

УДК: 61:[57+616.31+616-053.2]:378

#### РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

**Ждан Вячеслав Миколайович**, доктор медичних наук, професор – **головний редактор**;  
**Білаш Сергій Михайлович**, доктор біологічних наук, професор – **заступник головного редактора**;  
**Безкоровайна Ірина Миколаївна**, доктор медичних наук, професор;  
**Валіулєс Арунас**, доктор медичних наук, професор;  
**Весніна Людмила Едуардівна**, доктор медичних наук, професор;  
**Голованова Ірина Анатоліївна**, доктор медичних наук, професор;  
**Гуніна Лариса Михайлівна**, доктор біологічних наук, професор;  
**Дворник Валентин Миколайович**, доктор медичних наук, професор;  
**Дельва Михайло Юрійович**, доктор медичних наук, професор;  
**Каськова Людмила Федорівна**, доктор медичних наук, професор;  
**Костенко Віталій Олександрович**, доктор медичних наук, професор – **заступник головного редактора**;  
**Лігоненко Олексій Вікторович**, доктор медичних наук, професор;  
**Лихацький Петро Григорович**, доктор біологічних наук, професор;  
**Ліхачов Володимир Костянтинович**, доктор медичних наук, професор;  
**Непорада Каріне Степанівна**, доктор медичних наук, професор;  
**Похилько Валерій Іванович**, доктор медичних наук, професор;  
**Скрипніков Андрій Миколайович**, доктор медичних наук, професор;  
**Старченко Іван Іванович**, доктор медичних наук, професор;  
**Фал Анджей Маріуш**, доктор медичних наук, професор;  
**Фоменко Ірина Степанівна**, доктор біологічних наук, професор;  
**Чекаліна Наталія Ігорівна**, доктор медичних наук;  
**Шешукова Ольга Вікторівна**, доктор медичних наук, професор  
**Завідувач редакції — Міщенко А.В.**, канд. мед. наук, доцент

Адреса редакції та видавця:  
36011, Україна, м. Полтава, вул. Шевченка, 23  
Телефон (0532) 60-96-10, (0532) 56-08-81.  
e-mail: aproblems@pdmu.edu.ua

Сайт журналу: [www.visnyk-umsa.com.ua](http://www.visnyk-umsa.com.ua)

Літературні редактори: Костенко В.Г. (англійська мова);  
Станчак Н.О. (українська мова).  
Комп'ютерний дизайн, оригінал-макет – Гуржій Т.М.  
Модератор сайту – Усенко П.С.

Підписано до друку 04.12.2023 р.  
Формат 60x84/8. Папір офсетний. Ум. друк. арк. 37,19.  
Наклад 100. Зам.311.

ISSN 2077-1096

Засновник і видавець –  
**ПОЛТАВСЬКИЙ  
ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ**

*Науково-практичний журнал*

**Актуальні проблеми  
сучасної медицини:  
ВІСНИК  
Української медичної  
стоматологічної академії**

**Том 23  
Випуск 4 (84)**

Свідоцтво про державну  
реєстрацію  
КВ №15143-3715 ПР  
від 6.05.2009 р.

Рекомендовано до друку  
Вченою радою Полтавського  
державного медичного  
університету (протокол №3  
від 29.11.2023)

Журнал затверджений  
МОН України як наукове  
фахове видання

Журнал категорії "Б"  
зі спеціальностей 222 – Медицина  
(наказ МОН України №1301  
від 15.10.2019 р.);  
091 – Біологія  
(наказ МОН України №1643  
від 28.12.2019 р.).  
221 – Стоматологія  
(наказ МОН України №409  
від 17.03.2020)  
228 – Педіатрія  
(наказ МОН України №886  
від 02.07.2020)

Журнал внесено  
до міжнародних баз наукової  
періодики: Crossref  
(DOI-prefix: 10.31718);  
Index Copernicus International;  
Google Scholar

Усі статті рецензуються

---

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи,  
Серія ДК № 7733 від 08.02.2023р.  
Редакційно-видавничий відділ закладу вищої освіти  
Полтавського державного медичного університету  
36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23.

© Полтавський державний  
медичний університет, 2023

# АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ СУЧАСНОЇ МЕДИЦИНИ: ТОМ 23, ВИПУСК 4 (84), 2023

ВІСНИК Української медичної стоматологічної академії

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Заснований в 2001 році

Виходить 4 рази на рік

## Зміст

### ПЕРИНАТОЛОГІЯ\*

<i>Бабінцева А.Г.<sup>1</sup>, Костюкова Д.М.<sup>2</sup></i> ..... 5	ПРАКТИЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ АМПЛІТУДНО-ІНТЕГРОВАНОЇ ЕЛЕКТРОЕНЦЕФАЛОГРАФІЇ У ПАЦІЄНТІВ НЕОНАТАЛЬНИХ ВІДДІЛЕНЬ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ
<i>Гасюк Н.І.<sup>1</sup>, Іваненко О.П.<sup>2</sup>, Фастовець М.М.<sup>1</sup>, Калюжка О.О.<sup>1</sup></i> ..... 11	ДОСВІД МЕДИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ДІТЕЙ З ПЕРИНАТАЛЬНИМ УРАЖЕННЯМ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ НА ЕТАПІ КАТАМНЕСТИЧНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ В ПОЛТАВСЬКІЙ ОБЛАСТІ
<i>Годованець О.С.</i> ..... 16	КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ
<i>Гусєва А.Є.</i> ..... 24	ВИВЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ТРИВОЖНОСТІ ПСИХОЕМОЦІЙНОГО НАПРУЖЕННЯ І СТРЕСУ У ВАГІТНИХ ЖІНОК В УМОВАХ ВОЄННОГО СТАНУ
<i>Давиденко А.В.</i> ..... 30	АНАЛІЗ НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА КЛІНІЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ L-КАРНІТИНУ В ПЕДІАТРИЧНІЙ ПРАКТИЦІ
<i>Дроник Т.А., Годованець Ю.Д.</i> ..... 35	ОСОБЛИВОСТІ ЕКЗОКРИННОЇ ФУНКЦІЇ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНІЙ ПАТОЛОГІЇ
<i>Козакевич О. Б., Козакевич В. К., Зюзіна Л. С., Гасюк Н. І., Мелашенко О. І.</i> ..... 41	АНАЛІЗ ЗАХВОРЮВАНOSTІ ВКРАЇ НЕДОНОШЕНИХ ДІТЕЙ В РАНЬНОМУ ВІЦІ
<i>Соловійова Г.О., Цвіренко С.М., Калюжка О.О., Жук Л.А., Сітало В.С.</i> ..... 45	КАТАМНЕЗ ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ З ГІПОКСИЧНИМИ УРАЖЕННЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ
<i>Cherniavska Yul, Pokhylko VI, Akimov OYe, Tsvirenko SM, Yakovenko OV</i> ..... 50	PROFILE OF NITRIC OXIDE METABOLISM INDICATORS IN PRETERM INFANTS WITH PERINATAL CENTRAL NERVOUS SYSTEM INJURIES

### КЛІНІЧНА ТА ПРОФІЛАКТИЧНА МЕДИЦИНА

<i>Abbasalieva T.R.</i> ..... 56	SUBJECTIVE ANALYSIS OF QUALITY INDICATORS OF MEDICINAL PRODUCTS
<i>Безега Н. М.</i> ..... 60	ОСОБЛИВОСТІ НАБУТОЇ НЕПРОХІДНОСТІ СЛЬОЗНИХ ШЛЯХІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ, СУМІСНЕ КОНСЕРВАТИВНЕ ТА ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ З ЛІКАРЯМИ ЛОР-ПРОФІЛЮ
<i>Бондаренко Р.В., Безшапочний С.Б.</i> ..... 65	ВПЛИВ ПЛАЗМИ, ЗБАГАЧЕНОЇ ТРОМБОЦИТАМИ, НА УШКОДЖЕННЯ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ НОСА ЗА УМОВ ХРОНІЧНОГО АТРОФІЧНОГО РИНИТУ
<i>Васильєва Г.Ю., Страшко Є. Ю., Кундій Ж.П.</i> ..... 69	ОСОБЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ ТРИВОЖНИХ ТА ДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДІВ У ОСІБ, ЯКІ ЗДІЙСНЮЮТЬ ДОГЛЯД ЗА ВАЖКОХВОРИМИ ІЗ ОНКОЛОГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ
<i>Гур'єв С.О.<sup>1</sup>, Танасієнко П.В.<sup>2</sup>, Скобенко Є.О.<sup>3</sup></i> ..... 74	КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПОСТРАЖДАЛИХ З ПЕРЕЛОМАМИ НА ТЛІ КОРОНАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ COVID-19

