCs and Exhaled Breath Condensate in Patients with COPD and Their Relationships with Disease Severity and Acute Exacerbations. *Journal of immunology research*, 2019, 7142438.

<https://doi.org/10.1155/2019/7142438>

69. Godoy, L. C., Farkouh, M. E., Austin, P. C., Shah, B. R., Qiu, F., Jackevicius, C. A., Wijeyesundera, H. C., Krumholz, H. M., & Ko, D. T. (2023). Association of Beta-Blocker Therapy With Cardiovascular Outcomes in Patients With Stable



Ischemic Heart Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 81(24), 2299–2311. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.04.021>

70. Cho, W. K., Lee, C. G., & Kim, L. K. (2019). COPD as a Disease of Immunosenescence. *Yonsei medical journal*, 60(5), 407–413. <https://doi.org/10.3349/ymj.2019.60.5.407>

71. Vitenberga, Z., Pilmane, M., & Babjoniševa, A. (2019). An Insight into COPD Morphopathogenesis: Chronic Inflammation, Remodeling, and Antimicrobial Defense. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 55(8), 496. <https://doi.org/10.3390/medicina55080496>

72. Gilowska, I., Kasper, Ł., Bogacz, K., Szczegielniak, J., Szymasek, T., Kasper, M., Czerwinski, M., Sładek, K., & Majorczyk, E. (2018). Impact of Matrix Metalloproteinase 9 on COPD Development in Polish Patients: Genetic Polymorphism, Protein Level, and Their Relationship with Lung Function. *BioMed research international*, 2018, 6417415. <https://doi.org/10.1155/2018/6417415>

73. Siafakas, N., Corlateanu, A., & Fouka, E. (2017). Phenotyping Before Starting Treatment in COPD?. *COPD*, 14(3), 367–374. <https://doi.org/10.1080/15412555.2017.1303041>

74. Moroni, F., Gertz, Z., & Azzalini, L. (2021). Relief of Ischemia in Ischemic Cardiomyopathy. *Current cardiology reports*, 23(7), 80. <https://doi.org/10.1007/s11886-021-01520-4>

75. Prins, H. J., Duijkers, R., van der Valk, P., Schoorl, M., Daniels, J. M. A., van der Werf, T. S., & Boersma, W. G. (2019). CRP-guided antibiotic treatment in acute exacerbations of COPD in hospital admissions. *The European respiratory journal*, 53(5), 1802014. <https://doi.org/10.1183/13993003.02014-2018>

76. Butler, C. C., Gillespie, D., White, P., Bates, J., Lowe, R., Thomas-Jones, E., Wootton, M., Hood, K., Phillips, R., Melbye, H., Llor, C., Cals, J. W. L., Naik, G., Kirby, N., Gal, M., Riga, E., & Francis, N. A. (2019). C-Reactive Protein Testing to Guide Antibiotic Prescribing for COPD Exacerbations. *The New England journal of medicine*, 381(2), 111–120. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803185>



77. Fermont, J. M., Masconi, K. L., Jensen, M. T., Ferrari, R., Di Lorenzo, V. A. P., Marott, J. M., Schuetz, P., Watz, H., Waschki, B., Müllerova, H., Polkey, M. I., Wilkinson, I. B., & Wood, A. M. (2019). Biomarkers and clinical outcomes in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*, 74(5), 439–446. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-211855>
78. Reinartz, S., & Fischbach, K. (2022). Ischämische Herzkrankheit : Mehr als nur chronische KHK [Ischemic heart disease : More than just chronic CAD]. *Radiologie (Heidelberg, Germany)*, 62(11), 960–970. <https://doi.org/10.1007/s00117-022-01078-4>
79. Wang, Y., Xu, J., Meng, Y., Adcock, I. M., & Yao, X. (2018). Role of inflammatory cells in airway remodeling in COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 13, 3341–3348. <https://doi.org/10.2147/COPD.S176122>
80. Barnes P. J. (2017). Senescence in COPD and Its Comorbidities. *Annual review of physiology*, 79, 517–539. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-022516-034314>
81. Hejazi, M. E., Pakzad, Z., Shojaan, H., Kalami, N., Hejazi, V., & Vaezi, T. (2022). Comparison of therapeutic response between asthma, COPD, and ACOS patients by evaluation of spirometric findings. *Journal of population therapeutics and clinical pharmacology = Journal de la therapeutique des populations et de la pharmacologie clinique*, 29(4), e195–e201. <https://doi.org/10.47750/jptcp.2022.993>
82. Pope, J. E., & Choy, E. H. (2021). C-reactive protein and implications in rheumatoid arthritis and associated comorbidities. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 51(1), 219–229. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.11.005>
83. Levinson, T., & Wasserman, A. (2022). C-Reactive Protein Velocity (CRPv) as a New Biomarker for the Early Detection of Acute Infection/Inflammation. *International journal of molecular sciences*, 23(15), 8100. <https://doi.org/10.3390/ijms23158100>
84. Milne, R. J., Hockey, H. U., & Garrett, J. (2022). Hospital Cost Savings for Sequential COPD Patients Receiving Domiciliary Nasal High Flow Therapy.



- International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 17, 1311–1322.
<https://doi.org/10.2147/COPD.S350267>
85. Turan, O., Arpinar Yigitbas, B., Turan, P. A., & Mirici, A. (2021). Clinical characteristics and outcomes of hospitalized COVID-19 patients with COPD. *Expert review of respiratory medicine*, 15(8), 1069–1076.
<https://doi.org/10.1080/17476348.2021.1923484>
86. Nehring, S. M., Goyal, A., & Patel, B. C. (2023). C Reactive Protein. In StatPearls. *StatPearls Publishing*.
87. Sproston, N. R., & Ashworth, J. J. (2018). Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Frontiers in immunology*, 9, 754.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00754>
88. Крайдашенко, О.О., & Доценко, С. Я. (2023). Клініко-прогностичне значення С-реактивного протеїну в умовах розвитку стабільної стенокардії напруги в поєднанні із хронічним обструктивним захворюванням легень II-III стадії. *Запорізький медичний журнал*. 25(5(140)),395-402.
<https://doi.org/10.14739/2310-1210.2023.5.283643>
89. Herwald, H., & Egesten, A. (2021). C-Reactive Protein: More than a Biomarker. *Journal of innate immunity*, 13(5), 257–258.
<https://doi.org/10.1159/000519091>
90. Koskeridis, F., Evangelou, E., Said, S., Boyle, J. J., Elliott, P., Dehghan, A., & Tzoulaki, I. (2022). Pleiotropic genetic architecture and novel loci for C-reactive protein levels. *Nature communications*, 13(1), 6939.
<https://doi.org/10.1038/s41467-022-34688-6>
91. Амосова, К. М., Василенко, О. В., Руденко, Ю. В., та ін. (2018). Артеріальна жорсткість, шлуночково-артеріальне сполучення і пульсуюче навантаження на лівий шлуночок у пацієнтів з артеріальною гіпертензією з початковою і фульмінантною хронічною серцевою недостатністю з фракцією викиду за даними оцінки E/e' у спокої та при фізичному навантаженні. *Семейная медицина*, 5, 89-96. http://nbuv.gov.ua/UJRN/simmed_2018_5_18



92. Sagris, M., Theofilis, P., Antonopoulos, A. S., Oikonomou, E., Paschalioti, C., Galiatsatos, N., Tsioufis, K., & Tousoulis, D. (2021). Inflammation in Coronary Microvascular Dysfunction. *International journal of molecular sciences*, 22(24), 13471. <https://doi.org/10.3390/ijms222413471>
93. Кривенко, В. І., Світлицька, О. А. (2020). Дослідження маркера міокардіального стресу ST2 у хворих на обструктивне апное сну та гастроезофагеальну рефлюксну хворобу. *Патологія*, 17(1), 21-25.
94. Fushtei, I. M., Tkachenko, O. V., Podsevakhina, S. L., & Palamarchuk, O. I. (2019). Субклінічні ознаки атеросклеротичного ремоделювання судин артеріального русла у хворих на ревматоїдний артрит. *Патологія*, (3). <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2019.3.188882>
95. Амосова, К. М., Шишкіна, Н. В., Руденко, Ю. В., та ін. (2017). Показники артеріальної жорсткості, хвиль відображення й шлуночково-артеріальної взаємодії в пацієнтів з артеріальною гіпертензією і серцевою недостатністю зі збереженою та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка. *Український кардіологічний журнал*, 5, 14-21. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ukzh_2017_5_3
96. Bergmark, B. A., & Morrow, D. A. (2021). Beyond the ISCHEMIA Trial: Revascularization for Stable Ischemic Heart Disease in Patients With High-Risk Coronary Anatomical Features. *Journal of the American Heart Association*, 10(1), e019974. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.019974>
97. Antonopoulos, A. S., Angelopoulos, A., Tsioufis, K., Antoniadis, C., & Tousoulis, D. (2022). Cardiovascular risk stratification by coronary computed tomography angiography imaging: current state-of-the-art. *European journal of preventive cardiology*, 29(4), 608–624. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab067>
98. Bormann, T., Maus, R., Stolper, J., Tort Tarrés, M., Brandenberger, C., Wedekind, D., Jonigk, D., Welte, T., Gauldie, J., Kolb, M., & Maus, U. A. (2022). Role of matrix metalloprotease-2 and MMP-9 in experimental lung fibrosis in mice. *Respiratory research*, 23(1), 180. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-02105-7>
99. Матіящук, І. Г., Амосова, К. М., Яременко, О. Б., та ін. (2020). Порушення вазорегулюючої функції ендотелію у хворих на системний



червоний вовчак: асоціація з ураженням нирок, маркерами запалення та автоантитілами. *Нирки*, 9(1), 14-19.

