

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЧОБАНУ ЯРОСЛАВ ВАСИЛЬОВИЧ

УДК : 616.24-007.272-06:616.12-005.4]-036-008.9-097-08-035

ДИСЕРТАЦІЯ

ОСОБЛИВОСТІ ПОЄДНАНОГО ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО
ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА ІШЕМІЧНОЇ
ХВОРОБИ СЕРЦЯ: ЗАПАЛЬНІ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНІ МЕХАНІЗМИ,
МЕТАБОЛІЗМ ОКСИДУ АЗОТУ ТА ЇХ МЕДИКАМЕНТОЗНА КОРЕКЦІЯ

14.01.02 – внутрішні хвороби

222 – медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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



Я.В. Чобану

Науковий керівник:
Ілащук Тетяна Олександрівна,
доктор медичних наук, професор

Чернівці – 2023

АНОТАЦІЯ

Чобану Я.В. Особливості поєданого перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та ішемічної хвороби серця: запальні та протизапальні механізми, метаболізм оксиду азоту та їх медикаментозна корекція. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина (22 Охорона здоров'я). – Буковинський державний медичний університет МОЗ України, Чернівці, 2023.

Поєднаний перебіг ішемічної хвороби серця (ІХС) та хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) є серйозним викликом медицини сьогодення, який призводить до суттєвого зниження якості життя, збільшення частоти загострень обох нозологій і госпіталізацій, зростання соціально-економічних збитків, а тому, вимагає глибокого розуміння його патогенетичних особливостей (системного запалення, ендотеліальної дисфункції, гіпоксемії, ремоделювання серця, оксидантного стресу) та розробки оптимальних стратегій діагностики та лікування.

Дисертаційна робота розглядає клініко-патогенетичні особливості поєданого перебігу ІХС та ХОЗЛ з фокусуванням на запальних та протизапальних механізмах, ендотеліальній дисфункції та можливому пошуку варіантів їхньої корекції.

Поширеність ХОЗЛ в Україні за даними офіційної статистики складає 2969,1 на 100 тис. дорослого населення, тобто 2,9 %. Але за даними наукових досліджень показник значно вищий – в середньому від 8 до 22 % осіб старше 40 років хворіють на ХОЗЛ [21, 24]. Світові дослідження також демонструють вищі показники поширеності даної патології – на рівні 10 % серед осіб старше 40 років та різке зростання поширеності (до 20 %) серед осіб віком понад 70 років [71, 257].

Поєднання ІХС та ХОЗЛ в пацієнтів старших вікових груп стає особливою проблемою через вікові зміни в кардіореспіраторному апараті (ішемічні порушення та артеріальна гіпоксемія призводить до тканинної

гіпоксемії, формування легеневої артеріальної гіпертензії, ремоделювання міокарда з подальшим розвитком легеневої та серцевої недостатності), які сприяють розвитку даних захворювань. Недостатня діагностика ХОЗЛ у пацієнтів з попередньо існуючим ІХС є частим явищем в клінічній практиці лікарів внутрішньої медицини. Ця ситуація обумовлена рядом чинників: схожі симптоми обох захворювань (задишка, зниження працездатності, погіршення толерантності до фізичних навантажень), що можуть не асоціюватися з виникненням нового нозологічного стану, а також фокусування уваги пацієнтів та медичних фахівців на лікуванні серцевих та метаболічних проблем, обходячи увагою стан легень. Проблема несвоєчасної діагностики ХОЗЛ на фоні попередньо існуючих захворювань серцево-судинної системи в загальній популяції залишається невирішеною як в Україні, так і в світі.

В дисертаційній роботі містяться результати теоретичного аналізу і практичного вирішення вищезгаданої проблеми, а саме підвищення ефективності діагностики та лікування пацієнтів, які страждають від поєданого перебігу ІХС та ХОЗЛ. Це досягнуто завдяки вивченню клінічних та патогенетичних особливостей цього дуету захворювань через призму запальних та протизапальних механізмів та їх впливу на ендотеліальну дисфункцію, а також впровадження мельдонію для додаткового використання у складі комплексної стандартної терапії ІХС та ХОЗЛ.

Головною метою нашого дослідження було підвищення ефективності діагностики ХОЗЛ у пацієнтів, які страждають від ІХС. Це досягалося шляхом клініко-функціонального обстеження показників функції серцево-судинної системи, дихальної системи та параметрів якості життя. Дослідження спрямовувалося на підвищення ефективності діагностики та корекцію відхилень функціонального стану легень, серця та ендотелію судин, а також на оцінку системної запальної відповіді у пацієнтів із ХОЗЛ та ІХС, в залежності від рівня сиртуїну-1.

Для досягнення поставленої мети використовували наступні методи дослідження: загальноклінічне обстеження із визначенням основних

показників серцево-судинної та дихальної систем, анкетування пацієнтів для оцінки симптомів ХОЗЛ: за модифікованою шкалою тяжкості задишки медичної дослідницької ради (mMRC) та тестом з оцінки ХОЗЛ (т САТ), визначення параметрів якості життя (ЯЖ) за міжнародним опитувальником St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). Також використовували інструментальні методи: спірографію – для визначення показників функції зовнішнього дихання (ФЗД), ехокардіографію (ЕхоКГ) – з метою вивчення структурно-функціонального стану серця; імуноферментні та біохімічні дослідження. Отримані результати аналізували загально прийнятими статистичними методами.

В період ремісії у хворих на ХОЗЛ з супутнім ІХС та без нього зберігається ряд типових для захворювань органів дихання скарг, основними з яких були: задишка; кашель; відчуття ригідності і скутості у грудній клітці; погана толерантність до фізичних навантажень; порушення сну.

У пацієнтів з поєднаним перебігом ІХС та ХОЗЛ першочергово змінюється характер і інтенсивність задишки: вона набуває змішаного характеру, відмічають частіші епізоди погіршення задишки у нічний час, що призводить до порушення якості сну і нічного відпочинку пацієнтів. Третина пацієнтів із поєднанням нозологій виявляли у себе ознаки бендопное, що може слугувати клінічною ознакою даного стану. Також, у пацієнтів з поєднаним перебігом захворювань відзначались стійкіші і суттєвіші явища дихальної недостатності, що виявляються при первинному огляді.

При розвитку і прогресуванні ХОЗЛ у пацієнтів з попередньо існуючим ІХС факт посилення задишки набуває об'єктивного підтвердження (збільшення показника mMRC на 39,0 % порівняно з даними хворих на ХОЗЛ і в 2,5 рази - порівняно з результатами в групі ІХС); частіше виявляються і інтенсивніше проявляють себе скутість грудної клітки (на 50% порівняно з групою ХОЗЛ, ($p < 0,05$) та в 3 рази порівняно з групою ІХС ($p < 0,05$)), порушення сну (на 40% порівняно з групою ХОЗЛ, ($p < 0,05$) та в 3 рази порівняно з групою ІХС ($p < 0,05$)), обмеження переносимості фізичних

навантажень, які призводять у підсумку до достовірного і суттєвішого порушення якості життя хворих (зростання індексу SGRQ в блоці опитування “активність” на 19,0%, “вплив” на 26,4%, “симптоми” на 8,3%, загальний рахунок - 20,3%). Це може бути пов'язане з синергічним ефектом обох захворювань, коли взаємодія різних ланок патогенезу призводить до загострення клінічних проявів та погіршення якості життя пацієнтів.

У пацієнтів із поєднаним перебігом ІХС та ХОЗЛ характерні певні особливості внутрішньосерцевої гемодинаміки та структурної перебудови міокарда. Пацієнти із поєднанням ІХС та ХОЗЛ мають зміни правих відділів серця, що відрізняють їх від пацієнтів з ізольованим перебігом ХОЗЛ, ізольованим перебігом ІХС та групою контролю, а саме достовірно більший розмір ПШ ($p < 0,05$) та ПП ($p < 0,05$). Наведені дані підтверджують формування синдрому взаємного обтяження ІХС та ХОЗЛ за умови їх поєданого перебігу та з подальшим розвитком легеневого серця.

У хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ХКС відмічалися ознаки клінічно значимого підвищення активності низькоінтенсивного системного запального процесу, що проявляється зростанням на 65,0% рівня hsCRP порівняно з групою ІХС та 85,0% порівняно з групою ХОЗЛ і може сприяти швидшій прогресії у них атеросклерозу, дисліпідемії та ендотеліальної дисфункції.

Як за ХОЗЛ, так і за ІХС виявляється підвищення рівня у крові хворих eNOS/NOS3 (на 91% і в 2 рази відповідно) порівняно зі здоровими особами того ж віку і статі, при цьому більша тривалість захворювання як за ХОЗЛ, так і за ІХС асоціюється зі збільшенням рівня eNOS/NOS3 в крові. Це явище може розглядатися як спроба адаптації до зміненої реактивності ендотелію з компенсаторною гіперпродукцією ензима для подолання проявів ендотеліальної дисфункції. По мірі прогресування ХОЗЛ від клінічної групи А до Е рівень eNOS/NOS3 зростає на 28,3%, що може свідчити про не вичерпані до кінця відновлювальні резерви навіть на важких стадіях захворювання.

Коморбідне поєднання ІХС та ХОЗЛ характеризується суттєвішим порушенням функцій ендотелію, компенсувати які виключно за рахунок eNOS/NOS3 не вдається. Концентрація даного ензиму в крові є вищою на 79,1% за показники здорових людей, але меншою за показники при ХОЗЛ та ІХС.

У хворих на ІХС, ХОЗЛ та їх поєднання відзначали на 46,4% , 57,4% і 81,6% відповідні нижчий рівень сиртуїну-1 порівняно з контрольною групою. Найбільший його вміст у крові властивий для хворих на ІХС: він був на 20,6% вищим порівняно з результатом хворих на ХОЗЛ та перевищував на 65,5% вміст сиртуїну-1 у крові пацієнтів з поєднаною патологією. Вміст сиртуїну-1 у крові хворих на ХОЗЛ та ІХС зменшується на 16,5% і на 14,5% та 30,2% відповідно при ІХС по мірі збільшення тривалості захворювання, а також його прогресування зі збільшенням ступеня важкості.

Наукова новизна отриманих результатів. Поглиблено наукові дані стосовно клінічного перебігу поєданого перебігу ІХС та ХОЗЛ. Вперше досліджено контингент, у якого ХОЗЛ розвивається на фоні попередньо існуючої ІХС, та обидва захворювання перебігають на фоні проживання хворих в екологічно сприятливому регіоні. Показано, що за цих умов однією з ранніх ознак розвитку ХОЗЛ на фоні попередньо існуючої ІХС є частіші і інтенсивніші скарги на задишку, прояви бендопное, стійкіші і суттєвіші явища дихальної недостатності, порушення сну, зменшення енергії і якості життя в цілому.

Встановлено, що пацієнтам з поєднаним перебігом ІХС та ХОЗЛ притаманні більш виражені структурно-функціональні зміни серця (вищі значення розмірів ПШ ($p < 0,05$), ПП ($p < 0,05$), ЛП ($p < 0,05$)). Доповнено наукові дані про те, що у хворих з поєднаним перебігом ХОЗЛ та ІХС спостерігаються найбільш виражені ознаки системного запалення. Вперше показано, що при комор бідності ІХС та ХОЗЛ відмічається нижчий рівень сиртуїну-1 порівняно зі здоровими індивідами та пацієнтами з ізольованим перебігом ХОЗЛ та ІХС.

Виявлено тренд до зменшення концентрації сиртуїну-1 у крові хворих на ХОЗЛ з розвитком легневих ускладнень - пневмосклерозу та емфіземи. Вперше доведено, що вміст сиртуїну-1 чіткіше, ніж інші досліджені маркери, реагує на поступове погіршення стану хворих, і може розглядатися як чутливий маркер прогресування ХОЗЛ.

На підставі аналізу клінічно-лабораторних даних обґрунтовано доцільність додаткового призначення мельдонію до стандартної терапії хворим з поєднаним перебігом ІХС та ХОЗЛ, що сприяє зниженню частоти і вираженості скарг, зменшенню вираженості клінічних проявів ХОЗЛ, а також підвищенню якості життя пацієнтів, покращенню показників ФЗД, незначному покращенню структурно-функціональних параметрів серця. Вперше підтверджено сеностатичні властивості мельдонію: призначення його у складі комплексної терапії хворих на ХОЗЛ та ІХС сприяє корекції порушень ліпідного спектру крові, ендотеліальна дисфункція, зменшенню вираженості системного запалення, підвищення рівня сиртуїну-1. Відмітили сильний обернений кореляційний зв'язок між рівнем SIRT1 та рівнем hsCRP, тригліцидами і віком, в свою чергу сильний позитивний кореляційний - з ОФВ₁, ЖЄЛ, ОФВ₁/ЖЄЛ та активністю eNOS/NOS3.

Практичне значення одержаних результатів.

Рекомендовано приймати до уваги вираженість явищ дихальної недостатності, оцінку наявності бендопное і використовувати опитувальники mMRC, т САТ та Святого Георгія для оцінки симптомів ХОЗЛ у пацієнтів, які мають ХКС вік понад 40 років та фактори ризику розвитку ХОЗЛ, що надає можливість лікарям вирішити проблему гіподіагностики ХОЗЛ у пацієнтів з ІХС через подібність клінічних симптомів.

Доцільно також визначати рівень SIRT1 хворих за поєданого перебігу ХОЗЛ та ІХС, як маркер тяжкості та фактор прогнозування перебігу захворювання - оскільки він є чутливим показником, вміст якого у крові достовірно корелює з рядом основних параметрів функції зовнішнього

дихання, розмірами правого передсердя та шлуночка, показниками ендотеліальної дисфункції.

При поєднаному перебігу ХОЗЛ та ІХС рекомендовано додавання стандартної терапії хворих мельдоній у дозі 500 мг двічі на добу з метою зменшення симптомів захворювання, покращення показників ФЗД, структурно-функціональних параметрів серця, функціонального стану ендотелію, системного запалення, нормалізації показників ліпідного профілю крові, а також підвищення рівня SIRT1 в крові.

Хворим з поєднаним перебігом ІХС та ХОЗЛ рекомендовано до базисної терапії додати мельдоній у дозі 500 мг двічі на добу для зменшення клінічних проявів захворювання, покращення показників ФЗД, коригування ендотеліальної дисфункції і низькоінтенсивного системного запалення, а також підвищення рівня сиртуїну-1.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, хронічне обструктивне захворювання легень, біомаркери, сиртуїн-1, метаболічна терапія, якість життя, запалення, гемодинаміка, ендотеліальна дисфункція, мельдоній.

ANNOTATION

Chobanu Y.V. The Features of a Comorbid Course of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Ischemic Heart Disease: Inflammatory and Anti-Inflammatory Mechanisms, Nitric Oxide Metabolism and Their Drug Correction. – Qualifying Scientific Work as a Manuscript.

The thesis to obtain the academic degree of Doctor of Philosophy (PhD) on specialty 222 – Medicine (22 Health Care). – Bukovinian State Medical University, the Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2023.

A comorbid course of ischemic heart disease (IHD) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a serious challenge of modern medicine. It results in a considerable decrease in the quality of life, increase of exacerbations of both diseases and hospitalization, and greater social-economical loss. The issue requires deep understanding of pathological features (systemic inflammation, endothelial dysfunction, hypoxemia, heart remodeling, oxidative stress) and development of optimal strategies of diagnostics and treatment.

The thesis studies clinical-pathogenic features of a comorbid course of IHD and COPD focusing on inflammatory and anti-inflammatory mechanisms, endothelial dysfunction and possible search of variants to correct them.

According to official statistics, occurrence of COPD in Ukraine is 2969,1 per 100 000 of adult population, that is, 2,9 %. Meanwhile, according to the scientific studies, this index is much higher – on an average from 8 to 22 % of individuals over 40 suffer from COPD [21, 24]. The world researches demonstrate higher indices of this pathology as well – about 10 % among individuals over 40 and sharp increase of its occurrence (up to 20 %) among individuals over 70 years of age [71, 257].

Comorbidity of IHD and COPD among the patients of older age groups becomes a special problem due to age changes in the cardiovascular and respiratory apparatus. They include ischemic disorders and arterial hypoxemia resulting in tissue hypoxemia, formation of pulmonary arterial hypertension, myocardial remodeling followed by further development of pulmonary and heart failure, which promote advance of these diseases. Inadequate diagnostics of COPD in patients with

underlying IHD is a frequent phenomenon in clinical practice of internal medicine practitioners. The situation is stipulated by a number of factors including similar signs of both diseases such as shortness of breath, decrease in working capacity, deteriorated tolerance to physical exercises. The symptoms may be not associated with occurrence of a new nosological condition. Patients and medical workers focus their attention on the treatment of heart and metabolic problems ignoring the condition of the lungs. The issue of untimely diagnostics of COPD with underlying diseases of the cardiovascular system in the general population remains unsolved both in Ukraine and worldwide.

The thesis presents the results of theoretical analysis and practical solution of the problem that is, increasing the effectiveness of diagnostics and treatment of patients suffering from IHD and COPD. It is achieved due to investigation of clinical and pathogenic features of these diseases through the prism of inflammatory and anti-inflammatory mechanisms and their effect on the endothelial dysfunction, and administration of MELDONIUM as an additional drug in the comprehensive standard therapy of IHD and COPD.

The main purpose of our research was increasing the effectiveness of diagnostics of COPD in patients suffering from IHD. The clinical-functional examination of the parameters of the cardiovascular, respiratory functions and the quality of life was performed. The research was targeted to increasing the effectiveness of diagnostics and corrections of disorders in the functional state of the lungs, heart and vascular endothelium, assessment of systemic inflammatory response in patients with COPD and IHD depending on sirtuin-1 level.

To achieve the goal the following methods of examination were used: general clinical examination with determination of the major parameters of the cardiovascular and respiratory systems. Patient questionnaires to evaluate COPD symptoms according to the modified Medical Research Council (mMRC) scale of dyspnea index and COPD Assessment Test (CAT), determination of the parameters of the quality of life using the international St. Georges Respiratory Questionnaire (SGRQ) were used. The following instrumental methods were applied: spirometry

– to determine pulmonary function test (PFT), echocardiography (EchoCG) – to examine structural-functional state of the heart. Immuno-enzymatic and biochemical studies were made. The results obtained were analyzed by means of the common statistical methods.

During remission, COPD patients with comorbid IHD and without it present a number of complaints typical for the respiratory organs. The main complaints were dyspnea, cough, rigidity and stiffness in the chest, poor tolerance to physical exercises, and sleep disorders.

Patients with a comorbid course of IHD and COPD, primarily present changes in the nature and intensity of dyspnea. It becomes of a mixed character and the episodes of night dyspnea become more frequent. It results in disturbances of sleep quality and night rest of patients. A third of patients with a comorbid course of the diseases presented the signs of bendopnea that can be considered as a clinical sign of the condition. At the same time, primary examination found more stable and prominent signs of respiratory failure in patients with a comorbid course of the diseases.

With the development and advance of COPD in patients with underlying ischemic heart disease, the fact of increased shortness of breath is objectively confirmed. mMRC index 39,0 % increases in comparison with the values of COPD patients. It increases 2,5 times compared to the results obtained in IHD group. Stiffness in the chest becomes more intensive and frequent (50% increases in comparison with COPD group, ($p < 0,05$); and 3 times as much compared to IHD group ($p < 0,05$)). Sleep disorders 40% increase compared to COPD group ($p < 0,05$) and 3 times as much compared to IHD group ($p < 0,05$)). The tolerance to physical exercises is restricted resulting in reliable and more significant disturbances in the quality of life of the patients. SGRQ index in the questionnaire block “activity” 19,0% increases, in the block “effect” – 26,4, “symptoms” – 8,3%, total score – 20,3%). It can be associated with a synergistic effect of both diseases when correlation of various pathogenic links leads to exacerbation of clinical manifestation and deterioration of the quality of life of patients.

The patients with a comorbid course of IHD and COPD present certain specific features of the intracardiac hemodynamics and structural rebuilding of the myocardium. The patients with a comorbid course of IHD and COPD have changes in the right portion of the heart – larger right ventricle ($p < 0,05$) and larger right atrium ($p < 0,05$). This fact distinguishes them from the patients with isolated COPD, isolated IHD and the control group. The given data confirm the formation of mutual aggravation syndrome of IHD and COPD in case they have a comorbid course followed by further development of cor pulmonale.

The patients with COPD and comorbid IHD present the signs of a considerable increase in the activity of low intensity systemic inflammatory process. It is manifested by 65,0% increase of hsCRP level compared to IHD group, and 85,0% increase in comparison with COPD group respectively. It can promote quicker advance of atherosclerosis, dyslipidemia and endothelial dysfunction.

An increased level of eNOS/NOS3 is found in the blood of patients both with COPD and IHD (91% and twice as much respectively) in comparison with healthy individuals of the same age and gender. At the same time, longer duration of the disease is associated with the increase of eNOS/NOS3 in the blood with both COPD and IHD. This phenomenon can be considered as an attempt to adjust to the altered reactivity of the endothelium with compensatory hyperproduction of the enzyme in order to overcome the signs of endothelial dysfunction. As COPD progresses from the clinical group A to E group the level of eNOS/NOS3 28,3% increases. It can be indicative of renewable reserves not completely exhausted even with severe stages of the disease.

Comorbid association of IHD and COPD is characterized by more significant functional endothelial disorders that cannot be compensated at the expense of eNOS/NOS3 exclusively. The concentration of this enzyme in the blood is 79,1% higher than that of healthy individuals, but it is lower than those with COPD and IHD.

Sirtuin-1 level 46,4% ,57,4% and 81,6% decreased as compared with the control group was found in patients with IHD, COPD and those with a comorbid

course of the diseases respectively. IHD patients have its highest content in the blood. It was 20,6% higher than that of COPD patients, and 65,5% higher than the content of sirtuin-1 in the blood of patients with comorbid pathology. The content of sirtuin-1 in the blood of patients with COPD and IHD 16,5% and 14,5% decreases, and it 30,2% decreases with IHD as the disease progresses or the degree of severity increases.

Scientific novelty of the obtained results. Scientific data on the clinical course of the combined course of IHD and COPD have been deepened. For the first time, the contingent in which COPD develops against the background of pre-existing coronary artery disease, and both diseases progress against the background of living in an ecologically favourable region, was investigated. It is shown that under these conditions, one of the early signs of the development of COPD against the background of pre-existing coronary artery disease is more frequent and more intense complaints of shortness of breath, manifestations of bendopnea, more persistent and significant phenomena of respiratory failure, sleep disturbances, a decrease in energy and quality of life in general.