<b>Дельва М.Ю.<sup>1</sup>, Засць В.В.<sup>2</sup>, Чекаліна Н.І.<sup>1</sup>.....</b>	<b>79</b>
ОСОБЛИВОСТІ КОГНІТИВНОГО СТАТУСУ У ВІДНОВНОМУ ПЕРІОДІ ІШЕМІЧНИХ ІНСУЛЬТІВ У ПАЦІЄНТІВ З ПОРУШЕННЯМИ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ТА ПРОВІДНОСТІ	
<b>Дербак М.А., Бучок О.В., Болдіжар О.О., Рішко О.А., Блецкан М.М.....</b>	<b>84</b>
ДИНАМІКА ОСНОВНИХ КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ НА ХГС ПОЄДНАНИЙ ІЗ ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ В РЕЗУЛЬТАТІ ВИКОРИСТАННЯ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ІЗ ВКЛЮЧЕННЯМ ВІТАМІНУ D	
<b>Доценко С. Я., Крайдашенко О. О. ....</b>	<b>89</b>
МОЖЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ КОРЕКЦІЇ ДИСБАЛАНСУ СИСТЕМИ ПРОТЕАЗИ-АНТИПРОТЕАЗИ У ХВОРИХ ЗІ СТАБІЛЬНОЮ СТЕНОКАРДІЄЮ НАПРУГИ II-III ФУНКЦІОНАЛЬНОГО КЛАСУ В ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ II-III СТАДІЇ	
<b>Животовська А.І. ....</b>	<b>99</b>
ХРОНОБІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ПОРУШЕННЯ СНУ ПРИ ТРИВОЖНИХ РОЗЛАДАХ	
<b>Зезекало Є.О., Дудченко М.О., Кравціє М.І., Іващенко Д.М., Шевчук М.П., Іванова Г.О., Прихідько Р.А.....</b>	<b>105</b>
СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ДІАГНОСТИКУ ГОСТРОГО ТЯЖКОГО ПАНКРЕАТИТУ	
<b>Іванова Г.О., Дудченко М.О., Кравціє М.І., Іващенко Д.М., Шевчук М.П., Зезекало Є.О., Прихідько Р.А.....</b>	<b>110</b>
ВИБІР ОПТИМАЛЬНОГО МЕТОДУ МІСЦЕВОГО ЛІКУВАННЯ ВОГНЕПАЛЬНОГО ПОРАНЕННЯ, ЩО СПРИЯЄ РАННІЙ ПЛАСТИЦІ РАНИ	
<b>Кербаж Н. ....</b>	<b>115</b>
РОЗРОБКА СИСТЕМИ СТРАТИФІКАЦІЇ ТЯЖКИХ ФОРМ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ У ПЕРШУ ДОБУ ЗАХВОРЮВАННЯ	
<b>Козін О.А. ....</b>	<b>121</b>
ЗНАЧЕННЯ ВИБОРУ ФІКСАТОРІВ ДЛЯ ОСТЕОСИНТЕЗУ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З ПЕРЕЛОМОМ ПРОКСИМАЛЬНОГО ВІДДІЛУ СТЕГНА	
<b>Кононенко С.В. ....</b>	<b>126</b>
ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ КОНСЕРВАТИВНОГО ТА ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ПЕРЕЛОМАМИ ДІАФІЗУ ПЛЕЧОВОЇ КІСТКИ	
<b>Кулік Т.В. ....</b>	<b>131</b>
ОСТЕОПОНТИН – ЕФЕКТИВНИЙ ПРОГНОСТИЧНИЙ ТА ТЕРАПЕВТИЧНИЙ МАРКЕР БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ	
<b>Литовченко С.О. ....</b>	<b>135</b>
ОСОБЛИВОСТІ КОРЕЛЯЦІЇ ПОРУШЕНЬ ОПОРНО-РУХОВОЇ ТА ЗУБОЩЕЛЕПНОЇ СИСТЕМИ З ПІДВИЩЕНИМИ ФІЗИЧНИМИ НАВАНТАЖЕННЯМИ У ДІТЕЙ	
<b>Марченко О.Г., Стеценко О.О., Ізюмська О.М., Прийменко Н.О., Котелевська Т.М.....</b>	<b>141</b>
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ПІЗНЬОЮ ПРЕЗЕНТАЦІЄЮ ЗАХВОРЮВАННЯ НА ТЛІ DTG-ВМІСНИХ СХЕМ АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ	
<b>Musayeva N B.....</b>	<b>145</b>
ANALYSIS OF UNSUCCESSFUL EXTERNAL DACRYOCYSTORINOSTOMY IN PATIENTS WITH CHRONIC DACRYOCYSTITIS AND WAYS TO ELIMINATE THEM	
<b>Олефір І.С., Ряднова В.В., Воскресенська Л.К.....</b>	<b>149</b>
ЧАСТОТА РОЗВИТКУ ТА ЗАЛЕЖНІСТЬ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН СІТКІВКИ ПРИ РЕГМАТОГЕННОМУ ВІДШАРВАННІ У ПАЦІЄНТІВ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП	
<b>Островський В.Л., Скрипник І.М., Маслова Г.С., Якимишина Л.І., Чорнобай А.Ю.....</b>	<b>154</b>
ВПЛИВ ХІМІОТЕРАПІЇ НА ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНИЙ СТАТУС ХВОРИХ НА МНОЖИННУ МІЄЛОМУ ІЗ СУПУТНЬОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ	
<b>Прокопенко К.А.<sup>1,3</sup>, Пархоменко К.Ю.<sup>1,4</sup>, Дудченко М.О.<sup>2,3</sup>, Кравціє М.І.<sup>3</sup>, Дроздова А.Г.<sup>1,4</sup>.....</b>	<b>159</b>
ОПТИМІЗАЦІЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ РАН М'ЯКИХ ТКАНИН ВЕЛИКОЇ ПЛОЩІ ЯК НАСЛІДКУ МІННО-ВИБУХОВИХ ПОРАНЕНЬ	
<b>Сас С. С., Руденко С. А. ....</b>	<b>162</b>
ВИВЧЕННЯ ПОШИРЕНOSTІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ, ЯК ФАКТОРУ ВИСОКОГО РИЗИКУ У ПАЦІЄНТІВ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ПРЕДСТАВЛЕНИХ ДО КОРОНАРНОГО ШУНТУВАННЯ НА ПРАЦЮЮЧОМУ СЕРЦІ	
<b>Черкун М.П. ....</b>	<b>167</b>
ВПЛИВ ТРИВОГИ І ДЕПРЕСІЇ НА ФІЗИЧНИЙ КОМПОНЕНТ ЯКОСТІ ЖИТТЯ СІЛЬСЬКОГО І МІСЬКОГО НАСЕЛЕННЯ З КОМОРИДНИМ ПЕРЕБІГОМ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ	
<b>Черкун О.Ю. ....</b>	<b>171</b>
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГІДРОТОРАКСУ У ПАЦІЄНТІВ З ІНФЕКЦІЙНО-СЕПТИЧНИМИ УСКЛАДНЕННЯМИ ГОСТРОГО ТЯЖКОГО ПАНКРЕАТИТУ	
<b>Шевчук М.П., Дудченко М.О., Кравціє М.І., Іващенко Д.М., Зезекало Є.О., Іванова Г.О., Прихідько Р.А.....</b>	<b>174</b>
ПЕРСОНІФІКОВАНИЙ ПІДХІД ДО ВИБОРУ ТАКТИКИ ЖОВЧОВІДВЕДЕННЯ У ХВОРИХ З МЕХАНІЧНОЮ ЖОВТЯНИЦЄЮ ПУХЛИННОГО ГЕНЕЗУ	
<b>СТОМАТОЛОГІЯ</b>	
<b>Білобров Р.В.....</b>	<b>182</b>
ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА КЛІНІКО-ТЕХНОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ БЕЗЗОЛЬНИХ АКРИЛОВИХ ПЛАСТМАС	
<b>Заградська О.Л., Антошук М.М. ....</b>	<b>187</b>
МЕТОДИ ПІСЛЯПОЛІМЕРИЗАЦІЙНОЇ ОБРОБКИ БАЗИСІВ ЗНІМНИХ ПРОТЕЗІВ З МЕТОЮ ЗМЕНШЕННЯ КІЛЬКОСТІ ЗАЛИШКОВОГО МОНОМЕРУ	

DOI 10.31718/2077–1096.23.4.89

УДК 616.13.002.2-004.6+616.12-008.331.1+616.24-008.43

Доценко С. Я., Крайдашенко О. О.

## МОЖЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ КОРЕКЦІЇ ДИСБАЛАНСУ СИСТЕМИ ПРОТЕАЗИ-АНТИПРОТЕАЗИ У ХВОРИХ ЗІ СТАБІЛЬНОЮ СТЕНОКАРДІЄЮ НАПРУГИ II-III ФУНКЦІОНАЛЬНОГО КЛАСУ В ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ II-III СТАДІЇ

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

*Мета роботи* – оцінка клінічної ефективності екзогенного L-аргініну та статинотерапії в умовах розвитку стабільної стенокардії напруження II-III функціонального класу в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень II-III стадії. *Матеріали та методи.* Під спостереженням знаходилося 50 хворих із ішемічною хворобою серця та хронічним обструктивним захворюванням легень (середній вік 57 років; співвідношення чоловіки/жінки 78/22%). Для оцінки клінічної ефективності проведеного лікування при поєднаній кардіопульмональній патології обстежені були рандомізовані у 2 підгрупи: підгрупа 1 включала 25 пацієнтів із метаболітотропним препаратом на тлі високоінтенсивної статинотерапії (до базисної терапії включали L-аргінін та, в якості гіполіпідемічного засобу, розувастатин в дозі 20 мг/добу); підгрупа 2 включала 25 хворих (отримували тільки базисну терапію на тлі помірної інтенсивної статинотерапії (добові дози аторвастатину 20 мг, розувастатину 10 мг)). Групи були співставні за гендерним розподілом та демографічними показниками. Порівняльний аналіз стажу, початкового віку паління та анамнезу тютюнопаління в групах хворих достовірно не відрізнявся. Усі хворі 1 підгрупи приймали в якості метаболітотропного препарату L-аргінін аспартат у вигляді 4,2% розчину внутрішньовенно по 100 мл 1 раз в добу (курс 12 днів) з подальшим переходом на розчин для перорального застосування по 10 мл 5 разів на добу (курс 3 міс.  $\pm 3$  доби). Через 12 $\pm 1$  тижнів проводилося контрольне обстеження. Дгор out хворих на протязі дослідження не було. Комплаєнс 95-105%. Результати. Проведений аналіз співвідношення рівня активності ММП-9 до та після проведеної терапії свідчить, 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. Активність ТІМР через 12 тижнів лікування склала +33,11% ( $p < 0,05$ ) та +11,27% (р.н.д.), відповідно для 1-ї та 2-ї підгруп. Величина відмінностей між підгрупами 1 та 2 по рівню маркера СРБ до та після терапії становила -45,65% ( $p < 0,05$ ) та -9,09% (р.н.д.) відповідно. Причому 19 (76%) осіб з 1-ї підгрупи досягли таргетного рівня практично здорових осіб до закінчення терміну лікування, що достовірно вище, ніж аналогічний показник 2-ї підгрупи (менше третини, 32%) при  $\chi^2 = 8,05$ ,  $p < 0,01$ . Висновки. Застосування L-аргініну на тлі високоінтенсивної статинотерапії у хворих на стабільну стенокардію напруження II-III функціональних класів у поєднанні із хронічним обструктивним захворюванням легень II-III стадії сприяло більш вираженій позитивній динаміці у модуляції порушень протеаз-антипротеазного статусу у вигляді зниження підвищеної експресії ММП-9 та елевації рівня ТІМР на тлі лікування.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, хронічне обструктивне захворювання легень, матриксна металопротеїназа 9, тканинні інгібітори матриксних металопротеїназ, L-аргінін, розувастатин.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медико-фармацевтичного університету «Патогенетичні механізми взаємообтяження коморбідного перебігу деяких захворювань внутрішніх органів: клінічні, діагностичні, прогностичні аспекти та можливості оптимізації лікування», № держ. реєстрації 0121U112262.