100. Крайдашенко, О. О. (2023). Дисбаланс системи протеази-антипротеази при стенокардії напруги ішемічного генезу поєднаної з хронічним обструктивним захворюванням легень. *Патологія*. 20(2(58)), 182-188. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2023.2.278133>

101. Arif, H., & Yadav, A. (2021). Approach to stable angina in patients with advanced chronic kidney disease. *Current opinion in nephrology and hypertension*, 30(3), 339–345. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000709>

102. Al-Lamee, R. K., Foley, M., Rajkumar, C. A., & Francis, D. P. (2022). Revascularization in stable coronary artery disease. *BMJ (Clinical research ed.)*, 377, e067085. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-067085>

103. Кривенко, В. І., Бородавко, О. І. (2018). Стан оксидативного стресу у хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та остеопорозу. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, 3, 75-80. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zkem_2018_3_13

104. Колесник, М. Ю. (2021). Визначення міокардіальної роботи – нова концепція неінвазивної оцінки систолічної функції лівого шлуночка. *Український кардіологічний журнал*, 28(1), 56-65. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ukzh_2021_28_1_10

105. Weir-McCall, J. R., Liu-Shiu-Cheong, P. S., Struthers, A. D., Lipworth, B. J., & Houston, J. G. (2018). Disconnection of pulmonary and systemic arterial stiffness in COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 13, 1755–1765. <https://doi.org/10.2147/COPD.S160077>

106. Амосова, К. М., Василенко, О. В., Руденко, Ю. В., та ін. (2018). Хронотропна недостатність як патофізіологічний механізм зниження толерантності до фізичного навантаження у хворих з артеріальною гіпертензією та клінічними ознаками серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. *Сімейна медицина*, 4, 74-79.



107. Koshy, A. N., Dinh, D. T., Fulcher, J., Brennan, A. L., Murphy, A. C., Duffy, S. J., Reid, C. M., Ajani, A. E., Freeman, M., Hiew, C., Oqueli, E., Farouque, O., Yudi, M. B., & Clark, D. J. (2022). Long-term mortality in asymptomatic patients with stable ischemic heart disease undergoing percutaneous coronary intervention. *American heart journal*, 244, 77–85. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2021.10.190>
108. Aldabayan, Y. S., Ridsdale, H. A., Alrajeh, A. M., Aldhahir, A. M., Lemson, A., Alqahtani, J. S., Brown, J. S., & Hurst, J. R. (2019). Pulmonary rehabilitation, physical activity and aortic stiffness in COPD. *Respiratory research*, 20(1), 166. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1135-6>
109. Колесник, М. Ю. (2019). Сучасні підходи до неінвазивної діагностики диссинхронії міокарда. *Кардіологія та кардіохірургія: безперевний професійний розвиток*, 2, 53-67. http://nbuv.gov.ua/UJRN/carcs_2019_2_9
110. Baineey, K. R., Alemayehu, W., Welsh, R. C., Kumar, A., King, S. B., 3rd, & Kirtane, A. J. (2021). Long-Term Clinical Outcomes Following Revascularization in High-Risk Coronary Anatomy Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *Journal of the American Heart Association*, 10(1), e018104. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018104>
111. Reynolds, H. R., Shaw, L. J., Min, J. K., Page, C. B., Berman, D. S., Chaitman, B. R., Picard, M. H., Kwong, R. Y., O'Brien, S. M., Huang, Z., Mark, D. B., Nath, R. K., Dwivedi, S. K., Smanio, P. E. P., Stone, P. H., Held, C., Keltai, M., Bangalore, S., Newman, J. D., Spertus, J. A., ... Hochman, J. S. (2021). Outcomes in the ISCHEMIA Trial Based on Coronary Artery Disease and Ischemia Severity. *Circulation*, 144(13), 1024–1038. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049755>
112. Ferrell, M. C., Garrett, E. P., Tomlin, A., Wayant, C., & Vassar, M. (2022). Editorial conflicts of interest related to the management of stable ischemic heart disease. *International journal of cardiology*, 362, 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.04.053>
113. Acet-Öztürk, N. A., Dilektasli, A. G., Aydın-Güçlü, Ö., Demirdöğen, E., Coşkun, F., Ursavaş, A., Karadağ, M., & Uzaslan, E. (2022). Long-term oxygen



treatment need is less frequent in eosinophilic COPD patients. *The clinical respiratory journal*, 16(1), 49–56. <https://doi.org/10.1111/crj.13451>

114. Gordon, A., Young, M., Bihler, E., & Cheema, T. (2021). COPD Maintenance Pharmacotherapy. *Critical care nursing quarterly*, 44(1), 19–25. <https://doi.org/10.1097/CNQ.0000000000000336>

115. Воронков, Л. Г., Амосова, К. М., Дзяк, Г. В., та ін. (2018). Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності. *Укр. кардіол. журн.*, 3, 11-59.

116. Dumra, H., Khanna, A., Madhukar, S. K., Lopez, M., & Gogtay, J. (2022). Perceptions and Attitudes of Patients and Their Family Caregivers on Nebulization Therapy for COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 17, 2277–2288. <https://doi.org/10.2147/COPD.S367819>

117. Крайдашенко О.О. (2021) Стан варіабельності серцевого ритму при коморбідному перебігу стенокардії напруги з хронічним обструктивним захворюванням легень. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації-2021: зб. тез за матеріалами наук.-практ. конф. з міжнародною участю молодих вчених та студентів* (15-16 квітня 2021 р., м. Запоріжжя). 92-93.

118. Akbari, T., & Al-Lamee, R. (2022). Percutaneous Coronary Intervention in Multi-Vessel Disease. *Cardiovascular revascularization medicine : including molecular interventions*, 44, 80–91. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2022.06.254>

119. Miravittles, M., Matsunaga, K., & Dreher, M. (2023). Stepwise management of COPD: What is next after bronchodilation?. *Therapeutic advances in respiratory disease*, 17, 17534666231208630. <https://doi.org/10.1177/17534666231208630>

120. Singh, S., Verma, S. K., Kumar, S., Ahmad, M. K., Nischal, A., Singh, S. K., & Dixit, R. K. (2018). Correlation of severity of chronic obstructive pulmonary disease with potential biomarkers. *Immunology letters*, 196, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2018.01.004>

121. Крайдашенко О.О. (2023) Модуляція активності системи протеази-антипротеази у хворих із стенокардією ішемічного генезу у поєднанні із хронічним обструктивним захворюванням легень на тлі метаболічної терапії.



Сучасні аспекти медицини та фармації - 2023: зб. тез за матеріалами 83 Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю (12-26 травня 2023 р., м. Запоріжжя). 25.

122. Egenod, T., Deslee, G., & Degano, B. (2023). Traitements endoscopiques de la BPCO [Bronchoscopic COPD treatments]. *Revue des maladies respiratoires*, 40(9-10), 820–833. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2023.08.003>

123. Xiong W. (2021). Pulmonary Embolism Prevalence Among Hospitalized Patients With COPD. *JAMA*, 325(18), 1901–1902. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3241>

124. Vogelmeier, C. F., Criner, G. J., Martinez, F. J., Anzueto, A., Barnes, P. J., Bourbeau, J., Celli, B. R., Chen, R., Decramer, M., Fabbri, L. M., Frith, P., Halpin, D. M., López Varela, M. V., Nishimura, M., Roche, N., Rodriguez-Roisin, R., Sin, D. D., Singh, D., Stockley, R., Vestbo, J., ... Agustí, A. (2017). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 195(5), 557–582. <https://doi.org/10.1164/rccm.201701-0218PP>

125. Halpin, D. M., Miravittles, M., Metzdorf, N., & Celli, B. (2017). Impact and prevention of severe exacerbations of COPD: a review of the evidence. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 12, 2891–2908. <https://doi.org/10.2147/COPD.S139470>

126. Амосова, К. М., Василенко, О. В., Руденко, Ю. В., та ін. (2018). Гетерогенність пацієнтів з артеріальною гіпертензією та серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка за клінічним профілем та структурно-функціональним станом серця і артерій залежно від наявності діагностичних критеріїв Європейського товариства кардіологів 2016 року. *Серце і судини*, 3, 41-51.

