

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ЯЦЕНКО ОЛЕГ ВАДИМОВИЧ



УДК: 616.12-008.331.1:616.24-007.271:  
616.131-008.334:616.124.3]-085

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

14.01.02 – внутрішні хвороби

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата  
медичних наук

Запоріжжя – 2019

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України

**Науковий керівник:**

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

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор Кузнєцова Любов Пилипівна, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти» МОЗ України, професор кафедри загальної практики – сімейної медицини, гастроентерології, фізіотерапії та медичної реабілітації;

доктор медичних наук, професор Орловський Віктор Феліксович, Медичний інститут Сумського державного університету МОН України, завідувач кафедри сімейної медицини з курсом дерматовенерології.

Захист відбудеться «17» травня 2019 року о 12<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д17.600.02 при Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України (м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Запорізького державного медичного університету МОЗ України (69095, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

Автореферат розісланий «17» травня 2019 р.

Учений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
професор

Н.С.Михайловська

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Гіпертонічна хвороба (ГХ) є головним фактором ризику розвитку хвороб системи кровообігу та заслуговує на першочергову увагу не тільки з медико-соціальної точки зору, а й через реальні можливості впливу на неї (Коваленко В.М. та співавт., 2018). Як і в багатьох країнах світу, в Україні ГХ реєструється більш ніж у 30% дорослого населення, із стійкою тенденцією до зростання поширеності протягом останніх десятиліть, в більшій мірі – за рахунок осіб працездатного віку (Горбась І.М. та співавт., 2018; Williams B. et al., 2018).

Окрім цього, розповсюдженою патологією є хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), від якого страждає 7-18,2% дорослого населення (Фещенко Ю. І. та ін., 2013; GOLD, 2019). ХОЗЛ характеризується прогресуючим перебігом і відноситься до основних причин тимчасової або стійкої втрати працездатності у більшості розвинутих країнах світу (Sam L. et al., 2015; Stefan A. et al., 2018).

Через сучасну світову тенденцію до постаріння населення за рахунок зростання тривалості життя саме поєднання ГХ і ХОЗЛ стає одним із частих коморбідних станів в клініці внутрішніх хвороб і є предметом поглиблених наукових досліджень інтерністів, кардіологів, пульмонологів. Артеріальна гіпертензія виявляється у хворих на ХОЗЛ з різною частотою (від 6,8% до 76,3%), складаючи в середньому 34,3% (Бова А.А., 2010; Imaizumi Y. et al., 2014; Byrd J.B. et al., 2018). З іншого боку, проведені недавні великомасштабні дослідження свідчать про наявність суттєвого впливу ХОЗЛ на розвиток серцево-судинної патології, рівень якої зростає при поєднаному перебігу з ГХ (Klaus F. Rabe et al., 2018; Morgan A.D. et al., 2018; Trinkmann F. et al., 2019).

В той же час, на сьогодні залишається невирішеною низка питань стосовно коморбідного перебігу ГХ та ХОЗЛ, а саме: недостатньо вивчені особливості ремоделювання легеневої артерії (ЛА) та міокарда шлуночків (Гайнитдинова В.В. и др., 2018; Guvenc T.S. et al., 2014; Pela G. et al., 2016); існують протиріччя в поглядах на роль системного запалення у розвитку ендотеліальної дисфункції і деградації екстрацелюлярного матриксу стінки легеневої артерії (Christian F. Clarenbach et al., 2013; Polverino F. et al., 2018; Wang Y. et al., 2018). Наукові дані доводять тісний зв'язок легеневої артеріальної гіпертензії (ЛГ) з вираженістю запального процесу в бронхіальному дереві (Dakkak W. et al., 2016). При цьому відзначається, що показники жорсткості ЛА залежать не тільки від градієнта тиску, але й від стану пружно-еластичних властивостей ЛА (Timothy J. W. Dawes et al., 2016). Також в останні роки доведеним є факт патогенетичної ролі зростання

жорсткості ЛА в прогресуванні легеневої артеріальної гіпертензії (ЛГ) і легеневого серця при ХОЗЛ (Liu C-Y. et al., 2018). Висувається припущення щодо цінності визначення показників, які характеризують жорсткість ЛА як одного з ранніх маркерів ремоделювання легеневих судин (Weir McCall J. et al., 2018).

Нині при вивченні структурно-функціонального стану правого шлуночка у хворих на ХОЗЛ найбільше уваги приділяють його систолічній і діастолічній функції, ступінь порушення яких зростає при прогресуванні ХОЗЛ (Невзорова В.А. и др., 2011; Kubota Y. et al., 2016; Lichtblau M. et al., 2019). Однак даних щодо ремоделювання ПШ на початкових стадіях захворювання, в тому числі при поєднаному перебігу з ГХ, недостатньо. Патогенетичні механізми порушень функції ПШ при ХОЗЛ багатofакторні і складаються з негативного впливу гіпоксемії, зростання післянавантаження, гіпертрофії міокарда, дилатації правих відділів серця (Hilde J. M. et al., 2013). Водночас, нечисленними залишаються відомості стосовно деформаційних властивостей міокарда ПШ (Roberto M. Lang et al., 2015).