### Вступ

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) характеризується постійним обмеженням повітряного потоку, яке зазвичай прогресує та пов'язане з посиленою хронічною запальною реакцією дихальних шляхів і легенів на шкідливі частки або гази [1]. За оцінками, глобальна поширеність ХОЗЛ становила приблизно 11,7% у 2010 р., а смертність від ХОЗЛ, за прогнозами, зростає до понад 5,4 мільйона щорічно до 2060 р. через зростання в нашому суспільстві населення, яке старіє [2]. У міру прогресування ХОЗЛ пацієнти похилого віку зазвичай мають кілька супутніх захворювань та часто мають загострення ХОЗЛ, що призводить до погіршення функції легенів і смерті.

Серцево-судинні захворювання (ССЗ), включаючи ішемічну хворобу серця (ІХС) і серцеву

недостатність (СН), і ХОЗЛ часто є супутніми патологіями, оскільки вони мають спільні фактори ризику – дим і патологічні шляхи – системне запалення. Асоціація ССЗ і ХОЗЛ збільшується з часом. Цілий ряд досліджень чітко продемонстрував негативний вплив на клінічний результат супутньої наявності ССЗ та ХОЗЛ [3]. Пацієнти з ІХС та ХОЗЛ мають підвищений ризик розвитку інфаркту міокарда, серцевої недостатності та госпіталізації з приводу загострення ХОЗЛ, що негативно впливає на подальший прогноз та якість життя пацієнтів. Для зменшення ефекту цього негативного зв'язку, першорядне значення має фармакологічне лікування серцево-судинними та респіраторними препаратами відповідно до поточних рекомендацій. Тим не менш, кілька реєстрів і досліджень показали, що не всі існуючі фармако-терапевтичні схеми до-

статньо всебічно вивчені у пацієнтів із коморбідністю ІХС та ХОЗЛ [4].

Фактори, пов'язані з короткостроковою смертністю госпіталізованих пацієнтів із ІХС та ХОЗЛ, включають літній вік, прогресування дихальної недостатності, що потребує штучної вентиляції легень, тяжкість захворювання та супутні захворювання. Для довгострокового прогнозування смертності в попередніх дослідженнях були визначені такі фактори, як вік, задишка, обструкція повітряного потоку та численні супутні захворювання [5].

Механістичні зв'язки між ІХС та ХОЗЛ є складними, багатофакторними та не зовсім зрозумілими, але вони можуть впливати на терапевтичний підхід. Терапія може бути насамперед спрямована на лікування респіраторних симптомів і зменшення запалення легень. Відмова від куріння, бронходилататори та інгаляційні кортикостероїди є центральними для цього терапевтичного підходу. Патофізіологічні механізми, що лежать в основі, відповідальні за підвищений серцево-судинний ризик при ХОЗЛ, залишаються неясними, але можуть включати артеріальну жорсткість, запалення та ендотеліальну дисфункцію, як наслідок системного впливу хімічних речовин у сигаретному димі чи при забрудненні повітря. Таким чином, вірогідно, що лікування ССЗ може знизити захворюваність і смертність у пацієнтів із ХОЗЛ, і, отже, терапію ХОЗЛ слід узгоджувати більш ретельно з лікуванням ССЗ і системного запалення [6]. На підтримку цього підходу існуючі літературні дані свідчать про те, що пацієнти з ХОЗЛ, які отримували інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, блокатори рецепторів ангіотензину II типу 1, статини, антитромбоцитарні препарати або блокатори β-адренорецепторів, могли покращити виживання та зменшити госпіталізацію через загострення ХОЗЛ. У нашому дослідженні ми вивчаємо потенційний вплив традиційних методів лікування ІХС та ХОЗЛ, і нові стратегії, потенційно здатні вплинути на серцево-судинні та респіраторні ризики і пом'якшити їх у пацієнтів із даною коморбідною патологією [7].

L-аргінін є попередником для синтезу оксиду азоту (NO). NO є поширеним медіатором, який утворюється сімейством ферментів – NO-синтазами (NOS). У мозку NO діє як нейромедіатор, в імунній системі виступає посередником захисту організму, а в серцево-судинній системі він опосередковує захисні ефекти інтактного ендотелію, діючи як судинорозширювальна та ендогенна антиатерогенна молекула. Приблизно 5 г L-аргініну вживається щодня в звичайній західній дієті. Рівні L-аргініну в плазмі істотно не знижуються при більшості захворювань, за винятком термінальної стадії ниркової недостатності під час лікування гемодіалізом. Тим не менш, було показано, що внутрішньовенне або дієтичне (пероральне) введення відносно великих доз L-аргініну призводить до посиленого утворення

NO в осіб з порушенням функції ендотелію на початковому рівні [8]. У кількох контрольованих клінічних дослідженнях було показано, що тривале застосування L-аргініну покращує симптоми серцево-судинних захворювань. Однак в інших дослідженнях L-аргінін не приніс користі, і в недавньому дослідженні автори повідомили про вищу смертність серед учасників, які отримували L-аргінін, ніж для тих, хто отримував плацебо. Нещодавно стало зрозуміло, що ендогенні рівні асиметричного диметиларгініну (ADMA), конкурентного інгібітора метаболізму L-аргініну NOS, можуть визначати реакцію людини на введення L-аргініну. Схоже, що L-аргінін не впливає на людей з низьким рівнем ADMA, тоді як у тих, хто має високий рівень, L-аргінін відновлює нормальне співвідношення L-аргінін/ADMA і, таким чином, нормалізує функцію ендотелію. Можна зазначити, що вплив добавок L-аргініну на фізіологію людини виявляється багатофакторним і залежним від дози. Дози 3-8 г/день вважаються безпечними та не викликають гострих фармакологічних ефектів у людей [9].

У більшості досліджень було показано, що гостре та хронічне введення L-аргініну покращує функцію ендотелію на тваринних моделях гіперхолестеринемії та атеросклерозу. Тому було проведено численні дослідження, щоб з'ясувати, чи можуть харчові добавки L-аргініну збільшити вироблення NO у людей і, таким чином, покращити залежну від ендотелію вазодилатацію. Найбільш вірогідним механізмом, який пояснює виникнення ендотеліальної дисфункції та ефект L-аргініну, є те, що застосування L-аргініну антагонізує асиметричний диметиларгінін (ADMA), інгібітор ендогенної NO-синтази (NOS). Це може вирішити парадокс L-аргініну, а саме те, що L-аргінін покращує опосередковану NO функцію судин *in vivo*, хоча його базова концентрація в плазмі приблизно в 25-30 разів вища, ніж константа Міхаеліса-Ментена  $K_m$  ізольованої, очищеної eNOS у пробірці. Останні результати свідчать про те, що можуть знадобитися великі проспективні рандомізовані клінічні випробування, щоб виявити тих пацієнтів, які мають найбільшу користь від L-аргініну [10].

Статини використовувалися як потенційна допоміжна терапія для пацієнтів із ССЗ та гіперліпідемією; однак додатковий вплив статинів на віддалені результати пацієнтів із ХОЗЛ та ІХС, особливо госпіталізованих з приводу загострення ХОЗЛ, досі залишається суперечливим. Метою цього дослідження є вивчення зв'язку між застосуванням статинів і віддаленими результатами пацієнтів із ХОЗЛ та ІХС у когорті спостереження [11]. Ліпідознижуючі препарати та статини покращують функцію ендотелію, зменшуючи ремоделювання судин, пригнічують запалення та окислення судин і таким чином стабілізують судинні бляшки. Системне запалення впливає на ХОЗЛ та ІХС, і статини продемонстрували, що знижують системне запалення шляхом

пригнічення гуанозинтрифосфатази та пригнічують запалення, опосередковане ядерним фактором каппа В та інтерлейкіном-6 (IL-6). Статини завдяки своїй протизапальній дії можуть сприятливо впливати на хворих на ХОЗЛ. Шляхом стабілізації мРНК ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS) вони посилюють виробництво оксиду азоту і збільшують фосфорилування та каталітичну активність eNOS. Такі дії роблять їх корисними препаратами в умовах поєднання ХОЗЛ та ІХС. У різних дослідженнях статини показали різний вплив на функції легенів і серцево-судинної системи [12].