127. Рекомендації Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology, ESC) і Європейського товариства гіпертензії (European Society of Hypertension, ESH) з лікування артеріальної гіпертензії 2018 р. [Текст] / пер.



- О. Сіренко ; наук. ред. пер. Ю. Сіренко. - Київ : Заславський О. Ю. [вид.], 2019. - 201 с. : рис., табл. - 7000 прим. - ISBN 978-617-632-099-9
128. Franssen, F. M., Alter, P., Bar, N., Benedikter, B. J., Iurato, S., Maier, D., Maxheim, M., Roessler, F. K., Spruit, M. A., Vogelmeier, C. F., Wouters, E. F., & Schmeck, B. (2019). Personalized medicine for patients with COPD: where are we?. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 14, 1465–1484. <https://doi.org/10.2147/COPD.S175706>
129. Broese, J. M. C., van der Kleij, R. M. J. J., Verschuur, E. M. L., Kerstjens, H. A. M., Engels, Y., & Chavannes, N. H. (2021). Provision of Palliative Care in Patients with COPD: A Survey Among Pulmonologists and General Practitioners. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 16, 783–794. <https://doi.org/10.2147/COPD.S293241>
130. López-Pintor, E., Grau, J., González, I., Bernal-Soriano, M. C., Quesada, J. A., & Lumbreras, B. (2021). Impact of patients' perception of COPD and treatment on adherence and health-related quality of life in real-world: Study in 53 community pharmacies. *Respiratory medicine*, 176, 106280. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106280>
131. Hodzic E. (2018). Potential Anti-Inflammatory Treatment of Ischemic Heart Disease. *Medical archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)*, 72(2), 94–98. <https://doi.org/10.5455/medarh.2018.72.94-98>
132. Колесник, М. Ю., Соколова, М. В. (2019). Деформація лівих камер серця у жінок з гіпертонічною хворобою у стані постменопаузи залежно від наявності гіпертрофії лівого шлуночка та дилатації лівого передсердя. *Укр. кардіол. журн.*, 26(3), 17-26.
133. Caricati-Neto, A., Errante, P. R., & Menezes-Rodrigues, F. S. (2019). Recent Advances in Pharmacological and Non-Pharmacological Strategies of Cardioprotection. *International journal of molecular sciences*, 20(16), 4002. <https://doi.org/10.3390/ijms20164002>
134. Leonardi, N. T., Kawakami, D. M. O., Hurst, J. R., Cruz, J., & Mendes, R. G. (2023). Performance-based outcome measures to assess functionality in hospitalised



- patients with COPD exacerbations: a systematic review of the measurement properties. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*, 32(169), 230013. <https://doi.org/10.1183/16000617.0013-2023>
135. Ferrari, R., Camici, P. G., Crea, F., Danchin, N., Fox, K., Maggioni, A. P., Manolis, A. J., Marzilli, M., Rosano, G. M. C., & Lopez-Sendon, J. L. (2018). Expert consensus document: A 'diamond' approach to personalized treatment of angina. *Nature reviews. Cardiology*, 15(2), 120–132. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.131>
136. Крайдашенко О.О. (2023) Вплив ішемічної хвороби серця в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень на функціонування системи протеази-антипротеази. *Актуальні питання клінічної медицини: зб. тез за матеріалами всеукраїнської науково-практичної конференції лікарів інтернів* (25 травня 2023 р., м. Полтава). 45.
137. Dhand, R., Mahler, D. A., Carlin, B. W., Hanania, N. A., Ohar, J. A., Pinto-Plata, V., Shah, T., Eubanks, D., & Braman, S. S. (2018). Results of a Patient Survey Regarding COPD Knowledge, Treatment Experiences, and Practices With Inhalation Devices. *Respiratory care*, 63(7), 833–839. <https://doi.org/10.4187/respcare.05715>
138. Riley, C. M., & Sciruba, F. C. (2019). Diagnosis and Outpatient Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Review. *JAMA*, 321(8), 786–797. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.0131>
139. Hatipoğlu U. Ş. (2022). Target Oxygenation Ranges for ARDS and Hospitalized Patients With COPD. *Respiratory care*, 67(5), 627–629. <https://doi.org/10.4187/respcare.09972>
140. Liping, Z., Xiufang, L., Tao, Y., Baomin, Z., & Houshuai, T. (2018). Efficacy comparison of rosuvastatin and atorvastatin in the treatment of atherosclerosis and drug safety analysis. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*, 31(5(Special)), 2203–2208.
141. Kim, C. H., An, H., Kim, S. H., & Shin, D. (2017). Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction between ezetimibe and rosuvastatin in healthy male



subjects. *Drug design, development and therapy*, 11, 3461–3469.

<https://doi.org/10.2147/DDDT.S146863>

142. Yang, T., Cai, B., Cao, B., Kang, J., Wen, F., Chen, Y., Jian, W., & Wang, C. (2023). Exacerbation in patients with stable COPD in China: analysis of a prospective, 52-week, nationwide, observational cohort study (REAL). *Therapeutic advances in respiratory disease*, 17, 17534666231167353.

<https://doi.org/10.1177/17534666231167353>

143. Wodwaski, N., & Webber, E. (2023). Assessment and Management of COPD. *Home healthcare now*, 41(1), 6–13.

<https://doi.org/10.1097/NHH.0000000000001126>

144. Wander, G. S., Hukkeri, M. Y. K., Yalagudri, S., Mahajan, B., & Panda, A. T. (2018). Rosuvastatin: Role in Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. *The Journal of the Association of Physicians of India*, 66(3), 70–74.

145. Zheng, H., Li, H., Wang, Y., Li, Z., Hu, B., Li, X., Fu, L., Hu, H., Nie, Z., Zhao, B., Wei, D., Karlson, B. W., Bots, M. L., Meng, X., Chen, Y., Wang, Y., & METEOR-China Investigators (2022). *Rosuvastatin Slows Progression of Carotid Intima-Media Thickness: The METEOR-China Randomized Controlled Study*. *Stroke*, 53(10), 3004–3013. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.031877>

146. Крайдашенко О. О. (2023) Патогенетична корекція дисбалансу системи протеази-антипротеази у осіб зі стабільною стенокардією напруги в поєднанні з хронічним обструктивним захворювань легень. *Європейський науковий конгрес: зб. тез за матеріалами 12 Міжнародної науково-практичної конференції* (Грудень 2023 р., Мадрид). 64-66.

147. Paneroni, M., Vitacca, M., Comini, L., Salvi, B., Saleri, M., Schena, F., & Venturelli, M. (2022). Relationship between perceived and neuromuscular fatigue in COPD patients with chronic respiratory failure with long-term oxygen therapy: a cross-sectional study. *European journal of applied physiology*, 122(11), 2403–2416.

<https://doi.org/10.1007/s00421-022-05021-2>

148. Adebayo, A., Varzideh, F., Wilson, S., Gambardella, J., Eacobacci, M., Jankauskas, S. S., Donkor, K., Kansakar, U., Trimarco, V., Mone, P., Lombardi, A.,



- & Santulli, G. (2021). l-Arginine and COVID-19: An Update. *Nutrients*, 13(11), 3951. <https://doi.org/10.3390/nu13113951>
149. Wu, G., Meininger, C. J., McNeal, C. J., Bazer, F. W., & Rhoads, J. M. (2021). Role of L-Arginine in Nitric Oxide Synthesis and Health in Humans. *Advances in experimental medicine and biology*, 1332, 167–187. https://doi.org/10.1007/978-3-030-74180-8_10
150. Szlas, A., Kurek, J. M., & Krejpcio, Z. (2022). The Potential of L-Arginine in Prevention and Treatment of Disturbed Carbohydrate and Lipid Metabolism-A Review. *Nutrients*, 14(5), 961. <https://doi.org/10.3390/nu14050961>
151. Tranmer, J., Rotter, T., O'Donnell, D., Marciniuk, D., Green, M., Kinsman, L., & Li, W. (2022). Determining the influence of the primary and specialist network of care on patient and system outcomes among patients with a new diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *BMC health services research*, 22(1), 1210. <https://doi.org/10.1186/s12913-022-08588-w>
152. Wang, Z., Locantore, N., Haldar, K., Ramsheh, M. Y., Beech, A. S., Ma, W., Brown, J. R., Tal-Singer, R., Barer, M. R., Bafadhel, M., Donaldson, G. C., Wedzicha, J. A., Singh, D., Wilkinson, T. M. A., Miller, B. E., & Brightling, C. E. (2021). Inflammatory Endotype-associated Airway Microbiome in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Clinical Stability and Exacerbations: A Multicohort Longitudinal Analysis. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 203(12), 1488–1502. <https://doi.org/10.1164/rccm.202009-3448OC>
153. Jögi, R., Mattila, L., Vahteristo, M., Takala, A., Lähelmä, S., Vartiainen, V. A., & Lindqvist, A. (2021). Inspiratory Flow Parameters Through Dry Powder Inhalers in Healthy Volunteers and Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): Device Resistance Does Not Limit Use in COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 16, 1193–1201. <https://doi.org/10.2147/COPD.S298514>
154. Yawn B. (2021). New Perspectives in COPD Management. *The Journal of family practice*, 70(6S), S29–S34. <https://doi.org/10.12788/jfp.0220>