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

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

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

**Завдання дослідження:**

1. Дослідити стан пружно-еластичних властивостей легеневої артерії при коморбідному перебігу ГХ з ХОЗЛ.
2. Оцінити структурно-функціональні характеристики правого та лівого шлуночків у хворих на ГХ у поєднанні з ХОЗЛ.

3. Визначити роль вегетативних чинників у розвитку структурно-функціональних порушень легеневої артерії і правого шлуночка у хворих на ГХ у поєднанні з ХОЗЛ.

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

5. Оцінити ефективність впливу 24-тижневої терапії амлодипіном бесілату і розувастатином, доданими до базисної терапії, на динаміку показників пружно-еластичних властивостей легеневої артерії та структурно-функціональні показники правого шлуночка.

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

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

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

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

Доповнені наукові дані щодо асоціації порушень пружно-еластичних властивостей легеневої артерії у хворих з коморбідним перебігом ГХ і ХОЗЛ

зі зниженням показників функції зовнішнього дихання за обструктивним типом, розвитком гіпертрофії міокарда правого шлуночка, збільшенням його порожнини і порушенням поздовжньої деформації.

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

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

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

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

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

кафедри сімейної медицини з курсом дерматовенерології Медичного інституту Сумського державного університету МОН України.

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

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи представлені та обговорені на Всеукраїнській науково-практичній конференції студентів і молодих вчених з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації» (м. Запоріжжя, 2015, 2017 рр.), науково-практичній конференції «Актуальні питання внутрішньої медицини: від клінічних досліджень до клінічної практики» (м. Дніпро, 2017 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Профілактика неінфекційних захворювань: фокус на коморбідність» (м. Харків, 2017 р.), науково-практичній конференції «76-а підсумкова науково-практична конференція ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» (м. Запоріжжя, 2015 р.), науково-практичній конференції «78-а підсумкова науково-практична конференція ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» (м. Запоріжжя, 2017 р.).

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

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

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 197 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, який містить 245 джерел (67 – кирилицею, 178 – латиною), додатків. Обсяг основного тексту складає 147 сторінок. Дисертація ілюстрована 42 таблицями та 5 рисунками.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали і методи дослідження.** Для вирішення поставленої мети було проведено відкрите рандомізоване проспективне клінічне дослідження в паралельних групах на базі кафедри внутрішніх хвороб 3 Запорізького державного медичного університету КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради. Набір пацієнтів здійснювався за період з грудня 2014 по серпень 2017 рр.

Всі обстежувані пацієнти перед включенням у дослідження підписали добровільну інформовану згоду на участь у дослідженні. При проведенні дослідження дотримувалися етичних принципів згідно з вимогами Хельсінкської Декларації Всесвітньої медичної асоціації (1964 р., 2008 ред.).

Критерії включення у дослідження: наявність встановленого діагнозу ХОЗЛ 2–3 стадії (згідно з наказом МОЗ України № 128 від 19.03.2007 року та критеріїв GOLD 2014 року); ГХ 2 стадії 1-3 ступеня (згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2013), а також Рекомендаціями Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії (2012) в поєднанні з ХОЗЛ 2-3 стадії); добровільна інформована згода на участь у клінічному дослідженні; вік хворих 35–65 років.

Критерії виключення хворих з дослідження: ГХ I або III стадії (перенесений раніше мозковий інсульт, інфаркт міокарда, застійна серцева недостатність); порушення ритму серця; вроджені чи набуті вади серця; цукровий діабет типу 1 та типу 2; злякисні новоутворення; хронічна ниркова та/або печінкова недостатність; серцева недостатність II-A стадії та більше; вагітність; інші захворювання внутрішніх органів у період загострення та у стадії декомпенсації; протипоказання до призначення блокаторів кальцієвих каналів пролонгованої дії дигідропіридинового ряду та селективного конкурентного інгібітора ГМГ-КоА-редуктази; відмова пацієнтів від участі в дослідженні з будь-якої причини.

У комплексне дослідження залучено 112 пацієнтів, котрих було розподілено на дві групи. До основної групи увійшло 62 хворих (54 чоловіка та



8 жінок) з коморбідним перебігом ГХ 2 стадії та ХОЗЛ 2-3 стадії, медіана віку – 51 (48; 55) років. У групу порівняння увійшло 50 хворих (42 чоловіка та 8 жінок) на ізольований перебіг ХОЗЛ 2-3 стадії, медіана віку – 51 (46; 55) років. В якості контрольної групи було обстежено 31 практично здорового волонтера.