It was established that patients with a combined course of coronary artery disease and COPD have more pronounced structural and functional changes of the heart (larger right ventricle ($p<0,05$), right atrium ($p<0,05$), and left atrium ($p<0,05$)). The existing scientific data are extended with the findings that the most pronounced signs of systemic inflammation are found in patients with a comorbid course of COPD and IHD. For the first time, it has been demonstrated that in patients with the comorbidity of IHD and COPD, there is a lower level of sirtuin-1 compared to healthy individuals and patients with isolated courses of COPD and IHD. For the first time, it was shown that the comorbidity of COPD and COPD has a lower level of sirtuin-1 compared to healthy individuals and patients with isolated COPD and IHD.

It has been proven that the combination of IHD and COPD Is characterized by a more significant disruption of endothelial functions, which cannot be compensated only by eNOS/NOS3 regulation. The concentration of the enzyme in

the blood is higher than that of healthy individuals but lower than the parameters with COPD and IHD.

A trend towards a decrease of sirtuin-1 concentration in the blood of patients with COPD was found followed by the development of pulmonary complications including pneumosclerosis and emphysema. It was proved for the first time that the content of sirtuin-1 reacts to the gradual deterioration of the condition of patients more clearly than other investigated markers, and can be considered as a sensitive marker of COPD progression.

Based on the analysis of clinical and laboratory findings we substantiated the necessity of additional administration of MELDONIUM in the standard therapy indicated for the patients with comorbid course of IHD and COPD. It promoted decreased frequency of complaints, reduced manifestation of COPD clinical signs, better quality of life of patients, improved PFT parameters, and insignificant improvement of the structural and functional parameters of the heart. The senostatic properties of MELDONIUM are confirmed. Its additional administration to the comprehensive therapy promotes correction of disorders in the blood lipid spectrum, endothelial dysfunction, decreased systemic inflammation, and increased sirtuin-1 levels. A strong inverse correlation was noted between the level of SIRT1 and the level of hsCRP, triglycerides and age, in turn, a strong positive correlation – with FEV₁, FVC, FEV₁/FVC and eNOS/NOS3 activity.

Practical significance of the obtained results. According to our observations, the coverage of COPD treatment is insufficient at the post-hospital stage: already one month after discharge from the therapeutic department, only 40,0% of those to whom it is indicated continue the systematic use of basic therapy.

It is recommended to assess the presence of bendopnea, episodes of nocturnal dyspnea; the use of questionnaires to assess COPD symptoms and quality of life in patients with IHD over 40 years of age and risk factors for the development of COPD, which allows doctors to solve the problem of underdiagnosis of COPD in patients with IHD due to the similarity of clinical symptoms.

It is appropriate to determine the level of sirtuin-1 in the blood as a marker of severity and a criterion for predicting the course of diseases, and to assess the level of endothelial synthase in the blood as a marker of ED in patients with a combined course of IHD and COPD.

Patients with a combined course of COPD and IHD are recommended to add MELDONIUM at a dose of 500 mg twice a day to the basic therapy to reduce the clinical manifestations of the disease, improve PFTs indicators, correct ED and low-intensity systemic inflammation, as well as increase the level of sirtuin-1.

Key words: coronary artery disease, chronic obstructive pulmonary disease, biomarkers, sirtuin-1, metabolic therapy, quality of life, inflammation, hemodynamics, endothelial dysfunction, MELDONIUM.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Ілащук Т.О, Микитюк О.П, Чобану Я.В. Особливості поєданого перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та хронічної ішемічної хвороби серця (огляд літератури). Клінічна та експериментальна патологія 2021; 20(2):96-104. DOI 10.24061/1727-4338.XX.2.76.2021.14 (Здобувач провів аналіз сучасних літературних джерел та оформлення статті до друку).

2. Чобану Я.В, Ілащук Т.О. Реалізація про- та протизапальних механізмів сиртуїну-1 у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень, хронічним коронарним синдромом та їх поєднанням. Запорізький медичний журнал. 2023;25(4):297-302. DOI 10.14739/2310-1210.2023.4.276009.(Здобувач провів відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку).

3. Чобану Я.В, Ілащук Т.О. Прогностичне значення рівня сиртуїну-1 у сироватці крові пацієнтів із хронічним коронарним синдромом, хронічним обструктивним захворюванням легень та їх поєднанням. Клінічна та експериментальна патологія. 2022;22(2):34-40. DOI 10.24061/1727-4338.XXII.2.84.2023.06. (Здобувач провів відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку).

4. Ілащук Т.О., Чобану Я.В. Запальні та протизапальні механізми при хронічному обструктивному захворюванні легень, хронічному коронарному синдромі та їх поєднанні. Клінічна та експериментальна патологія. 2022;21(4):14-22. DOI 10.24061/1727-4338.XXI.4.82.2022.03.(Здобувач провів відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку).

5. Ілащук ТО, Чобану ЯВ. Клінічна ефективність мельдонію при лікуванні пацієнтів з ХОЗЛ та ІХС в стаціонарних та амбулаторних умовах. В: Матеріали 2-ї Міжнар. наук.-пакт. конф. Modern research in world science; 2022 Травень 15-

17; Львів. Львів; 2022, р. 159-161. (Здобувач провів відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку).

6. Ілащук ТО, Чобану ЯВ. Особливості клінічного перебігу ХОЗЛ у хворих з ІХС. In: Proceedings of the XIX International Scientific and Practical Conference Modern problems in science; 2022 May 17-20; Vancouver, Canada. Vancouver; 2022, р. 333-335. (Здобувач провів відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку).

7. Ілащук ТО, Чобану ЯВ. ХОЗЛ та стан серцево-судинної системи. In: Problems of science and practice, tasks and ways to solve them. In: Proceedings of the XX International Scientific and Practical Conference; 2022 May 24-27; Warsaw, Poland. Warsaw; 2022, р. 373-375. (Здобувач провів відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку).

8. Ілащук ТО, Чобану ЯВ. Аналіз правих відділів серця у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень, хронічним коронарним синдромом та їх поєднанням. В: Матеріали 7-ї Міжнар. наук.-практ. конф. Modern problems of science, education and society; 2023 Ver 11-13; Київ. Київ; 2023, р. 151-155. (Здобувач провів відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку).

9. Ілащук ТО, Чобану ЯВ. Аналіз лівих відділів серця у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень, хронічним коронарним синдромом та їх поєднанням. In: Proceedings of the IX International Scientific and Practical Conference Promising ways of information technology development; 2023 Nov 13-15; Bilbao, Spain. Bilbao; 2023, р. 161-169. (Здобувач провів відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку).

10. Ілащук ТО, Чобану ЯВ. Можливості мельдонію у терапії хронічного обструктивного захворювання легень та хронічного коронарного синдрому його вплив на системне запалення та ендотеліальну дисфункцію. In: Proceedings of the IX International Scientific and Practical Conference Promising ways of information technology development; 2023 Nov 13-15; Bilbao, Spain. Bilbao; 2023, p. 166-169. (Здобувач провів відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку).

11. Ілащук ТО, Чобану ЯВ. Можливості мельдонію у терапії хронічного обструктивного захворювання легень та хронічного коронарного синдрому його вплив на скарги по опитувальникам ХОЗЛ. In: Proceedings of the IX International Scientific and Practical Conference Promising ways of information technology development; 2023 Nov 13-15; Bilbao, Spain. Bilbao; 2023, p. 169-172. (Здобувач провів відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку).

12. Ілащук ТО, Чобану ЯВ. Аналіз функції зовнішнього дихання у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень та хронічним коронарним синдромом та при їх поєднанні. In: Proceedings of the IX International Scientific and Practical Conference Promising ways of information technology development; 2023 Nov 13-15; Bilbao, Spain. Bilbao; 2023, p. 175-177. (Здобувач провів відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку).

13. Ілащук ТО, Чобану ЯВ. Можливості мельдонію у терапії хронічного обструктивного захворювання легень та хронічного коронарного синдрому його вплив на рівень сіртуїну-1. In: Proceedings of the IX International Scientific and Practical Conference Promising ways of information technology development; 2023 Nov 13-15; Bilbao, Spain. Bilbao; 2023, p. 172-175. (Здобувач провів відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	23
ВСТУП	25
РОЗДІЛ 1. ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА ІШЕМІЧНА ХВОРОБА СЕРЦЯ: ОСОБЛИВОСТІ ПОЄДНАНОГО ПЕРЕБІГУ. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ.....	33
1.1. Хронічне обструктивне захворювання легень та ішемічна хвороба серця: поширеність в Україні та світі, частота їх поєднаного перебігу.....	33
1.2. Сучасні погляди на етіологію та патогенетичні механізми формування захворювання у разі поєднання хронічного обструктивного захворювання легень та ішемічної хвороби серця	38
1.3. Системне запалення при хронічному обструктивному захворювання легень та ішемічній хворобі серця	45
1.4. Сиртуїн-1 прогностичний маркер хронічного обструктивного захворювання легень та ішемічної хвороби серця	50
1.5. Особливості лікування хронічного обструктивного захворювання легень та ішемічної хвороби серця	56
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	65
2.1. Клінічна характеристика хворих.....	65
2.2. Оцінка ступеню вираженості симптоматики та якості життя хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та ішемічну хворобу серця та їх поєднанням	83
2.3. Інструментальні методи дослідження.....	85

	20
2.4. Лікування.....	89
2.5. Методи статистичної обробки даних.....	92
РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПАРАМЕТРИ ДИХАЛЬНОЇ СИСТЕМИ У ПАЦІЄНТІВ З ІЗОЛЬОВАНИМ ПЕРЕБІГОМ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА ХРОНІЧНОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ, А ТАКОЖ ЇХ ПОЄДНАНОМУ ПЕРЕБІГУ.....	94
3.1. Особливості клінічних проявів ураження дихальної системи у пацієнтів із ізольованим перебігом хронічного обструктивного захворювання легень, хронічного коронарного синдрому та їх поєднання.....	96
3.2. Аналіз даних опитувальників, щодо стану дихальної системи та якості життя у пацієнтів із ізольованим перебігом хронічного обструктивного захворювання легень, хронічного коронарного синдрому	101
3.3. Аналіз параметрів ФЗД у пацієнтів із ізольованим перебігом хронічного обструктивного захворювання легень, хронічного коронарного синдрому	109
РОЗДІЛ 4. КЛІНІКО – ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПАРАМЕТРИ СЕРЦЕВО – СУДИННОЇ СИСТЕМИ У ПАЦІЄНТІВ З ІЗОЛЬОВАНИМ ПЕРЕБІГОМ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА ХРОНІЧНОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ, А ТАКОЖ ЇХ ПОЄДНАНОМУ ПЕРЕБІГУ.....	114
4.1. Аналіз клінічних показників серцево - судинної системи у пацієнтів із хронічного обструктивного захворювання..	115
4.2. Аналіз внутрішньо серцевої гемодинаміки та функціонального стану серця.....	118

РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ ЛІПІДОГРАМИ, МАРКЕРІВ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ, СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ТА СИРТУЇНУ-1 ПРИ ХРОНІЧНОМУ ОБСТРУКТИВНОМУ ЗАХВОРЮВАННІ ЛЕГЕНЬ, ХРОНІЧНОМУ КОРОНАРНОМУ СИНДРОМІ ТА ЇХ ПОЄДНАННЮ.....	129
5.1. Зміни ліпідного спектру крові у пацієнтів з хронічного обструктивного захворювання легень, хронічного коронарного синдрому та за їх поєднанням.....	129
5.2. Оцінка вираженості низько інтенсивного системного запалення за концентрацією високочутливого С-реактивного протеїну у крові пацієнтів з хронічного обструктивного захворювання легень, хронічного коронарного синдрому та їх поєднанням.....	130
5.3. Маркер ендотеліальної дисфункції, показник ендотеліальної синтази у пацієнтів з хронічного обструктивного захворювання легень, хронічного коронарного синдрому та їх поєднанням.....	134
5.4. Кореляційні зв'язки високочутливого С - реактивного протеїну та ендотеліальної синтази з показниками ФЗД, ЕхоКГ, ліпідограми та шкалами опитувальників.....	138
5.5. Прогностичний маркер SIRT1, показники рівня SIRT1 в крові у пацієнтів з хронічного обструктивного захворювання легень, хронічного коронарного синдрому та їх поєднанням	143
5.6. Аналіз кореляційних взаємозв'язків SIRT1 з показниками ФЗД, ЕхоКГ, ліпідограми, маркерами системного запалення та ендотеліальної дисфункції.....	149
РОЗДІЛ 6. МОЖЛИВОСТІ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ КОРЕКЦІЇ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ В	

ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ.....	159
6.1. Динаміка функції зовнішнього дихання, даних опитувальників, клінічних проявів у хворих на ХОЗЛ в поєднанні з ХКС на тлі комплексного застосування базисної терапії та мельдонію.....	161
6.2. Динаміка показників ліпідограми у хворих на ХОЗЛ в поєднанні з ХКС на тлі комплексного застосування базисної терапії та мельдонію	168
6.3. Динаміка рівнів маркерів системного запалення, ендотеліальної дисфункції та SIRT1 у хворих на ХОЗЛ в поєднанні з ХКС на тлі комплексного застосування базисної терапії та мельдонію	171
6.4. Динаміка рівнів маркерів системного запалення, ендотеліальної дисфункції та SIRT1 у хворих з хронічним обструктивним захворюванням легень та хронічним коронарним синдромом під впливом проведеної терапії.	173
АНАЛІЗ І ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	178
ВИСНОВКИ	190
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	193
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ	194
Додатки	229

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АСК – ацетилсаліцилова кислота

БАБ – бета-адреноблокатори

БКК – блокатори кальцієвих каналів

БРА – блокатори рецепторів ангіотензину II

ГІМ – гострий інфаркт міокарда

ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу

ГХ – гіпертонічна хвороба

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

ЕД – ендотеліальна дисфункція

ЕхоКГ – ехокардіографія

іАПФ – інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту

ІГКС – інгаляційний глюкокортикостероїд

ІМ – інфаркт міокарда

ІХС – ішемічна хвороба серця

КДО – кінцевий діастолічний об'єм

КДР – кінцевий діастолічний розмір

КСО – кінцевий систолічний об'єм

КСР – кінцевий систолічний розмір

ЛГ – легенева гіпертензія

ЛП – ліве передсердя

ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності

ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності

ЛШ – лівий шлуночок

ОФВ₁ – об'єм форсованого видиху за першу секунду

ПП – праве передсердя

ПШ – правий шлуночок

РСС – раптова серцева смерть

САТ – систолічний артеріальний тиск

СН – серцева недостатність

ССЗ – серцево-судинне захворювання

ССС – серцево-судинна система

ТГ – тригліцериди

ТМШП – товщина міжшлуночкової перетинки

тСАТ – тест з оцінки хронічного обструктивного захворювання легень

ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка

ФЖЄЛ – форсована життєва ємкість легень

ФЗД – функція зовнішнього дихання

ФК – функціональний клас

ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень

ХСН – хронічна серцева недостатність

ЦД – цукровий діабет

ЧД – частота дихання

ЧСС – частота серцевих скорочень

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ЯЖ – якість життя

eNOS/NOS3 – ендотеліальна синтаза

hsCRP – високочутливий С-реактивний білок

mMRC – модифікована шкала тяжкості задишки медичної дослідницької ради

NYHA – Нью-Йоркська кардіологічна асоціація (New York Heart Association)

SGQR – скорочена форма опитувальника для оцінки загальної якості життя під час медичних досліджень (St. Georges Respiratory Questionnaire)

SIRT1 – сиртуїн-1

IL-6 – інтерлейкін-6

IL-8 – інтерлейкін-8

TNF α – фактор некрозу пухлин α

MMP – матриксна металопротеїназа

ВСТУП

Актуальність теми. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є третьою основною причиною смерті в усьому світі, на нього припадає приблизно 3 мільйони смертей в 2019 році [271]. Очікується, що глобальний тягар ХОЗЛ зросте протягом найближчих десятиліть через старіння населення та постійний вплив факторів ризику ХОЗЛ [187].

Смертність від ішемічної хвороби серця (ІХС) в Україні стабільно зростає щороку [4]. За даними статистики, поширеність ІХС в Україні становить 7,75 мільйонів осіб, а смертність від неї у 2020 році склала 745,6 випадків на 100 тисяч населення [19]. ІХС є одним із ключових чинників інвалідності як у світі, так і в Україні [18, 128].

Пацієнти з комор бідним поєднанням ХОЗЛ та ІХС мають високі показники захворюваності, включаючи гіршу якість життя (ЯЖ), задишку та знижену толерантність до фізичних навантажень, а також вищий ризик госпіталізації з приводу ХОЗЛ і ІХС [23, 178, 189]. Крім того, наявність ІХС або серцево-судинних захворювань (ССЗ), таких як серцева недостатність (СН) або фібриляція передсердь (ФП) підвищує ризик частих загострень і смертності у пацієнтів з ХОЗЛ [94, 151, 189]. Загострення ХОЗЛ і зниження функції легенів пов'язані з підвищеним ризиком ССЗ і смертністю [27, 79, 125]. Щоб мінімізувати ризик несприятливих подій, важливо забезпечити ефективне лікування пацієнтів із поєднаним перебігом ХОЗЛ та ІХС. Однак, медикаментозна терапія ХОЗЛ може мати як сприятливий, так і потенційний несприятливий вплив на ІХС і навпаки.

Реальна поширеність ХОЗЛ є вищою за рахунок проблеми з недостатньою діагностикою ХОЗЛ: згідно даних пульмонологів, до 30% пацієнтів із ХОЗЛ навіть не підозрюють про наявність у себе захворювання легень, діагноз ХОЗЛ зазвичай встановлюється, коли у хворого вже розвинулась клінічно виражена стадія захворювання, і лише у 25% випадків діагностують ХОЗЛ своєчасно [22, 25, 30].

Численні дослідження повідомляють про зв'язок між різними показниками порушення функції легенів, включаючи низький ОФВ₁, форсовану життєву ємність легень (ФЖЕЛ) і ОФВ₁/ФЖЕЛ, і більшою ймовірністю розвитку ССЗ, а також підвищеним ризиком госпіталізації та смерті внаслідок ССЗ [29, 42, 89, 100, 114, 228, 251].

Вибір ефективної та безпечної терапії у пацієнтів з поєднаним перебігом ІХС та ХОЗЛ викликає труднощі у багатьох лікарів у зв'язку з рядом обмежень, щодо застосування базисних препаратів для лікування ІХС (β -блокаторів) та ХОЗЛ (β_2 -агоністів). Тому пошук додаткових медикаментозних засобів, який впливав би на основні патогенетичні механізми поєданого перебігу ІХС та ХОЗЛ (ендотеліальну дисфункцію, оксидантний стрес та системне запалення), залишається актуальним завданням медицини сьогодення [2, 24, 28].

Мельдоній належить до класу парціальних інгібіторів β -окиснення жирних кислот. Цей препарат є структурним аналогом γ -бутиробетаїну, що, у свою чергу, є конкурентим інгібітором γ -бутиробетаїнгідроксилази, останнього ферменту в ланцюгу біосинтезу карнітину. Механізм дії мельдонію полягає в тому, що він зворотно знижує концентрацію карнітину як у плазмі, так і в цитозолі кардіоміоцитів. Зменшення концентрації карнітину в цитозолі знижує швидкість транспорту та активації довголанцюгових жирних кислот до місця окиснення в мітохондріях. Внаслідок цього попереджається блокада транспорту АТФ із мітохондрій до цитозолу. У свою чергу, накопичення жирних кислот у мітохондріях призводить до активації альтернативного шляху синтезу енергії, зокрема аеробного гліколізу, який потребує менше кисню, що є дуже важливим за умов гіпоксії. Мельдоній можна розглядати як препарат, що позитивно впливає на функцію судинного ендотелію, бо ефір γ -бутиробетаїну має структуру, подібну до ацетилхоліну, і здатний активувати відповідні рецептори; під його впливом відбувається виділення ендотеліоцитами монооксиду азоту, що викликає NO-залежну вазодилатацію [149]. Підвищення вмісту γ -бутиробетаїну індукує біосинтез оксиду азоту, що

сприяє розслабленню гладеньких м'язів судинної стінки, зменшує агрегацію тромбоцитів. Підвищення стійкості мітохондріальних мембран є ключовим механізмом протизапального ефекту мельдонію [30]. Таким чином, препарат володіє антиоксидантними, цитопротекторними, в тому числі і ендотеліопротекторними, властивостями, сприяє відновленню балансу між потребою клітин в кисні та його доставкою [2, 37, 149]. Мельдоній є клінічно використовуваним кардіопротекторним препаратом, який впливає на біодоступність довго ланцюгових ацилкарнітинів (L-карнітину), регулює шляхи енергетичного метаболізму та зберігає функцію мітохондрій під час ішемії-реперфузії міокарда. У доклінічних умовах цей препарат зменшує розмір інфаркту серця та послаблює розвиток серцевої недостатності, аритмії, атеросклерозу, цукрового діабету. Мельдоній має хороший профіль безпеки і тривалий період елімінації в організмі людини. У клінічній практиці його використовують у комплексній терапії хронічної серцевої недостатності. Крім того, було показано, що мельдоній покращує переносимість фізичних навантажень у пацієнтів зі стабільною стенокардією [6, 38, 66]. Загалом ці результати свідчать про те, що лікування мельдонієм може бути корисним при ССЗ, пов'язаних із ХОЗЛ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана у межах планової науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету «Медикаментозна корекція метаболічних та імунологічних порушень, інтенсивності системного запалення та ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з поєднаним перебігом серцево-судинних та бронхообструктивних захворювань, ураженням опорно-рухового апарату та хронічними дерматозами» (№ державної реєстрації 0120U101550). Здобувач є виконавцем фрагменту роботи.

Мета дослідження: підвищити ефективність діагностики хронічного обструктивного захворювання легень у осіб із стабільною ішемічною хворобою серця на підставі клініко-функціонального обстеження показників

серцево-судинної, дихальної систем, параметрів якості життя та покращення ефективності лікування хворих з поєднаним перебігом ІХС та ХОЗЛ шляхом додаткового застосування мельдонію.