Розувастатин – метансульфонамід піримідин і N-метансульфонілпіролзаміщені 3,5-дигідроксигептеноати нового покоління. Він має низьку ліпофільність і сильну взаємодію з ферментом 3-гідрокси-3-метил-глутарил-коензим А редуктазою. У порівнянні з аторвастатином, симвастатином і правастатином розувастатин у дозі 10–40 мг є більш ефективним у покращенні ліпідного профілю пацієнтів із гіперхолестеринемією. Показано, що розувастатин досягає значного зниження холестерину за 6 тижнів [13]. У багатьох дослідженнях розувастатин у дозі 10 мг продемонстрував значне покращення ліпідного профілю з мінімальними побічними ефектами. Системне запалення вважається ключовим елементом патогенезу ХОЗЛ та ІХС. Статини за своєю протизапальною дією можуть мати сприятливий ефект у хворих на ХОЗЛ. Нещодавнє дослідження показало, що використання статинів пов'язане зі зниженням ризику загострень у пацієнтів із ХОЗЛ та супутніми серцево-судинними захворюваннями [14].

#### Мета дослідження

Оцінка клінічної ефективності екзогенного L-аргініну в умовах розвитку стабільної стенокардії напруги в поєднанні із хронічним обструктивним захворюванням легень II-III стадії.

#### Матеріали та методи дослідження

Відповідно до поставленої мети дослідження під спостереженням знаходилося 50 хворих із ІХС+ХОЗЛ (середній вік 57 років; співвідношення чоловіки/жінки 78/22%). Хворі перебували на стаціонарному лікуванні в КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР. Перед початком дослідження отримано дозвіл комісії з питань біоетики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України. Усі особи надали письмову інформовану згоду на участь у проведенні дослідження.

Для оцінки клінічної ефективності проведеного лікування при поєднаній кардіопульмональній патології обстежені були рандомізовані у 2 підгрупи:

– підгрупа 1 включала 25 пацієнтів із метаболітотропним препаратом на тлі високоінтенсивної статинотерапії (до базисної терапії включали L-аргінін та, в якості гіполіпідемічного засобу,

розувастатин в дозі 20 мг/добу);

– підгрупа 2 включала 25 хворих (отримували тільки базисну терапію на тлі помірної інтенсивної статинотерапії (добові дози аторвастатину 20 мг, розувастатину 10 мг)).

Групи були співставні за гендерним розподілом та демографічними показниками. Порівняльний аналіз стажу, початкового віку паління та анамнезу тютюнопаління в групах хворих достовірно не відрізнявся.

Усі хворі 1 підгрупи приймали в якості метаболітотропного препарату L-аргінін аспарат у вигляді 4,2% розчину внутрішньовенно по 100 мл 1 раз в добу (курс 12 днів) з подальшим переходом на розчин для перорального застосування по 10 мл 5 разів на добу (курс 3 міс. ±3 доби). Через 12±1 тижнів проводилося контрольне обстеження. Drop out хворих на протязі дослідження не було. Комплаєнс 95-105%.

#### Критерії включення:

– Інформована письмова згода пацієнта на участь у дослідженні.

– Пацієнти обох статей віком від 40 до 70 років;

– Пацієнти з діагнозом: ІХС, стабільна стенокардія напруги II-III ФК (підтверджена згідно медичної документації, клініко-інструментальних даних хворого, у тому числі наявність ангіографічних змін коронарних артерій або оперативного втручання / процедур реоваскуляризації міокарда);

– Наявність ХОЗЛ II-III стадії (GOLD 2014, після проведення проби з бронхолітиком короткої дії ОФВ1≥30% та ≤80%, ОФВ1/ФЖЄЛ <0,7 (70%) оцінених через 20 хвилин після інгаляції 400 мкг салбутамолу);

– Відсутність протипоказань для призначення β-адреноблокаторів, антиагрегантів, статинів;

– Пацієнти, схема лікування або стан яких можуть залишатися стабільними протягом усього періоду їхньої участі у дослідженні;

#### Критерії виключення:

– Вагітність, лактація;

– Гострий гепатит, гострий пієлонефрит;

– Нестабільна стенокардія;

– Інфаркт міокарда в анамнезі;

– Гострі порушення мозкового кровообігу в анамнезі;

– Клінічно значуща патологія клапанного апарату серця;

– Атріовентрикулярна блокада II-III ступеня;

– Кардіоміопатії;

– Виражені порушення серцевого ритму;

– Онкологічні захворювання;

– Наявність клінічно значущої патології або відхилень лабораторних показників, які можуть вплинути на результати дослідження;

– Наявність будь-яких інших супутніх декомпенсованих захворювань або гострих станів, які здатні вплинути на результати дослідження;

– Прийом будь-яких лікарських засобів, що впливають на метаболізм міокарда протягом 1

місяця до включення до дослідження;

– Необхідність супутнього призначення рекомендованих лікарських засобів під час проведення дослідження;

– Участь у будь-якому іншому клінічному випробуванні.

Діагностику ХОЗЛ, виділення її стадії та ступеня тяжкості проводили за критеріями міжнародної програми «Глобальна ініціатива із ХОЗЛ (GOLD, 2022)». Хворі, які брали участь в дослідженні, мали переважно ХОЗЛ середнього і важкого ступеня (згідно GOLD та наказу МОЗ України № 128 від 12.03.07). Для стенокардії напруження зазначали I–IV функціональні класи за класифікацією Канадської асоціації кардіологів.

Анамнез паління та ІПП розраховували за формулою: число випалених цигарок в день  $\times$  кількість років / 20.

Рентгенологічне дослідження органів грудної клітки включало оглядову рентгенографію легень в двох проєкціях на апараті TOSHIBA RADREX MRAD-A 50S.

Визначення функції зовнішнього дихання здійснювалося за стандартною методикою на спірографічному апараті «СПІРОКОМ» з використанням програмного забезпечення відповідно до рекомендацій Американської торакальної та Європейської респіраторної спільноти. Оцінювали рівень обсягу форсованого видиху за першу секунду (ОФВ<sub>1</sub>), форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ, %), величину співвідношення обсягу форсованого видиху за першу секунду до форсованої життєвої ємності легень (ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЄЛ), хвилинний об'єм дихання, життєва ємність легень, максимальна об'ємна швидкість (МОШ 25%, 50%, 75%). Зворотність бронхіальної обструкції розраховувалася стандартним методом до і після 10 хвилин після вдиху сальбутамолу.

Усі хворі отримували традиційну терапію із персоналізованим підбором препаратів.

Дослідження ВСП проводили за 5-хвилинною реєстрацією ЕКГ відповідно до вимог стандарту «Варіабельність серцевого ритму. Стандарти вимірювання, фізіологічна інтерпретація і клінічне застосування», опублікованого групою експертів Європейської асоціації кардіології і Північноамериканської асоціації ритмології та електрофізіології. Проводився аналіз спектральних показників ВСП. У спектрі вирізняли такі компоненти: HF (High Frequency) – високочастотний (0,150-0,400 Гц), що переважно відображає активність парасимпатичного відділу ВНС; LF (Low Frequency) – низькочастотний (0,040-0,150 Гц), що характеризує симпатичний тонус; VLF (Very Low Frequency) – наднизькочастотний (0,003-0,040 Гц), що відображає ступінь активації вищих вегетативних центрів, або ерготропних систем, відповідальних за адаптацію, та характеризує психогенний та енергометаболічний компоненти регуляції серцевого ритму. Крім амплітуди компонентів, визначали також TP (Total Power) –

загальну потужність спектра, що відображає сумарну активність вегетативних впливів на серцевий ритм і симпатовагусний індекс LF/HF – відношення потужності низьких частот до потужності високих, значення якого свідчило про баланс симпатичних і парасимпатичних впливів. Показники вимірювались у мс<sup>2</sup> і нормалізованих одиницях. Крім вказаних показників визначалася потужність високочастотних, низькочастотних, наднизькочастотних коливань серцевого ритму у % до сумарної потужності (HF %, LF %, VLF %).

Хворим проводили тести з 6-хвилинною ходьбою (6MWD). Метою проведення тесту з 6-хвилинною ходьбою була оцінка толерантності до фізичних навантажень, стратифікація ризику, визначення ФК стабільної ІХС. Тест з 6-хвилинною ходьбою проводили у ранковий час, після сніданку не раніше 4 годин, рекомендували обмежити фізичні навантаження та не палити впродовж 2 годин до початку тесту, одягнути зручний одяг та взуття. АТ, ЧСС, SpO<sub>2</sub> вимірюються до початку ходьби, після виконання тесту, на 2-й та 10-й хвиликах. Після тесту заповнювали розроблений протокол тесту 6-ти хвилинної ходи, пацієнт відмічав індивідуальне сприйняття навантаження за шкалою Борга (від 0-10 балів).

Враховуючи досліджувану коморбідність нозологій, проводили оцінку кардіореспіраторної витривалості, яка показує здатність організму переносити відповідне фізичне навантаження і тісно пов'язана із функціонуванням серцево-васкулярної та дихальної систем. Низький рівень кардіореспіраторної витривалості детектували при наявності дистанції менше 300 м або менше ніж 50% від порівняно з очікуваною відстанню здорового пацієнта з аналогічними демографічними показниками у поєднанні із наявністю диспноє за шкалою Борга більше 5 балів. Аналіз результатів досліджень останніх 3-х десятиліть показав, що низький рівень кардіореспіраторної витривалості асоціюється з підвищенням ризику серцево-судинних захворювань і смертності від усіх причин.

Для кількісної оцінки самопочуття хворого та тяжкості перебігу ХОЗЛ використовували опитувальник САТ-тест (COPD Assessment Test). САТ-тест складається з 8 питань, які об'єктивно характеризують захворювання незалежно від статі пацієнта, країни проживання, стадії захворювання та описують основні симптоми та відчуття: кашель, мокротиння, сором у грудній клітці, задишка при підйомі сходами, активність вдома і енергійність. Кожна відповідь оцінювалась по 5-бальній системі. Результати тесту інтерпретувались таким чином: 0-10 балів – незначний вплив на життя пацієнта, 11-20 балів – помірний, 21-30 балів – сильний, 31-40 балів – надзвичайно сильний вплив.