Методом відкритої рандомізації пацієнти основної групи були поділені на дві підгрупи по 31 пацієнту у кожній. Перша підгрупа отримувала стандартну терапію ГХ (наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012) та ХОЗЛ (наказ МОЗ України № 555 від 27.07.2013р.). До терапії другої підгрупи на тлі стандартного лікування було включено у призначення інгібітор ГМГ-КоА-редуктази (розувастатин) 10 мг та антагоніст кальцієвих каналів (амлодипіну бесілат) 5/10 мг, що було аргументовано рекомендаціями Європейського товариства кардіологів редакції 2016 року та рекомендаціями Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування АГ 2014 року. Для оцінки ефективності терапії вивчено дані інструментальних, лабораторних методів дослідження у хворих основної групи через 6 місяців лікування.

Дослідження функції зовнішнього дихання проводили за загальноприйнятою методикою за допомогою спірографічного апарату «Спіроком».

Оцінка параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки проводилась за загальноприйнятою методикою згідно з оновленими рекомендаціями Американського товариства ехокардіографії та Європейського товариства серцево-судинного зображення 2015 року. Дослідження здійснювали на початку та через 6 місяців за допомогою ультразвукового апарату MyLab Esaote 50, Італія. Показники оцінювались в М-, В- та доплер-режимах, аналіз маси міокарда ЛШ проводився окремо для осіб чоловічої та жіночої статі. Для чоловіків вважали наявною гіпертрофію міокарда ЛШ при значенні індексу маси міокарда ЛШ більше  $115 \text{ г/м}^2$ , для жінок – більше  $95 \text{ г/м}^2$ . Крім стандартного протоколу дослідження здійснено дослідження деформаційних властивостей міокарда правого і лівого шлуночка за методикою Speckle Tracking з аналізом показників strain та strain rate з одночасним записом ЕКГ в апікальній чотирикамерній позиції для правого і лівого шлуночка, із записом трьох послідовних серцевих циклів з подальшою їх обробкою в офлайн-режимі за допомогою програми XStrain. Після цього реєструвались криві деформації у поздовжньому напрямленні з оцінкою відсотка поздовжньої деформації (Strain) та швидкості поздовжньої деформації (strain rate). Для визначення показників пружно-еластичних властивостей легеневої артерії показники гемодинаміки легеневої артерії реєструвались в доплерівському режимі з одночасною синхронізацією ЕКГ, визначали час прискорення легеневого кровотоку і час викиду кровотоку з вихідного

тракту правого шлуночка та період передвикиду правого шлуночка. Вимірювання діаметра легеневої артерії проводилося в анатомічному М-режимі в систолу (Ds) і діастолу (Dd). Розраховували такі показники пружно-еластичних властивостей ЛА: пульсативність ЛА (Pls ЛА), піддатливість ЛА (Cmpl ЛА), розтяжність ЛА (Dst ЛА), еластичний модуль (EM), індекс жорсткості В (SI-B).

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

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

Статистичну обробку проводили за допомогою програми "Statistica 13" (StatSoftInc., № JPZ804I382130ARCN10-J). Усі данні представлені у вигляді медіани (Me) і міжквартильного інтервалу (Q25; Q75). Перевірку на нормальність розподілу проводили за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Після визначення розподілу даних обирали статичний метод обробки: для даних з нормальним розподілення був використаний t-критерій Ст'юдента для залежних та незалежних вибірок; якщо вибірка мала розподі, відхилений від нормального, використовувався U-тест за методом Манна-Уїтні для незалежних вибірок та критерій Вілкоксона для залежних вибірок. При порівняння показників декількох груп використовували метод Краскела-Уолліса та ANOVA-тест. Оцінювання діагностичної значущості показників виконували за допомогою ROC-аналізу з визначенням AUC (площі під кривою), її довірчого інтервалу ДІ, чутливості та специфічності. Визначали відносний ризик для кожного із параметрів, і 95 відсотковий довірчий інтервал. Динаміку показників під впливом терапії оцінювали за допомогою Delta chek method. Кореляційний аналіз проводили за методом Спірмана. При  $p < 0,05$  розбіжності вважали статистично значущими.

**Результати досліджень та їх обговорення.** При проведенні аналізу діастолічного, систолічного, середнього та пульсового тиску ЛА було відмічено наявність достовірних відмінностей між групою з коморбідним перебігом ГХ і ХОЗЛ у порівнянні з групою з ізольованим ХОЗЛ: за діастолічним тиском – у вигляді його підвищення на 16,96% в основній групі ( $p < 0,05$ ), середнім тиском – у вигляді його зменшення на 13,41% у групі порівняння ( $p < 0,05$ ).