Завдання дослідження:

1. Встановити особливості клінічного перебігу, структурно-функціональних змін серця, функцію зовнішнього дихання (ФЗД) у хворих з ІХС, ХОЗЛ та їх поєднанням.
2. З'ясувати роль ендотеліальної дисфункції, системного запалення, ліпідного спектру крові за поєданого перебігу ІХС та ХОЗЛ.
3. Встановити особливості якості життя пацієнтів із ІХС, ХОЗЛ та їх поєднанням. Визначити взаємозв'язок клініко-функціональних показників серцево-судинної та дихальної системи.
4. Визначити рівень сиртуїну-1 при поєданому перебігу ІХС та ХОЗЛ і встановити зв'язок з показниками тяжкості перебігу та прогнозу захворювання.
5. Оцінити ефективність використання мельдонію у хворих з поєднаним перебігом ІХС та ХОЗЛ.

Об'єкт дослідження: ішемічна хвороба серця в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень.

Предмет дослідження: особливості клінічного перебігу ІХС та ХОЗЛ, респіраторні симптоми, показники ФЗД, структурно-функціональний стан серця, ліпідний спектр крові, ендотеліальну дисфункцію, системне запалення, рівень сиртуїну-1, параметри якості життя у разі поєднання ІХС та ХОЗЛ.

Методи дослідження: загальноклінічні, біохімічні, імуноферментні, інструментальні та статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Поглиблено наукові дані стосовно клінічного перебігу поєданого перебігу ІХС та ХОЗЛ. Вперше досліджено контингент, у якого ХОЗЛ розвивається на фоні попередньо існуючої ІХС, та обидва захворювання перебігають на фоні проживання хворих в екологічно сприятливому регіоні. Показано, що за цих умов однією з

ранніх ознак розвитку ХОЗЛ на фоні попередньо існуючої ІХС є частіші і інтенсивніші скарги на задишку, прояви бендопное, стійкіші і суттєвіші явища дихальної недостатності, порушення сну, зменшення енергії і якості життя в цілому.

Встановлено, що пацієнтам з поєднаним перебігом ІХС та ХОЗЛ притаманні більш виражені структурно-функціональні зміни серця (вищі значення розмірів ПШ ($p < 0.05$), ПП ($p < 0.05$), ЛП ($p < 0.05$)). Доповнено наукові дані про те, що у хворих з поєднаним перебігом ХОЗЛ та ІХС спостерігаються найбільш виражені ознаки системного запалення. Вперше показано, що при коморбідності ІХС та ХОЗЛ відмічається нижчий рівень сиртуїну-1 порівняно зі здоровими індивідами та пацієнтами з ізольованим перебігом ХОЗЛ та ІХС.

Доведено, що коморбідне поєднання ІХС та ХОЗЛ характеризується суттєвішим порушенням функцій ендотелію, компенсувати які виключно за рахунок eNOS/NOS3 не вдається. Концентрація даного ензиму в крові є вищою за показники здорових людей, але меншою за показники при ХОЗЛ та ХКС.

Виявлено тренд до зменшення концентрації сиртуїну-1 у крові хворих на ХОЗЛ з розвитком легеневих ускладнень - пневмосклерозу та емфіземи. Вперше доведено, що вміст сиртуїну-1 чіткіше, ніж інші досліджені маркери, реагує на поступове погіршення стану хворих, і може розглядатися як чутливий маркер прогресування ХОЗЛ.

На підставі аналізу клінічно-лабораторних даних обґрунтовано доцільність додаткового призначення мельдонію до стандартної терапії хворим з поєднаним перебігом ІХС та ХОЗЛ, що сприяє зниженню частоти і вираженості скарг, зменшенню вираженості клінічних проявів ХОЗЛ, а також підвищенню якості життя пацієнтів, покращенню показників функції зовнішнього дихання, незначному покращенню структурно-функціональних параметрів серця. Вперше підтверджено сеностатичні властивості мельдонію: призначення його у складі комплексної терапії хворих на ХОЗЛ та ІХС сприяє корекції порушень ліпідного спектру крові, ендотеліальної дисфункції,

зменшенню вираженості системного запалення, підвищення рівня сиртуїну-1. Відмітили сильний обернений кореляційний зв'язок між рівнем сиртуїну-1 та рівнем hsCRP, тригліцеридами і віком, в свою чергу сильний позитивний кореляційний - з ОФВ₁, ФЖЄЛ, ОФВ₁/ФЖЄЛ та рівнем eNOS/NOS3.

Практичне значення одержаних результатів.

Згідно наших спостережень, охопленість лікування ХОЗЛ недостатня на постгоспітальному етапі: вже через місяць після виписки з терапевтичного відділення, лише 40,0% з тих, кому вона показана, продовжують систематичне постійне застосування засобів базової терапії. Потрібно привертати увагу лікарів до цієї проблеми та акцентувати на необхідності контролю на амбулаторному етапі комплаєнсу стосовно базової терапії ХОЗЛ у пацієнтів з поєднаною патологією після виписки зі стаціонару. Рекомендовано оцінку наявності бендопное, епізодів нічної задишки; використання опитувальників для оцінки симптомів ХОЗЛ та якості життя у пацієнтів, які мають ІХС віком понад 40 років та фактори ризику розвитку ХОЗЛ, що надає можливість лікарям вирішити проблему гіподіагностики ХОЗЛ у пацієнтів з ІХС через подібність клінічних симптомів.

Доцільним є визначення рівня сиртуїну-1 у крові як маркера тяжкості та критерія прогнозу перебігу захворювань, оцінка рівня ендотеліальної синтази в крові як маркера ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з поєднаним перебігом ХКС та ХОЗЛ.

Хворим з поєднаним перебігом ХОЗЛ та ХКС рекомендовано до базисної терапії додати мельдоній у дозі 500 мг двічі на добу для зменшення клінічних проявів захворювання, покращення показників функції зовнішнього дихання, коригування ендотеліальної дисфункції і низькоінтенсивного системного запалення, а також підвищення рівня сиртуїну-1.

Наукові розробки впроваджено в практику лікувально-профілактичних закладів України (КНП «Герцаївська ЦРЛ», КНП «Міська клінічна лікарня №3», КНП «Золочівська ЦРЛ», КНП «Заліщицький ЦПМСД», КНП «Герцаївський ЦПМСД», ОКНП «Чернівецька ЛШМД», КНП «Центральна

міська клінічна лікарня»), що підтверджено відповідними актами впровадження. Матеріали дисертаційної роботи використовуються на практичних заняттях та в лекційному курсі кафедрами терапевтичного профілю Буковинського державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота виконана особисто автором. Здобувач самостійно провів огляд літератури, інформаційно-патентний пошук, створив електронну базу даних на персональному комп'ютері, заповнив протоколи клінічного обстеження пацієнтів. Спільно із науковим керівником розроблено методологію роботи, сформульовано мету та завдання дослідження, висновки та практичні рекомендації.

Здобувач особисто провів огляд та клінічне обстеження учасників дослідження з подальшим розподілом хворих у групи залежно від патології, а також статистичну обробку даних, аналіз загальноклінічних, біохімічних та інструментальних методів дослідження та наукове обґрунтування обраного методу лікування. Здобувач самостійно написав всі розділи дисертаційної роботи, виконав літературне оформлення наукових джерел та спільно з науковим керівником сформулював прикінцеві положення – висновки та практичні рекомендації. Автор брав безпосередню участь у написанні наукових публікацій, оформленні стендових і усних доповідей, а також впровадженні результатів дисертаційної роботи у клінічну практику лікувальних закладів України.

Апробація результатів дослідження. Основні положення дисертаційної роботи були оприлюднені та обговорені у рамках вітчизняних та міжнародних науково-практичних конференцій: науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини», присвяченої 100- річчю від Дня народження професора Самсон Олени Іларіонівни (м. Чернівці, 15-16 квітня 2021 року); 103-й підсумковій науковій конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «БДМУ» (м. Чернівці, 07, 09, 14 лютого 2022 року); 104-й підсумковій науковій

конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «БДМУ» (м. Чернівці, 06, 08, 13 лютого 2023 року); науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання вищої медичної освіти з формуванням практичних навичок і компетенцій лікаря загальної практики – сімейного лікаря» (м. Тернопіль, 23-24 лютого 2023 року).

Публікація матеріалів. За результатами дисертаційної роботи опубліковано 14 наукових праць: 3 статті (1 – оглядова) у фахових виданнях України та 1 – у виданні, включеному у наукометричну базу Scopus, 9 тез у матеріалах вітчизняних та зарубіжних науково-практичних конференцій.

Обсяг і структура дисертаційної роботи. Дисертаційна робота викладена на 198 сторінках основного тексту та складається із вступу, 6 розділів (огляд літератури, матеріали та методи дослідження, 4 розділи власних досліджень), аналізу і обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій. Список літератури включає 272 джерел, з них 33 кирилицею та 239 латиницею. Роботу ілюстровано 70 таблицями, 29 рисунками.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, хронічне обструктивне захворювання легень, біомаркери, сиртуїн-1, метаболічна терапія, якість життя, запалення, гемодинаміка, ендотеліальна дисфункція, мельдоній.

РОЗДІЛ 1

ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА ХРОНІЧНИЙ КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ: ОСОБЛИВОСТІ ПОЄДНАНОГО ПЕРЕБІГУ. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ

1.1. Хронічне обструктивне захворювання легень, хронічний коронарний синдром: поширеність в Україні та світі, частота їх поєднаного перебігу

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є третьою основною причиною смерті в усьому світі, на нього припадає приблизно 3 мільйони смертей в 2019 році [259]. Очікується, що глобальний тягар ХОЗЛ зросте протягом найближчих десятиліть через старіння населення та постійний вплив факторів ризику ХОЗЛ [183]. Незважаючи на це, лікування ХОЗЛ продовжує бути невідповідним: в одних регіонах світу спостерігається недодіагностика, неправильна діагностика та недостатнє лікування, а в інших – надмірне лікування, як правило, системними кортикостероїдами [77, 152].

ХОЗЛ – це складне респіраторне захворювання, що характеризується хронічним обмеженням повітряного потоку та посиленням запальної реакції легень[117]. Зокрема, серцево-судинні захворювання (ССЗ) і ХОЗЛ мають подібні фактори ризику, такі як старіння, паління в анамнезі, сидячий спосіб життя, і часто вони співіснують [61, 93, 134, 235,].

Пацієнти з коморбідним ХОЗЛ і ХКС мають високі показники захворюваності, включаючи гіршу якість життя, задишку та знижену толерантність до фізичних навантажень, а також вищий ризик госпіталізації з приводу ХОЗЛ і ХКС [178, 189]. Крім того, наявність ХКС або ССЗ таких як серцева недостатність (СН) або фібриляція передсердь (ФП) підвищує ризик частих загострень і смертності [94, 151, 189]. Загострення ХОЗЛ і зниження функції легенів пов'язані з підвищеним ризиком ССЗ і смертністю [79, 125]. Щоб мінімізувати ризик несприятливих результатів, важливо забезпечити ефективне лікування пацієнтів із супутніми захворюваннями ХОЗЛ та

ХКС. Однак медикаментозна терапія ХОЗЛ може мати як сприятливий, так і потенційний несприятливий вплив на ХКС і навпаки.

Дослідження PALATINO описує, що розповсюдженість ХОЗЛ зростає з віком та є найбільшою у хворих віком понад 60 років і коливається в різних країнах від 7,8 до 19,7% [240].

Загальновідомий зв'язок між ХОЗЛ та підвищеним ризиком раптової серцевої смерті (РСС), згідно даних когортного дослідження Rotterdam, яке включало більше 13 тисяч осіб віком старше 45 років, виявлено що РСС зростає протягом 5 років з моменту встановлення діагнозу ХОЗЛ і збільшується в 3 рази у пацієнтів, які відмічають часті загострення ХОЗЛ [150].

Реальна поширеність ХОЗЛ є вищою за рахунок проблеми з недостатньою діагностикою ХОЗЛ, згідно даних пульмонологів до 30% пацієнтів із ХОЗЛ навіть не підозрюють про наявність у себе захворювання легень, а діагноз ХОЗЛ зазвичай встановлюється коли у пацієнта вже розвинулась клінічно виражена стадія захворювання і лише 25% випадків діагностують ХОЗЛ своєчасно [23, 25, 30].

Збільшення виявлення респіраторних симптомів у хворих на ХОЗЛ може бути результатом не тільки загострення основного захворювання, але й виникненням інших несподіваних станів, таких як гострі форми ІХС або аритмії. Тому деякі автори рекомендують використовувати термін "загострення респіраторних симптомів у пацієнтів з ХОЗЛ" для підкреслення необхідності більш детального обстеження пацієнта [57].

Проблема низького рівня діагностики ХОЗЛ в загальній популяції залишається актуальною як в Україні, так і в усьому світі. Останнім часом, для ранньої виявлення ХОЗЛ, було вжито активних заходів у розробці скринінгових анкет [126, 257]. Деякі вчені навіть пропонують використовувати поштову або електронну розсилку таких анкет, і потім проводити спірометричне обстеження осіб, у яких виявлені хронічні респіраторні симптоми [126].

За даними офіційної статистики, поширеність ХОЗЛ в Україні становить 2969,1 випадок на 100 тис. дорослого населення, що складає 2,9%. Однак результати наукових досліджень свідчать про значно вищу поширеність цієї патології. В середньому від 8% до 22% осіб старше 40 років мають діагноз ХОЗЛ [21, 24]. Популяційні європейські дослідження також підтверджують вищу поширеність цього захворювання, зокрема на рівні 10% серед осіб старше 40 років і значним зростанням цього показника до 20% серед осіб віком понад 70 років [71, 257].

Крім того, численні дослідження повідомляють про зв'язок між різними показниками порушення функції легенів, включаючи низький ОФВ1, форсовану життєву ємність легень ФЖЕЛ і ОФВ 1 /ФЖЕЛ, і підвищеною ймовірністю розвитку ССЗ, а також підвищеним ризиком госпіталізації та смерті. внаслідок ССЗ [29, 42, 89, 100, 114, 228, 251] .

Співіснування ІХС та ХОЗЛ, призводить до погіршення якості життя, збільшення частоти загострень та госпіталізацій, що веде до зростання соціально-економічних збитків [124, 229, 272].

Серед пацієнтів із ХОЗЛ супутні ССЗ постійно пов'язували з вищими показниками госпіталізації, внутрішньолікарняної смертності та 30-денної повторної госпіталізації, а також збільшенням тривалості перебування в лікарні (після індексу госпіталізації з приводу ХОЗЛ [192]. Також було висловлено припущення, що наявність ССЗ подовжує перебіг загострення ХОЗЛ. Інші наслідки, які неодноразово асоціювали з наявністю ССЗ у людей з ХОЗЛ, включають відсутність фізичної активності та низькі показники якості життя [203].

Смертність від ІХС в Україні стабільно зростає щороку [4]. За даними статистики, поширеність ІХС в Україні становить 7,75 мільйонів осіб, а смертність від ІХС у 2020 році склала 745,6 випадків на 100 тисяч населення [19]. ІХС є одним із ключових чинників інвалідності як у світі, так і в Україні [18, 128].

Джерело ризику ССЗ може бути пов'язане з домінуванням хронічного бронхіту або емфіземи в профілі ХОЗЛ. Наявність емфіземи може відобразити прискорене старіння легенів, що також може призвести до СН внаслідок зниження регуляції молекул, що запобігають старінню, таких як сиртуїни, тоді як наявність хронічного бронхіту може відобразити окремий запальний підтип ХОЗЛ, що потребує специфічних противікових та протизапальних втручань [139]. Генетичний фон хронічного бронхіту та емфіземи також відрізняється, що може вплинути на процеси, що лежать в основі асоціації між ХОЗЛ та ХКС [156].

ХКС, СН і серцеві аритмії є одними з найбільш поширених ССЗ, які спостерігаються у людей з ХОЗЛ. Оцінки поширеності ХКС у людей із ХОЗЛ коливаються від менш ніж 20% до понад 60% залежно від характеристик досліджуваної популяції [39, 82, 195, 225]. Оцінки поширеності СН лежать в діапазоні 10–30%, при цьому оцінки для первинної медичної допомоги та населення, лежать у нижній частині цього діапазону. Оцінки поширеності аритмій також демонструють певну варіабельність, але зазвичай становлять від 10% до 15%. Поширеність інсульту в популяції хворих на ХОЗЛ зазвичай становить менше 10%, але може досягати до 20% [82, 150, 191]. Захворювання периферичних артерій було виявлено приблизно у 9% учасників дослідження COSYCONET, у яких був діагностований ХОЗЛ [133].

Кілька досліджень аналізували, чи ССЗ є більш поширеними у певних підтипів пацієнтів з ХОЗЛ. На сьогоднішній день дослідження такого типу, включаючи кластерний аналіз, ще не дали остаточної відповіді на це питання [207, 245]. З'ясувалося, що коморбідність ССЗ не обмежується лише пацієнтами з більш розвиненою обструкцією дихальних шляхів, а й зустрічається у всьому спектрі важкості ХОЗЛ. Є деякі припущення, що поширеність ССЗ (зокрема ХКС) може бути вищою в осіб із вищим індексом маси тіла (ІМТ) і формою ХОЗЛ (хронічного бронхіту) з переважанням обструкції дихальних шляхів [73]. Це перегукується із спостереженням, що в японській популяції хворих на ХОЗЛ, серед яких переважають пацієнти з

симптомами, що відповідають емфіземі, поширеність супутніх захворювань ССЗ відносно низька порівняно з типовою для Європи та Північної Америки [239].

Обсерваційні дослідження також встановили зворотний зв'язок, а саме те, що ХОЗЛ часто зустрічається у людей з різними формами ССЗ. Наприклад, у пацієнтів із СН поширеність ХОЗЛ коливається від 13% до 39%, а у випадку фібриляції передсердь, хоча більшість оцінок лежать у діапазоні 10–15%, деякі дослідження повідомляють про поширеність понад 20%. ХОЗЛ також надзвичайно поширений у пацієнтів із ХКС; зазвичай до третини людей з ХКС також мають ХОЗЛ [225]. Недавнє дослідження, проведене Франсеном та його колегами виявили обмеження повітряного потоку у 30,5% пацієнтів, які відвідували 15 серцево-судинних амбулаторних клінік у дев'яти європейських країнах. З них 11,3% мали легку, 15,8% – помірну і 3,4% – важку або дуже серйозну обструкцію повітряного потоку. Що ще важливіше, більше 70% тих, хто має обмеження повітряного потоку, раніше не проходили спірометрію або не мали діагнозу захворювання легенів [109].

Серцево-судинні події є основною причиною госпіталізації людей з ХОЗЛ і значною мірою спричиняють тягар витрат на це захворювання. Аналіз даних, зібраних у рамках Дослідження здоров'я легень США, показав, що ССЗ є причиною до 50% госпіталізацій курців із ХОЗЛ легкого та середнього ступеня тяжкості [39]. У дослідженні понад 45 000 пацієнтів із ХОЗЛ СН була основною причиною госпіталізації, за нею йшли інфаркт міокарда (ІМ) та інсульт [226].

Нещодавнє дослідження, яке спирається на канадські адміністративні дані про здоров'я понад 7 мільйонів людей, підкреслює масштаби тягаря охорони здоров'я, спричиненого супутніми захворюваннями ХОЗЛ. Відповідно до цього аналізу, на 13% пацієнтів із ХОЗЛ припадає п'ята частина всіх відвідувань амбулаторної допомоги, відділень невідкладної допомоги та госпіталізацій із психіатричними, опорно-руховими та діабетичними захворюваннями. Пацієнти з ХОЗЛ також становлять третину всіх таких

взаємодій через інфекції нижніх дихальних шляхів і ССЗ та більше половини всіх взаємодій щодо лікування раку легень. Загалом люди з ХОЗЛ мали більше претензій до медичних послуг щодо супутнього захворювання, ніж щодо самого ХОЗЛ [115].

ССЗ є не тільки поширеною причиною смерті при ХОЗЛ, але також було визначено, що його наявність є прогностичним фактором для ряду негативних наслідків у людей з ХОЗЛ, включаючи смертність. Mannino та його колеги повідомили, що пацієнти з ХОЗЛ з гіпертензією, ССЗ мали підвищений ризик смертності порівняно з суб'єктами з аналогічним порушенням функції легенів, але без супутньої патології. Крім того, діагноз ХОЗЛ пов'язаний із гіршим прогнозом у тих, хто переніс гостру серцеву подію, таку як ІМ або інсульт [178, 224].

Задишка - може бути еквівалентом стенокардії, тож у пацієнтів з поєднаним перебігом ІХС та ХОЗЛ виникає низка проблем пов'язаних із диференціальним діагнозом легеневого чи серцевого походження задишки [55, 147]. Своєчасна та коректна діагностика ХОЗЛ при наявності супутнього ІХС є вкрай важливою.

1.2. Сучасні погляди на етіологію та патогенетичні механізми формування захворювання у разі поєднання хронічного обструктивного захворювання легень та хронічного коронарного синдрому.

Дослідження "перехресних" патогенетичних механізмів між ІХС та ХОЗЛ стає актуальним викликом. Спільними факторами ризику для розвитку ІХС та ХОЗЛ є активне та пасивне тютюнопаління, похилий вік, чоловіча стать, забруднення повітря, метаболічний синдром, які вважаються початковим етапом кардіопульмонального континууму [118, 129, 236, 243]. Дослідження показують, що ризик розвитку ІХС у курців збільшується вдвічі [45, 201].

Механізми, які лежать в основі зв'язку між ХОЗЛ і ССЗ, недостатньо вивчені, але деякі процеси вважаються важливими та можуть взаємодіяти один

з одним [116, 173]. До них належать гіперінфляція легень, гіпоксемія, легенева гіпертензія (ЛГ), системне запалення та окислювальний стрес, загострення, спільні фактори ризику та спільна генетика а також фенотипи ХОЗЛ.

Паління викликає різноманітні запальні реакції у вразливих людей. Цигарковий дим безпосередньо сприяє хронічному системному запаленню, яке, у свою чергу, задіяне в ініціації, розвитку та розриві атеросклеротичних бляшок і, таким чином - розвитку ХКС, а також СН [159, 204]. ХОЗЛ вважається наслідком посилення запальної реакції на вдихуваний цигарковий дим (та інші шкідливі частки), що призводить до порушення нормального захисту легенів і механізмів відновлення, звуження та ремоделювання дрібних дихальних шляхів і руйнування паренхіми легенів (емфіземи). Існують також переконливі докази стійкої (первинної та/або вторинної) системної запальної відповіді при ХОЗЛ, який, здається, зростає з тяжкістю захворювання і ще більше посилюється під час загострення [92, 112, 138].