155. Yakutcan, U., Hurst, J. R., Lebcir, R., & Demir, E. (2022). Assessing the impact of COVID-19 measures on COPD management and patients: a simulation-based decision support tool for COPD services in the UK. *BMJ open*, 12(10), e062305. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-062305>
156. Martinez-Garcia, M. A., & Miravittles, M. (2022). The Impact of Chronic Bronchial Infection in COPD: A Proposal for Management. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 17, 621–630. <https://doi.org/10.2147/COPD.S357491>
157. Andrianopoulos, V., Gloeckl, R., Schneeberger, T., Jarosch, I., Vogiatzis, I., Hume, E., Koczulla, R. A., & Kenn, K. (2021). Benefits of pulmonary rehabilitation in COPD patients with mild cognitive impairment - A pilot study. *Respiratory medicine*, 185, 106478. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106478>
158. Choudhary, J., Chiu, S., Bhugra, P., Bikdeli, B., Supariwala, A., Jauhar, R., & Chatterjee, S. (2021). Clinical Implications of the ISCHEMIA Trial: Invasive vs Conservative Approach in Stable Coronary Disease. *Current cardiology reports*, 23(5), 43. <https://doi.org/10.1007/s11886-021-01470-x>
159. Vesterbekkmo, E. K., Aksetøy, I. A., Follestad, T., Nilsen, H. O., Hegbom, K., Wisløff, U., Wiseth, R., & Madssen, E. (2023). High-intensity interval training induces beneficial effects on coronary atheromatous plaques: a randomized trial. *European journal of preventive cardiology*, 30(5), 384–392. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac309>
160. Kohsaka, S., Fukushima, K., Watanabe, I., Manabe, S., Niimi, N., Gatate, Y., Sawano, M., & Nakano, S. (2021). Contemporary Management of Stable Coronary Artery Disease - Implications of the ISCHEMIA Trial. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*, 85(11), 1919–1927. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-21-0345>
161. Ferri, S., Paoletti, G., Pelaia, C., Heffler, E., Canonica, G. W., & Puggioni, F. (2023). COPD and biologic treatment: state of the art. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 23(4), 309–318. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000920>



162. Du, M., Hu, H., Zhang, L., Liu, W., Chu, T., Wu, G., Wang, X., Li, L., Wang, J., Zheng, L., & Bai, S. (2021). China county based COPD screening and cost-effectiveness analysis. *Annals of palliative medicine*, 10(4), 4652–4660. <https://doi.org/10.21037/apm-21-812>
163. Christiansen, C. F., Løkke, A., Bregnballe, V., Prior, T. S., & Farver-Vestergaard, I. (2023). COPD-Related Anxiety: A Systematic Review of Patient Perspectives. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 18, 1031–1046. <https://doi.org/10.2147/COPD.S404701>
164. Pulido Herrero, E., Villanueva Etxebarria, A., Aramburu Ojembarrena, A., Piñera Salmerón, P., Quintana López, J. M., Esteban González, C., Gallardo Rebollal, M. S., Amigo Angulo, J. M., Urrutikoetxea Etxebarria, S., Ibarrola Luengas, I., Armentia Bardeci, J. M., & García Gutiérrez, S. (2022). Influence of the COPD Assessment Test respiratory item score on the decision to hospitalize patients with disease exacerbation in a hospital emergency department. Influencia de los ítems respiratorios del COPD Assessment Test (CAT) en la decisión de ingreso de las agudizaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) atendidos en urgencias hospitalarias. *Emergencias : revista de la Sociedad Española de Medicina de Emergencias*, 34(2), 95–102.
165. Mandrola, J. M., Kaul, S., & Foy, A. (2021). Lessons Learnt from Recent Trials in Ischemic Heart Disease. *Thrombosis and haemostasis*, 121(1), 8–14. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1715830>
166. Bergami, M., Scarpone, M., Cenko, E., Varotti, E., Amaduzzi, P. L., & Manfrini, O. (2021). Gender Differences in Non-Obstructive Coronary Artery Disease. *Current pharmaceutical design*, 27(29), 3198–3209. <https://doi.org/10.2174/1381612826666201012163845>
167. Taylor, A. J., & Papapostolou, S. (2022). Finding the Right Pathway for the Assessment of Stable Coronary Artery Disease. *JACC. Cardiovascular imaging*, 15(4), 626–628. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.12.009>
168. Natsuaki, M., Morimoto, T., Shiomi, H., Kadota, K., Tada, T., Takeji, Y., Matsumura-Nakano, Y., Yoshikawa, Y., Watanabe, H., Yamamoto, K., Imada, K.,



- Domei, T., Yamaji, K., Kaneda, K., Taniguchi, R., Ehara, N., Nawada, R., Toyofuku, M., Shinoda, E., Suwa, S., ... CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-3 Investigators (2021). Effects of Acute Coronary Syndrome and Stable Coronary Artery Disease on Bleeding and Ischemic Risk After Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*, 85(11), 1928–1941. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-21-0016>
169. Farrokhi, M., & Ahadiat, S. A. (2023). Stability of distinct symptom experiences in patients with COPD. *Respiratory medicine*, 210, 107166. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2023.107166>
170. Løkke, A., Hilberg, O., Lange, P., Ibsen, R., Stratelis, G., de Fine Licht, S., & Lykkegaard, J. (2022). Disease Trajectories and Impact of One Moderate Exacerbation in Gold B COPD Patients. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 17, 569–578. <https://doi.org/10.2147/COPD.S344669>
171. Stafinski, T., Nagase, F. I., Avdagovska, M., Stickland, M. K., & Menon, D. (2022). Effectiveness of home-based pulmonary rehabilitation programs for patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): systematic review. *BMC health services research*, 22(1), 557. <https://doi.org/10.1186/s12913-022-07779-9>
172. Baysak, E., Guden, D. S., Aricioglu, F., & Halaris, A. (2022). C-reactive protein as a potential biomarker in psychiatric practice: Are we there yet?. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 23(4), 243–256. <https://doi.org/10.1080/15622975.2021.1961502>
173. Pohanka M. (2022). Diagnoses Based on C-Reactive Protein Point-of-Care Tests. *Biosensors*, 12(5), 344. <https://doi.org/10.3390/bios12050344>
174. Said, S., Pazoki, R., Karhunen, V., Vösa, U., Ligthart, S., Bodinier, B., Koskeridis, F., Welsh, P., Alizadeh, B. Z., Chasman, D. I., Sattar, N., Chadeau-Hyam, M., Evangelou, E., Jarvelin, M. R., Elliott, P., Tzoulaki, I., & Dehghan, A. (2022). Genetic analysis of over half a million people characterises C-reactive protein loci. *Nature communications*, 13(1), 2198. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29650-5>



175. Rizo-Téllez, S. A., Sekheri, M., & Filep, J. G. (2023). C-reactive protein: a target for therapy to reduce inflammation. *Frontiers in immunology*, 14, 1237729. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1237729>
176. Puthuchery, Z., Tadié, J. M., & Patel, J. J. (2022). C-reactive protein in immunometabolism: spared from 'paying the piper'. *Intensive care medicine*, 48(1), 103–105. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06586-w>
177. Potempa, L. A., Rajab, I. M., Olson, M. E., & Hart, P. C. (2021). C-Reactive Protein and Cancer: Interpreting the Differential Bioactivities of Its Pentameric and Monomeric, Modified Isoforms. *Frontiers in immunology*, 12, 744129. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.744129>
178. Kushner I. (2023). C-reactive protein - My perspective on its first half century, 1930-1982. *Frontiers in immunology*, 14, 1150103. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1150103>
179. Balta, S., & Mikhailidis, D. P. (2022). C-reactive protein-albumin ratio and erectile dysfunction. *Andrologia*, 54(5), e14386. <https://doi.org/10.1111/and.14386>
180. Friend, S. F., Nachnani, R., Powell, S. B., & Risbrough, V. B. (2022). C-Reactive Protein: Marker of risk for post-traumatic stress disorder and its potential for a mechanistic role in trauma response and recovery. *The European journal of neuroscience*, 55(9-10), 2297–2310. <https://doi.org/10.1111/ejn.15031>
181. Melnikov, I., Kozlov, S., Saburova, O., Avtaeva, Y., Guria, K., & Gabbasov, Z. (2023). Monomeric C-Reactive Protein in Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Advances and Perspectives. *International journal of molecular sciences*, 24(3), 2079. <https://doi.org/10.3390/ijms24032079>
182. Slevin, M., Heidari, N., & Azamfirei, L. (2022). Monomeric C-Reactive Protein: Current Perspectives for Utilization and Inclusion as a Prognostic Indicator and Therapeutic Target. *Frontiers in immunology*, 13, 866379. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.866379>
183. Ullah, N., & Wu, Y. (2022). Regulation of Conformational Changes in C-reactive Protein Alters its Bioactivity. *Cell biochemistry and biophysics*, 80(4), 595–608. <https://doi.org/10.1007/s12013-022-01089-x>