Імуноферментне дослідження проводили у плазмі крові, яку одержували за стандартною методикою. Попередньо досліджувані зразки зберігали у низькотемпературній морозильній

камері при температурі  $-800\text{C}$  протягом 1 року. Концентрацію ММП-9 у сироватці крові визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням реактивів фірми BenderMedSystems (Австрія). Оптичну щільність зразків вимірювали за допомогою багатофункціонального фотометра для мікропланшета SynergyMX (BioTek, США). Вміст ММП-9 виражали в нг/мл.

Визначення ТІМП (набір Human TIMP-1 Quantikine ELISA Kit) здійснювали імуноферментним методом, що базується на використанні «сендвіч»-варіанту твердофазного імуноферментного аналізу. Набір призначений для кількісного визначення людського тканинного інгібітору металопротеїнази-1 (TIMP-1) у зразках супернатантів клітинних культур, сироватки, плазми крові та слини методом імуноферментного аналізу. Процедура здійснювали на імуноферментному комплексі ImmunoChem-2100 (США). Аналіз проводився в 96-ямкових мікропланшетах, дно лунок яких було вкрите моноклональними антитілами до відповідного молекулярного маркера. Зразки плазми крові вносили до відповідних лунок мікропланшетів та інкубували протягом необхідного часу. Після етапів промивання реагенти видалялися з лунок мікропланшетів, а також вносилися додаткові реагенти, які згодом вимивалися. Аналіз проводився при додаванні колориметричного реагенту, результуючий сигнал вимірювався спектрофотометрично при 450 нм. Концентрацію дослідних показників виражали у нг/мл. Діапазон виміру: 0,08-10 нг/мл. Аналітична чутливість: 0,08 нг/мл.

Концентрацію СРБ у сироватці крові визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням реактивів фірми BenderMedSystems (Австрія) на імуноферментному аналізаторі «DIGISCAN SA400». Оптичну щільність зразків вимірювали за допомогою багатофункціонального фотометра для мікропланшета SynergyMX (BioTek, США). Вміст СРБ виражали в мг/л. Дослідження проводилися на кафедрі клінічної лабораторної діагностики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

Лікування ХОЗЛ включало холінолітики,  $\beta_2$ -агоністи, кортикостероїди, а також комбіновані дозовані інгаляторні засоби і муколітики. Антибіотики (макроліди, фторхінолони) призначали під час інфекційного загострення при наявності клінічних ознак інтоксикації, гнійного харкотиння, гіпертермії.

Усі хворі 1 підгрупи додатково приймали L-аргінін аспартат ( $\alpha$ -аміно- $\delta$ -гуанідиновалеріанова кислота, «Юрія-Фарм», Україна), у вигляді розчину внутрішньовенно по 100 мл 1 раз в добу (курс 12 днів) з подальшим

переходом на розчин для перорального застосування по 10 мл 5 разів на добу. Тривалість лікування 12 тижнів  $\pm 3$  доби.

Аналіз нормальності розподілу оцінювали за критерієм Shapiro-Wilk (W). Результати дослідження представлені у вигляді середньоарифметичного  $\pm$  стандартна помилка репрезентативності середнього значення та 95% довірчий інтервал.

Для оцінки результатів дослідження розраховували частоту експериментальних/виявлених подій (EER/CER) відносний ризик (RR), відношення шансів (OR) та 95% їх довірчі інтервали (CI). Оцінка ступеня взаємозв'язку між парами незалежних ознак, виражених у кількісних шкалах, здійснювалася за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Пірсона (r).

Результати дослідження оброблені із застосуванням статистичного пакету програм «SPSS 16», «Microsoft Excel 2015» та Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J), для всіх видів аналізу статистично достовірні вважали відмінності при рівні  $p < 0,05$ .

#### Результати дослідження

До початку лікування у пацієнтів 1-ї підгрупи рівень ММП-9 становив  $6,7 \pm 0,6$  нг/мл, а на закінчення лікувального етапу знизився до  $3,8 \pm 0,32$  нг/мл ( $p < 0,05$ ). Схожа за направленістю, але меншої інтенсивності динаміка змін спостерігалася і в 2-й підгрупі. У даної категорії пацієнтів значення ММП-9 до лікування був  $6,83 \pm 0,89$  нг/мл, а після терапії –  $5,93 \pm 0,75$  нг/мл (р.н.д.). Проведений аналіз співвідношення рівня активності ММП-9 до та після проведеної терапії свідчив, 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 достовірною елевація значень маркера ТІМП в обох підгрупах після застосування терапевтичних схем. Так, в 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.

Виразність експресії ММП-9 та ТІМП сироватки крові у осіб із стабільною стенокардією напруги II-III функціонального класу в поєднанні із хронічним обструктивним захворюванням легень II-III стадії на тлі різних схем лікування наведена у таблиці 1.



Таблиця 1.

Динаміка експресії ММП-9 та ТІМП сироватки крові у осіб із стабільною стенокардією напруги II-III функціонального класу в поєднанні із хронічним обструктивним захворюванням легень 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%

Примітки: \* – p < 0,05 при порівнянні з показниками до лікування відповідної підгрупи;

§ – p < 0,05 при порівнянні показників до лікування різних підгруп;

# – p < 0,05 при порівнянні показників після лікування різних підгруп

Таблиця 2.

Зміни рівня СРБ сироватки крові у осіб із стабільною стенокардією напруги II-III функціонального класу в поєднанні із хронічним обструктивним захворюванням легень 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%

Примітки: \* – p < 0,05 при порівнянні з показниками до лікування відповідної підгрупи;

§ – p < 0,05 при порівнянні показників до лікування різних підгруп;

# – p < 0,05 при порівнянні показників після лікування різних підгруп

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

Динаміка рівня СРБ сироватки крові у осіб із стабільною стенокардією напруги II-III функціонального класу в поєднанні із хронічним обструктивним захворюванням легень II-III стадії на тлі різних схем лікування наведена у таблиці 2.

У пацієнтів 1-ї підгрупи до початку лікування зазначеною схемою значення маркера системного запального процесу СРБ становило 5,63±0,34 мг/л, а через 12 тижнів лікування даний показник знизився до 3,06±0,22 мг/л (p<0,05). Обрана схема лікування у пацієнтів 2-ї підгрупи також сприяла зниженню інтенсивності системного запалення, але меншого ступеню виразності. Так, до лікування СРБ у когорті пацієнтів 2-ї підгрупи визначався на рівні 5,28±0,38 мг/л, а після терапії – 4,8±0,44 мг/л (р.н.д.). Величина відмінностей між підгрупами 1 та 2 по рівню маркера СРБ до та після терапії становила -45,65% (p<0,05) та -9,09% (р.н.д.) відповідно. Отже, порівняння ефективності обраної схеми лікування свідчить на користь 1-ї підгрупи як у відношенні маркерів системи протеази-

антипротеази – ММП-9 та ТІМП, так і у відношенні маркера запальної відповіді організму – СРБ в межах статистичної значимості отриманих результатів.

Причому слід зазначати, що кінцеві показники ММП-9 та ТІМП також достовірно відрізнялися між цими двома когортами, підкреслюючи більш статистично значне поліпшення протеаз-антипротеазного статусу при даній коморбідності саме при застосуванні екзогенного L-аргініну.

Також, важливо відмітити, що 19 (76%) осіб з 1-ї підгрупи досягли цільного рівня практично здорових осіб до закінчення терміну лікування, що достовірно вище, ніж аналогічний показник 2-ї підгрупи (менше третини, 32%) при  $\chi^2=8,05$ , p<0,01.

### Обговорення отриманих результатів

ІХС є частим супутником ХОЗЛ, одночасне виникнення цих двох захворювань пов'язане з багатьма факторами ризику, труднощами в проведенні відповідної терапії, численними ускладненнями та високими витратами на лікування. Всі ці елементи істотно знижують якість життя пацієнтів. Метою дослідження групи авторів було оцінити витрати на медикаменти, що застосовуються для фармакотерапії ІХС у поєднанні з ХОЗЛ. Це ретроспективне дослідження базувалося на огляді медичних карток 57 пацієнтів, 27 жінок і 30 чоловіків, з діагнозом ІХС та ХОЗЛ, стадійованого за критеріями GOLD. Дослідники виявили значне збільшення щорічних роздрібних витрат на ліки на душу населення. Витрати зростали з класом тяжкості ІХС; від 27,41 євро в класі I до 142,30 євро в класі IV. Ці витрати не включали вартість лікування іншого захворю-

вання – ХОЗЛ. Високий тягар індивідуальних витрат було зменшено завдяки дисконтному втручанню Національного фонду здоров'я. Незважаючи на відносно високу вартість препаратів, автори вважають лікування економічно ефективним, оскільки помітили зниження класичних факторів ризику ІХС, пов'язаних з метаболічними порушеннями та особливостями способу життя, вже через 2 місяці після початку лікування. Це дослідження підтверджує, що хвороба серця, яка супроводжує ХОЗЛ, є частим явищем, що спричиняє високі витрати на лікування, що пов'язано з тяжкістю цього супутнього захворювання [15].