Системна запальна відповідь, пов'язана з ХОЗЛ, була запропонована як можливий механізм, який пов'язує ХОЗЛ і підвищений ризик ССЗ [36, 227]. Згідно з цією гіпотезою, хронічне запалення, пов'язане з ХОЗЛ, сприяє утворенню та прогресуванню атеросклеротичної бляшки, яка в періоди гострої запальної стимуляції, такої як інфекція дихальних шляхів або ХОЗЛ, викликає розрив бляшки та подальшу гостру серцево-судинну подію. Декілька досліджень показали, що пацієнти зі стабільним ХОЗЛ і супутнім ХКС мають вищі рівні кількох системних запальних біомаркерів, включаючи фібриноген, порівняно з пацієнтами з ХОЗЛ без супутнього ХКС [80]. Крім того, циркулюючі рівні запального біомаркера С-реактивного білка (СРБ) пов'язують із підвищенням смертності серед пацієнтів із ХОЗЛ та серед населення в цілому [177]. Більш важливо те, що рівні запальних біомаркерів виявляються підвищеними під час і відразу після загострення, коли ризик гострих судинних подій (гострих коронарних синдромів та інсульту) є найвищим [180]. Нарешті, було показано, що ХОЗЛ асоціюється зі збільшенням медіальної товщини каротидної інтими, показником

навантаження атеросклеротичними бляшками, і що за ХОЗЛ більша товщина каротидної інтими асоціюється з вищою смертністю від ССЗ [36].

Гіперінфляція, що характеризується аномально підвищеним вмістом залишкового газу в легенях після спонтанного видиху, є основною причиною важкості ХОЗЛ і смертності [117, 222]. Це кардинальний патофізіологічний механізм, що впливає на механіку дихання, і може бути статичним (внаслідок руйнування легеневої паренхіми та подальшої втрати еластичної віддачі легень) або динамічним (виникає, коли пацієнт вдихає перед повним видихом, захоплюючи повітря з кожним додатковим вдихом) [117]. Гіперінфляція значно знижує ефективність дихальних м'язів все частіше визнається основною причиною диспное (задишки) [199, 202].

Вважається, що аномальна функція легень, включаючи гіперінфляцію, також впливає на роботу серця різними способами [212]. Зокрема, обмеження повітряного потоку, викликане гіперінфляцією легень, може спричинити підвищення тиску в серцево-легеневій системі, дисфункцію правого шлуночка, порушення наповнення лівого шлуночка та зниження серцевого викиду [56,153,233,234,255]. Емфізема асоціюється зі статичною гіперінфляцією і може бути ключовим фактором ризику ССЗ у пацієнтів із ХОЗЛ із переважанням емфіземи. Крім того, прогресуюче обмеження повітряного потоку та емфізема при ХОЗЛ призводять до невідповідності вентиляції/перфузії, що є ключовим фактором розвитку гіпоксемії, яка може ще більше посилюватися фізичними навантаженнями та розладами дихання уві сні [105, 145]. Гіпоксемія у пацієнтів із ХОЗЛ може призвести до легеневої вазоконстрикції та судинного ремоделювання, що призводить до виникнення діастолічної дисфункції правого шлуночка [271]. ЛГ, яка поширена у пацієнтів із тяжким ХОЗЛ, може призводити до правошлуночкової серцевої недостатності яка у свою чергу, пов'язана з лівошлуночковою серцевою недостатністю [65, 160]. Крім того, змінена серцева реполяризація у пацієнтів із ХОЗЛ може бути пов'язана з гіпоксемією та може збільшити ризик шлуночкових аритмій і раптової серцевої смерті [232].

Важливою роллю в розвитку гемодинамічних змін при ХОЗЛ є хронічна гіпоксемія, яка спричиняє вазоконстрикцію в легеневому судинному руслі. Цей процес викликає вивільнення медіаторів, таких як гістамін, ангіотензин II, тромбоксан A₂, вазопресин, лейкотрієни та інші, що змінюють проникність судинної стінки, збільшують тромбоутворення і проліферацію гладком'язових клітин судинної стінки та фібробластів. Це призводить до структурного ремоделювання судин малого кола кровообігу. У поєднанні з гіперінфляцією легень, вторинним еритроцитозом та зменшенням площі легневих судин цей процес призводить до формування прекапілярної легеневої гіпертензії (ЛГ) 3го ступеня, яка асоційована з захворюваннями легень та/або гіпоксією [136, 137]. Підвищення жорсткості легневих судин також сприяє збільшенню судинного опору, що призводить до збільшення тиску в легеневій артерії. Навіть невелике зменшення діаметра малих легневих артерій може призвести до значного збільшення судинного опору [254]. Важливо відзначити, що легенева гіпертензія при ХОЗЛ зазвичай є помірного ступеня тяжкості і супроводжується незначним порушенням функції лівого шлуночка, але вона асоційована з важкими бронхіальними обструкціями та деструкцією паренхіми легень [208].

Також відмічено, що в патогенезі ХОЗЛ велику роль відіграють міофібробласти, вони здатні експресувати α -актин гладеньких м'язів та компоненти позаклітинного матриксу. Також ці клітини можуть репрезентувати клінічні кроки в подальший розвиток незворотного фіброзу легень. Ці клітини є первинними «ефекторами» в тканинному ремоделюванні та фіброзі. Міофібробласти мають наявність добре розвинений скорочувальний апарат і формують актинові волокна. Вони характеризуються як механічно активні клітини, що ремоделюють позаклітинний матрикс у випадку фіброзного пошкодження. Фібробласти у міофібробласти здатні індукуватися завдяки трансформуючому фактору росту (TGF)- β 1 чи ендотеліну-1. Даний цитокін секретується макрофагами. Механізми легеневого фіброзу через міофібробластну диференціацію є досить складним і

опосередковується TGF- β /Smad-шляхом. Повідомляється, що дисрегуляція міофібробластів залежна від прооксидантних зрушень окисно-відновного гомеостазу. Також, міофібробласти беруть участь у створенні мікрооточення – так званого позаклітинного матриксу, який здатен відігравати важливу роль у фізіологічних умовах та в патологічних процесах розвитку фіброзу. Велику роль в патогенезі ХОЗЛ відіграють імунно-запальні зміни, що пов'язані з тканинним відновленням і реконструктивними процесами, що збільшують генерацію слизу і в подальшому призводять до емфізематозного руйнування поверхні газообміну легень. Фібротичні процеси в легенях характеризуються запальною реакцією, що охоплює макрофаги, нейтрофіли, лімфоцити і опасисті клітини. Крім того, в патогенезі ХОЗЛ має велике значення дисбаланс протеолітичних ферментів, антипротеїназ та оксидативний стрес. Зміни морфології центральних відділів дихальних шляхів характеризуються метаплазією епітелію та загибеллю війок епітелію, а також збільшенням маси гладенької мускулатури в стінці дихальних шляхів, що призводить до збільшення продукції слизу, появи мокротиння, змінами дренажної функції бронхів. Ураження периферійних дихальних шляхів характеризуються звуженням бронхів у результаті їх фіброзу [24].

При ХОЗЛ часто виникає гіпоксемія, яка може бути інтермітуючою і виникати при навантаженнях або під час загострень ХОЗЛ, або постійною на пізніх стадіях захворювання. Гіпоксемія спричинює активізацію симпатичної нервової системи через стимуляцію артеріальних хеморецепторів. Ця симпатична активація може призводити до тахікардії та збільшення ризику коронарних подій у пацієнтів з ІХС [176, 267].

Фізіологічні наслідки ССЗ, наприклад, задишка, пов'язана з СН (через набряк легенів) і зниження фізичної активності (через порушення перфузійного та дифузійного транспорту кисню), можуть посилювати наслідки ХОЗЛ, спричинених «легеневими» механізмами (задишка внаслідок гіперінфляції та, як наслідок, уникнення фізичних навантажень і декондиціонування [35, 36]. При СН кардіомегалія може спричиняти

рестриктивний малюнок легень і зменшення об'єму альвеол, при цьому дифузія газу в альвеолах прогресивно погіршується через зменшення легеневої тканини, яка бере участь у газообміні [36, 226]. Вентиляційна реакція на фізичне навантаження є більшою, ніж нормальна для даної швидкості метаболізму, через збільшення співвідношення фізіологічного мертвого простору до дихального об'єму (через високу невідповідність вентиляції/перфузії, збільшення виробництва вуглекислого газу відносно поглинання кисню з лактатного буфера та зменшення парціального тиску вуглекислого газу) [226]. Клінічні наслідки проілюстровано в дослідженні, в якому пацієнти з ХОЗЛ та ХКС мали значно гірший стан здоров'я, задишку та фізичну активність, ніж у пацієнтів без ХКС. Крім того, хоча загострення не були більш частими, час одужання був довшим у пацієнтів з ХКС. ХКС також є основною причиною госпіталізації та смертності пацієнтів із ХОЗЛ [178, 203].

Процеси, пов'язані з прискореним старінням (скорочення теломер, клітинне старіння ендотеліальних клітин і зменшення клітинної проліферації), забезпечують ще один можливий механічний зв'язок між ХОЗЛ і ХКС, хоча це, ймовірно, менш важливо для людей віком до 65 років. Повідомлялося про вікове вкорочення теломер, клітинне старіння та зменшення клітинної проліферації у пацієнтів із ХОЗЛ, зокрема з емфіземою [59, 88, 155]. Механізми, пов'язані з прискореним старінням, також вважаються залученими до патогенезу атеросклерозу. Скорочена довжина теломер лейкоцитів була пов'язана зі збільшенням жорсткості артерій, провісник майбутніх явищ ХКС. Вважається, що клітинне старіння ендотеліальних клітин відіграє певну роль у ендотеліальній дисфункції та атерогенезі [53, 59, 69, 76, 155, 241].

Серед пацієнтів із емфізематозною формою ХОЗЛ виявлено виражену вікову деградацію еластину легень, шкіри та артерій [172]. Результуюча втрата еластичної віддачі легенів може додатково сприяти розвитку ЛГ і дисфункції правого шлуночка при ХОЗЛ [110, 244].

Останніми роками з'явилися докази того, що прискорене старіння легенів може бути пов'язане з дефектною функцією певних молекул, що запобігають старінню, таких як сиртуїн-1 (SIRT1) і білки FOXO, ймовірно, спричиненими підвищеним окислювальним стресом у легенях, шляхом, який включає фосфоінозитид-3-кіназа. Також було встановлено, що SIRT1 відіграє вирішальну роль у гомеостазі ендотеліальних клітин і може захищати від старіння судин і атеросклерозу [158]. Ці спільні молекулярні шляхи можуть забезпечити відповідні терапевтичні мішені, щоб допомогти запобігти прогресуванню як ХОЗЛ, так і ССЗ.

Існує низка інших механізмів, які забезпечують передбачуваний зв'язок між ХОЗЛ і ССЗ, які також можуть спричинити ризик останніх при ХОЗЛ [246]. Спостереження про те, що артеріальна жорсткість є більш вираженою у пацієнтів із ХОЗЛ порівняно з контрольною групою, відповідною за віком і статусом куріння, призвело до гіпотези, що ХОЗЛ пов'язана з деградацією еластину як у легенях (де це призводить до емфіземи), так і в легеневих судинах (системна деградація еластину), де це призводить до збільшення жорсткості артерій [190, 246].

Точна причина розпаду еластину в артеріальних стінках невідома, але вважається, що це пов'язано з дисбалансом протеаз/антипротеаз. Кілька позаклітинних матриксних металопротеїназ (ММР), зокрема ММР-2 і ММР-9, були причетні до патогенезу як ХОЗЛ, так і атеросклерозу, і тому можливо, що активація цих протеаз може також допомогти пояснити підвищений ризик ССЗ у пацієнтів з ХОЗЛ. Оскільки жорсткість артерій також є ознакою старіння, можливо, що цей шлях до підвищення ризику ССЗ більш важливий для літніх пацієнтів, особливо для тих, у кого ХОЗЛ є переважно емфізематозним.

Підвищений окислювальний стрес (як локальний, так і системний) є ще однією ключовою ознакою ХОЗЛ, асоційованою з ХКС. Хоча дослідження показали, що активні форми кисню беруть участь у розвитку атеросклерозу та посиленні запальних реакцій, немає прямих доказів того, що підвищений

окислювальний стрес при ХОЗЛ сприяє підвищенню ризику ХКС [56]. Однак деякі автори припускають, що окислювальний стрес є рушійною силою церебральної судинної дисфункції (і, отже, судинного дефіциту), і через цей шлях може незалежно підвищуватись ризик інсульту при ХОЗЛ [43].

Несприятлива взаємодія ХКС та ХОЗЛ починається із спільних факторів ризику, які запускають «перехресні» патогенетичні механізми з подальшим формуванням кардіопульмонального континууму: системне запалення, ендотеліальна дисфункція, гіпоксемія, патологічне ремоделювання серця.

1.3. Системне запалення при хронічному обструктивному захворюванні легень та хронічному коронарному синдромі.

ХОЗЛ характеризується погано оборотним обмеженням повітряного потоку, яке зазвичай прогресує та пов'язане з аномальною запальною реакцією легень на шкідливі частки або гази, зокрема сигаретний дим [52, 211]. Тим не менш, патологічні механізми та клінічні прояви ХОЗЛ не обмежуються лише легневим запаленням і ремоделюванням дихальних шляхів [186]. Навпаки, протягом останнього десятиліття ХОЗЛ визнано системним захворюванням. Найкраще визнані системні прояви ХОЗЛ включають системне запалення, супутні ССЗ, кахексію та м'язову дисфункцію, остеопороз, анемію та клінічну депресію та тривогу [36, 101]. Хронічні супутні захворювання впливають на результати здоров'я пацієнтів із ХОЗЛ, включаючи смертність. Фактично, більшість пацієнтів з ХОЗЛ помирають від нереспіраторних розладів, таких як ССЗ або рак [70].

Системне запалення низького ступеня можна визначити як 2-4-кратне підвищення циркулюючих рівнів прозапальних і протизапальних цитокінів, природних антагоністів цитокінів, білків гострої фази, а також незначне збільшення кількості нейтрофілів і природних клітин-кілерів [36]. Системне запалення вважається характерною ознакою ХОЗЛ і одним із ключових механізмів, які можуть бути відповідальними за підвищений рівень супутніх захворювань, включаючи серцево-судинні ускладнення при ХОЗЛ [102].

Нещодавно Фаббрі та Рейб запропонували комплексний підхід до діагностики, оцінки тяжкості та лікування ХОЗЛ та його частих супутніх захворювань, який спрямований не на обмеження діагностичного підходу лише на ХОЗЛ, а на пошук ознак більш загального розладу, який називається «хронічний системний запальний синдром». Обґрунтування цієї пропозиції, детально описане в *Lancet*, можна коротко підсумувати як: системне запалення є найбільш вірогідним ключовим загальним механізмом, за допомогою якого основні фактори ризику, такі як куріння, гіперліпідемія, ожиріння та гіпертонія, призводять до хронічних захворювань включаючи ХОЗЛ, наявність принаймні трьох хронічних захворювань у майже половини всіх людей віком 65 років і старше, при цьому супутні захворювання становлять понад 50% ресурсів охорони здоров'я у пацієнтів із ХОЗЛ [35, 60, 237, 238, 248].

ХКС є однією з головних причин захворюваності та смертності в усьому світі і її загальною основною патологією є атеросклероз. Системне запалення, що вражає інтиму артерій, є переважною характеристикою, яка сприяє атеросклерозу та неадаптивно запускається метаболічними змінами та накопиченням ліпідів у артеріальній стінці. Незважаючи на те, що здатність до розпізнавання факторів ризику та медичного лікування значно покращилася, атеросклероз при ХКС залишається серйозною клінічною проблемою, а її основні молекулярні механізми, пов'язані з запальним процесом, погано вивчені [26, 52, 211]. Тому зв'язок між запаленням і метаболічними змінами при ХКС має бути досліджений.

ХКС та ХОЗЛ часто поєднуються в одного пацієнта. Chen J. та ін. отримали дані дослідження, в якому брали участь 201 752 пацієнтів з ХКС. Вони показали, що ХОЗЛ зустрічається у таких хворих в 21% [82].

Поєднання ХОЗЛ та ХКС в одного пацієнта обтяжує перебіг одне одного. Гіпоксія, що розвивається при хронічній бронхообструкції, призводить до збільшення потреби серцевого м'яза в кисні та до подальшого погіршення мікроциркуляції. При прогресуванні гіпоксії також підвищується

пори́г больової чутливості. Це сприяє формуванню безбольової ішемії міокарда, подібно як у хворих із цукровим діабетом [198, 248, 238].

Наявність попереднього системного запалення при ХОЗЛ є найбільш прийнятною гіпотезою, яка може пояснити наявність ССЗ при ХОЗЛ. Було виявлено підвищення ряду запальних маркерів при ХОЗЛ, таких як ІЛ-6, TNF-альфа та фібриноген [130,174]. Рівні циркулюючого СРБ асоціюються з підвищеним ризиком смертності від ХОЗЛ. Встановлено, що СРБ обернено пов'язаний з ОФВ1 при стабільному ХОЗЛ [46, 177, 198]. Високочутливий С-реактивний білок (hsCRP) вважається маркером системного запалення, який також оцінюється для первинної стратифікації загальної популяції щодо ризику ССЗ [155, 219].

Високочутливий hsCRP розглядають як належний показник для прогнозування серцево-судинного ризику. Ця ідея була вперше підтверджена піонерськими дослідженнями Рідкера та ін., які продемонстрували вищі рівні hsCRP у здорових суб'єктів, у яких за час спостереження розвинулися серцево-судинні події. У світлі цих результатів Рідкер та інші оцінили кілька алгоритмів прогнозування ризику, щоб покращити класифікацію ризику ССЗ у американських жінок. Зокрема, спрощена оцінка, включаючи hsCRP (оцінка ризику за Рейнольдсом), була підтверджена в цьому дослідженні, а згодом і в чоловічій популяції [218, 231]. Потім Американська кардіологічна асоціація (АКА) і Консенсус CDC включили hsCRP у стратегію прогнозування ризику ССЗ [219]. Вимірювання hsCRP вважається доцільним для оцінки абсолютного ризику ХКС в осіб із проміжним ризиком, з оцінкою ризику за Фремінгемом від 10% до 20%. Ця рекомендація була підтверджена в рекомендаціях ACCF/АНА у 2010 році і в опублікованих рекомендаціях Європейського товариства кардіологів щодо профілактики [223]. Крім того, пацієнти з вищим рівнем hsCRP при госпіталізації з приводу гострого коронарного синдрому мали більший рівень порушення перфузії міокарда і смерті [218].

HsCRP є показником системного запалення низького ступеня. Зараз він використовується для стратифікації в загальній популяції для оцінки серцево-судинного ризику за категоріями легкого (0-1 мг/дл), середнього (1-3 мг/дл) і важкого (>3 мг/дл). Крім того, hsCRP розглядається як незалежний фактор ризику, крім дисліпідемії [58, 219].

Висока концентрація системних маркерів запального процесу пов'язана з посиленням атеросклерозу та призводить до розвитку його ускладнень. Підвищена продукція прозапальних цитокінів сприяє посиленню адгезії лейкоцитів ендотелієм судин, стимулює захоплення ЛПНЩ макрофагами, сприяє розвитку гострого запалення в основі атеросклеротичної бляшки, її дестабілізації, звуженню судин, утворенню тромбів та оклюзії коронарних артерій, які лежать в основі гострого коронарного синдрому [198, 219, 238, 248].

Значимість запального процесу у прогресуванні ХКС чітко виявилася у проспективному дослідженні 5360 чоловіків (середній вік – 77 років). Протягом 7 років спостереження було відзначено 853 випадки кардіальної смерті. Ризик її розвитку залежав від активності системного запалення та змісту hsCRP значимо, ніж від традиційних ліпідних факторів атеросклерозу (рівень ризику відповідно 2,09 та 1,45) [84, 242].

Цитокіни сприяють також збільшення продукції колагенази та стромелізину гладком'язовими клітинами [84]. Надмірне вироблення цитокінів активує тромбоцити, пригнічує фактори фібринолізу в місці атеросклеротичного ураження, тим самим підвищуючи ймовірність виникнення атеротромбозу [113].

Крім активації локального запального процесу, у стінці судин у пацієнтів з ХКС відмічено збільшення кількості лейкоцитів у периферичній крові, швидкості осідання еритроцитів, а також підвищення концентрації цілого ряду білків гострої фази запалення: фібриногену, фактора фон Віллебранда, альбуміну, С-реактивного білка (СРБ), цитокінів та розчинних молекул адгезії в плазмі крові [89, 103, 122, 123, 214].

Tehrani та інші нещодавно дослідили вплив маркерів запалення на зв'язок холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) із ССЗ. У 3888 літніх людей без видимого серцево-судинного захворювання автори оцінили рівні CRP, ІЛ-6 і ліпопротеїн-асоційованої фосфоліпази А2. Захворюваність на ХКС була вищою за вищих рівнів CRP, ІЛ-6 і нижчою для вищих рівнів ЛПВЩ. Порівняно з категоріями з високим рівнем холестерину ЛПВЩ/низьким рівнем запалення частота ХКС була збільшена для тих, хто мав високий рівень холестерину ЛПВЩ і високий рівень СРБ або вищий рівень ІЛ-6. Тоді захисний зв'язок високого рівня ЛПВЩ для виникнення ХКС, здається, послаблюється сильнішим запаленням [51, 242].

Епідеміологічні, патогенетичні та клінічні докази зв'язку ХОЗЛ із хронічним системним запальним синдромом стрімко зростають. Навіть під час стабільного ХОЗЛ було описано збільшення ряду запальних білків у системному кровообігу, включаючи СРБ та фактор некрозу пухлини-альфа (TNF- α), інтерлейкін ІЛ-6 та ІЛ-8 [26, 27, 174].

Нещодавно було показано, що SIRT1 знижується в легневих клітинах пацієнтів з ХОЗЛ в результаті посттрансляційної окисної модифікації компонентами сигаретного диму, що призводить до збільшення ацетилювання та посилення запальних реакцій на цигарковий дим. Таким чином, SIRT1 може відігравати важливу роль у регуляції запальних процесів, залучених у патогенез ХОЗЛ [175].

Подальші дослідження підтвердили, що SIRT1 інгібує NF- κ B-опосередковану експресію запального цитокіну шляхом зниження регуляції ацетилювання Р65 через його деацетилювання лізину-310, що призводить до протизапальних ефектів [269].

SIRT1 може безпосередньо пригнічувати експресію запального гена, наприклад, Yeung et al. продемонстрували, що SIRT1 деацетилює субодиницю NF- κ B Р65, пригнічуючи активність NF- κ B [268].