Також була достовірною різниця показників САТ ЛА між основною групою та групою хворих на ХОЗЛ без ГХ. Систолічний тиск ЛА був підвищеним на 10,50% в основній групі хворих у порівнянні з групою хворих на ХОЗЛ без ГХ ( $p < 0,05$ ). Зареєстровано достовірне підвищення пульсового тиску ЛА на 14,17% в основній групі проти групи порівняння ( $p < 0,05$ ). Доведено вірогідне підвищення показника САТ ЛА на 12,59% у підгрупі хворих з тривалістю ГХ більше 7 років проти підгрупи з тривалістю ГХ менше 7 років ( $p < 0,05$ ).

Виявлено статистично достовірну різницю показників жорсткості ЛА між групами пацієнтів з коморбідним перебігом ГХ і ХОЗЛ та ізольованим перебігом ХОЗЛ. В основній групі показник PIs ЛА був нижче на 27,33% у порівнянні з групою з ізольованим ХОЗЛ ( $p < 0,05$ ). Показник CmprI ЛА в основній групі був нижче на 29,04% проти групи порівняння ( $p < 0,05$ ). За показником Dst ЛА теж спостерігалось його зниження у хворих основної групи проти групи порівняння на 31,54% ( $p < 0,05$ ). Показник жорсткості EM ЛА був вищим на 45,53% проти групи порівняння ( $p < 0,05$ ). Відмічено зростання індексу жорсткості B в основній групі на 26,39% проти групи порівняння ( $p < 0,05$ ).

При проведенні кореляційного аналізу отримано достовірні зв'язки між пружно-еластичними властивостями ЛА та спірографічними показниками: між ОФВ1 і CmprI ЛА – у вигляді прямого кореляційного зв'язку середньої сили ( $r = +0,39$ ;  $p < 0,05$ ), EM ЛА – у вигляді зворотнього зв'язку середньої сили ( $r = -0,34$ ;  $p < 0,05$ ), PIs ЛА – у вигляді прямого зв'язку середньої сили ( $r = +0,52$ ;  $p < 0,05$ ). Піддатливість ЛА мала достовірний прямий кореляційний зв'язок середньої сили з індексом Тифно (IT) ( $r = +0,39$ ;  $p < 0,05$ ) та показником МОС75 ( $r = +0,34$ ;  $p < 0,05$ ). Еластичний модуль мав статистично достовірний зворотній зв'язок малої сили з показником ОФВ1/ФЖЄЛ ( $r = -0,29$ ;  $p < 0,05$ ), а також достовірний зворотній зв'язок середньої сили з показником ОФВ1 ( $r = -0,38$ ;  $p < 0,05$ ).

За результатами ROC-аналізу визначено, що найкращу якість моделі мав показник пульсативності (AUC=0,81, 95% ДІ AUC 0,732-0,883), у якого при точці розподілу  $\leq 34,28$  % чутливість склала 75,81 % та специфічність 64,00%, а також еластичний модуль (AUC = 0,749, 95% ДІ AUC 0,659-0,826), у якого при точці розподілу  $> 83,93$  мм рт. ст. чутливість склала 69,35 % та специфічність

80,00 % щодо визначення зміни жорсткості ЛА у хворих на ГХ при коморбідності з ХОЗЛ. Найменша площа під ROC-кривою була виявлена для індекса жорсткості В (AUC=0,697, 95% ДІ AUC 0,603-0,781) при точці відсіку >2,94 у.о. чутливість склала 77,42 % та специфічність 64,00 %. Визначені точки відсікання для показників пружно-еластичних властивостей легеневої артерії отримані у ході ROC-аналізу були використані для розрахунку відносного ризику (ВР) появи порушень. Рос-крива Pls ЛА представлена на рисунку 1.

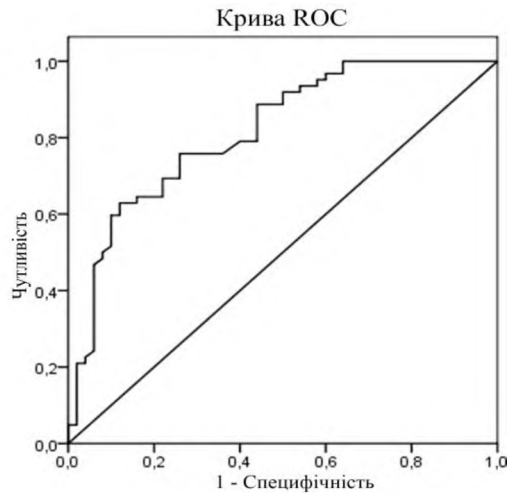


Рисунок 1 – Рос-крива Pls ЛА

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

Таким чином, поєднання ГХ з ХОЗЛ призводить до формування коморбідного стану, котрий характеризується вірогідним погіршенням гемодинамічних показників ЛА у порівнянні з групою хворих на ХОЗЛ, за умов зіставності за функціями зовнішнього дихання. В основній групі хворих встановлено погіршення показників жорсткості ЛА у підгрупі хворих, де показник ОФВ1 менше ніж 56%, проти підгрупи з рівнем ОФВ1 >56, а саме: зменшення показника PLS ЛА на 15,79%,  $Strpl$  на 14,62%,  $Dst$  ЛА на 42,39%, збільшення  $EM$  на 31,52%,  $SI-B$  на 19,15% відповідно ( $p < 0,05$ ).