184. Plebani M. (2023). Why C-reactive protein is one of the most requested tests in clinical laboratories?. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 61(9), 1540–1545. <https://doi.org/10.1515/ccm-2023-0086>
185. Manolis, A. S., & Manolis, A. A. (2022). High C-Reactive Protein/Low Serum Albumin: A Hidden Villain in Cardiovascular Disease. *Angiology*, 73(9), 797–799. <https://doi.org/10.1177/00033197221120135>
186. Pastorello, Y., Carare, R. O., Banescu, C., Potempa, L., Di Napoli, M., & Slevin, M. (2023). Monomeric C-reactive protein: A novel biomarker predicting neurodegenerative disease and vascular dysfunction. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*, 33(6), e13164. <https://doi.org/10.1111/bpa.13164>
187. Yang, Y., Zhu, L., Zhang, B., Gao, J., Zhao, T., & Fang, S. (2022). Higher levels of C-reactive protein in the acute phase of stroke indicate an increased risk for post-stroke depression: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 134, 104309. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.08.018>
188. Markozannes, G., Koutsioumpa, C., Cividini, S., Monori, G., Tsilidis, K. K., Kretsavos, N., Theodoratou, E., Gill, D., Ioannidis, J. P., & Tzoulaki, I. (2021). Global assessment of C-reactive protein and health-related outcomes: an umbrella review of evidence from observational studies and Mendelian randomization studies. *European journal of epidemiology*, 36(1), 11–36. <https://doi.org/10.1007/s10654-020-00681-w>
189. Jordakieva, G., Budge-Wolfram, R. M., Budinsky, A. C., Nikfardjam, M., Delle-Karth, G., Girard, A., Godnic-Cvar, J., Crevenna, R., & Heinz, G. (2021). Plasma MMP-9 and TIMP-1 levels on ICU admission are associated with 30-day survival. *Wiener klinische Wochenschrift*, 133(3-4), 86–95. <https://doi.org/10.1007/s00508-019-01592-x>
190. Dimic-Janjic, S., Hoda, M. A., Milenkovic, B., Kotur-Stevuljevic, J., Stjepanovic, M., Gompelmann, D., Jankovic, J., Miljkovic, M., Milin-Lazovic, J., Djurdjevic, N., Maric, D., Milivojevic, I., & Popevic, S. (2023). The usefulness of MMP-9, TIMP-1 and MMP-9/TIMP-1 ratio for diagnosis and assessment of COPD



- severity. *European journal of medical research*, 28(1), 127.
<https://doi.org/10.1186/s40001-023-01094-7>
191. Verma, A. K., Pandey, A. K., Singh, A., Kant, S., Mahdi, A. A., Prakash, V., Ansari, K. M., Dixit, R. K., & Chaudhary, S. C. (2022). Increased Serum Levels of Matrix-metalloproteinase-9, Cyclo-oxygenase-2 and Prostaglandin E-2 in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Indian journal of clinical biochemistry : IJCB*, 37(2), 169–177. <https://doi.org/10.1007/s12291-021-00973-2>
192. Ming, H., Huang, Y., Mao, J., Wang, H., Gao, X., & Li, Z. (2023). Changes and clinical significance of serum MMP-9, TIMP-1, COX-2, and immune levels in patients with asthma. *Allergologia et immunopathologia*, 51(6), 83–88. <https://doi.org/10.15586/aei.v51i6.924>
193. Перцева, Н. О., Чуб, Д. І. (2018). Фактори ендотеліальної функції як маркери прогресування діабетичної хвороби нирок. *Медичні перспективи*, 23(2(1)), 110. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Мр_2018_23_2%281%29_51
194. Liu, Y., Huang, Z. Z., Min, L., Li, Z. F., & Chen, K. (2021). The BRD4 inhibitor JQ1 protects against chronic obstructive pulmonary disease in mice by suppressing NF-κB activation. *Histology and histopathology*, 36(1), 101–112. <https://doi.org/10.14670/HH-18-283>
195. Xiao, X., Cai, W., Ding, Z., Shi, Y., Fan, L., & Zhang, Q. (2023). A2M Serves as Promising Biomarker for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 18, 683–692. <https://doi.org/10.2147/COPD.S407491>
196. Camargo, L. D. N., Righetti, R. F., de Almeida, F. M., Dos Santos, T. M., Fukuzaki, S., Martins, N. A. B., Barbeiro, M. C., Saraiva-Romanholo, B. M., Lopes, F. D. T. Q. D. S., Leick, E. A., Prado, C. M., & Tibério, I. F. L. C. (2023). Modulating asthma-COPD overlap responses with IL-17 inhibition. *Frontiers in immunology*, 14, 1271342. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1271342>
197. Ding, F., Han, L., Fu, Q., Fan, X., Tang, R., Lv, C., Xue, Y., Tian, X., & Zhang, M. (2022). IL-17 Aggravates Pseudomonas aeruginosa Airway Infection in



Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Frontiers in immunology*, 12, 811803. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.811803>

198. Kim, M. D., Baumlín, N., Dennis, J. S., Yoshida, M., Kis, A., Aguiar, C., Schmid, A., Mendes, E., & Salathe, M. (2021). Losartan reduces cigarette smoke-induced airway inflammation and mucus hypersecretion. *ERJ open research*, 7(1), 00394-2020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00394-2020>

199. Wang, X., Zhang, D., Fucci, Q. A., Dollery, C. M., & Owen, C. A. (2021). Surface-bound matrix metalloproteinase-8 on macrophages: Contributions to macrophage pericellular proteolysis and migration through tissue barriers. *Physiological reports*, 9(5), e14778. <https://doi.org/10.14814/phy2.14778>

200. Rho, J., Seo, C. S., Hong, E. J., Baek, E. B., Jung, E., Park, S., Lee, M. Y., & Kwun, H. J. (2022). Yijin-Tang Attenuates Cigarette Smoke and Lipopolysaccharide-Induced Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Mice. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*, 2022, 7902920. <https://doi.org/10.1155/2022/7902920>

201. Milara, J., Ballester, B., de Diego, A., Calbet, M., Ramis, I., Miralpeix, M., & Cortijo, J. (2022). The pan-JAK inhibitor LAS194046 reduces neutrophil activation from severe asthma and COPD patients in vitro. *Scientific reports*, 12(1), 5132. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-09241-6>

202. Lim, J. O., Kim, W. I., Lee, S. J., Pak, S. W., Cho, Y. K., Kim, J. C., Kim, J. S., & Shin, I. S. (2021). The Involvement of PDE4 in the Protective Effects of Melatonin on Cigarette-Smoke-Induced Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Molecules* (Basel, Switzerland), 26(21), 6588. <https://doi.org/10.3390/molecules26216588>

203. Yang, X. X., Wang, S., Cui, L. L., Li, T. J., Bai, G., Bao, Y. R., & Meng, X. S. (2022). Pharmacological effects of Bufei Jianpi granule on chronic obstructive pulmonary disease and its metabolism in rats. *Frontiers in pharmacology*, 13, 1090345. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1090345>

204. Sokar, S. S., Afify, E. H., & Osman, E. Y. (2021). Dexamethasone and losartan combination treatment protected cigarette smoke-induced COPD in rats.



- Human & experimental toxicology*, 40(2), 284–296.
<https://doi.org/10.1177/0960327120950012>
205. Li, L., Liu, Y., Chiu, C., Jin, Y., Zhou, W., Peng, M., Chen, L. C., Sun, Q., & Gao, J. (2021). A Regulatory Role of Chemokine Receptor CXCR3 in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Emphysema. *Inflammation*, 44(3), 985–998. <https://doi.org/10.1007/s10753-020-01393-9>
206. Kurhaluk N. (2023). The Effectiveness of L-arginine in Clinical Conditions Associated with Hypoxia. *International journal of molecular sciences*, 24(9), 8205. <https://doi.org/10.3390/ijms24098205>
207. Xu, L., Tan, X., Bai, S., Wu, H., Luo, H., Ye, Y., Fang, L., Dai, H., & Huang, L. (2022). L-arginine protects cementoblasts against hypoxia-induced apoptosis through Sirt1-enhanced autophagy. *Journal of periodontology*, 93(12), 1961–1973. <https://doi.org/10.1002/JPER.21-0473>
208. Stefanetti, R. J., Ng, Y. S., Errington, L., Blain, A. P., McFarland, R., & Gorman, G. S. (2022). l-Arginine in Mitochondrial Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like Episodes: A Systematic Review. *Neurology*, 98(23), e2318–e2328. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000200299>
209. Liang, M., Wang, Z., Li, H., Liu, B., & Yang, L. (2022). l-Arginine prevents 4-hydroxy-2-nonenal accumulation and depresses inflammation via inhibiting NF- κ B activation. *Journal of biochemical and molecular toxicology*, 36(8), e23087. <https://doi.org/10.1002/jbt.23087>
210. Morga, M., Batys, P., Kosior, D., Bonarek, P., & Adamczyk, Z. (2022). Poly-L-Arginine Molecule Properties in Simple Electrolytes: Molecular Dynamic Modeling and Experiments. *International journal of environmental research and public health*, 19(6), 3588. <https://doi.org/10.3390/ijerph19063588>
211. Barros, C. D. S., Livramento, J. B., Mouro, M. G., Higa, E. M. S., Moraes, C. T., & Tengan, C. H. (2021). L-Arginine Reduces Nitro-Oxidative Stress in Cultured Cells with Mitochondrial Deficiency. *Nutrients*, 13(2), 534. <https://doi.org/10.3390/nu13020534>