Подальше дослідження рівня SIRT1 як потенційного прогностичного маркера для ХОЗЛ та ХКС вказують на те, що рівень активності SIRT1 може

служити як індикатор ступеня запалення та пошкодження тканин у пацієнтів з цими захворюваннями. Підвищений рівень SIRT1 може бути пов'язаний з меншим ступенем запалення та покращенням прогнозу для хворих. Додаткові дослідження необхідні для більш точного визначення цього маркера і його значення в клінічній практиці, в контексті ХОЗЛ та ХКС і може виявитися корисним інструментом для прогнозування та управління цим дуєтом захворювань.

1.4. Сиртуїн-1 як прогностичний маркер хронічного обструктивного захворювання легень та хронічного коронарного синдрому.

Сиртуїни (SIRT) – невеликі білки які володіють ензиматичною активністю, та належать до класу Над⁺-залежних деацетилаз і АДФ-рибозилтрансфераз, та регулюють різноманітні фізіологічні процеси – від підтримки стабільності геному до метаболічного контролю, живлення та процесів проліферації, дозволяючи клітинам адаптуватися до стресів. На сьогоднішній день родина SIRT налічує сім молекул (SIRT 1-7), що мають різну клітинну локалізацію, а також змінюють безліч субстратів і впливають на численні клітинні функції. SIRT1 циркулює між ядром і цитоплазмою, SIRT2 є цитоплазматичним ферментом, SIRT3-5 – мітохондріальні, SIRT6 – ядерна і строго асоційована з хроматином, а SIRT 7 виявляють у ядерцях. Хоча деацетилювання є основним напрямком дії SIRT, їм також притаманні властивості аденозинфосфатрибозилази, демалонілази, глутарилази і десукцинілази, залежно від нагальних клітинних потреб. Сам SIRT1 регулюється у процесі S-глутатіонілювання, а отже, його ферментна активність залежить від наявності у клітині відновленого глутатіону [216, 258, 262, 264].

SIRT1 був першим з родини SIRT, виявленим у ссавців; він має найвищу гомологію з SIRT2 і є найбільш дослідженим білком SIRT, який відіграє певну роль у сприянні довголіттю [64].

SIRT1 повсюдно експресується в багатьох тканинах і клітинах людини, і його субклітинна локалізація змінюється залежно від типу тканини або клітини, рівня стресу та взаємодії з іншими молекулами. Білок SIRT1 містить N-кінцевий, каталітичний і C-кінцевий домени. З точки зору його тривимірної структури, SIRT1 складається з великого домену складки Россмана, який є високонсервативним, і другорядного домену, що містить модуль зв'язування цинку та спіральний модуль. Каталітичні реакції ініціюються зв'язуванням ацетильованого залишку молекули-мішені з NAD⁺ через щілину між цими двома доменами [260].

Деацетилювання, опосередковане SIRT1, глибоко впливає на численні біологічні процеси, включаючи старіння клітин, апоптоз, метаболізм глюкози і ліпідів, окислювальний стрес і запалення. Таким чином, навіть незначні зміни в експресії та функції SIRT1 можуть значно вплинути на клітинні реакції [127, 135, 158, 210, 213, 261].

Більшість хворих на ХОЗЛ є людьми похилого віку, і багато ознак ХОЗЛ характерні для старих легень. Нещодавно висунута «гіпотеза старіння для ХОЗЛ» припустила, що цей синдром є проявом прискореного старіння [128]. Фундаментальні процеси, включаючи оксидант/антиоксидант, протеазу /антипротеазу, а також проліферативний/антипроліферативний баланс і контроль запальної відповіді, стають дисфункційними під час старіння, а також при ХОЗЛ [135, 144].

Через деацетилювання багатьох транскрипційних факторів SIRT1 модулює реакцію на окислювальний стрес, ендотеліальну дисфункцію та запалення, всі ключові події, що впливають на передчасне старіння клітин і старіння, а також беруть участь у виникненні та прогресуванні ХОЗЛ [54, 256, 265].

Повідомляється про те, що зниження рівня SIRT1 є однією з причин розвитку стероїдорезистентності тканин, що має суттєве значення у хворих на ХОЗЛ, але механізми зазначеного феномену наразі невідомі [131].

SIRT1 бере участь у процесах старіння, асоційованих із віком захворювань, включаючи діабет, нейродегенеративні синдроми, та ССЗ [37, 86, 87, 106, 119, 187, 206, 247, 253].

Архетиповим членом родини є SIRT1, і нещодавнє дослідження підкреслило зростаючу роль транскрипційних подій, опосередкованих SIRT1, у кардіопротекції. Ці ефекти опосередковані через деацетилювання транскрипційних факторів, посилення антиоксидантних ферментів та інших генних мішеней [62, 74].

SIRT1 також відіграє важливу роль у біології судин і можуть регулювати аспекти вікового атеросклерозу. Частина цих ефектів може відбуватися через регуляцію метаболізму ліпідів і холестерину, включаючи здатність SIRT1 модулювати активність ядерного рецептора печінки X (LXR), критичного фактора зворотного транспорту холестерину. Лі та ін. продемонстрували, що SIRT1 є позитивним регулятором білків LXR і витоку холестерину, припускаючи, що взаємодія між дієтою та генетичними факторами може впливати на прогресування асоційованого з віком атеросклерозу через деацетилювання LXR SIRT1 [146]. Крім того, було продемонстровано, що умовна делеція SIRT1 в ендотеліальних клітинах порушує ангіогенну відповідь після ішемічного ураження [107].

Цікаво, що SIRT1 здатен протидіяти атеросклерозу шляхом регуляції тканинної металопротеїнази 3, ендогенного ферменту, який в свою чергу протидіє запаленню судин [75]. Антиатерогенний ефект SIRT1 полягає також у тому, що він деацетилює і відповідно, модулює циркадіанну активність ацетилКоА-синтетази, що важливо для контролю процесу обміну жирних кислот, а також для ряду інших біохімічних процесів, які потребують цього фермента [181].

Старіння легневих клітин прискорюється при ХОЗЛ, що незалежно пов'язано зі зниженим антиоксидантним захистом, підвищеним окислювальним стресом, дисбалансом протеази/антипротеази та еластолізом. Довжина теломер у циркулюючих лімфоцитах скорочена (реплікативне

старіння) у пацієнтів із ХОЗЛ порівняно з некурцями. Крім того, довжина теломер позитивно корелювала з PaO₂, SaO₂, 6-хвилинною дистанцією ходьби та функцією легень у пацієнтів із ХОЗЛ [88, 98, 132, 140, 194,].

Через значне зниження SIRT1 у легенях гризунів, які зазнали впливу сигаретного диму, і в легенях пацієнтів із ХОЗЛ, активація SIRT1 може бути потенційною мішенню для терапії ХОЗЛ [215].

Однак необхідно додатково зрозуміти, чи захищають активатори SIRT1 легені від викликаного сигаретним димом імунного запалення, пошкодження тканин, старіння та ендотеліальної дисфункції (ацетилювання eNOS, адипонекції та кавеолінів). Цілком ймовірно, що активація SIRT1 зменшує запалення легень шляхом зниження регуляції клітинного старіння, опосередкованого окислювальним стресом [266].

Іншим важливим аспектом ремоделювання серця є ангіогенез. Розрив між ангіогенезом і ростом серцевого м'яза запускає розвиток патологічної гіпертрофії та зрештою викликає СН [200]. Таким чином, вплив сиртуїнів на фенотип судин також бере участь у патогенезі серцевої недостатності. SIRT 1 відіграє вирішальну роль у проростанні ангіогенезу під час розвитку судин, а SIRT 1 в ендотеліальних клітинах порушує утворення нових кровоносних судин в ішемізованих тканинах. SIRT 1 взаємодіє та деацетилює FoxO1, який відіграє важливу роль у негативній регуляції розвитку кровоносних судин, у ендотеліальних клітинах пупкової вени людини (HUVEC). Інгібування SIRT 1 блокує виробництво оксиду азоту (NO) і залежну від ендотелію вазодилатацію [184, 209].

SIRT1 зменшує експресію нещодавно відкритого, але визнаного вкрай важливим у судинній фізіології фактора P66shc. Останній регулює внутрішньоклітинний рівень реактогенних форм кисню в мітохондріях ендотеліоцитів, індукує апоптоз і зміну фенотипу, сприяє виробці молекул адгезії, опосередковуючи таким чином прогресування ендотеліальної дисфункції [120].

Рівні SIRT1 були знижені в легенях, зокрема в альвеолярних макрофагах, епітелії дихальних шляхів і в альвеолярному епітелії курців у пацієнтів з ХОЗЛ порівняно з некурящими. Оскільки SIRT1 бере участь у регуляції NF-κB, зниження рівня SIRT1 може призвести до опосередкованого NF-κB аномального хронічного запального ефекту, який спостерігається в легенях курців і пацієнтів з ХОЗЛ. У відповідності з цим уявленням ми спостерігали знижені рівні SIRT1 і підвищену активацію RelA/p65 у периферичних легенях курців і пацієнтів із ХОЗЛ. Важливість SIRT1 ще більше підтверджується спостереженнями МакБерні та його колег: генетична абляція SIRT1 призводить до збільшення інфільтрації нейтрофілів у легенях миші, що свідчить про те, що нокдаун SIRT1 призводить до надінтенсивного запалення легень. Таким чином, можливо, що CS-опосередковане зниження SIRT1 може бути частково відповідальним за збільшення припливу нейтрофілів, активацію NF-κB і запальну відповідь, що спостерігається в легенях курців і пацієнтів з ХОЗЛ [171, 185, 269].

Таким чином, зниження рівнів SIRT1 у курців і пацієнтів із ХОЗЛ можна пояснити на основі опосередкованих КС окислювальних/нітрозативних (які відбуваються у пацієнтів з ХОЗЛ) змін у білках SIRT1. З огляду на той факт, що SIRT1 є молекулою, яка запобігає старінню та має протизапальну дію, опосередкована CS модифікація/зменшення SIRT1 може відігравати певну роль у запаленні легень і старінні, що спостерігається у пацієнтів із ХОЗЛ [72, 94 157, 193, 249].

Окислювальний стрес викликає клітинне старіння, а SIRT1 захищає від передчасного старіння клітин шляхом регулювання FOXO, p53 і p21, а також молекул, які беруть участь у пошкодженні та відновленні ДНК. Це підтверджує нещодавнє дослідження, яке показує, що SIRT1 захищає клітини легень від старіння, спричиненого цигарковим димом, окислювальним стресом, шляхом регулювання FOXO3 і гена старіння p21 [34, 76, 170, 266]. На додаток до FOXO3 і p21, SIRT1 запобігав клітинному старінню шляхом деацетилювання та репресії p53. Фурукава та ін. також повідомили, що

дефіцит SIRT1 спричиняє накопичення ацетилювання p53, тим самим посилюючи індуковане окислювальним стресом клітинне старіння [220, 263].

Протеази, такі як катепсин, можуть розщеплювати SIRT1 в ендотеліальних клітинах-попередниках, що призводить до індукованого стресом передчасного старіння [121]. Участь SIRT1 у підтримці гомеостазу стовбурових клітин підтверджується дослідженням, яке демонструє потребу SIRT1 для тривалого росту мезенхімальних стовбурових клітин людини без старіння клітин [41, 111, 270].

Патофізіологія ендотеліальної дисфункції включає численні механізми, включаючи порушення регуляції NO судинною/ендотеліальною eNOS. Дисфункція ендотеліальних клітин є однією з ключових патологічних змін, які спостерігаються в патогенезі ХОЗЛ/емфіземи [148]. Дослідження на тваринах показали, що спричинена цигарковим димом емфізематозна альвеолярна перегородка є майже аваскулярною, що пов'язано зі зниженою експресією eNOS та дисфункцією ендотелію [181, 265]. SIRT1 сильно експресується в ендотеліоцитах судин, включаючи мікросудини легень, і, як було показано, регулює ендотеліальні функції. Тобто, будь-яка зміна ендотеліального SIRT1 вплине на нормальну функцію ендотелію і, отже, на фізіологію судин. Недавні дослідження підкреслили зростаючу роль SIRT1 у кардіопротекції [250]. Індукований цигарковим димом апоптоз ендотеліоцитів коронарних артерій і запальна відповідь були послаблені надмірною експресією SIRT1 [197, 268]. Один із можливих механізмів регуляції функції ендотелію SIRT1 включає зниження активності eNOS і кавеоліну-1. Це може бути наслідком ендогенного або екзогенного інгібування або зниження доступності його субстрату L-аргініну та/або зниження біодоступності NO. Нісолі та ін. показали, що рівні цГМФ і eNOS підвищені в тканинах мишей з обмеженим споживанням калорій, а виробництво NO збільшує експресію SIRT1, яка була притуплена у мишей з дефіцитом eNOS [196]. Показано, що SIRT1 зв'язується з eNOS і деацетилює залишки лізину K496 і K506 у

кальмодулінзв'язувальному домені eNOS, що призводить до посиленого виробництва NO.

SIRT1 здатен нормалізувати баланс у системі протеаз-антипротеаз. Відомо, що SIRT1 деацетилює неактивну форму тканинного інгібітора металопротеаз, усуваючи надмірну активність матриксної металопротеази-9, чим запобігає прогресуванню емфіземи легень [264].

1.5. Особливості лікування хронічного обструктивного захворювання легень та хронічного коронарного синдрому.

Україна, як і багато інших країн, стикається із зростаючими кількістю випадків ХОЗЛ, що ставить підвищений тиск на систему охорони здоров'я та суспільство загалом. У цьому підрозділі ми дослідимо стан лікування ХОЗЛ як в Україні, так і в світі, звертаючи увагу на сучасні підходи, нові технології та виклики, з якими стикаються медичні працівники та пацієнти. В світі лікування ХОЗЛ також базується на схожих принципах, але доступ до ресурсів і новітніх методів може варіювати в залежності від країни та регіону. Фармакологічне лікування спрямоване на зменшення симптомів, частоти та тяжкості загострень, покращення статусу здоров'я та переносимості фізичних навантажень.

Бронхолітики впливають на ОФВ1 та інші функціональні показники, переважно, змінюючи тонус гладеньких м'язів. Ці препарати сприяють полегшенню видиху, зменшуючи легеневу гіперінфляцію як у стані спокою, так і під час фізичного навантаження. Вони також покращують здатність переносити фізичні навантаження. Розмір цих змін, особливо у пацієнтів із важким та надзвичайно важким ХОЗЛ, не завжди можна передбачити шляхом оцінки покращення ОФВ1 [20, 21, 28, 104].

Ефект короткої дії β_2 -агоністів зазвичай триває 4–6 годин. Регулярне та при потребі використання короткої дії β_2 -агоністів сприяє поліпшенню ОФВ1 та симптомів (рівень доказовості B). Важливо уникати високих доз, особливо

у пацієнтів, які вже отримують бронхолітики тривалої дії, оскільки це може призвести до збільшення побічних ефектів [20, 21, 28, 104, 188].

Бронхолітики тривалої дії β 2-агоністів мають тривалість дії понад 12 годин. Сальметерол і формотерол вірогідно поліпшують ОФВ1 та легеневі об'єми, зменшують задишку, покращують якість життя та зменшують частоту загострень (рівень доказовості А), хоча не впливають на смертність та швидкість зниження легеневої функції. Аналіз досліджень сальметерола та формотерола свідчить про значне зменшення числа пацієнтів із загостреннями та кількості госпіталізацій (рівень доказовості В). Сальметерол додатково зменшує частоту госпіталізацій (рівень доказовості В). Індакатерол призначений для використання один раз на день, і має тривалість дії більше 24 годин. Бронхолітичний ефект індакатеролу значно вищий, ніж у сальметерола та формотерола, і подібний до тіотропію броміда (рівень доказовості А). Індакатерол вірогідно зменшує задишку, покращує статус здоров'я та зменшує частоту загострень (рівень доказовості В). Його профіль безпечності подібний до плацебо [20, 21, 28, 66, 141, 188].

Холінолітики блокують ефекти ацетилхоліну на мускаринових рецепторах. Короткодіючі холінолітики такі як іпратропій та оксітропій, а також тривалої дії холінолітик тіотропій, впливають на ацетилхолінергічні ефекти на рівні мускаринових рецепторів. Вони блокують М2 та М3 рецептори і впливають на передачу сигналу в прегангліонарних з'єднаннях, хоча ці ефекти виявляються менш важливими при ХОЗЛ. Тривало діючий холінолітик тіотропій виявляє фармакологічну селективність до М3 та М1 рецепторів [20, 21, 28, 141, 188].

Комбінування бронхолітиків з різним механізмом дії та тривалістю може призводити до збільшення ефективності бронходилатації при порівняно або навіть менших побічних ефектах. Дослідження показують, що комбінація короткої дії β 2-агоністів та холінолітика може забезпечити значне та тривале поліпшення показників ОФВ1, порівняно з кожним препаратом окремо, і не викликає тахіфілаксії при тривалому використанні понад 90 днів. Також

виявлено, що ця комбінація має переваги перед кожним із компонентів окремо у покращенні ОФВ1 та симптомів [20, 21, 28].

Комбінація β 2-агоніста та холінолітика або теофіліну може призвести до додаткового поліпшення легеневої функції та якості життя. Комбінація тіотропія з формотеролом, особливо при короткотривалому застосуванні, ефективніше поліпшує ОФВ1, ніж кожен із компонентів окремо (рівень доказовості В). Деякі дані свідчать, що комбінація тривалої дії бронхолітиків може ефективно збільшити функцію легень. Однак, на сьогодні наукові підтвердження того, що комбінація тривалої дії бронхолітиків є більш ефективною в попередженні загострень, залишаються обмеженими [20, 21, 28].

Дозозалежність та безпечність інгаляційних кортикостероїдів (ІКС) при довготривалому застосуванні у хворих на ХОЗЛ залишаються невідомими. Дослідження, проведені наразі, охоплюють в основному середні та високі дози цих препаратів. Хоча ефективність та побічні ефекти ІКС у лікуванні астми залежать від дози та типу кортикостероїда, для ХОЗЛ ці аспекти залишаються невивченими. Є суперечливі дані щодо впливу кортикостероїдів на легеневе і системне запалення у пацієнтів із ХОЗЛ, і їх роль у стабільному веденні цього захворювання обмежена специфічними показаннями. Регулярне застосування ІКС покращує симптоми, легеневу функцію та якість життя, а також зменшує частоту загострень у хворих на ХОЗЛ (ОФВ1 < 60% від належних величин) (рівень доказовості А). Відміна ІКС у деяких пацієнтів може призвести до загострення, хоча існують дані, що вказують на можливість поступового зменшення дози протягом 3 місяців без збільшення ризику помірних загострень у пацієнтів із тяжким та дуже тяжким ХОЗЛ. Припинення прийому ІКС у хворих з низьким ризиком загострень може бути безпечним, якщо пацієнти залишаються на підтримуючій терапії тривало діючими бронхолітиками. Регулярне застосування ІКС не впливає ані на тривале погіршення ОФВ1, ані на смертність у пацієнтів із ХОЗЛ (рівень доказовості А). Наразі приблизно 70% пацієнтів із ХОЗЛ призначають інгаляційні

стероїди, і приблизно 5% отримують стероїди у формі пероральних препаратів, причому обґрунтування такої тактики залишається неясним [20, 21, 28, 104, 141].

Основна дія інгібітора фосфодіестерази-4, такого як рофлуміласт, полягає в зменшенні запалення за рахунок інгібіції цАМФ. Цей препарат застосовується один раз на добу і, хоча він не має прямої бронходилатуючої дії, виявив здатність покращувати ОФВ1 у пацієнтів, які лікувались сальметеролом або тіотропієм. Рофлуміласт зменшує кількість помірних та тяжких загострень у хворих, які приймають кортикостероїди. Позитивний вплив на функцію легень також спостерігався при додаванні рофлуміласту до бронходилататорів тривалої дії (рівень доказовості А) [3, 20, 21, 28].

Попередні дослідження не надають переконливих доказів щодо ефективності профілактичного тривалого застосування антибіотиків для зменшення частоти загострень хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ). Навіть дослідження, які проводились протягом п'яти років у зимовий період, не виявили переконливих доказів їхньої ефективності. Хоча деякі окремі дослідження вказують на позитивний вплив антибіотиків на рівень загострень, загальна роль такого лікування залишається неясною. Азитроміцин виявив можливість пригнічувати вироблення інтерлейкіну-8 (ІЛ-8) і фактора некрозу пухлин (ФНП), що може визначати його протизапальний ефект. Рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження показало зменшення рівня запальних маркерів лейкотриєна В4 і ФНП- α у харкотинні пацієнтів з ХОЗЛ, які отримували кларитроміцин додатково до стандартної терапії [20, 21, 28].

Теофілін може збільшувати діафрагмальну силу у пацієнтів з ХОЗЛ та впливати на кліренс в'язкого епітелію. Проте в порівнянні з інгаляційними бронхолітиками тривалої дії, теофілін менш ефективний та менш безпечний, і не рекомендується в тих випадках, коли доступні інгаляційні препарати. Є докази, що теофілін має обмежений бронхолітичний ефект в порівнянні з плацебо при стабільному ХОЗЛ. Також є свідчення, що додавання теофіліну

до сальметеролу може мати кращий ефект на симптоми, ніж сам сальметерол. У низьких дозах теофілін може зменшувати частоту загострень, хоча він не покращує постбронхолітичну функцію легень [20, 21, 28].

Метаболічна терапія є важливою складовою лікування хронічних захворювань, зокрема ХОЗЛ. Вона включає в себе важливі аспекти ведення пацієнтів з ХОЗЛ, які враховують метаболічні аспекти цього захворювання, такі як метаболічний синдром, антиоксидантні властивості організму. Загалом, розвиток метаболічної терапії при ХОЗЛ обіцяє принести покращення в лікуванні та покращенні якості життя пацієнтів. Продовження досліджень у цій галузі і нові наукові відкриття можуть сприяти покращенню діагностики та лікування цього захворювання та полегшити життя мільйонів пацієнтів по всьому світу.