Для визначення вираженості змін параметрів систолічної функції міокарда ПШ і ЛШ проведено ехокардіографічне дослідження за стандартною методикою. Показник, який відображає систолічну функцію міокарда ПШ,

а саме систолічну екскурсію кільця трикуспідального клапана (TAPSE), був менше на 14,34% в основній групі у порівнянні з групою хворих на ХОЗЛ ( $p < 0,05$ ). Щодо значення зміни площі ПШ було відмічено достовірне зниження у групі з коморбідним перебігом ГХ і ХОЗЛ, у порівнянні з групою з ізольованим перебігом ХОЗЛ, на 8,69% ( $p < 0,05$ ). Зменшення цих показників свідчить про погіршення скоротливої функції міокарда ПШ.

Товщина ЗСЛШ була достовірно більшою на 41,46% у групі з коморбідним перебігом ГХ і ХОЗЛ відносно групи порівняння ( $p < 0,05$ ). Також було відмічено достовірне збільшення товщини МШП на 39,75% ( $p < 0,05$ ), підвищення ІММЛШ на 62,98% ( $p < 0,05$ ) у хворих основної групи проти групи порівняння.

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

Отже, за результатами нашого дослідження можна стверджувати наявність змін систолічної і діастолічної функції міокарда правого і лівого шлуночків у хворих з коморбідним перебігом ГХ і ХОЗЛ порівняно з ізольованою ХОЗЛ.

При вивченні показників поздовжньої деформації міокарда правого шлуночка виявлено зменшення поздовжнього Strain (LS) ПШ в основній групі на 7,91% проти групи порівняння ( $p < 0,05$ ). Виявлено достовірне зменшення швидкості поздовжньої деформації ПШ на 14,66% в основній групі при порівнянні з групою з ізольованим перебігом ХОЗЛ ( $p < 0,05$ ). Відмічено зниження поздовжньої деформації міокарда ПШ на 7,34% у групі хворих, де рівень ОФВ1 був  $\leq 56\%$  ( $p < 0,05$ ). Спостерігалось зниження показника швидкості поздовжньої деформації ПШ на 14,70% у хворих з 2 ступенем ГХ у порівнянні з 3 ступенем ГХ ( $p < 0,05$ ).

Аналіз кореляційних зв'язків між показниками поздовжньої деформації міокарда обох шлуночків та показниками функції зовнішнього дихання свідчить про наявність позитивних кореляційних зв'язків середньої сили між поздовжньою деформацією ПШ та показником ФЖЄЛ ( $r = +0,38$ ;  $p < 0,05$ ), ОФВ1 ( $r = +0,39$ ;  $p < 0,05$ ), ОФВ1/ФЖЄЛ ( $r = +0,35$ ;  $p < 0,05$ ). Таким чином, спостерігався взаємозв'язок показників деформаційних властивостей міокарда як правого, так і лівого шлуночків із порушеннями функції зовнішнього дихання.

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

Встановлено достовірні відмінності показників варіабельності серцевого ритму між основною групою хворих та групою порівняння: зменшення SDNN на 7,31% в основній групі ( $p<0,05$ ); збільшення співвідношення низьких частот до високих в основній групі на 18,49% ( $p<0,05$ ). Спостерігали збільшення LFnorm в основній групі у порівнянні з групою з ізолюваним ХОЗЛ на 2,56% ( $p<0,05$ ), показник HFnorm був достовірно нижчим у основній групі на 9,09% ( $p<0,05$ ).

При аналізі взаємозв'язків між показниками стану вегетативної нервової системи та ремоделюванням ПШ встановлено достовірний зворотній зв'язок малої сили між базальним розміром ПШ та RMSDD ( $r=-0,27$ ;  $p<0,05$ ) і взаємозв'язок середньої сили між показником SI та швидкістю поздовжньої деформації ЛШ ( $r=+0,39$ ;  $p<0,05$ ). Встановлено наявність вірогідного прямого зв'язку малої сили між показником спектру загальної потужності нервової системи та ОФВ1 ( $r=+0,25$ ;  $p<0,05$ ).