Аналіз сучасних літературних джерел свідчить про актуальність нашого дослідження. Когорта авторів займалася вивченням частоти супутнього розвитку ІХС із ХОЗЛ зі схожими до нашого дослідження терапевтичними методиками. Зокрема, авторами зроблено висновок, що досить значна група хворих (25,9%) страждає легеневою патологією, котра супроводжується розладами серцево-судинної системи. У відділенні пульмонології Полтавської обласної клінічної лікарні імені М.В. Скліфосовського було госпіталізовано 97 пацієнтів (84 чоловіка та 13 жінки) з супутньою ІХС та ХОЗЛ (стабільна стенокардія, ФК II) з гострим легеневим станом. Пацієнти були розподілені на 2 групи: пацієнти I групи (n=51) отримували базову терапію, згідно з протоколом ведення даного типу розладів ( $\beta$ -агоністи, антихолінергічні препарати, метилксантини, інгаляційні глюкокортикоїди, інгібітори фосфодієстераза-4). Пацієнтам II групи (n=46) додатково до основного протоколу лікування призначали венозну інфузійну терапію 4,2% L-аргініну (Тівортин) (100 мл 1 раз на добу протягом 6 днів) з подальшим переходом на пероральне введення 5-10 мл розчину тричі на день протягом 4 тижнів. В результаті позитивна динаміка регресу клінічних ознак ХОЗЛ спостерігалася в обох групах через 10-12 днів лікування. Клінічні показники, показники функції легень, серця та витривалості у пацієнтів II групи, які окрім основного лікування отримували L-аргінін, покращилися значно суттєво ( $p > 0,05$ ) порівняно до I групи. Проведене дослідження дозволило авторам зробити схожий з нашими результатами висновок, що включення L-аргініну в протокол лікування ХОЗЛ із супутньою ІХС покращує кардіогемодинаміку та дозволяє підвищити ефективність терапії патології органів дихання. Додавання L-аргініну до комплексної терапії ХОЗЛ із супутньою ІХС призводить до статистично значущого покращення результатів клініко-інструментальних досліджень за рахунок антигіпоксичної, антиагрегаційної, мембраностабілізуючої, антиоксидантної та судинорозширювальної дії [16].

Когорта авторів встановила, що в умовах поєднаної патології ІХС та ХОЗЛ, будь-яке 10% зниження об'єму форсованого видиху за 1 секунду (FEV<sub>1</sub>) пов'язане з 30% підвищенням ризику смерті від ССЗ. Ендотеліальна дисфункція може бути одним із механізмів зв'язку між ХОЗЛ і серцево-судинною смертністю. Метою даного дослідження було вивчити судинну реактивність пацієнтів зі стабільною ХОЗЛ і спробувати співвіднести ендотеліальну дисфункцію, судинну реактивність і функціональну здатність цих пацієнтів, що зрештою може призвести до серцево-судинної смертності. Це було проспективне дослідження, де було зареєстровано двадцять три послідовних амбулаторних пацієнта з ХОЗЛ. Усі вони були чоловіками, які курили, віком  $64,4 \pm 8,4$  років. Контрольною групою були 22 здорові добровольці віком  $44,7 \pm 11,7$  років, ІМТ  $25,2 \pm 4,2$ , зріст  $172 \pm 8$  см. Судинні дослідження включали функцію ендотелію та кістчково-плечовий індекс (КПІ). Вихідний діаметр плечової артерії був більшим у пацієнтів з ХОЗЛ порівняно з контрольною групою. Абсолютна зміна діаметра після гіперемії була значно меншою у пацієнтів з ХОЗЛ ( $0,004 \pm 0,02$  см проти  $0,05 \pm 0,02$  см,  $p < 0,001$ ), вони реагували на гіперемію звуженням судин замість дилатації (% flow-mediated dilatation становив  $-0,6 \pm 6,3\%$  у пацієнтів з ХОЗЛ проти  $15,6 \pm 7,6\%$  у контролі,  $p < 0,001$ ). Не було різниці в КПІ у пацієнтів і контрольної групи ( $0,95 \pm 0,26$  проти  $1,06 \pm 0,16$ ,  $p = 0,07$ ). Автори дослідження виявили, що пацієнти з ХОЗЛ мають розширені артерії, гіршу здатність реагувати на високу напругу зсуву, яка викликає залежну від оксиду азоту дилатацію, опосередковану потоком крові, а також мають нижчі показники тесту 6-хвилинної ходьби [17].

Метою наступної роботи було оцінити функціональну неспроможність ендотелію у хворих на ІХС, стабільну стенокардію у поєднанні з ХОЗЛ та вибрати найбільш інформативний метод діагностики ендотеліальної дисфункції. В процесі дослідження було обстежено 103 пацієнти віком 36-66 (середній вік  $57,2 \pm 7,6$ ) років. 1 групу склали 38 хворих на ІХС із супутнім ХОЗЛ, 2 групу склали 36 хворих лише на стабільну стенокардію, 3 групу склали 29 хворих на ХОЗЛ без ІХС. Акцентовано увагу на характеристиці функції ендотелію інструментальними та лабораторними методами. Порівняльний аналіз вираженості ендотеліальної дисфункції у хворих трьох груп виявив різні механізми динаміки оксиду азоту плазми у хворих на ІХС та/або ХОЗЛ. ІХС та ХОЗЛ викликали взаємне загострення (потенціювання) патологічних реакцій, що призводять до розвитку захворювання. Рівні метаболітів оксиду азоту в крові у пацієнтів із серцево-судинними проблемами або лише з ХОЗЛ не відображали фактичну кількість «вазодилаторного» NO. Найбільш інформативним методом оцінки функції ендотелію у хворих на ІХС та ХОЗЛ автори вважають тест з реактивною гіперемією [18].

Наступні автори у своїй роботі оцінювали рівні маркерів метаболізму оксиду азоту в перифе-

рійній крові до та після медикаментозного лікування пацієнтів, які страждають на позалікарняну пневмонію, асоційовану з ІХС. Для цього було обстежено 102 хворих на позалікарняну пневмонію віком від 50 до 65 років, з них у 58 хворих діагностовано ІХС. Комплексне лікування хворих на ІХС було доповнено додатковим застосуванням тівортину аспартату, який приймали внутрішньо під час їжі по 5 мл (1 г) 3 рази на добу протягом 15 днів. Вміст NO у плазмі крові оцінювали за концентрацією кількості кінцевих метаболітів NO (NO<sub>3</sub>+NO<sub>2</sub>), ідентифікованих фотокolorиметричним методом. Вміст (NO<sub>3</sub>+NO<sub>2</sub>) у периферійній крові хворих на пневмонію був дещо вищим – 6,83±0,29 мкмоль/л порівняно з групою практично здорових осіб – 5,19±0,14 мкмоль/л, тоді як у хворих на пневмонію, асоційовану з ІХС, він помітно збільшився до 12,74±1,09 мкмоль/л. На фоні проведеного лікування показник NO<sub>3</sub>+NO<sub>2</sub> у хворих на ІХС знизився до 5,76±0,33 мкмоль/л, тоді як у групі хворих, яким додатково не вводили тівортину аспартат, цей показник навіть збільшився до 7,01±0,40 мкмоль/л. Виражене підвищення рівня NO<sub>3</sub>+NO<sub>2</sub> у крові вказувало на дестабілізацію перебігу ІХС в поєднанні з легеневою патологією, що було усунуто залученням тівортину аспартату (15 днів) до основного курсу лікування [19].

З'ясування метаболічних шляхів амінокислоти аргініну та її ролі в здоров'ї та цілому ряду захворювань є предметом інтенсивного фундаментального та клінічного дослідження протягом понад століття. Нещодавня поява надійних аналітичних методів для оцінки біомаркерів у великих популяційних когортах дозволила дослідити патофізіологічну роль специфічних метаболітів аргініну в ключових хронічних захворюваннях у літньому віці, особливо тих, що характеризуються зниженим синтезом ендотеліального оксиду азоту з подальшим судинним ураженням [20]. Два метаболіти аргініну все більше вивчаються щодо їх потенційної ролі в стратифікації ризику та в ідентифікації нових терапевтичних цілей: метильований аргінін асиметричний диметиларгінін (ADMA) і аналог аргініну гомоаргінін. Було показано, що більш високі циркулюючі концентрації ADMA, потужного інгібітора синтезу оксиду азоту, передбачають несприятливі серцево-судинні наслідки. Навпаки, з'являються докази того, що гомоаргінін може проявляти кардіопротекторну дію. У багатьох дослідженнях висвітлюються останні досягнення щодо вивчення біологічної та клінічної ролі ADMA і гомоаргініну при ССЗ, ХОЗЛ, деменції та депресії. Також в літературних джерелах активно обговорюються можливості для майбутніх напрямків досліджень з кінцевою метою перетворення знань про метаболізм аргініну та його ролі у фармакотерапевтичній допомозі людям з поліморбідними станами у практичні рекомендації [21].

Статини завдяки їх протизапальній та ендотеліально-стабілізуючій дії можуть бути корис-

ними 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, проведене за участю пацієнтів із ХОЗЛ та ІХС. Загалом шістдесят пацієнтів отримували або розувастатин 10 мг, або плацебо один раз на день на додаток до традиційного лікування протягом 12 тижнів. Звичайні дослідження крові, легеневі функції, ехокардіограма, фізична здатність і якість життя за допомогою опитувальника оцінювалися на початку та через 12 тижнів [22].

У пацієнтів групи розувастатину спостерігалось статистично значуще збільшення максимальної швидкості видиху (PEFR) (P = 0,04), але не було істотних змін в інших легеневих функціях: форсована життєва ємність (FVC), об'єм форсованого видиху за 1 с (FVC, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC) і параметри ехокардіограми. Наприкінці 12 тижнів спостерігалось значне збільшення тесту 6-хвилинної ходьби (6-хвилинна відстань) (P = 0,03). Порівнюючи з плацебо, розувастатин продемонстрував значне зниження (P = 0,045) загострень ХОЗЛ, тоді як побічні ефекти не відрізнялися. Автори дослідження роблять висновок, що статини сприятливо впливають на пацієнтів із ХОЗЛ та ІХС щодо покращення PEFR, загострень ХОЗЛ та працездатності. Такі ефекти можуть бути корисними для цих пацієнтів і особливо для пацієнтів із супутньою ішемічною хворобою серця або гіперліпідемією, для яких було встановлено довгострокову користь статинів [23].