Ресвератрол (3,4,5-тригідроксистильбен) є рослинним поліфенолом, частиною сімейства антибіотиків, званих фітолаксинами, які виробляються рослинами у відповідь на інфекції [217]. Ресвератрол можна знайти в багатьох звичайних продуктах харчування, таких як виноград, червоне вино та арахіс [217]. Ресвератрол має протизапальні та антиоксидантні властивості, що робить його потенційно корисним для лікування вікової ХОЗЛ [252]. Зокрема, у пацієнтів з ХОЗЛ було показано, що ресвератрол пригнічує вивільнення ІЛ-8 в альвеолярних макрофагах на 94% і 88% у курців і пацієнтів з ХОЗЛ відповідно [85]. Інше дослідження показало, що лікування ресвератролом знижує рівень С-реактивного білка та підвищує загальний антиоксидантний статус у курців [81]. Крім того, було показано, що ресвератрол має терапевтичний ефект на мишачій моделі ХОЗЛ, знижуючи рівні прозапальних цитокінів ІЛ-17, ІЛ-6, TNF- α і TGF- β , послаблюючи фіброз і гіперсекрецію слизу [81]. Разом ці дослідження свідчать про те, що ресвератрол має протизапальні та антивікові властивості та може бути потенційним майбутнім засобом лікування пацієнтів з ХОЗЛ.

Мелатонін є гормоном, що виробляється в епіфізі і відіграє ключову роль у контролі циркадного ритму [205]. Крім того, мелатонін є поглиначем

вільних радикалів для ОН, О₂- і NO [188, 241]. Було показано, що у пацієнтів із ХОЗЛ рівень мелатоніну знижується під час загострень у поєднанні зі збільшенням окисного стресу та зниженням антиоксидантних ферментів. Рандомізоване подвійне сліпе контрольоване дослідження, присвячене лікуванню пацієнтів з ХОЗЛ мелатоніном, показало зменшення окислювального стресу та задишки після лікування і підвищення рівня ІЛ-8 у контрольних пацієнтів із ХОЗЛ, які не отримували лікування [146]. Крім того, було показано, що лікування мелатоніном зменшує MUC5AC, муцин, який бере участь у гіперсекреції слизу, пов'язаній із ХОЗЛ та виробництві ІЛ-6. Інший звіт продемонстрував, що у мишей, яких піддавали впливу цигаркового диму та які отримували внутрішньочеревно мелатонін, досягнуто зниження загальної кількості клітин у рідині бронхоальвеолярного лаважу, а також трансформуючого фактора росту (TGF)- β 1 [43, 91].

Метформін (N,N-диметилбігуанід) — антиглікемічний препарат класу бігуанідів, який використовується для лікування цукрового діабету та синдрому полікістозних яєчників. Однак метформін також може мати додаткові переваги при ХОЗЛ [96, 141]. Є дані про те, що використання метформіну корелює зі зниженням ризику раку легенів на 39–45%. Також було показано, що попереднє лікування із застосуванням метформіну обмежує ріст *Staphylococcus aureus* у легенях. Гіперглікемія сприяє респіраторній інфекції *S. aureus*, а метформін змінює потік глюкози через епітелій дихальних шляхів, щоб обмежити ріст бактерій, індукований гіперглікемією. Garnett та інші надали нові докази того, що метформін зменшує потік глюкози в легені шляхом зменшення трансепітеліальної проникності, незалежно від його відомих ефектів зниження рівня глюкози в крові [139]. Це підкреслює нову потенційну терапевтичну користь метформіну в профілактиці та лікуванні інфекцій легень.

В попередньо проведених дослідженнях були зроблені різні спроби збільшити антиокислювальну діяльність легенів. Пацієнтам призначали антиоксиданти - вітамін С і вітамін Е, додавали безпосередньо глутатіон або

його попередник, такий як ацетилцистеїн. Виявлено, що ацетилцистеїн, окрім муколітичної дії, має антиоксидантні властивості і впливає на скорочення строків загострення [28, 217].

Додавання до базисної терапії додатково тіотріазоліну у хворих із поєднаним перебігом ХОЗЛ II–III стадії та ГХ II сприяло достовірному зниженню рівня прозапальних цитокінів: ІЛ-6 майже у 2,2 рази, ФНП- α – на 44,8%, а також покращувало діастолічну функцію лівого та правого шлуночків і функціональний стан ендотелію судин. ХОЗЛ супроводжується зниженням активності антиоксидантної системи захисту організму, тому додавання до базисної терапії таким хворим кверцетину призводило до нормалізації показників протиоксидантної системи захисту. Сполучення базисної терапії ХОЗЛ з використанням тівортіну давало тенденцію до зростання показників легеневої вентиляції, хоча й недостовірною. На початку дослідження у всіх хворих в обох групах спостерігався некомпенсований змішаний ацидоз (метаболічний та респіраторний), а після проведеного лікування показники кислотно-лужного стану крові мали тенденцію до покращення, що є ознакою поліпшення метаболічних процесів внаслідок зниження дефіциту буферних систем [1, 2, 3,].

Важливим аспектом ХОЗЛ є неухильне прогресування динаміки смертності. Незважаючи на наявність нових лікарських препаратів, багато пацієнтів відмічають прогресування захворювання з паралельним порушенням якості життя та частими загостреннями, які визначають прогресування ХОЗЛ. Особливої уваги заслуговують пацієнти на ХОЗЛ у поєднанні з ХКС, в яких розвивається легенева гіпертензія і легеневе серце, системне запалення, оксидантний стрес, гіпоксемія, розлади функції ЦНС. Зважаючи на тривалий досвід застосування препаратів мельдонію при різних патологічних станах, а також у здорових для підвищення витривалості організму, дані про його використання у пацієнтів з поєднаною патологією серцево-судинної системи та дихальної системи - недостатні і потребують подальшого клінічного вивчення. Стандартна базисна терапія коморбідності

ХОЗЛ та ХКС не включає корекції метаболічних процесів та обміну оксиду азоту, мінімізацію накопичення токсичних продуктів та прооксидантно - антиоксидантних розладів. Тому, на нашу думку, важливим є пошук нових лікарських препаратів для лікування ХОЗЛ, які б могли впливати на ці процеси. Серед таких препаратів можна відмітити мельдоній.

Мельдоній належить до класу парціальних інгібіторів β -окиснення жирних кислот. Препарат є структурним аналогом γ -бутиробетаїну, що, у свою чергу, є конкурентним інгібітором γ -бутиробетаїнгідроксилази, останнього ферменту в ланцюгу біосинтезу карнітину. Механізм дії мельдонію полягає в тому, що він зворотно знижує концентрацію карнітину як у плазмі, так і в цитозолі кардіоміоцитів. Зменшення концентрації карнітину в цитозолі знижує швидкість транспорту та активації довголанцюгових жирних кислот до місця окиснення в мітохондріях. Унаслідок цього попереджається блокада транспорту АТФ із мітохондрій до цитозолу. У свою чергу, накопичення жирних кислот у мітохондріях призводить до активації альтернативного шляху синтезу енергії, зокрема аеробного гліколізу, який потребує менше кисню, що є дуже важливим за умов гіпоксії. Мельдоній можна розглядати як препарат, що позитивно впливає на функцію судинного ендотелію, бо ефір γ -бутиробетаїну має структуру, подібну до ацетилхоліну, і здатний активувати відповідні рецептори; під його впливом відбувається виділення ендотеліоцитами монооксиду азоту, що викликає NO-залежну вазодилатацію [149]. Підвищення вмісту γ -бутиробетаїну індукує біосинтез оксиду азоту, що сприяє розслабленню гладеньких м'язів судинної стінки, зменшує агрегацію тромбоцитів. Підвищення стійкості мітохондріальних мембран є ключовим механізмом протизапального ефекту мельдонію [2, 37, 149]. Таким чином, препарат володіє антиоксидантними, цитопротекторними, в тому числі і ендотеліопротекторними, властивостями, сприяє відновленню балансу між потребою клітин в кисні та його доставкою. Мельдоній є клінічно використовуваним кардіопротекторним препаратом, який впливає на біодоступність довголанцюгових ацилкарнітинів L-карнітину, регулює шляхи

енергетичного метаболізму та зберігає функцію мітохондрій під час ішемії-реперфузії міокарда. У доклінічних умовах мельдоній зменшує розмір інфаркту серця та послаблює розвиток серцевої недостатності, аритмії, атеросклерозу, цукрового діабету. Мельдоній має хороший профіль безпеки і тривалий період елімінації в організмі людини. У клінічній практиці мельдоній використовують у комплексній терапії хронічної серцевої недостатності. Крім того, було показано, що мельдоній покращує переносимість фізичних навантажень у пацієнтів зі стабільною стенокардією [6, 38, 66,]. Загалом ці результати свідчать про те, що лікування мельдонієм може бути корисним при ССЗ пов'язаних із ХОЗЛ.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика хворих.

Для досягнення поставленої мети роботи проведено комплексне обстеження 110 осіб. До обстеження залучено 90 хворих з ізольованим перебігом ХОЗЛ, ХКС та з їх поєднанням, що знаходилися на лікуванні в терапевтичних відділеннях КНП «Центральна міська клінічна лікарня» м. Чернівці, яка є базовим лікувальним закладом кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету МОЗ України; і 20 здорових осіб групи контролю. Карту досліджень та формуляр інформованої згоди пацієнта було затверджено комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету МОЗ України (м.Чернівці). Протокол № 2 від 17. 10. 2019.

Дослідження проведено із забезпеченням прав та свобод пацієнтів, що передбачені Гельсінською декларацією (Declaration of Helsinki), Міжнародної конференції з гармонізації (ICH) та дотримання стандартів належної клінічної практики (GCP), Конвенцією Ради Європи щодо захисту прав та гідності людини у зв'язку із використанням досягнень біології та медицини. Всі процедури, включаючи збір персональної інформації, проводились лише після отримання інформованої згоди.

Критеріями включення хворих для нашого дослідження були: вік 40-80 років для пацієнтів обох статей; амбулаторні пацієнти зі стабільним перебігом ХОЗЛ груп А, В, Е (за критеріями GOLD 2023), які попередньо отримували стаціонарне лікування на нашій клінічній базі; амбулаторні пацієнти з ХКС; підписана інформована згода, відсутність загострень ХОЗЛ та гострих захворювань верхніх або нижніх дихальних шляхів за останні 4 тижні до моменту обстеження, отримання хворими стандартної терапії їхніх захворювань відповідно міжнародних та національних стандартів.

Для вирішення поставлених завдань дизайн дослідження включав три етапи (рис. 2.1).



Рисунок 2.1. Дизайн дослідження.

Критеріями виключення були: загострення ХОЗЛ за 4 і менше тижні до включення в дослідження, гострі захворювання верхніх або нижніх дихальних шляхів за 4 тижні до включення в дослідження; гострий інфаркт міокарда (ГІМ) або гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) менше 6 міс. до часу включення в дослідження; великі оперативні втручання < 6 міс.; втручання по реваскуляризації КА (стентування, АКШ) < 6 міс.; СН ІІБ-ІІІ стадії, ІV ФК за NYHA; серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду ЛШ; гемодинамічно значущі порушення серцевого ритму; гормональні порушення функції щитовидної залози; декомпенсована хронічна або гостра ниркова недостатність; декомпенсована хронічна або гостра печінкова недостатність; вади розвитку легень; туберкульоз в анамнезі; неконтрольована артеріальна гіпертензія; загострення ХОЗЛ; хронічні захворювання в стадії декомпенсації; клапанні вади, що потребують оперативного лікування та протезовані клапани; імплантовані штучні водії ритму; анемія; злоякісні новоутворення в стадії ремісії < 5 років; бронхіальна астма; вік понад 80 років;

полівалентна медикаментозна алергія; психічні захворювання в анамнезі; СНІД (ВІЛ-позитивні) або гепатит В,С - позитивні хворі; алкогольна (>2 од/добу за останні півроку) та медикаментозна залежність; ментальні або психіатричні розлади, що роблять затрудненою комунікацію та оцінку стану хворого; небажання співпраці або нерозуміння пацієнтом протоколу обстеження.

В дослідження включено 54 (60%) чоловіків та 36 (40%) жінок з ізольованим перебігом ХОЗЛ та ХКС, а також їх поєднанням. Група контролю була зіставна за віком і статтю.

Оскільки однією із задач нашого дослідження було порівняння впливу мельдонію (препарат мілдронат Мілдронат GX, виробник АТ «Гріндекс» реєстраційний номер UA/10815/01/01 від 04.08.2020 наказ №1789 від 04.08.2020) на клінічні і кардіо-, гемодинамічні параметри у пацієнтів з поєднанням ХОЗЛ та ХКС, пацієнти, які раніше приймали мельдоній, у дослідження не залучалися.

Маршрут пацієнта, включеного в дослідження, був наступним: ми спостерігали за хворими на ХОЗЛ, ХКС або їх поєднання на етапі стаціонарного лікування. Проводили попередній медичний огляд пацієнта, включаючи збір анамнезу і оцінку поточного стану, ознайомилися з медичними документами хворих. Пацієнтам при зверненні за медичною допомогою проводили експрес-тест на SARS-CoV2. Пацієнтам пояснювали суть нашого дослідження, критерії участі, вимоги, знайомили з процедурами та пропонуваним лікуванням. Після отримання добровільної згоди на участь в дослідженні у телефонному форматі уточнювали самопочуття хворих в межах трьох місяців після виписки зі стаціонару і планували зустріч для додаткового обстеження, заповнення опитувальників, забору необхідних аналізів крові, інструментальних досліджень (ЕхоКГ, спірометрія). Пацієнтам після терміну, необхідного для лікування, здійснювали в рамках нової зустрічі повторне анкетування, забір лабораторних взірців та інструментальні дослідження.

У I групи увійшли 30 пацієнтів із поєднанням ХОЗЛ та ХКС; групу II склали 30 пацієнтів із ізольованим перебігом ХКС без супутнього ХОЗЛ, та група III включала осіб із ізольованим перебігом ХОЗЛ без супутнього ХКС.

Гендерний склад хворих був однаковим у всіх трьох групах: серед обстежених переважали чоловіки. Так, у групі I чоловіків було 20 (66,7%), жінок - 10 (33,3%); у другій - 16 (53,3%) чоловіків, та 14 (46,7%) жінок; у третій відповідно - 18 (60,0%) і 12 (40,0 %). Пацієнти I групи були дещо старшими за осіб II та III груп, така тенденція простежується і при гендерному розподілі – і чоловіки, і жінки I групи старші за осіб відповідної статі інших груп.

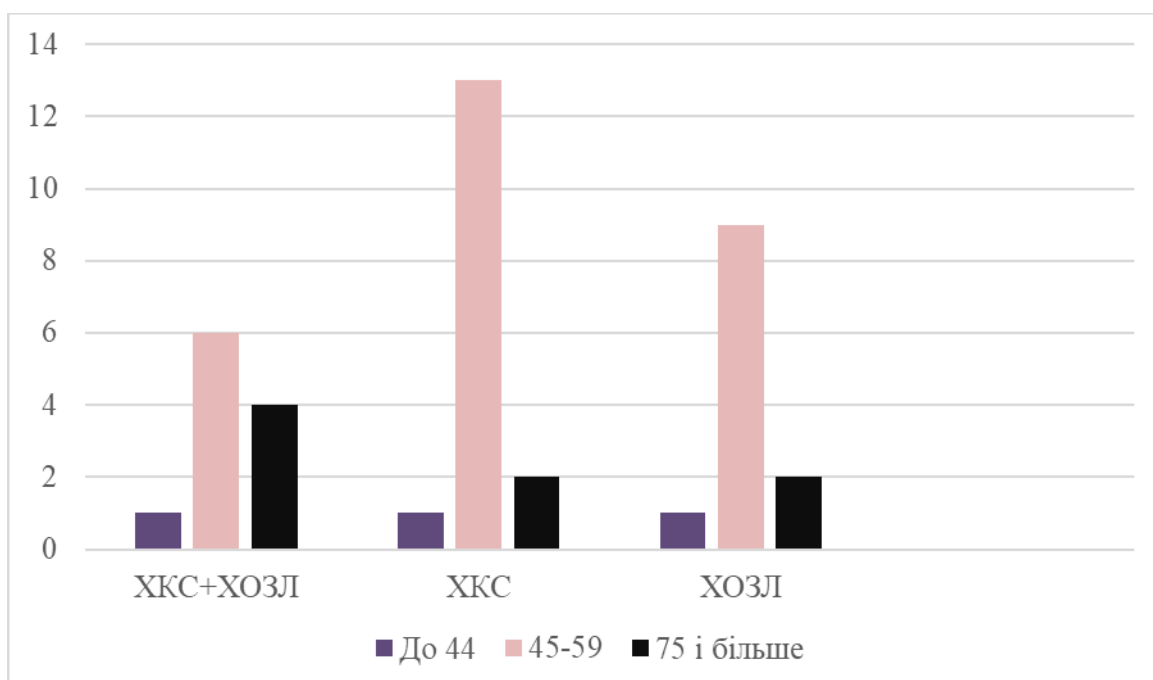


Рисунок 2.2. Віковий розподіл пацієнтів із ХОЗЛ, ХКС та поєднаною патологією.

Всі пацієнти, відповідно до класифікації ВООЗ, належали до середньої, старшої по старечої вікових груп.

Детально віковий розподіл пацієнтів показано на рис. 2.2.

Тривалість захворювання на ХОЗЛ та ХКС обстежуваних груп продемонстровано в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Тривалість захворювання на ХОЗЛ та ХКС в обстежуваних групах

Показник	Пацієнти з ХОЗЛ та ХКС (група I) n=30	Пацієнти з ХКС (група II) n=30	Пацієнти з ХОЗЛ (група III) n=30
Тривалість ХОЗЛ, роки	10.45 ± 0.76	-	8.1 ± 0.61
Тривалість ХКС, роки	12.15 ± 1.76	8,45±1,96	-

Примітки: n(%) - абсолютна(відносна) кількість учасників

Верифікацію клінічного діагнозу ХКС проводили згідно з наявними рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology, ESC) 2019 р., в яких зазначено найбільш часті клінічні сценарії, які трапляються у пацієнтів, а саме у 1 групу входять хворі з підозрою на ІХС при наявності «стабільних» ангінозних симптомів або задишки; у 2 групу – пацієнти з новим епізодом СН або дисфункцією ЛШ та підозрою на ІХС; у 3 групу – безсимптомні і симптомні хворі зі стабілізованими симптомами, тривалістю менше 1 року після перенесеного ГКС або пацієнти, в яких недавно було проведено реваскуляризацію; у 4 групу – безсимптомні і симптомні пацієнти, в яких від моменту встановлення початкового діагнозу чи проведеної реваскуляризації пройшло більше ніж 1 рік; у 5 групу – пацієнти з стенокардію та з підозрою на судинні або мікросудинні захворювання; у 6 групу – безсимптомні пацієнти, у яких при скринінгу було діагностовано ІХС. Для нашого дослідження ми обрали пацієнтів 1 клінічного сценарію ХКС, в яких наявність стабільної стенокардії напруги II-III функціонального класу (ФК) була підтверджена даними попередньо проведених досліджень та зазначені в амбулаторних картах хворих.

Верифікацію клінічного діагнозу ХОЗЛ було проведено відповідно до Наказу МОЗ України №555 від 27.06.2013 року та адаптованої клінічної

настанови заснованої на доказах «Хронічне обструктивне захворювання легень», в яких наявність ХОЗЛ підтверджувалася даними попередньо проведених досліджень, які були зазначені в амбулаторних картах хворих.

В останніх рекомендаціях GOLD 2023 наголошено на актуальності проведення комплексної оцінки стану пацієнта із ХОЗЛ з виділенням груп – А, В, Е. Основою даної класифікації є вираженість симптомів, кількість загострень в анамнезі (два і більше загострень ХОЗЛ за останні 12 міс, або одне і більше загострень які призводили до госпіталізації) [240].

Група А – ризик несприятливих подій низький, невелика кількість симптомів. Хворі з оцінкою симптомів (за шкалою mMRC 0–1 бал або <10 балів згідно з опитувальником САТ), без загострень або з одним помірним загостренням яке не призводило до госпіталізації.

Група В – ризик несприятливих подій низький, велика кількість симптомів. Хворі які не мали загострень або мали одне помірне загострення на рік, що не призводило до госпіталізації, оцінкою симптомів ≥ 2 балів за шкалою mMRC або ≥ 10 балів згідно з опитувальником САТ.

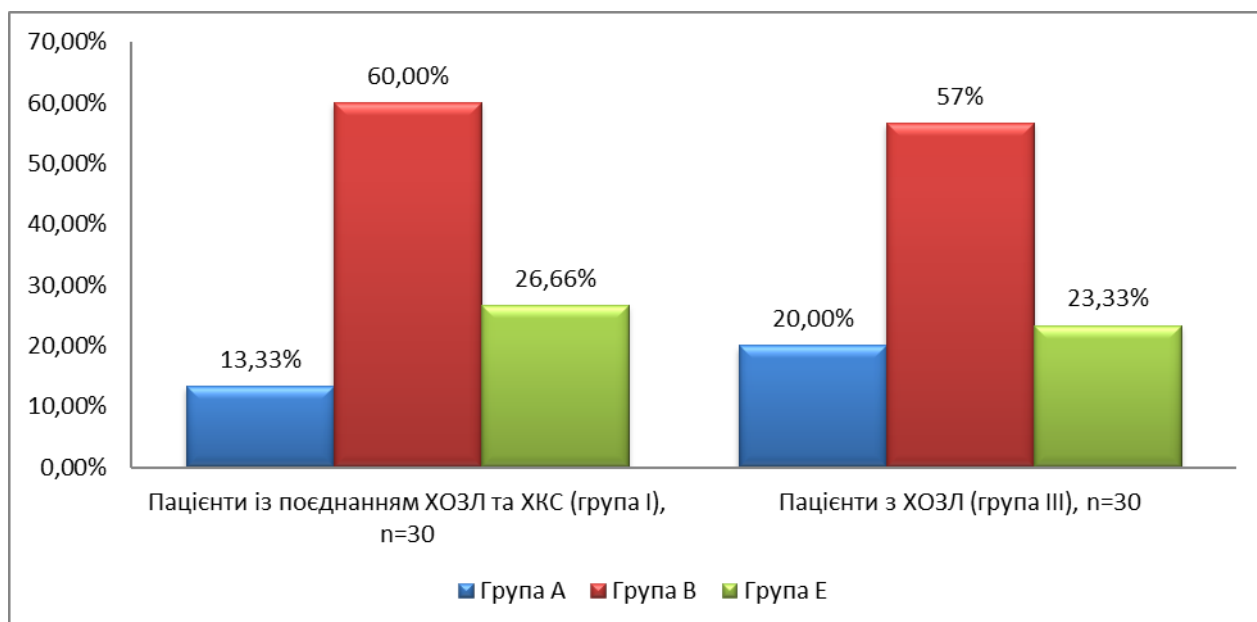


Рисунок 2.3. Розподіл пацієнтів за клінічними групами, що характеризують важкість ХОЗЛ та ризик розвитку ускладнень.