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

Встановлено збільшення рівня Вч-СРБ на 35,13% у хворих основної групи з тривалістю гіпертонічної хвороби більше 7 років ( $p<0,05$ ). Рівень Вч-СРБ збільшувався на 12,58% у підгрупі хворих, де ІМТ був понад за  $26,4 \text{ кг/м}^2$  ( $p<0,05$ ). Виявлено зростання концентрації Вч-СРБ на 19,00% у підгрупі, де показник ФЖЄЛ був  $< 69,5\%$ , проти підгрупи з рівнем цього показника  $> 69,5\%$  ( $p<0,05$ ). Відмічено достовірні відмінності у підгрупах з різним ОФВ1 у вигляді збільшення Вч-СРБ на 47,97% у підгрупі з рівнем ОФВ1  $< 56\%$  проти підгрупи з рівнем ОФВ1  $> 56\%$ . При розподілі хворих за стадією ХОЗЛ доведено достовірну розбіжність між підгрупами у вигляді збільшення рівня ендотеліну-1 у 2,42 рази в підгрупі хворих з 3 стадією ХОЗЛ у порівнянні з 2 стадією.

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

Результати лікування в обох підгрупах оцінювали через 24 тижні. Після проведеного лікування відмічалось збільшення показника Pls ЛА у другій підгрупі на 15,26%, у першій підгрупі – на 10,47% ( $p < 0,05$ ). Після завершення 24-тижневого лікування у другій підгрупі відмічалась тенденція до збільшення цього параметра, порівняно з першою: (33,00 (30,20; 36,90) та 31,30 (27,80; 36,50)%;  $p > 0,05$ ).

За показником Cmp1 ЛА виявлено його збільшення у першій групі на 5,11% проти 12,11% у другій групі ( $p < 0,05$ ). Після проведеної терапії відмічалось достовірне збільшення цього показника у хворих другої групи у порівнянні з першою (4,98 (4,46; 6,23)  $\text{мл}^2/\text{мм рт. ст}$  проти 4,89 (4,01; 5,68)  $\text{мл}^2/\text{мм рт.ст}$ ;  $p < 0,05$ ). Показник Dst ЛА після проведення лікування у хворих другої підгрупи збільшувався на 9,86%, у першій підгрупі – на 7,30%. Досягнута статистично значуща розбіжність за рівнем показника Dst ЛА між першою та другою підгрупою через 6 місяців лікування (1,14 (0,99; 1,56) %/ мм рт. ст. проти 1,06 (0,94; 1,33) %/ мм рт. ст;  $p < 0,05$ ).

Позитивна зміна показника SI-B відмічена у другій підгрупі у вигляді його зменшення на 16,07%, у хворих першої підгрупи – на 4,74% ( $p < 0,05$ ). Статистично значуща розбіжність за рівнем показника SI-B між першою та другою підгрупою через 6 місяців лікування не досягнута (3,15 (2,66; 3,49) у.о. та 2,92 (2,51; 3,31) у.о.;  $p > 0,05$ ).

Отримані дані у першій підгрупі хворих свідчать про зниження Вч-СРБ на 60,00%, у другій підгрупі - на 70,00% ( $p > 0,05$ ). На тлі проведеної терапії досягнуто статистичну відмінність між підгрупами через 6 тижнів лікування (4,17 (2,08; 4,34)  $\text{mg/l}$  проти 2,09 (1,12; 3,21)  $\text{mg/l}$ ;  $p < 0,05$ ). Зниження ММП-9 теж було відмічено у двох підгрупах після зазначеного терміну лікування: у другій підгрупі на 57,54%, а в першій підгрупі – на 47,84% ( $p > 0,05$ ). Після зазначеного терміну лікування було досягнуто статистично значущі відмінності за рівнем ММП-9 між першою та другою підгрупами (399,00 (355,00; 490,00)  $\text{ng/ml}$  проти 344,00 (244,00; 429,00)  $\text{ng/ml}$ ;  $p < 0,05$ ). Після проведеної терапії у першій підгрупі було відмічено достовірне зниження ендотеліну-1 на 48,26%, у другій підгрупі – на 64,69% ( $p > 0,05$ ). Досягалась статистично значуща розбіжність за рівнем ендотеліну-1 між першою та другою підгрупою через 6 місяців лікування (1,43 (1,00; 1,92)  $\text{fmol/ml}$  проти 1,15 (0,73; 1,39)  $\text{fmol/ml}$ ;  $p < 0,05$ ).