Через 12 тижнів у пацієнтів, які отримували розувастатин, не спостерігалось значного покращення параметрів легеневої функції, таких як FVC, FEV<sub>1</sub> та FEV<sub>1</sub>/FVC. Цей висновок узгоджувався з іншими рандомізованими клінічними дослідженнями, які демонстрували вплив статинів на легеневу функцію. Проте група плацебо, навпаки, мала незначне підвищення FVC, FEV<sub>1</sub> та FEV<sub>1</sub>/FVC, що можна пояснити тим фактом, що більшість пацієнтів у групі плацебо належали до IV класу GOLD і приймали три бронхолітики, а також стероїди. Хоча дослідження RODEO продемонструвало, що 10 мг розувастатину щодня протягом 12 тижнів знижувало маркери запалення, високочутливий С-реактивний білок (P = 0,017) та IL-6 (P = 0,028) порівняно з плацебо, воно не могло відобразити ці зміни в терміни покращення параметрів легеневої функції, вимірних FVC, FEV<sub>1</sub> та FEV<sub>1</sub>/FVC (P = 0,462 і P = 0,292). Інше дослідження за участю курців з рестриктивними або обструктивними захворюваннями легенів показало, що використання статинів було пов'язане з меншим зниженням респіраторної функції. Це пов'язано з тим фактом, що статини можуть мати прямий ефект модифікації захворювання [24].

Різниця в медіані зміни PEFR приблизно на

10 л/хв спостерігалася в групі розувастатину порівняно з плацебо через 12 тижнів. У більш ранніх дослідженнях ХОЗЛ параметри спірометра використовувалися як кінцеві показники функції легень. Це може бути наслідком меншої специфічності PEFr у діагностиці ХОЗЛ. Однак доступність спірометрів обмежена в країнах, що розвиваються. PEFr, вимірний за допомогою пікфлоуметра, все частіше використовується як прийнятна альтернатива для оцінки прогнозу пацієнта, особливо під час загострень та контрольних візитів. Мета-аналіз пацієнтів з астмою, які приймали статини, і тих, хто не приймав статини, повідомив про ранкове підвищення PEFr у тих, хто приймав статини, але ця зміна не була статистично значущою. У цьому дослідженні спостерігалася статистично значуще збільшення ( $P = 0,04$ ) PEFr у групі розувастатину. Ехокардіограма оцінки sPAP показала невелике покращення в групі розувастатину, яке не було статистично значущим ( $P = 0,07$ ). Не було жодного впливу на фракцію викиду лівого шлуночка (ФВЛШ). sPAP значно знизився після 6 місяців прийому правастатину порівняно з плацебо у пацієнтів із ХОЗЛ та ІХС. Цей ефект, ймовірно, пов'язаний зі зниженням синтезу ендотеліну 1. Аторвастатин у дослідженні легеневої артеріальної гіпертензії не виявив жодного покращення sPAP. Можливо, це було пов'язано з тим, що ЛГ при ідіопатичній ЛАГ і хронічній тромбоемболічній ЛГ є порівняно більш стійкою до лікування [25].

Тканинна доплерівська томографія (TDI) вимірює загальну функцію міокарда. У дослідженні не було виявлено жодного явного впливу статинів на швидкість руху міокарда, хоча багато досліджень у пацієнтів без ХОЗЛ, які отримували статини, дали суперечливі результати в цьому аспекті. Дослідження показують, що терапія статинами у пацієнтів з гіперхолестеринемією протягом принаймні 6 місяців призводила до невеликого зниження функції бічної стінки міокарда (вимірюваної TDI), що, ймовірно, могло бути наслідком спричиненої статинами міопатії серцевого м'яза. Однак інше дослідження продемонструвало значне покращення систолічної та діастолічної швидкостей ЛШ після 6 місяців терапії аторвастатином без таких змін ФВЛШ. Кілька інших досліджень TDI у пацієнтів без серцевої недостатності та пацієнтів із серцевою недостатністю стверджували, що статини покращують функцію міокарда [26].

ЛГ є незалежним предиктором фізичної здатності. Покращення 6-хвилинної ходьби було майже рівномірним у всіх ступенях ЛГ. Було заявлено, що вищий sPAP у пацієнтів з тяжким ХОЗЛ був пов'язаний із коротшим результатом 6-хвилинної ходьби і автори повідомили про зниження на 11 м на кожні 5 мм підвищення mPAP ( $P = 0,04$ ). Статистично значуще збільшення показника 6-хвилинної ходьби спостерігалася в групі розувастатину порівняно з плаце-

бо через 12 тижнів [27].

При ХОЗЛ спостерігаються загострення, які пов'язані зі збільшенням госпіталізацій, погіршенням якості життя та підвищенням смертності. Препарати, що запобігають загостренням, є корисними для пацієнтів із ХОЗЛ. Спостерігалася значна різниця в частоті загострень ХОЗЛ між групою плацебо та розувастатином. На відміну від нашого дослідження, симвастатин у дозі 40 мг не зменшував частоту загострень або подовжував час до першого загострення у пацієнтів із ХОЗЛ легкого та середнього ступеня тяжкості. Однак інше дослідження показало, що статини запобігають загостренням у пацієнтів із ХОЗЛ. Крім того, mPAP  $>18$  мм рт. ст. асоціюється з підвищеним ризиком тяжких гострих загострень у пацієнтів із ХОЗЛ середнього та тяжкого ступеня [28].

Більшість пацієнтів, які добре переносили розувастатин, не мали побічних ефектів. У досліджуваній популяції протягом періоду спостереження не було випадків рабдоміолізу або смерті. Міопатія (креатинкіназа в 2 рази вище верхньої межі норми) спостерігалася у двох пацієнтів через 12 тижнів, які мали нормальний рівень холестеринемії на початковому рівні, та значення повернулися до вихідного рівня протягом 1 місяця після припинення прийому препарату. Збільшення використання статинів призвело до того, що пацієнти повідомляли про побічні ефекти, особливо пов'язані з печінкою та м'язами. З огляду на переважну користь статинів у зменшенні серцево-судинних подій, невеликий ризик розвитку побічних ефектів може бути переважний. Необхідно досягти точного балансу, щоб отримати максимальну користь і мінімізувати побічні ефекти, коли статини застосовуються протягом більших інтервалів. Обережне використання та регулярний періодичний моніторинг можуть допомогти зробити тривале використання статинів безпечнішим. Підвищення рівня цукру в крові, яке спостерігалася у трьох пацієнтів у групі розувастатину, також викликає занепокоєння [29].

Таким чином, розувастатин у дозі 10 мг продемонстрував значне підвищення PEFr на додаток до покращення ліпідного профілю. Також було виявлено значне покращення фізичної працездатності та зменшення частоти загострень ХОЗЛ. Довгострокові дослідження статинів при ХОЗЛ та ІХС необхідні для оцінки безпеки та виживання в умовах тривалого прийому цього препарату, який широко використовується при інших серцево-судинних захворюваннях [30].

### Висновки

Застосування L-аргініну на тлі високоінтенсивної статинотерапії у хворих на стабільну стенокардію напруження II-III ФК у поєднанні із ХОЗЛ II-III стадії сприяло більш вираженій позитивній динаміці у модуляції порушень протеаз-антипротеазного статусу у вигляді зниження під-

вищеної експресії ММП-9 та елевації рівня ТІМП на тлі лікування.

Перспективи подальших досліджень полягають у оцінюванні динаміки рівня СРБ на тлі різних схем лікування осіб із ІХС у коморбідності з ХОЗЛ.