Група Е – ризик несприятливих подій високий, велика кількість симптомів. Сюди належать пацієнти з двома або більше загостреннями, або з одним або більше загостреннями яке призвело до госпіталізації незалежно від показників шкали mMRC та опитувальника т САТ (табл. 2.5).

Розподіл пацієнтів із ХОЗЛ, а саме груп І та ІІІ, на клінічні групи ХОЗЛ за важкістю захворювання та ризиком ускладнень приведено на рис. 2.3.

Як серед хворих із поєднанням ХОЗЛ та ХКС, так і в групі з ізольованим перебігом ХОЗЛ переважали пацієнти групи В: вони становили 60,0% в І групі та 57 % в ІІІ групі (18 і 17 хворих, відповідно). До групи Е належало 8 (26,66 %) пацієнтів І групи та 7 (23,33 %) пацієнтів ІІІ групи. Такий подібний розподіл по клінічних групах дозволяє адекватно оцінювати вплив коморбідної патології серцево-судинної системи на клініко-функціональні параметри організму за ХОЗЛ.

Виявлено залежність важкості перебігу ХОЗЛ від тривалості захворювання і віку хворих. Як у групі І, так і ІІІ у хворих всіх досліджених вікових груп довша тривалість ХОЗЛ сприяла розвитку важчих форм і складнішого перебігу (таб. 2.2).

Таблиця 2.2

Залежність важкості перебігу ХОЗЛ від тривалості захворювання та віку хворих

Тривалість захворювання Віковий розподіл		Група А ХОЗЛ	Група В ХОЗЛ	Група Е ХОЗЛ
До 10 років	50-75 років	8(26,6%)	20(66,6%)	11(26,6%)
	75 і більше років	2(6,6%)	0(0%)	2(6,6%)
10-15 років	50-75 років	0(0%)	9(30%)	1(3,3%)
	75 і більше років	0(0%)	5(16,6%)	2(6,6%)

Примітки: n(%) – абсолютна (відносна) кількість учасників

У групі хворих із поєднанням ХКС та ХОЗЛ виявлено, що у абсолютної більшості пацієнтів всіх вікових груп ХОЗЛ виникав і розвивався на базі попередньо існуючого ХКС (табл. 2.3)

Таблиця 2.3

Співвідношення тривалості ХОЗЛ і ХКС у хворих різних вікових груп

Тривалість захворювання вік	Початок захворювання ХОЗЛ			Початок захворювання ХКС		
	40-50 років	50-60 років	60-70 років	40-50 років	50-60 років	60-70 років
5 -10 років	3 (10%)	4 (13,3%)	7 (23,3%)		3 (10%)	
10-15 років	3 (10%)	4 (13,3%)	9 (30%)	6 (20%)	8 (26,7%)	10 (33,3%)
понад 15 років				1 (3,3%)	2 (6,7%)	

Примітки: n(%) - абсолютна(відносна) кількість учасників

В обстежених хворих спостерігалася ЛН того чи іншого ступеня (табл. 2.4). Найчастіше діагностували ЛН I ступеня або її відсутність. Пневмосклероз зустрічався в 2 рази частіше, ніж емфізема легень ($p < 0,05$).

Таблиця 2.4

Частота виявлення легеневих ускладнень у пацієнтів з ХОЗЛ

Діагноз		Пацієнти з ХОЗЛ та ХКС n=30	Пацієнти з ХОЗЛ n=30
Легенева недостатність	0 ст.	12 (30,0 %)	15 (50,0 %)
	I ст.	13 (43,3 %)	14 (46,6 %)
	II ст.	5 (16,6 %)	2 (6,6 %)
Емфізема легень		4 (13,3 %)	3 (10,0 %)

Діагноз	Пацієнти з ХОЗЛ та ХКС n=30	Пацієнти з ХОЗЛ n=30
Пневмосклероз	9 (30,0 %)	6 (20,0 %)

Примітки: n(%) – абсолютна (відносна) кількість учасників

Діагнози емфіземи легень та пневмосклерозу були підтверджені даними попередньо проведених досліджень, що було зазначено в амбулаторних та стаціонарних картах хворих, і вони були додатково підтверджені при аналізі рентгенограм органів грудної клітки. Ознаками емфіземи вважалося низьке розміщення купола діафрагми, а також його ущільнення, підвищення повітряності легеневих полів, звуження силуету серця, обрізку периферичної судинної сітки, пневмосклерозу – посилення і деформацію легеневого малюнка по ходу бронхіальних розгалужень за рахунок ущільнення стінок бронхів, інфільтрацію та склероз перибронхіальної тканини.

Діагноз хронічної серцевої недостатності встановлювали на підставі скарг хворих, даних анамнезу, фізикального обстеження, лабораторних та інструментальних методів дослідження, що визначено протоколом надання медичної допомоги хворим із хронічною серцевою недостатністю, затвердженим Наказом МОЗ України №436 від 03.03.2006 року, Української асоціації кардіологів (2016) з профілактики, діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності. Функціональний клас ХСН встановлювали відповідно до критеріїв Нью-Йоркської асоціації серця (New York Heart Association Functional Classification - NYHA).

При аналізі перебігу ХКС у хворих груп I та II, було виявлено їх належність до 1 клінічного сценарію ХКС з проявами серцевої недостатності (таб. 2.5).

Як серед осіб із поєднанням ХОЗЛ та ХКС, так і серед хворих із ізольованим перебігом ХКС переважали пацієнти з функціональним класом

стенокардії II обох статей: 24 (80,0%) в I групі та 21 (70,0 %) в II групі. СН ФК I виявлено у 5 (16,66 %) пацієнтів I групи та 7 (23,33 %) пацієнтів II групи, ознаки СН ФКII мали 14 (46,66 %) пацієнтів I групи та 7 (23,33 %) пацієнтів II групи. СН ФК III виявлено у 11 (36,66 %) пацієнтів I групи та 9 (30,0 %) пацієнтів II групи. Віковий та статевий склад пацієнтів з різними клінічними групами ХКС був приблизно таким самим, що дозволяє адекватно оцінювати вплив коморбідної патології на клініко-функціональні параметри.

Таблиця 2.5

Клінічні прояви ХКС у пацієнтів з ХОЗЛ, ізольованим перебігом ХКС та їх поєднанням

Діагноз		Пацієнти з ХОЗЛ та ХКС (група I) n=30	Пацієнти з ХКС (група II) n=30	Пацієнти з ХОЗЛ (група III) n=30
Стабільна стенокардія	ФК II	24 (80,0%)	21 (70,0 %)	0(0,0%)
	ФК III	6 (20,0 %)	3 (30,0 %)	0(0,0%)
СН	ФК I	5 (16,6 %)	7 (23,3 %)	0(0%)
	ФК II	14 (46,6 %)	7 (23,3 %)	0(0%)
	ФК III	11 (36,6 %)	9 (30,0 %)	0(0%)

Примітки: n(%) – абсолютна (відносна) кількість учасників

Кількість загострень у пацієнтів з ізольованим перебігом ХОЗЛ та поєднаним перебігом ХОЗЛ та ХКС протягом року дещо відрізнялася. Частіше відмічали загострення з потребою у стаціонарному лікуванні пацієнти з ХОЗЛ в поєднанні з ХКС (в середньому 1,42 рази на рік), дещо рідше - пацієнти з ХКС (0,69 рази) та найменше - з ХОЗЛ (0,52 рази), ($p_{1-2}=0,16$, $p_{1-3}<0,001$, $p_{2-3}=0,038$).

Встановлено, що пацієнти із поєднанням ХОЗЛ та ХКС також значно частіше відмічали епізоди погіршення, які підлягали амбулаторному лікуванню, ніж особи із ізольованим перебігом ХОЗЛ. Лише 9 (30 %) осіб із поєднаною патологією відмічали 1 загострення впродовж року, 2 рази – 19 (63,3%), 3 рази та більше – 2 (6,7 %). В той же час, серед пацієнтів з ізольованим перебігом ХОЗЛ відмічали 1 загострення чи менше протягом року 13 (43,3%) осіб, 2 рази – 17 (56,7%), 3 рази та більше – не відмітив жоден з обстежуваних пацієнтів. (рис. 2.4).

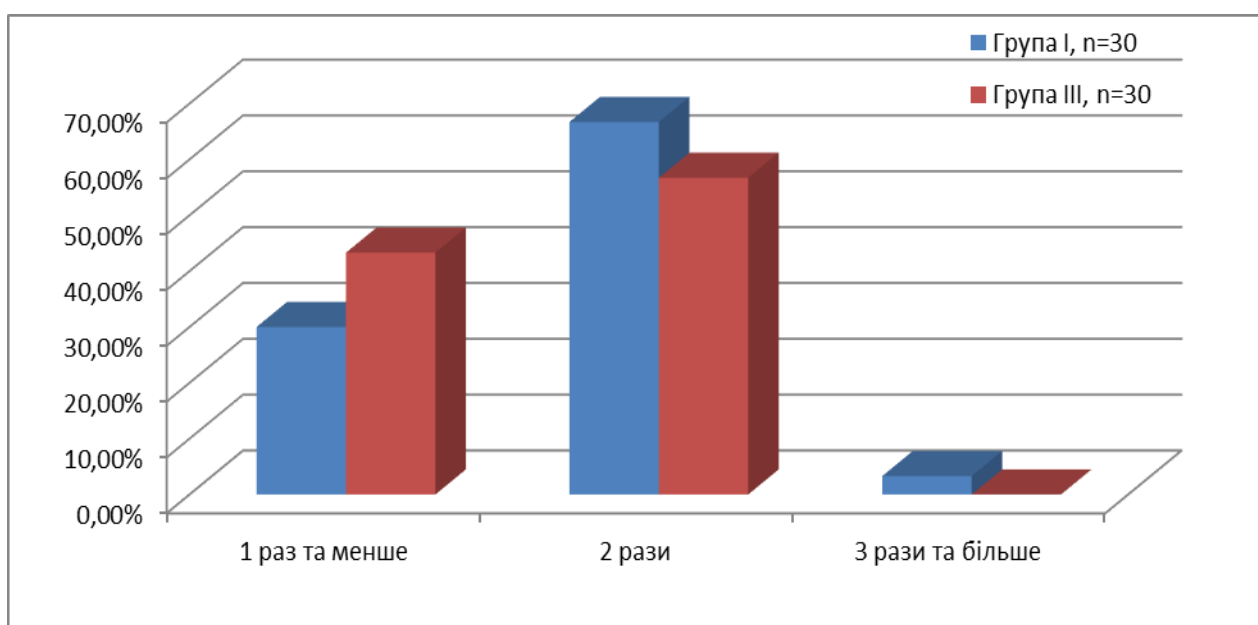


Рисунок 2.4. Частота загострень пацієнтів протягом року.

Супутню патологію відзначали у значної частки хворих усіх груп. Найбільш часто діагностували захворювання ШКТ та гепатобіліарної системи (хронічний гастрит, некалькульозний і калькульозний холецистит у стані ремісії; патологію серцево-судинної системи (артеріальна гіпертензія), ендокринну патологію (невузловий зоб, ЦД); опорно-рухового апарату (остеоартроз); захворювання сечовидільної системи (сечо-кислий діатез, доброякісна гіпертрофія простати) та неврологічні захворювання (остеохондроз, дисциркуляторна енцефалопатія) (табл.2.6).

Усім хворим проведено загальноклінічне обстеження, яке включало: збір скарг, анамнезу, об'єктивний огляд, антропометричні виміри – зріст, маса тіла, обчислення індексу маси тіла (ІМТ).

Таблиця 2.6

Супутня патологія пацієнтів із ХОЗЛ, ХКС та їх поєднаним перебігом

Показник	Пацієнти на ХОЗЛ та ХКС, n=30	Пацієнти на ХКС, n=30	Пацієнти на ХОЗЛ, n=30
ГХ, абс., %	13 (43,3 %)	15 (50,0 %)	3 (10,0 %)
Захворювання ШКТ абс., %	17(56,6%)	13 (43,3 %)	18 (60,0%)
ЦД, абс., %	4 (13,3 %)	3 (10,0 %)	0 (0 %)
Захворювання сечо-статевої системи абс., %	1 (3,3 %)	4(13,3 %)	1 (3,3 %)
Захворювання опорно-рухового апарату абс., %	3(10 %)	1(3,3 %)	2 (6,6 %)
Неврологічні захворювання абс., %	3 (10 %)	1 (3,3 %)	2 (6,6 %)
ГПМК в анамнезі абс., %	1 (3,3 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

Примітки: n(%) – абсолютна (відносна) кількість учасників

При опитуванні щодо потенційних факторів ризику розвитку ХОЗЛ, більшість хворих зазначала, що пов'язує розвиток у себе даного захворювання з палінням (переважна більшість, таб. 2.7); систематичним переохолодженням і частими застудними захворюваннями. Відсоток хворих, які палять/палили в минулому, склав 76,67 і 90% в I та III.

Таблиця 2.7

Частота паління у хворих на ХОЗЛ, ХКС і ХОЗЛ+ХКС

Показник	Пацієнти з ХОЗЛ та ХКС (група I) n=30	Пацієнти з ХКС (група II) n=30	Пацієнти з ХОЗЛ (група III) n=30
Індекс пачкороків	35.43 ± 6.26	20.78 ± 1.82	26.8 ± 2.49
Палять на день спостереження	18 (56,6 %)	10(33,3 %)	21(70,0 %)
Палили в минулому	5(16,6 %)	4(13,3 %)	6 (26,6 %)
Кількість осіб, які ніколи не палили	7 (23,3 %)	16 (53,3 %)	3 (10,0 %)

Примітки: n(%) – абсолютна (відносна) кількість учасників

Проаналізовані клінічні ознаки ХКС та ХОЗЛ серед осіб різних груп. Встановлено, що навіть у період ремісії у хворих на ХОЗЛ з та без ХКС зберігається ряд типових для захворювань органів дихання скарг, основними з яких були; задишка; кашель, сухий або малопродуктивний; відчуття ригідності і скутості у грудній клітці; погана толерантність до фізичних навантажень, порушення сну. Так, задишку мали більшість обстежених. Вона турбувала більшість пацієнтів із поєднанням ХОЗЛ, ХКС та поєднанням, виявляючись у групі I – у 22 (73,3 %) обстежених, в групі II – 17 (56,7 %), у групі III – 21 (70,0 %) (табл. 2.8).

Аналіз особливостей задишки у пацієнтів досліджуваних груп показав, що експіраторний характер вона мала переважно у пацієнтів групи I та групи III, а саме в групі I – 9 (30,0 %) обстежених, в групі III – 20 (66,6 %). В свою чергу, інспіраторну задишку відмічали більшість пацієнтів групи II, -19 (63,3 %), в групі I – 5 (70,0 %) та 3 (10,0 %) в групі III. Змішану задишку відмічали пацієнти всіх обстежуваних груп, в групі I-14 (46,6%) в групі II– 2 (6,6 %), а в групі III – 4 (13,3 %).

Таблиця 2.8

**Частота виявлення специфічних скарг та об'єктивних ознак ураження
дихальної системи у хворих на ХОЗЛ, ХКС та їх поєднання**

Клінічні прояви	Пацієнти з ХОЗЛ та ХКС n=30	Пацієнти з ХКС n=30	Пацієнти з ХОЗЛ n=30
Задишка			
-Інспіраторна	10 (33,3 %)	19 (63,3 %)	20 (66,6 %)
-Експіраторна	5 (16,6 %)	0 (0 %)	3 (10,0 %)
-Змішана	14 (46,6 %)	2 (6,6 %)	4 (13,3 %)
Кашель			
- сухий	6 (20,0 %)	4 (13,3 %)	3 (10,0 %)
- продуктивний	24 (80,0 %)	0 (0 %)	27 (90,0 %)
Скутість грудної клітки	24 (80,0 %)	7 (23,3%)	17 (56,7 %)
Погана переносимість фізичних навантажень	25 (83,3 %)	5 (16,7 %)	17 (56,7 %)
Порушення сну	10(33,3%)	4 (13,3 %)	7(23,3%)
Акроціаноз	6 (20,0 %)	0 (0 %)	4 (13,3 %)
Набухання яремних вен	5 (16,7 %)	0 (0 %)	2 (6,7 %)
Зміна форми грудної клітки	4(13,3 %)	0 (0 %)	3(10,0 %)
Тахіпное	5 (16,7 %)	0 (0 %)	4 (13,3 %)
Наявність аускультативної симптоматики:			
-хрипи сухі	28 (93.3 %)	0 (0 %)	24 (80,0 %)
-хрипи вологі	2 (6,7 %)	0 (0 %)	2 (6,7 %)

Примітки: n(%) – абсолютна (відносна) кількість учасників

Для того щоб визначити наявність бендопное, кожен обстежений суб'єкт сідав у крісло і нахилився вперед, імітуючи надягання шкарпеток або черевиків. Ми встановлювали проміжок часу до появи задишки.

Встановлено, що сухий малоінтенсивний кашель відмічався впродовж дня в осіб усіх груп, найчастіше турбуючи представників групи I (20,0 % обстежених), в групі II і III він відзначався хворими рідше (13,3 % і 10,0 % відповідно). Повну відсутність у себе кашлю відмічали лише хворі на ХКС в групі II - 26 (86,7%). Продуктивний кашель турбував лише хворих, у яких діагностовано ХОЗЛ: вони відзначали відходження у себе під час кашлю малої кількості серозного харкотиння, частіше в першій половині дня або після паління.

Зниження працездатності і погана переносимість фізичних навантажень турбували половину пацієнтів із ХОЗЛ в групі III (відзначалися у 56,7 % обстежених), а в групі I, за поєднання нозологій, виявлялися у абсолютної більшості – 78,8 %.

При об'єктивному обстеженні хворих на ХОЗЛ, ХКС і їх поєднання виявляли ознаки дихальної недостатності та аускультатичну симптоматику. Так, акроціаноз відмічали в групі I у кожного п'ятого хворого (20,0 %) та в групі III – у 2 осіб (6,7 %). Набухання шийних вен виявлено у групі I у 5 обстежених (16,7 %) та в групі III – у 2 (6,7 %). При цьому, у жодного хворого із ХКС даних симптомів не спостерігали. Діжкоподібний тип грудної клітки відзначали у більшості пацієнтів із попередньо встановленим діагнозом емфіземи легень.

Сухі поодинокі свистячі хрипи при формованому видиху вислуховували в ряду осіб груп I та III, а саме в групі I – 28 (93,3 %) обстежених, в групі III – 24 (80,0%). Хрипи були відсутніми в групі II - 30 (100%) в групі I – 2 (6,7 %), а в групі III – 6 (20,0 %). У 20,0% випадків у хворих із поєднанням ХОЗЛ і ХКС виявляли негучні вологі хрипи; за ізольованого ХОЗЛ цей феномен фіксували втричі рідше, а за ХКС – не спостерігали жодного такого випадку.

При дослідженні ССС у пацієнтів основними знахідками були: скарги на серцебиття, біль у ділянці серця. Декількох хворих турбували епізоди перебоїв у роботі серця (табл. 2.9).

Таблиця 2.9

Частота виявлення специфічних скарг та об'єктивних ознак ураження ССС у хворих на ХОЗЛ, ХКС та їх поєднання

Показник	Пацієнти з ХОЗЛ та ХКС n=30	Пацієнти з ХКС n=30	Пацієнти з ХОЗЛ n=30
Серцебиття	9 (30,0 %)	13 (43,3 %)	5 (16,7%)
Біль у ділянці серця	13 (43,3 %)	8 (26,7 %)	0 (0 %)
Перебої у роботі серця	4 (13,3 %)	2(6,7 %)	0 (0 %)

Примітки: n(%) – абсолютна (відносна) кількість учасників

Посилене серцебиття відмічали в групі I 9 (30,0 %) обстежених, в групі II - 13 (43,3%) в групі III – 5 (16,7%). Біль у ділянці серця турбував хворих виключно I і II груп: в групі I його у себе відзначали 13 (43,3 %) обстежених, а в групі II – 8 (26,7 %). Перебої у роботі серця відмічали хворі групи I– 4 (13,3 %) та в групі II– 2 (6,7 %).

При оцінці основних факторів ризику ХКС в групах ХОЗЛ в поєднанні з ХКС і за ізолюваного перебігу ХКС встановлено, що надлишкову вагу або ожиріння мали більшість осіб обох груп (табл. 2.10). Паління теж відіграло суттєву роль - у групі III палили 24 (80,0 %) пацієнтів; у групі I – 18 (56,7 %), в групі II – 10 (33,3 %). Артеріальна гіпертензія, як фактор ризику ХКС, переважала в анамнезі пацієнтів групи II – у 15 (50,0 %) осіб, в той час як в групі I була у 13 (43,3 %) пацієнтів. Стреси, перевтоми, емоційне напруження

мали в групі I - 7 (23,3 %) пацієнтів, в 2 групі – 9 (30,0 %). В свою чергу гіподинамію, низьку фізичну активність відмічали 13 (43,3%) пацієнтів в групі II, а в групі I- 11 (36,7%) пацієнтів.

Таблиця 2.10

Основні фактори ризику пацієнтів обстежуваних груп

Показник	Пацієнти з ХОЗЛ та ХКС	Пацієнти з ХКС
	Група I n=30	Група II n=30
Надлишкова вага/ожиріння, абс., %	19 (63,3 %)	22 (73,3%)
Паління, абс., %	18 (56,7 %)	10 (33,3 %)
Артеріальна гіпертензія абс., %	13 (43,3 %)	15 (50,0 %)
Стреси, перевтома, емоційне напруження,%	7 (23,3 %)	9 (30,0 %)
Гіподинамія, низька фізична активність	11(36,7%)	13(43,3 %)

Примітки: n (%) – абсолютна (відносна) кількість учасників

В ході оцінки основних факторів ризику ХОЗЛ в групах ХОЗЛ в поєднанні з ХКС, а також у групі ізольованого перебігу ХОЗЛ (табл. 2.11) встановлено, що паління як фактор ризику відмічалось у більшості осіб обох груп, а саме в групі I – 19 (56,7 %) обстежених, в групі II I– 21 (70,0 %). На часті інфекції дихальних шляхів вказували пацієнти групи I (16 (53,3%) пацієнтів), в групі III – 7 (23,3 %). Зв'язок з промисловими та побутовими шкідливими викидами відзначали 4 (13,3 %) пацієнти групи I, та 1 (3,3 %) - групи III. Низький соціально-економічний статус мали в групі I - 7 (23,3 %) пацієнтів, в 2 групі – 4 (13,3 %) хворі.