Показник LS ПШ після закінчення терміну лікування у першій підгрупі достовірно підвищився на 9,23%, у другій підгрупі – на 20,26% ( $p < 0,05$ ). Була досягнута статистично значуща розбіжність за рівнем показника LS ПШ між першою та другою підгрупою через 6 місяців лікування: 16,80 (15,90; 17,80) % проти 17,90 (16,86; 18,45)%. Після проведеної терапії відмічалось достовірне збільшення показника LSR ПШ у першій підгрупі на 14,81%, у другій підгрупі –

на 19,88%; ( $p < 0,05$ ). На тлі проведеної терапії визначено збільшення показника LS ЛШ у першій підгрупі на 11,32%, у другій підгрупі – на 18,15% ( $p < 0,05$ ). Доведено статистично достовірне збільшення показника LSR ЛШ після проведеної терапії в першій підгрупі на 14,29%, у другій підгрупі – на 20,47% ( $p < 0,05$ ). Після 24 тижнів лікування за показником LSR ПШ було досягнуто достовірні розбіжності між підгрупами (0,97 (0,86; 1,16;)  $s^{-1}$  проти 0,87 (0,65; 0,96;)  $s^{-1}$ ;  $p < 0,05$ ).

Після проведеного лікування було відмічено достовірний приріст LS ЛШ в другій підгрупі на 18,15 % проти 11,32% у першій підгрупі ( $p < 0,05$ ). Також виявлено достовірне збільшення показника LS ЛШ у другій підгрупі у порівнянні з першою підгрупою (19,88 (18,96; 20,64) % проти 8,90 (17,80; 20,60) %;  $p < 0,05$ ).

Отже, отримані дані свідчать про більш виражені позитивні зміни у хворих на ГХ у поєднанні з ХОЗЛ, які отримували комплексну терапію з додаванням амлодипіну і розувастатину впродовж 24 тижнів, у вигляді покращення пружно-еластичних властивостей ЛА, функції міокарда правого і лівого шлуночків за даними деформаційних показників міокарда, а також пригнічення активності системного запалення.

## ВИСНОВКИ

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

2. Поєднаний перебіг ГХ II стадії і ХОЗЛ супроводжується підвищенням жорсткості судинної стінки ЛА (зростання еластичного модуля на 45%, індексу жорсткості В – на 26,3%) та відповідним зниженням її пульсативності на 28%, піддатливості на 29,0%, розтяжності на 46%, на відміну від ізольованого перебігу ХОЗЛ ( $p < 0,05$ ). Знайдені порушення пружно-еластичних властивостей ЛА асоціюються із зниженням показників функції зовнішнього дихання за обструктивним типом: ФЖЄЛ та  $Smpl$  ЛА ( $r = + 0,32$ ;  $p < 0,05$ ), ФЖЄЛ та ЕМ ( $r = -0,34$ ;  $p < 0,05$ ); ОФВ1 з  $Smpl$  ЛА ( $r = +0,39$ ;  $p < 0,05$ ), з  $Pls$  ЛА ( $r = +0,52$ ;  $p < 0,05$ ). Ризик розвитку порушень пружно-еластичних



властивостей ЛА найбільш значимо збільшується при зміні еластичного модуля ( $BP = 2,51$ ,  $95\%$  ДІ =  $1,70-3,73$ ;  $p < 0,05$ ).

3. У хворих на ГХ, поєднану з ХОЗЛ, спостерігаються порушення деформаційних властивостей і скоротливої функції правого шлуночка: поздовжня деформація міокарда та її швидкість зменшується на  $8,5\%$  і  $14,6\%$ , відповідно, а систолічна екскурсія трикуспідального кільця та фракційна зміна площі знижується на  $14,4\%$  і  $9,3\%$  відповідно, порівняно з хворими на ізольований перебіг ХОЗЛ ( $p < 0,05$ ). Виявлені взаємозв'язки між порушенням поздовжньої деформації правого шлуночка та пружно-еластичними властивостями легеневої артерії: LS ПШ та Pls ЛА ( $r = +0,45$ ;  $p < 0,05$ ), LS ПШ та Cmpl ЛА ( $r = +0,41$ ;  $p < 0,05$ ), LS ПШ та Dst ЛА ( $r = +0,38$ ;  $p < 0,05$ ), LS ПШ та SI-B ( $r = -0,46$ ;  $p < 0,05$ ). Доведено наявність кореляційних зв'язків між поздовжньою деформацією ПШ та показником ФЖЄЛ ( $r = +0,38$ ;  $p < 0,05$ ), ОФВ1 ( $r = +0,39$ ;  $p < 0,05$ ).

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

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

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

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

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

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

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

## СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

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

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

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

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

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

5. Доценко С. Я., Яценко О. В. Elastic properties of pulmonary artery in chronic obstructive pulmonary disease. *Запорозж. мед. журн.* 2017. № 1. С. 26–30 (Здобувачем проведено клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів, написання статті).

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

**Опубліковані праці апробаційного характеру:**

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

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

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

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

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

12. Яценко О. В. Оцінка скоротливої функції міокарда та показників системної запальної відповіді при гіпертонічній хворобі у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. 78-а підсумкова науково-

практична конференція ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України». Запоріжжя, 2017. С. 139.