212. Le Melledo, J. M., Baker, G., Gyenes, G., Tsuyuki, R., & Jurasz, P. (2021). L-Arginine and NOS activity, a complex relationship. *Psychopharmacology*, 238(4), 1223–1224. <https://doi.org/10.1007/s00213-021-05799-7>
213. Porto, A. A., Gonzaga, L. A., Benjamim, C. J. R., & Valenti, V. E. (2023). Absence of Effects of L-Arginine and L-Citrulline on Inflammatory Biomarkers and Oxidative Stress in Response to Physical Exercise: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Nutrients*, 15(8), 1995. <https://doi.org/10.3390/nu15081995>
214. Zhang, D., Zhang, Y., Huang, Y., Chen, L., Bao, P., Fang, H., & Zhou, C. (2021). l-Arginine and l-Lysine Alleviate Myosin from Oxidation: Their Role in Maintaining Myosin's Emulsifying Properties. *Journal of agricultural and food chemistry*, 69(10), 3189–3198. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c06095>
215. Mirhafez, S. R., & Hariri, M. (2021). L-arginine effect on inflammatory mediators: A systematic review of randomized controlled clinical trials. *International journal for vitamin and nutrition research. Internationale Zeitschrift fur Vitamin- und Ernährungsforschung. Journal international de vitaminologie et de nutrition*, 91(5-6), 562–570. <https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000619>
216. Crowther, R. R., & Qualls, J. E. (2021). Metabolic Regulation of Immune Responses to Mycobacterium tuberculosis: A Spotlight on L-Arginine and L-Tryptophan Metabolism. *Frontiers in immunology*, 11, 628432. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.628432>
217. Bao, P., Chen, L., Hu, Y., Wang, Y., & Zhou, C. (2022). l-Arginine and l-lysine retard aggregation and polar residue modifications of myofibrillar proteins: Their roles in solubility of myofibrillar proteins in frozen porcine Longissimus lumborum. *Food chemistry*, 393, 133347. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.133347>
218. Jobgen, W. S., & Wu, G. (2022). Dietary L-arginine supplementation increases the hepatic expression of AMP-activated protein kinase in rats. *Amino acids*, 54(12), 1569–1584. <https://doi.org/10.1007/s00726-022-03194-w>
219. Csiszar, B., Marton, Z., Riba, J., Csecsei, P., Nagy, L., Toth, K., Halmosi, R., Sandor, B., Kenyeres, P., & Molnar, T. (2022). L-arginine, asymmetric and



- symmetric dimethylarginine for early outcome prediction in unselected cardiac arrest victims: a prospective cohort study. *Internal and emergency medicine*, 17(2), 525–534. <https://doi.org/10.1007/s11739-021-02767-z>
220. Furushima, D., Sugiyama, I., Nomura, Y., Unno, K., & Yamada, H. (2022). Effect of Combined Ingestion of L-Theanine and L-Arginine for Short-Term Psychological Stress in Young Adults: A Randomized Placebo-Controlled Study. *Journal of nutritional science and vitaminology*, 68(6), 540–546. <https://doi.org/10.3177/jnsv.68.540>
221. Li, H., Liu, Q., Zou, Z., Chen, Q., Wang, W., Baccarelli, A. A., Deng, F., Guo, X., & Wu, S. (2021). L-arginine supplementation to mitigate cardiovascular effects of walking outside in the context of traffic-related air pollution in participants with elevated blood pressure: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Environment international*, 156, 106631. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106631>
222. Namba, H., Hamada, H., Kimura, T., Sekikawa, K., Kamikawa, N., Ishio-Ueoka, H., Kajiwara, T., Sato, Y. M., Aizawa, F., & Yoshida, T. (2022). Effects of L-arginine on impaired blood fluidity after high-intensity exercise: An in vitro evaluation. *Clinical hemorheology and microcirculation*, 82(1), 1–12. <https://doi.org/10.3233/CH-211201>
223. Muralidharan, J., Kashyap, S., S, P., Jacob, M., Ollapally, A., Idiculla, J., Raj, J. M., Thomas, T., & Kurpad, A. V. (2022). The effect of l-arginine supplementation on amelioration of oxygen support in severe COVID-19 pneumonia. *Clinical nutrition ESPEN*, 52, 431–435. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2022.09.024>
224. Ayers-Ringler, J., Kolumam Parameswaran, P., Khashim, Z., Dai, D., Ding, Y. H., Kallmes, D. F., & Kadirvel, R. (2022). L-Arginine reduces downstream vascular contractility after flow-diverting device deployment: A preliminary study in a rabbit model. *Interventional neuroradiology : journal of peritherapeutic neuroradiology, surgical procedures and related neurosciences*, 28(2), 183–189. <https://doi.org/10.1177/15910199211025107>



225. Shiraseb, F., Asbaghi, O., Bagheri, R., Wong, A., Figueroa, A., & Mirzaei, K. (2022). Effect of L-Arginine Supplementation on Blood Pressure in Adults: A Systematic Review and Dose-Response Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, 13(4), 1226–1242. <https://doi.org/10.1093/advances/nmab155>
226. Jobgen, W. S., & Wu, G. (2022). L-Arginine increases AMPK phosphorylation and the oxidation of energy substrates in hepatocytes, skeletal muscle cells, and adipocytes. *Amino acids*, 54(12), 1553–1568. <https://doi.org/10.1007/s00726-022-03195-9>
227. Gonzalez, A. M., Townsend, J. R., Pinzone, A. G., & Hoffman, J. R. (2023). Supplementation with Nitric Oxide Precursors for Strength Performance: A Review of the Current Literature. *Nutrients*, 15(3), 660. <https://doi.org/10.3390/nu15030660>
228. Irandoust, K., Hamzehloo, A., Youzbashi, L., Taheri, M., & Ben Saad, H. (2022). High intensity interval training and L-Arginine supplementation decrease interleukin-6 levels in adult trained males. *La Tunisie medicale*, 100(10), 696–705.
229. Drohomirecka, A., Waś, J., Wiligórska, N., Rywik, T. M., Komuda, K., Sokołowska, D., Lutyńska, A., & Zieliński, T. (2023). L-arginine and Its Derivatives Correlate with Exercise Capacity in Patients with Advanced Heart Failure. *Biomolecules*, 13(3), 423. <https://doi.org/10.3390/biom13030423>
230. Слободской, В. А. (2009). Роль L-аргинина в лечении пациентов с сердечно-сосудистой патологией. *Здоровье Украины*, 13-14, 62.
231. Медведь, В. И. (2009). Долгожданный донатор оксида азота. *Здоровье Украины*, 13-14, 63.
232. Зиньковский, М. Ф. (2009). Оксид азота и легочная артериальная гипертензия. *Здоровье Украины*, 13-14, 64.
233. Коноплева, Л. Ф., Андреев, Е. В. (2010). L-аргинин при ишемической болезни сердца: исследования продолжаются. *Therapia*, 10(51), 64–68.
234. Михайловська, Н. С., Стецюк, І. О., Лісова, О. О. та ін. (2019). Клінічна ефективність застосування L-аргініну у хворих на ішемічну хворобу серця та метаболічний синдром. *Семейная медицина*, 2, 59-65.



1603822377598853

Додаток А Акти впровадження

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Медицинський директор
ТОВ «ВІТАЦЕНТР»
Пазинич О.М.
« 23 » _____ 20 23 р.

АКТ

Про впровадження в практику охорони здоров'я
матеріалів наукових досліджень

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** «Спосіб оптимізації лікування хворих з поєднаним перебігом стенокардії напруги ішемічного генезу та хронічного обструктивного захворювання легень».
- 2. Установа- розробник:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, (м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035) очний аспірант Крайдашенко О.О., професор Доценко С.Я.
- 3. Джерело інформації:**
 - Крайдашенко О.О. Модуляція активності системи протеази-антипротеази у хворих із стенокардією ішемічного генезу у поєднанні із хронічним обструктивним захворюванням легень на тлі метаболічної терапії. 83 Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини та фармації - 2023» (25-26 травня 2023р., м. Запоріжжя). 2023. С 25.
- 4. Впровадження** за 2023 рік в _____ ТОВ «ВІТАЦЕНТР»
- 5. Строки впровадження²** з червня по грудень 2023 року.
- 6. Загальна кількість спостережень³** -- 22 спостережень.
- 7. Ефективність впровадження** згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п. 3): застосування екзогенного L-аргініну, який корегує метаболічні процеси, на фоні базисної терапії впродовж трьох місяців терапії у хворих із стенокардією ішемічного генезу в поєднанні із хронічним обструктивним захворюванням легень покращує ефективність лікування та зменшує частоту рецидивів захворювань.
- 8. Зауваження, додатки²** немає
« 23 » _____ 2023 р.
Відповідальний за впровадження:
завідувач _____ терапевтичного відділення
ТОВ «ВІТАЦЕНТР»



Тягла О.С.