### Конфлікт інтересів

Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

### References

- Paalanen L, Reinikainen J, Härkänen T, et al. Comparing data sources in estimating disability-adjusted life years (DALYs) for ischemic heart disease and chronic obstructive pulmonary disease in a cross-sectional setting in Finland. *Arch Public Health*. 2020;78:58.
- Almagro P, Boixeda R, Diez-Manglano J, et al. Insights into Chronic Obstructive Pulmonary Disease as Critical Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:755–764.
- Cave A, Pham A, Lindeman C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor in primary care: a Canadian retrospective cohort study. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2021 Jun 24;31(1):37.
- Rothnie KJ, Connell O, Müllerová H, et al. Myocardial Infarction and Ischemic Stroke after Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Annals of the American Thoracic Society* 2018;15(8):935–946.
- Avram RL, Nechita AC, Popescu MN, et al. Functional tests in patients with ischemic heart disease. *J Med Life*. 2022;15(1):58–64.
- Biscaglia S, Ruggiero R, Di Cesare A, et al. Angina and chronic obstructive pulmonary disease: facing the perfect storm. *Eur Heart J Suppl*. 2019;21(Suppl C):C17–C20.
- Viceconte M, Rocco IS, Pauletti, HO, et al. Chronic obstructive pulmonary disease severity influences outcomes after off-pump coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;156(4):1554–1561.
- Rashid J, Kumar SS, Job KM, et al. Therapeutic Potential of Citrulline as an Arginine Supplement: A Clinical Pharmacology Review. *Paediatric drugs*. 2020;22(3):279–293.
- McNeal CJ, Meiningner CJ, Reddy D, et al. Safety and Effectiveness of Arginine in Adults. *J Nutrition*. 2016;146(12):2587S–2593S.
- Suzuki T, Morita M, Hayashi T, Kamimura A. The effects on plasma L-arginine levels of combined oral L-citrulline and L-arginine supplementation in healthy males. *Biosci Biotech Biochem*. 2017;81(2):372–375.
- Biscaglia S, Ruggiero R, Di Cesare A, et al. Angina and chronic obstructive pulmonary disease: facing the perfect storm. *Eur Heart J Suppl*. 2019;21(Suppl C):C17–C20.
- Chazova IE, Lazareva NV, Oshchepkova EV. Arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease: clinical characteristics and treatment efficacy (according to the national register of arterial hypertension). *Terapevt Arkhiv*. 2019;91(3):4–10.
- Şahan E, Bulut S. Relationship between disease severity and atrial fibrillation in chronic obstructive pulmonary disease. *Türk Kardiyoloji Dernegi Arsivi*. 2021;49(7):517–521.
- Sridhara VSHK, Acharya V. Comorbidities of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Their Affect on Hospitalization of Patients in a Tertiary Care Hospital. *J Community Hospital Int Med Perspectives*. 2021;11(1):120–123.
- Rysiak E, Prokop I, Zaręba I, Mróz RM. Estimates of Medication Expenditure for Ischemic Heart Disease Accompanying Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1114:49–55.
- Ischeykin K, Potyazhenko M, Lyulka N, et al. Modern tendencies in co-morbid conditions. *Georgian Med News*. 2014;(235):49–53.
- Keller K, Hobohm L, Münzel T, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on the outcomes of patients with peripheral artery disease. *Respiratory Med*. 2019;147:1–6.
- Daher A, Dreher M. The bidirectional relationship between chronic obstructive pulmonary disease and coronary artery disease. *Die bidirektionale Beziehung zwischen chronisch obstruktiver Lungenerkrankung und koronärer Herzkrankheit*. *Herz*. 2020;45(2):110–117.
- Ostrovskyy MM, Varunkiv OI, Todoriko LD, et al. Nitric oxide metabolism in patients with community-acquired pneumonia associated with coronary heart disease and the possibility of its medicamentous management. *Wiadomosci lekarskie*. 2020;73(8):1707–1711.
- Karoli NA, Rebrov AP. Endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with coronary heart disease. *Ter Arkhiv*. 2019;91(3):22–26.
- Mangoni AA, Rodionov RN, McEvoy M, et al. New horizons in arginine metabolism, ageing and chronic disease states. *Age and Ageing*. 2019;48(6):776–782.
- Calverley PMA, Walker PP. Contemporary Concise Review 2022: Chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology (Carlton, Vic.)*. 2023;28(5):428–436.
- Wade C, Wells JM. Practical recommendations for the use of beta-blockers in chronic obstructive pulmonary disease. *Exp Rev Resp Med*. 2020;14(7):671–678.
- Keller K, Hobohm L, Münzel T, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on the outcomes of patients with peripheral artery disease. *Resp Med*. 2019;147:1–6.
- Daher A, Dreher M. The bidirectional relationship between chronic obstructive pulmonary disease and coronary artery disease. *Die bidirektionale Beziehung zwischen chronisch obstruktiver Lungenerkrankung und koronärer Herzkrankheit*. *Herz*. 2020;45(2):110–117.
- Karoli NA, Rebrov AP. Endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with coronary heart disease. *Ter Arkhiv*. 2019; 91(3): 22–26.
- Konecny T, Somers KR, Park JY, et al. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for ventricular arrhythmias independent of left ventricular function. *Heart Rhythm*. 2018;15(6):832–838.
- Bhatt SP, Washko GR, Hoffman EA, et al. imaging advances in chronic obstructive pulmonary disease. insights from the genetic epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPDGene) study. *Am J Resp Critical Care Med*. 2019;199(3):286–301.
- Wise RA, Anderson JA, Amarenco P, et al. Adjudication of cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: SUMMIT trial. *Clinical Trials (London, England)*. 2020;17(4):430–436.
- Nilsson U, Mills NL, McAllister DA, et al. Cardiac biomarkers of prognostic importance in chronic obstructive pulmonary disease. *Resp Res*. 2020;21(1):162.

### Summary

POTENTIAL FOR PATHOGENETIC CORRECTION OF PROTEASE-ANTIPROTEASE SYSTEM IMBALANCE IN PATIENTS WITH COMORBIDITY OF STABLE ANGINA PECTORIS OF THE II-III FUNCTIONAL CLASS AND STAGE II-III CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Dotsenko S. Ya., Kraidashenko O. O.

Key words: ischemic heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, matrix metalloproteinase 9, tissue inhibitor of metalloproteinases, L-arginine, rosuvastatin.

The aim of this study is to assess the clinical effectiveness of the therapy including exogenous L-arginine and statins under the comorbidity of stable angina pectoris of the II-III functional class and chronic obstructive pulmonary disease of the II-III stage.

Materials and methods. The study included 50 patients with coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease (mean age 57 years; male/female ratio 78/22%). In order to assess the clinical effectiveness of the therapy for combined cardiopulmonary pathology, the patients were randomized into 2 subgroups: subgroup 1 included 25 patients who took metabolitotropic medication under high-intensity statin therapy (the basic therapy included L-arginine and rosuvastatin as a hypolipidemic agent in a dose of

20 mg/day); subgroup 2 included 25 patients who received only basic therapy under moderately intensive statin therapy (daily doses of atorvastatin 20 mg, rosuvastatin 10 mg)). The groups were comparable in terms of gender distribution and demographic characteristics. Comparative analysis of smoking experience, initial smoking age and smoking history did not differ significantly between the groups. After 12±1 weeks, a control examination was carried out.

Results. The 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. TIMP activity after 12 weeks of the treatment was +33.11% ( $p < 0.05$ ) and +11.27% for the 1st and 2nd subgroups respectively. The difference between subgroups 1 and 2 in the level of the CRP marker before and after the therapy was -45.65% ( $p < 0.05$ ) and -9.09%, respectively. 76% of people from the 1st subgroup reached the target level of healthy people before the completion of the therapy that is significantly higher than the similar indicator in the 2nd subgroup (32%) at  $\chi^2 = 8.05$ ,  $p < 0.01$ .

Conclusions: The application of L-arginine alongside high-intensity statin therapy for patients presenting with stable angina pectoris of the II-III functional class and stage II-III chronic obstructive pulmonary disease (COPD) resulted in more notable positive changes in the modulation of protease-antiprotease status disorders. This was evidenced by a reduction in the heightened expression of MMP-9 and an increase in the level of TIMP during the course of treatment.

DOI 10.31718/2077-1096.23.4.99

УДК: 616.8-009.836:616.89

**Животовська А.І.**

## **ХРОНОБІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ПОРУШЕННЯ СНУ ПРИ ТРИВОЖНИХ РОЗЛАДАХ**

Полтавський державний медичний університет

*Обстежено 91 пацієнта, 48 жінок (52,7%) та 43 чоловіка (47,3%) з тривожними розладами невротичного генезу в умовах КП «Полтавський обласний заклад з надання психіатричної допомоги». Для вивчення індивідуального хронотипу використано опитувальник Morningness-Eveningness Questionnaire Хорна-Остберга, Дослідження також проводилось з використанням шкали тривоги Гамільтона, Пітсбургського опитувальника якості сну, індексу тяжкості інсомнії, шкали сонливості Епворта, шкали тяжкості втоми. Всі пацієнти в залежності від індивідуального хронотипу були розподілені на 3 групи, репрезентативні за віком та статтю. В групу з ранковим типом включено 32 (35,2%) пацієнта, з проміжним типом – 31 (34,1%), з вечірнім типом – 28 (30,7%). Встановлено значиму різницю між групою ранкового та вечірнього типу за загальним балом тривоги та її соматичним компонентом ( $p < 0,05$ ). Різниця за показником психічного компоненту тривоги не відмічалася, водночас, у осіб вираженого вечірнього типу даний показник був вище порівняно з вираженим ранковим ( $p = 0,001$ ). Виявлено відмінність показників порушень сну в залежності від індивідуального хронотипу. У представників вечірнього типу в порівнянні з проміжним та ранковим типом були значущі вище показники латентності сну та добової дисфункції за PSQI, а також денної сонливості та тяжкості втоми ( $p < 0,001$ ). У осіб проміжного хронотипу відмічалась краща тривалість сну ( $p < 0,05$ ) та більш низький індекс тяжкості інсомнії, ніж у осіб ранкового ( $p < 0,05$ ) та вечірнього типу ( $p < 0,01$ ).*

Ключові слова: тривожні розлади, порушення сну, тривога, якість сну, інсомнії, денна сонливість, тяжкість втоми, індивідуальний хронотип.

*Стаття є фрагментом ініціативної науково-дослідної роботи кафедри психіатрії, наркології та медичної психології ПДМУ «Клініко-психопатологічні та параклінічні дослідження і оптимізація лікувально-реабілітаційних заходів при основних формах психічної патології та коморбідних розладах» (№ державної реєстрації 0121U108235) та науково-дослідної роботи, що фінансується МОЗ України за рахунок державного бюджету «Вивчення патогенетичної ролі циркадного молекулярного годинника в розвитку метаболічних захворювань і системного запалення та розробка методики лікування цих процесів» (№ державної реєстрації 0120U101166).*

Суб'єктивна оцінка подій як таких, що обмежують або перевищують ресурси людини, викликає широкий спектр фізіологічних реакцій і поведінкових моделей для адаптації організму до стресу [1,2]. Тривожні розлади є найпоширенішими розладами психічного здоров'я у світі і виникають у близько 33,7% населення протягом життя [3]. Вони порушують повсякденне функціонування людини і проявляються завищеним та постійним почуттям страху та занепокоєння, що не відповідають фактичній загрозі. Разом із де-

пресивними розладами вони становлять 10% років прожитих з інвалідністю у усьому світі [4].

Епідеміологічні дослідження показують, що серед осіб з тривожною скаргою на порушення сну мають високу поширеність в загальній популяції [5]. Безсоння є одним з головних предикторів виникнення тривоги, яке пов'язане з психічним гіперзбудженням, занепокоєнням та негативними думками [6]. Повідомляється, що порушення сну є поширеним симптомом, наслідком або супутнім захворюванням при діагностованих три-