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

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

## АНОТАЦІЯ

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

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

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

У дослідження включено 112 пацієнтів, які були розподілені на дві групи. До основної групи увійшли 62 пацієнта з коморбідним перебігом ГХ 2 стадії і ХОЗЛ 2-3 стадії. У групу порівняння увійшли 50 хворих з ізольованим ХОЗЛ 2-3 стадії. Контрольну групу склали 31 практично здорова особа.

Методом відкритої рандомізації пацієнти основної групи були розділені на дві підгрупи по 31 пацієнту в кожній. Перша підгрупа отримувала стандартну терапію, до терапії другої підгрупи було включено в призначення інгібітор ГМГ-КоА-редуктази (розувастатин) та антагоніст кальцієвих каналів (амлодипіну бесілат) Для оцінки ефективності терапії вивчені дані інструментальних, лабораторних методів дослідження у хворих основної групи через 6 місяців лікування.

В результаті проведеного дослідження у хворих з ГХ та ХОЗЛ визначені особливості змін структурно-функціональних показників легеневої артерії і правих відділів серця, вплив на них ремоделювання лівого шлуночка, вегетативної дисфункції, системної запальної відповіді та ендотеліальної

дисфункції. Доповнені наукові дані щодо асоціації порушень пружно-еластичних властивостей легеневої артерії у хворих з коморбідним перебігом ГХ і ХОЗЛ.

Уточнена клініко-патогенетична роль дисбалансу вегетативної системи, чинників системного запалення, деградації екстрацелюлярного матриксу, ендотеліальної дисфункції у структурно-функціональних змінах легеневої артерії і правого шлуночка. Доведено ефективність включення до базисної терапії ГХ, коморбідної з ХОЗЛ, комбінації амлодипіну і розувастатину, що сприяло вірогідному зниженню рівнів Вч-СРБ, ET-1, ММП-9 та супроводжувалось більш суттєвою нормалізацією структурно-функціональних показників легеневої артерії і правого шлуночка порівняно зі стандартною терапією.

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

## АННОТАЦІЯ

**Яценко О.В. Жесткость легочной артерии и ремоделирования правого желудочка при коморбидном течении гипертонической болезни и хронического обструктивного заболевания легких. – На правах рукописи.**

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук (доктора философии) по специальности 14.01.02 – внутренние болезни. – Запорожский государственный медицинский университет МОЗ Украины, Запорожье, 2019.

Диссертация посвящена улучшению эффективности лечения ГБ на фоне ХОЗЛ на основании изучения структурно-функциональных характеристик ЛА и ПЖ, патогенетических механизмов их нарушений и эффективности фармакотерапии амлодипином в комбинации с розувастатином на фоне базисной терапии.

Впервые исследовано у больных с коморбидным течением ГБ и ХОЗЛ структурно-функциональные показатели жёсткости ЛА и правых отделов сердца, вегетативной дисфункции, уровень высокочувствительного С-реактивного белка, матриксной металлопротеиназы-9, эндотелина-1. Выявлено особенности нарушения упруго-эластических свойств ЛА у больных с коморбидным течением ГБ и ХОЗЛ, нарушения деформационных свойств миокарда правого и левого желудочков. Доказано клиническую эффективность включения в базисную терапию больных с ГБ и ХОЗЛ розувастатина и амлодипина бесилата в течение 24 недель в отношении положительного влияния на изученные патогенетические, морфо-функциональные и биохимические факторы с более существенной нормализацией структурно-функциональных показателей легочной артерии и правого желудочка.

**Ключевые слова:** хроническое обструктивное заболевание легких, гипертоническая болезнь, упруго-эластические свойства, легочная артерия.

## ANNOTATION

**Iatsenko O.V. Stiffness of the pulmonary artery and right ventricle remodelling in a comorbide course of hypertention and chronic obstructive pulmonary disease. – Manuscript.**

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

The thesis focuses on the improvement of HT treatment effectiveness in the setting of COPD on the ground of structural-functional characteristics of PA and RV study, pathogenetic mechanisms of their disorders and effectiveness of pharmacotherapy with amlodipine in a combination with rosuvastatin on the background of a baseline therapy.

For the first time structural-functional values of stiffness of PA and right compartments of heart, vegetative dysfunction, level of high sensitive C-reactive protein, matrix metalloproteinase-9, endothelin-1 were studied in patients with a comorbid course of HT and COPD. The study also revealed peculiarities of the disorder of PA elastic properties in patients with a comorbid course of HT and COPD, disorders of myocard deformative features of the right and left ventricles. Clinical effectiveness of rosuvastatin and amlodipine besylate addition to the baseline therapy of patients with HT and COPD in a course of 24 weeks was proved relating to the positive effect on the studied pathogenetic, morpho-functional and biochemical factors with more substantive values normalization of the pulmonary artery and right ventricle.

**Key words:** chronic obstructive disease of lungs, hypertensive disease, elastic properties, pulmonary artery.