160382237759853

**АКТ**

Про впровадження в практику охорони здоров'я матеріалів наукових досліджень

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Спосіб оптимізації лікування хворих з поєднаним перебігом стенокардії напруги ішемічного генезу та хронічного обструктивного захворювання легень».

2. **Установа-розробник:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, (м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035) очний аспірант Крайдашенко О.О., професор Доценко С.Я.

3. **Джерело інформації:**

• Крайдашенко О.О. Модуляція активності системи протеази-антипротеази у хворих із стенокардією ішемічного генезу у поєднанні із хронічним обструктивним захворюванням легень на тлі метаболічної терапії. 83 Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини та фармації - 2023» (25-26 травня 2023р., м. Запоріжжя). 2023. С 25.

4. **Впровадження** за 2023 рік в кардіологічному відділенні КНП «ООКЛ»ООР»

5. **Строки впровадження**² з червня по грудень 2023 року.

6. **Загальна кількість спостережень**³ – 19 спостережень.

7. **Ефективність впровадження** згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п. 3): застосування екзогенного L-аргініну, який корегує метаболічні процеси, на фоні базисної терапії впродовж трьох місяців терапії у хворих із стенокардією ішемічного генезу в поєднанні із хронічним обструктивним захворюванням легень покращує ефективність лікування та зменшує частоту рецидивів захворювань.

8. Зауваження, додатки² немає

«28» листопада 2023 р.

Відповідальний за впровадження:
завідувач відділенням Севергіна І.О.

1. Заповнюється розробником.

2. Заповнюється установою, яка проводила впровадження.

3. До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.



1603822377598853

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. директора
КНП «МІБ та ШМД» ЗМР

Петро РИЖЕНКО

**АКТ**про впровадження в практику охорони здоров'я
матеріалів наукових досліджень

- 1. Пропозиції для впровадження:** «Спосіб удосконалення діагностики та лікування хворих з поєднаним перебігом стенокардії напруги ішемічного генезу та хронічного обструктивного захворювання легень».
- 2. Установа-розробник:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України (м. Запоріжжя, пр.Маяковського, 26, 69035), очний аспірант Крайдашенко О.О., професор Доценко С.Я.
- 3. Джерело інформації:** Доценко С.Я., Крайдашенко О.О. Клініко-прогностичне значення С-реактивного протеїну в умовах розвитку стабільної стенокардії напруги в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень II–III стадій. Запорізький медичний журнал, 2023. Т. 25, № 5 (140). С. 395-402. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2023.5.283643>
- 4. Базова установа, яка проводить впровадження:** Комунальне некомерційне підприємство «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги » Запорізької міської ради.
- 5. Терміни впровадження:** червень 2023 – грудень 2023 р.
- 6. Загальна кількість спостережень:** 27 спостережень.
- 7. Ефективність впровадження** згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3): Дослідження рівня С-реактивного білку доцільне для моніторингу активності запальних процесів і як негативний прогностичний предиктор перебігу стабільної стенокардії напруги на тлі хронічного обструктивного захворювання легень.
- 8. Зауваження, додатки:** немає.

«25» грудня 2023 р.

Відповідальна за впровадження:

Завідувачка відділення кардіології
з реперфузійним центром (50 ліжок),
крім того вузькопрофільна палата
інтенсивної терапії 6 ліжок

Олена ПОПОВИЧ



1603822377598853

«ЗАТВЕРДЖУЮ» ДОКУМЕНТ
Генеральний директор 1 ВДС
«Університетська лікарня»
ДДМУ
Яковенко В.І.
«26» листопада 2023 р.

АКТ

Про впровадження в практику охорони здоров'я
матеріалів наукових досліджень

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** «Спосіб удосконалення діагностики та лікування хворих з поєднаним перебігом стенокардії напруги ішемічного генезу та хронічного обструктивного захворювання легень».
- 2. Установа-розробник:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, (м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035) очний аспірант Крайдашенко О.О., професор Доценко С.Я.
- 3. Джерело інформації:**
 - Крайдашенко О.О. Модуляція активності системи протеази-антипротеази у хворих із стенокардією ішемічного генезу у поєднанні із хронічним обструктивним захворюванням легень на тлі метаболічної терапії. 83 Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини та фармації - 2023» (25-26 травня 2023р., м. Запоріжжя). 2023. С 25.
 - Доценко С.Я., Крайдашенко О.О. Клініко-прогностичне значення С-реактивного протеїну в умовах розвитку стабільної стенокардії напруги в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень II–III стадій. Запорізький медичний журнал, 2023. Т. 25, № 5 (140). С. 395-402. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2023.5.283643>
- 4. Впроваджено** в роботу кардіологічного відділення
- 5. Строки впровадження**² з червня по грудень 2023 року.
- 6. Загальна кількість** спостережень³ – 20 спостережень.
- 7. Ефективність впровадження** згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п. 3): забезпечується поліпшення діагностики та підвищення ефективності традиційної терапії та лікарського засобу, який корегує метаболічні процеси, хворих на стенокардію напруги коморбідну з хронічною обструктивною хворобою легень, а також зменшення рецидивів захворювань.
- 8. Зауваження, додатки**² немає
«26» листопада 2023 р.
Відповідальний за впровадження:
/ завідувач кардіологічним відділенням



Вишнева Н.В.

1. Заповнюється розробником.
2. Заповнюється установою, яка проводила впровадження.
3. До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.



160382237759853

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
В.о. Першого проректора ІФНМУ
Проф. Микола МОЙСЄНКО

« 20 » 20 23 р.

АКТ ВПРОВАЖЕННЯ

1. **Пропозиції для впровадження:** «Спосіб удосконалення діагностики та лікування хворих з поєднаним перебігом стенокардії напруги ішемічного генезу та хронічного обструктивного захворювання легень».

2. **Установа-розробник:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, (м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035) очний аспірант Крайдашенко О.О., професор Доценко С.Я.

3. **Джерело інформації:**


Крайдашенко О.О. Дисбаланс системи протеази-антипротеази на тлі хронічного обструктивного захворювання легень в поєднанні з ішемічною хворобою серця. Патологія. 2023. Т. 20, № 2(58). С. 182-188. DOI: 10.14739/2310-1237.2023.2.278133.

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації

5. **Термін впровадження:** серпень 2023 – грудень 2023 р.

6. **Форми впровадження:** в наукову роботу (застосування методики при виконанні НДР) та у навчальний процес (в матеріали лекцій, практичних і семінарських занять).

Завідувач кафедри клінічної
фармакології та клінічної фармації
д.мед. н., професор

 Ірина КУПНОВИЦЬКА



1603822377598653

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти з
наукової роботи Тернопільського
національного медичного
університету імені І.Я. Горбачевського
МОЗ України.



Професор Кліщ І.М.

2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиції для впровадження:** «Спосіб удосконалення діагностики та лікування хворих з поєднаним перебігом стенокардії напруги ішемічного генезу та хронічного обструктивного захворювання легень».

2. **Установа- розробник:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, (м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035) очний аспірант Крайдашенко О.О., професор Доценко С.Я.

3. Джерело інформації:

Крайдашенко О.О. Дисбаланс системи протеази-антипротеази на тлі хронічного обструктивного захворювання легень в поєднанні з ішемічною хворобою серця. Патологія. 2023. Т. 20, № 2(58). С. 182-188. DOI: 10.14739/2310-1237.2023.2.278133.

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра

5. **Термін впровадження:** серпень 2023 – грудень 2023 р.

6. **Форми впровадження:** в наукову роботу (застосування методики при виконанні НДР) та у навчальний процес (в матеріали лекцій, практичних і семінарських занять).

Завідувач кафедри
функціональної і лабораторної діагностики
Тернопільського національного медичного
університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України,
д.мед.н., професор

Криницька І.Я.



1603822377598853



«ВЕРДЖУЮ»

професор з наукової роботи

Запорізького державного

медико-фармацевтичного

університету МОЗ України

професор Туманський В.О.

«25» грудня 2023р

АКТ ВПРОВАЖЕННЯ

1. **Пропозиції для впровадження:** «Спосіб удосконалення діагностики та лікування хворих з поєднаним перебігом стенокардії напруги ішемічного генезу та хронічного обструктивного захворювання легень».

2. **Установа- розробник:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, (м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035) очний аспірант Крайдашенко О.О., професор Доценко С.Я.

3. Джерело інформації:

- Крайдашенко О.О. Дисбаланс системи протеази-антипротеази на тлі хронічного обструктивного захворювання легень в поєднанні з ішемічною хворобою серця. Патологія. 2023. Т. 20, № 2(58). С. 182-188. DOI: 10.14739/2310-1237.2023.2.278133.
- Крайдашенко О.О. Модуляція активності системи протеази-антипротеази у хворих із стенокардією ішемічного генезу у поєднанні із хронічним обструктивним захворюванням легень на тлі метаболічної терапії. 83 Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини та фармації - 2023» (25-26 травня 2023р., м. Запоріжжя). 2023. С 25.

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, кафедра внутрішніх хвороб І та симуляційної медицини.

5. **Термін впровадження:** липень 2023 – грудень 2023 р.

6. **Форми впровадження:** в наукову роботу (застосування методики при виконанні НДР) та у навчальний процес (в матеріали лекцій, практичних і семінарських занять).

Завідувач кафедри
внутрішніх хвороб І та
симуляційної медицини ЗДМФУ
д.мед.н., професор

Дмитро ЛІШКУЛ



1603822377598853

**АКТ**

Про впровадження в практику охорони здоров'я матеріалів наукових досліджень

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Спосіб оптимізації лікування хворих з поєднаним перебігом стенокардії напруги ішемічного генезу та хронічного обструктивного захворювання легень».
 2. **Установа-розробник:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, (м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035) очний аспірант Крайдашенко О.О., професор Доценко С.Я.
 3. **Джерело інформації:**
 - Крайдашенко О.О. Модуляція активності системи протеази-антипротеази у хворих із стенокардією ішемічного генезу у поєднанні із хронічним обструктивним захворюванням легень на тлі метаболічної терапії. 83 Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини та фармації - 2023» (25-26 травня 2023р., м. Запоріжжя). 2023. С 25.
 4. **Впровадження** за 2023 рік в кардіологічному відділенні КНП «ООКЛ»ООР»
 5. **Строки впровадження**² з червня по грудень 2023 року.
 6. **Загальна кількість спостережень**³ – 19 спостережень.
 7. **Ефективність впровадження** згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п. 3): застосування екзогенного L-аргініну, який корегує метаболічні процеси, на фоні базисної терапії впродовж трьох місяців терапії у хворих із стенокардією ішемічного генезу в поєднанні із хронічним обструктивним захворюванням легень покращує ефективність лікування та зменшує частоту рецидивів захворювань.
 8. **Зауваження, додатки**² немає
«28» грудня 2023 р.
Відповідальний за впровадження:
завідувач відділенням Севергіна І.О.
1. Заповнюється розробником.
2. Заповнюється установою, яка проводила впровадження.
3. До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.



1603822377598853



ЗАТВЕРДЖУЮ»

Професор з наукової роботи

Запорізького державного

медико-фармацевтичного

університету МОЗ України

професор Туманський В.О.

« 25 » грудня 2023 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиції для впровадження:** «Спосіб удосконалення діагностики та лікування хворих з поєднаним перебігом стенокардії напруги ішемічного генезу та хронічного обструктивного захворювання легень».

2. **Установа- розробник:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, (м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035) очний аспірант Крайдашенко О.О., професор Доценко С.Я.

3. **Джерело інформації:**

- Крайдашенко О.О. Дисбаланс системи протеази-антипротеази на тлі хронічного обструктивного захворювання легень в поєднанні з ішемічною хворобою серця. Патологія. 2023. Т. 20, № 2(58). С. 182-188. DOI: 10.14739/2310-1237.2023.2.278133.
- Крайдашенко О.О. Модуляція активності системи протеази-антипротеази у хворих із стенокардією ішемічного генезу у поєднанні із хронічним обструктивним захворюванням легень на тлі метаболічної терапії. 83 Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини та фармації - 2023» (25-26 травня 2023р., м. Запоріжжя). 2023. С 25.

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, кафедра терапії та кардіології ННПО ЗДМФУ

5. **Термін впровадження:** червень 2023 – грудень 2023 р.

6. **Форми впровадження:** в наукову роботу (застосування методики при виконанні НДР) та у навчальний процес (в матеріали лекцій, практичних і семінарських занять).

Завідувач кафедри терапії,
кардіології та неврології ННПО д.мед.н., професор

Віталій КРИВЕНКО



ДОДАТОК Б
СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ
ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Крайдашенко О.О. Дисбаланс системи протеази-антипротеази при стенокардії напруги ішемічного генезу поєднаної з хронічним обструктивним захворюванням легень. *Патологія*. 2023. Т. 20, № 2 (58). С. 182-188. DOI: 10.14739/2310-1237.2023.2.278133 (Здобувач проводив відбір пацієнтів, брав участь в обстеженні та лікуванні, здійснював статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).

2. Крайдашенко О.О., Доценко С.Я. Клініко-прогностичне значення С-реактивного протеїну в умовах розвитку стабільної стенокардії напруги в поєднанні із хронічним обструктивним захворюванням легень II-III стадії. *Запорізький медичний журнал*. 2023. Т. 25, № 5 (140). С. 395-402. DOI: 10.14739/2310-1210.2023.5.283643 (Здобувач проводив відбір пацієнтів, брав участь в обстеженні та лікуванні, здійснював статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).

3. Доценко С.Я., Крайдашенко О.О. Можливості патогенетичної корекції дисбалансу системи протеази-антипротеази у хворих із стабільною стенокардією напруги II-III функціонального класу в поєднанні із хронічним обструктивним захворюванням легень II-III стадії. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2023. Т.23, №4(84). С. 89-99. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.23.4.89> (Здобувач проводив відбір пацієнтів, брав участь в обстеженні та лікуванні, здійснював статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).



Опубліковані праці апробаційного характеру:

1. Крайдашенко О.О. (2021) Стан варіабельності серцевого ритму при коморбідному перебігу стенокардії напруги з хронічним обструктивним захворюванням легень. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації-2021: зб. тез за матеріалами наук.-практ. конф. з міжнародною участю молодих вчених та студентів* (15-16 квітня 2021 р., м. Запоріжжя). 92-93.

2. Крайдашенко О.О. (2023) Модуляція активності системи протеази-антипротеази у хворих із стенокардією ішемічного генезу у поєднанні із хронічним обструктивним захворюванням легень на тлі метаболічної терапії. *Сучасні аспекти медицини та фармації - 2023: зб. тез за матеріалами 83 Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю* (12-26 травня 2023 р., м. Запоріжжя). 25.

3. Крайдашенко О.О. (2023) Вплив ішемічної хвороби серця в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень на функціонування системи протеази-антипротеази. *Актуальні питання клінічної медицини: зб. тез за матеріалами всеукраїнської науково-практичної конференції лікарів інтернів* (25 травня 2023 р., м. Полтава). 45.

4. Крайдашенко О. О. (2023) Патогенетична корекція дисбалансу системи протеази-антипротеази у осіб зі стабільною стенокардією напруги в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. *Європейський науковий конгрес: зб. тез за матеріалами 12 Міжнародної науково-практичної конференції* (Грудень 2023 р., Мадрид). 64-66.



1603822377598853

ДОДАТОК В

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Науково-практична конференція з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Актуальні питання сучасної медицини і фармації-2021», м. Запоріжжя, 15-16 квітня 2021 р. *(публікація тез, усна доповідь)*.

2. 83 Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини та фармації - 2023», м. Запоріжжя, 25-26 травня 2023 р. *(публікація тез, усна доповідь)*.

3. Всеукраїнська науково-практична конференція лікарів інтернів «Актуальні питання клінічної медицини», м. Полтава, 25 травня 2023 р. *(публікація тез, постерна презентація)*.

4. 12 Міжнародна науково-практична конференція «Європейський науковий конгрес», Мадрид, грудень 2023 р. *(публікація тез)*.

На електронний документ накладено: 1 (Один) підписи чи печатки:
На момент друку копії, підписи чи печатки перевірено:
Програмний комплекс: eSign v. 2.3.0;
Засіб кваліфікованого електронного підпису чи печатки: ПТ Користувач ЦСК-1
Експертний висновок: №04/05/02-1277 від 09.04.2021;
Цілісність даних: не порушена;



1603822377598853



Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)
Підписувач: Крайдашенко Олександр Олегович 3389609799;
Належність до Юридічної особи: ;
Код юридичної особи в ЄДР: 3389609799;
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 382367105294AF97040000003D1B27002CCF3D02;
Видавець кваліфікованого сертифіката: "Дія". Кваліфікований надавач електронних довірчих послуг;
Тип носія особистого ключа: Захищений;
Тип підпису: Кваліфікований;
Сертифікат: Кваліфікований;
Час та дата підпису (позначка часу для підпису): 21:44 15.04.2024;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)
Час та дата підпису (позначка часу для даних): 21:44 15.04.2024;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для даних від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)