Таблиця 2.11

Основні фактори ризику пацієнтів обстежуваних груп

Показник	Пацієнти з ХОЗЛ та ХКС Група I n=30	Пацієнти з ХОЗЛ Група III n=30
Паління, абс., %	18 (56,7 %)	21 (70,0 %)
Часті інфекції дихальних шляхів., %	16 (53,3%)	7 (23,3%)
Промислові та побутові шкідливі викиди (зварювальні гази, вугільний пил)	4 (13,3 %)	1 (3,3 %)
Низький соціально-економічний статус (переохолодження, використання твердого палива для обігріву приміщень),%	7 (23,3%)	4 (13,3 %)

Примітки: n (%) – абсолютна (відносна) кількість учасників

Тривалість паління нами розраховувалася за формулою: загальна кількість пачок/років = кількість випалених цигарок в день помножена на кількість років паління. При цьому одна умовна пачка містить 20 цигарок. У тому випадку, якщо цей показник досягає значення 10 пачок/років, то пацієнт вважається "безумовним курцем". Якщо він перевищує 25 пачок/років, то хворий може бути віднесений до групи "злісний курець". Індекс паління > 10 пачок / років є достовірним фактором ризику розвитку ХОЗЛ. При зборі анамнезу особливе значення має оцінка інтенсивності паління. Ця оцінка обов'язково включає підрахунок значення загальної кількості пачко/років за наступною формулою: кількість випалених за день цигарок помножена на кількість років паління.

2.2. Оцінка ступеня вираженості симптоматики та якості життя хворих на ХОЗЛ, ХКС та їх поєднання за допомогою опитувальників.

З метою об'єктивізації та оцінки згідно міжнародних стандартів суб'єктивних відчуттів пацієнтів, впливу їхнього захворювання на якість життя та належного прогнозування ми здійснювали збір даних за допомогою міжнародно - валідизованих, стандартизованих опитувальників: шкала mMRC, опитувальник Борга, оцінка якості життя за опитувальником святого Георгія, оцінка якості життя за опитувальником т САТ.

Задишка як один з основних клінічних ознак ХОЗЛ оцінювалася за допомогою двох шкал: шкали індивідуального сприйняття навантаження (RPE, rate of perceived exertion) - модифікованою 10-бальною шкалою Борга [Borg, 1982] та mMRC. Шкала Борга включає в себе словесні описи відчуттів диспное, які розташовані на нерівних відстанях один від одного і відповідають певному числу балів (0 балів - немає задишки, 10 балів - нестерпна задишка, ядуха).

GOLD пропонує застосовувати Модифіковану шкалу для оцінки тяжкості задишки – mMRC (таблиця 2.12). Модифікована шкала для оцінки тяжкості задишки mMRC відображає один симптом – задишку, і добре корелює з іншими інструментами для вимірювання статусу здоров'я, допомагаючи передбачати ризик смерті.

Таблиця 2.12.

Модифікована шкала mMRC

Оцінка задишки в балах	Опис
0	Задишка виникає лише при дуже інтенсивному навантаженні.
1	Задишка при швидкому підйомі на поверх або при підйомі в гору.

Оцінка задишки в балах	Опис
2	Задишка примушує мене ходити повільніше, ніж люди мого віку, або з'являється необхідність зупинки при ходьбі в своєму темпі по рівній місцевості.
3	Задишка примушує робити зупинки при ходьбі на відстань близько 100 м або через декілька хвилин ходьби по рівній місцевості.
4	Задишка робить неможливим вихід за межі свого будинку або з'являється при одяганні і роздяганні.

Рівень задишки за шкалою mMRC, який дорівнює 2 бали і більше, вказує на високий рівень симптомів. Оцінка впливу ХОЗЛ на окремого хворого, що проявляється у визначенні ризику розвитку несприятливих подій (розвитку загострень в майбутньому, госпіталізації, смерті внаслідок ХОЗЛ).

З метою об'єктивної оцінки стану хворого та впливу ХОЗЛ на життя пацієнта використовували опитувальник т САТ (рис. 2.5), згідно з яким сума від 0 до 10 балів свідчила про незначний вплив ХОЗЛ на життя пацієнтів, кількість балів від 11 до 20 – про помірний вплив захворювання, результати тесту від 21 до 30 балів – про сильний вплив ХОЗЛ та від 31 до 40 балів – про надзвичайно сильний вплив ХОЗЛ на життя пацієнта.

У пацієнтів груп 1 та 3 додатково оцінювали ЯЖ за специфічним респіраторним опитувальником Госпіталю Святого Георгія – State George Respiratory Questionnaire (SGRQ), який містить 76 питань, згрупованих у 3 шкали: «Симптоми» - суб'єктивна оцінка пацієнтом ступеню виразності клінічних ознак ХОЗЛ; «Активність» - оцінка ступеню обмеження фізичної активності, зумовленої захворюванням; «Вплив» - оцінка виразності соціально - психологічних проблем внаслідок ХОЗЛ. Також визначається загальна

оцінка «Сума» - показник, що характеризує загальний негативний вплив ХОЗЛ на стан здоров'я. Кожну шкалу оцінювали за 100-бальною системою. Чим вищий бал, тим більш негативним є вплив хвороби на ЯЖ пацієнта.

Таблиця. Опитувальник САТ для оцінки якості життя хворих на ХОЗЛ								
Твердження	Бали (градація)						Твердження	Рахунок
Я ніколи не кашляю	0	1	2	3	4	5	Я весь час кашляю	
У мене взагалі не виділяється мокротиння	0	1	2	3	4	5	Моя грудна клітка заповнена мокротинням	
Мені зовсім не тисне в грудях	0	1	2	3	4	5	Я відчуваю, що моя грудна клітка дуже скута	
Я не відчуваю задишки, коли піднімаюсь вгору або сходами на один марш	0	1	2	3	4	5	Коли я піднімаюсь вгору або по сходах, у мене сильна задишка	
Я не відчуваю обмеження у своїй повсякденній діяльності	0	1	2	3	4	5	Я дуже обмежений у своїй повсякденній діяльності	
Я спокійно виходжу з дому, не звертаючи уваги на стан легень	0	1	2	3	4	5	Я не відчуваю спокою, виходячи з дому, через стан легень	
Я сплю, не прокидаючись через проблеми з диханням	0	1	2	3	4	5	Я погано сплю через проблеми з диханням	
Я сповнений енергії	0	1	2	3	4	5	У мене зовсім немає енергії	

Рисунок 2.5. Оцінка симптомів ХОЗЛ за тестом САТ.

2.3. Інструментальні методи дослідження.

Для визначення насиченості крові киснем використовувався пульсоксиметр PULSE OXIMETER CMS50C зав. № CP11755/2012. Насиченість крові киснем визначалася за допомогою не інвазивного метода – пульсоксиметрії, що визначає сатурацію кисню (SpO₂), тобто насиченість гемоглобіну киснем. Суть методу полягає у тому, що світло, яке випромінюється світлодіодами пульсоксиметра, проходячи через кров і тканини, вловлюється світлочутливим елементом, розташованим на протилежній стороні датчика. Ступінь поглинання світлових хвиль залежить від ступеня насиченості гемоглобіну крові киснем. SpO₂ розраховується як

відношення кількості оксигемоглобіну до загальної кількості гемоглобіну, виражене у відсотках (у нормі – 95–100 %) і корелює з парціальним тиском кисню в крові. Визначення рівня SpO₂ нами проводилося усім хворим на ХОЗЛ, ХКС та їх поєднанням на кожному візиті за допомогою пульсоксиметра ОХУ-5, зав. № ХХС00FL08683 до та після фізичного навантаження. Метод пульсоксиметрії є досить точним, якщо SpO₂ знаходиться в діапазоні від 70 % до 100 %.

Дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД) включало в себе проведення спірометрії (вимір об'єму форсованої життєвої ємкості легенів (ФЖЄЛ), об'єм форсованого видоху за 1 секунду (ОФВ₁), модифікованого індексу Тіффно (ОФВ₁/ ФЖЄЛ) та проведення проби з бронхолітиком (В2 - агоніст короткої дії (сальбутамол 400 мкг)) з використанням спірографу «SPIROLAB 3». Дослідження проводили в добре провітреному приміщенні у ранкові години (9-10 годин), натщесерце і в комфортному одязі. За 12 годин до дослідження скасовували інгаляцію бронходилататорів. Виміри проводилися у вертикальному положенні хворого сидячи, з використанням носового затиску. Пацієнти були ретельно проінструктовані про порядок проведення процедури і навчені виконанню дихальних маневрів.

Пацієнтам проводили ехокардіографію (ЕХОКГ) за допомогою ультразвукової системи (Ultrasonix OP) (калібрована та сертифікована) з програмним забезпеченням для автоматичних кардіологічних розрахунків у М- та В-режимах шляхом торакального доступу. Процедура проводилася в положенні лежачи на спині або на боці. Для цього людина розташовується на кушетці, попередньо роздягнувшись до пояса. Показники що вивчали: розмір аорти, лівого передсердя (ЛП) та правого передсерця (ПП), лівого (ЛШ) та правого шлуночків (ПШ), товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП), лівого шлуночка (ЛШ), фракцію викиду (ФВ) лівого шлуночка.

Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) розраховували за наступною формулою Американського товариства ехокардіографії в грамах:

$$\text{ММЛШ} = 0,8 * (1,04 * [\{\text{КДРЛШ} + 3\text{СЛШ}_d + \text{МШП}_d\}^3 - \{\text{КДРЛШ}\}^3] + 0,6, \quad (2.2)$$

де КДРЛШ- кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка;
 ЗСЛШ_д- товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу;
 ТМШП_д-товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу.

Індекс ММЛШ (ІММЛШ) визначали способом поділу маси міокарду на площу поверхні тіла (за формулою Дюбуа).

Гіпертрофію ЛШ визначали в разі, якщо ІММЛШ перевищував показник 115 г/м² для чоловіків та 95/м² - для жінок відповідно [50]

Референтними значеннями вважали: ПШ-0,9- 2,6 см; ПП - 2,0-4,0 см; МШП - 0,6-1,1 см; стінка ЛШ в діастолу - 0,6-1,1 см; лівий шлуночок КДР (КДРЛШ) - 3,5-5,7 см; лівий шлуночок КСРЛШ - 2,3-3,8 см; КДОЛШ -51-160 мл; КСОЛШ -14-70 мл; ФВ- понад 55%; ЛП – 1,9-4,0 см;

В останні роки велика увага приділяється ролі оксиду азоту (NO) у функціонуванні кровоносних судин, а також у запальному процесі [83]. Продукція eNOS і NO є позитивною петлею зворотного зв'язку; при змінах у кровотоці продукція NO збільшується та активує залежно від РІЗ-кінази фосфорилування протеїнкінази B, що призводить до фосфорилування eNOS та виробництва NO [231]. NO також може безпосередньо модулювати експресію eNOS; наприклад, інгібування ендогенного виробництва NO за допомогою нітро-L-аргінін-метилового ефіру (L-NAME) призводить до зниження експресії eNOS і збільшення екзогенного NO, що спричиняє підвищену експресію eNOS [83]. eNOS, експресується головним чином в ендотелії великих артерій, і порушення експресії eNOS бере участь у розвитку та прогресуванні серцево-судинних захворювань [97]. Тож в нашому дослідженні ми визначили метаболізм оксиду азоту через призму ендотеліальної синтази.

Для дослідження сироваткових параметрів забір крові ми проводили вранці натщесерце з ліктвової вени. Для здобуття сироватки пробірки з кров'ю інкубували 30 хв. при температурі +37°C, центрифугували 15 хв. при 1500 обертах у хвилину, відокремлювали супернатант й розливали в пробірки типу

«Епіндорф». Зберігали зразки при температурі – 20°C не більш 3 місяців до проведення дослідження .

SIRT1 та NOS3/eNOS визначали за допомогою наборів реагентів “ELISA KIT” виробництва M, каталожний № MBS-880-2256 Lot.N 20343570627; та “Fine Test”, каталожний № HO554 Lot.N № HO554HO92 L використовуючи твердофазний імуноферментний метод згідно інструкції виробника. Концентрація hsCRP визначалась імунотурбідиметричним методом на біохімічному аналізаторі ACCENT-200 за допомогою реактивів ACCENT-200 CRP Ultra. Референтними значеннями високочутливого С-реактивного протеїну (hsCRP) вважали нормою - 0,01-0,50 мг/дл. Процедура визначення концентрації SIRT1, NOS3/eNOS та hsCRP плазми крові здійснювалася в Лабораторії «Буковинського державного медичного університету» та в лабораторії комунальної установи «Міська поліклініка №5».

В рамках дослідження ліпідного профілю визначали вміст загального холестеролу (ХС) колориметричним та ензиматичним методом; ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) прямим методом елімінування хіломікрон. Усі дослідження проводили на автоматичному біохімічному аналізаторі Accent 200. З метою оцінки показників ліпідограми (ЗХС, ЛПНЩ, ЛПВЩ) використовували нормативні значення відповідно до встановленої категорії серцево-судинного ризику за рекомендаціями Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства атеросклерозу з дисліпідемії 2019 року. За норму для показників ліпідограми вважали: холестерин - до 5,2 ммоль/л; ЛПВЩ - 1,04 - 1,55 ммоль/л; ЛПНЩ - до 2,59 ммоль/л; Тригліцериди - до 1,7 ммоль/л; коефіцієнт атерогенності: жінки норма-до 3,2; чоловіки - до 3,5.

2.4. Лікування.

Дослідження проводили на фоні підбраної раніше терапії ХКС, при цьому корекція дози чи заміна препарату не допускалася, без значущої необхідності. У випадку істотної зміни терапії чи низького комплаєнсу

(хворий не зрозумів рекомендацій щодо режиму прийому ліків або систематично забував приймати ліки (пропущено 20% і більше доз) пацієнта виключали з дослідження. Усього, нами був виключений один пацієнт у зв'язку з нерегулярним прийомом препарату.

Пацієнти різних груп отримували терапію ХКС та супутніх захворювань, зокрема ГХ (табл. 2.13). Встановлено, що β -адреноблокатори (небіволол 2,5-5 мг, бісопролол 5 мг) призначали пацієнтам 1 та 2 груп (у першій групі це препарати селективної дії). Вибір терапевтичних доз залежав від рівня АТ та частоти серцевих скорочень.

Таблиця 2.13

Характеристика медикаментозної терапії пацієнтів із ХОЗЛ, ХКС та їх поєднаним перебігом

Група препаратів	Група I, Пацієнти з ХОЗЛ та ХКС n=30	Група II, Пацієнти з ХКС n=30	Група III, Пацієнти з ХОЗЛ n=30
β -блокатори, абс., %	14 (46,7 %)	19 (63,3 %)	5 (16,7 %)
іАПФ, абс., %	8 (26,7 %)	11 (36,7 %)	4 (13,3 %)
БРА, абс., %	12 (40,0 %)	13 (43,3 %)	6 (20,0 %)
Блокатор кальцієвих каналів, абс., %	11 (36,7 %)	9 (30,0 %)	7 (23,3 %)
Тіазидні діуретики, абс., %	9 (30,0 %)	7 (23,3 %)	5 (16,7 %)
Нітропрепарати, абс., %	22 (73,3 %)	20 (66,7 %)	0 (0 %)
Ацетилсаліцилова кислота, абс., %	22 (73,3 %)	24 (80,0 %)	6 (20,0%)
Клопідогрель, абс., %	7 (23,3 %)	11 (36,7 %)	0 (0 %)

Група препаратів	Група I, Пацієнти з ХОЗЛ та ХКС n=30	Група II, Пацієнти з ХКС n=30	Група III, Пацієнти з ХОЗЛ n=30
Статини, абс., %	18 (60,0 %)	22 (73,3 %)	3 (10,0 %)
Аміодарон, абс.,%	4 (13,3%)	2 (6,7%)	0 (0 %)

Примітки: n(%) - абсолютна(відносна) кількість учасників

Пацієнти всіх груп отримували іАПФ (раміприл 5-10 мг, периндоприл 4-8 мг), а саме 46,7 % в 1 групі, 36,7 % в 2 групі та 13,3 % в 3 групі, БРА (валсартан 80-160 мг) – 40,0 % осіб 1 групи, 43,3 % – 2 групи та 20 %– 3 групи. Пацієнти всіх груп отримували БКК (амлодипін 5-10 мг, лерканідипін 10 мг).

Нітрати та нітратоподібні засоби (нітрогліцерин, ізосорбиду моно- або динітрат, молсидомін) в якості антиішемічної терапії призначали в 1 та 2 групі.

Тіазидні діуретики (індапамід 1,5 мг, гідрохлортіазид 12,5 мг) частіше призначали особам 1 та 2 групи.

Антитромбоцитарні препарати частіше призначали пацієнтам 2 групи, а саме АСК 75 мг -100 мг, або клопідогрель 75 мг.

Гіпохолестеринемічну терапію статинами (розувастатин 10-20 мг, аторвастатин 10-40 мг) частіше отримували пацієнти 1 та 2 групи. Антиаритмічна терапія аміодароном 150-300 мг була присутня у пацієнтів 1 та 2 групи.

Отже, аналіз медикаментозного лікування обстежених свідчить про подібність терапії пацієнтів із поєднанням ХКС та ХОЗЛ і пацієнтів на ХКС без супутнього ХОЗЛ. Дані групи осіб не відрізнялись за частотою прийому β-адреноблокаторів, іАПФ, БРА, діуретичних препаратів, що дає змогу порівнювати клініко-функціональні параметри даних груп. Натомість терапія обстежених прогнозмодифікуючими препаратами, що менше впливають на прояв симптомів захворювання для пацієнта, але знижують ризик серцево-

судинних ускладнень (антитромбоцитарні та ліпідознижуючі препарати), була призначена меншій кількості пацієнтів I групи порівняно з II групою.

Аналіз базисної терапії ХОЗЛ пацієнтів I та III груп продемонстрував, що пацієнти з ХОЗЛ загалом достовірно частіше отримували терапію ХОЗЛ, ніж пацієнти з поєднанням ХКС та ХОЗЛ – 13 (43,3%) та 25 (83,3%) відповідно (табл. 2.14).

Таблиця 2.14

Препарати для базисної терапії ХОЗЛ

Група препаратів	Пацієнти з ХОЗЛ та ХКС група I n=30	Пацієнти з ХОЗЛ Група III n=30
Кількість пацієнтів ХОЗЛ, що отримували хоча б 1 препарат постійно, абс.,%	13 (43,3%)	25 (83,3%)
β-агоністи короткої дії, абс.,%	6 (20,0%)	8 (26,7%)
β-агоністи тривалої дії, абс.,%	2 (6,6%)	1 (3,3%)
Інгаляційні глюкокортикостероїди, абс., %	2 (6,6%)	2 (6,7%)
Іпратропіуму бромід/формотерол, абс.,%	4(13,3%)	11 (36,7%)
ІГКС+β-агоніст тривалої дії, абс.,%	7 (23,3%)	9 (30,0%)
Холінолітик тривалої дії, абс.,%	1 (3,3%)	2 (6,7%)

Примітки:n(%) - абсолютна(відносна) кількість учасників

Найчастіше пацієнтам призначали терапію комбінаціями інгаляційних глюкокортикостероїдів (ІГКС) та β-агоністів тривалої дії, більше таких осіб було в III групі. β-агоністами короткої дії користувались частіше пацієнти групи III, β-агоністами тривалої дії – лише 1 пацієнт 3 групи (1,3 %) та 2 (6,6%) пацієнти групи I, ІГКС – 2 (6,6%) пацієнтів 1 групи та 2 (6,7 %) 3 групи.

Комбінацію іпратропіуму бромід/формотерол отримували 4 (13,3%) пацієнтів 1 групи та 11 (36,7%) 3 групи, холінолітик тривалої дії (тіотропію бромід) – 1 (3,3%) та 2 (6,7%) .

Отже, звертає на себе увагу велика частка пацієнтів із поєднаною патологією, які, попри наявність симптоматики і діагностовані стадії ХОЗЛ, при яких показане постійне лікування, не отримують систематично базисну терапію ХОЗЛ згідно сучасних рекомендацій. На нашу думку, така ситуація може бути пов'язана із недооцінкою клінічної симптоматики ХОЗЛ, яка розглядається як прояв серцевої патології, зокрема ХКС.

Згідно наших спостережень, охопленість лікування ХОЗЛ недостатня на постгоспітальному етапі: вже через місяць після виписки з терапевтичного відділення, лише 40,0% з тих, кому вона показана, продовжують систематично постійне застосування засобів базової терапії. Потрібно привертати увагу сімейних лікарів до цієї проблеми та акцентувати на необхідності контролю на амбулаторному етапі комплаєнсу стосовно базової терапії ХОЗЛ у пацієнтів з поєднаною патологією після виписки зі стаціонару, також встановити чіткі комунікаційні канали між сімейним лікарем і пацієнтом для вчасного виявлення проблем та корекції терапії. Сімейні лікарі мають грати ключову роль у забезпеченні наданні послуг і підтримки пацієнтам з ХОЗЛ після виписки з лікарні.

2.5 Методи статистичної обробки отриманих результатів.

Ми використовували ряд статистичних методів для аналізу та інтерпретації отриманих даних у нашій науковій роботі. Спочатку проводився математичний аналіз даних, включаючи оцінку середнього значення та стандартної помилки середнього значення. Ці параметри допомагають визначити центральну тенденцію та ступінь розкиду даних. Для визначення статистичної значущості різниці між групами даних ми використовували

метод контролю «нульової гіпотези». Для цього був застосований Т-критерій Стьюдента і результати вважалися вірогідними, якщо показник p був менший за 0,05. Цей аналіз допомагає визначити чи є статистично значуща різниця між групами. При аналізі залежних вибірок у нас був використаний парний Т-критерій Стьюдента при нормальному розподілу масивів даних. У випадку, коли розподіл масивів був ненормальним, ми застосовували Т-критерій Вілкоксона. У випадку двох незалежних вибірок при нормальному розподілі ми використовували двовибірковий Т-критерій Стьюдента, а при ненормальному розподілі – U-критерій Вілкоксона. Для вивчення залежності двох параметрів між собою шляхом вимірювання ступеня лінійної залежності між двома змінними розраховували коефіцієнт кореляції Пірсона. Інтерпритували значення від -0.5 до -0.3 та від 0.3 до 0.5 як середню кореляцію, від -1.0 до -0.5 та від 0.5 до 1.0 – як високу [5, 221].

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПАРАМЕТРИ ДИХАЛЬНОЇ СИСТЕМИ У ПАЦІЄНТІВ З ІЗОЛЮВАНИМ ПЕРЕБІГОМ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА ХРОНІЧНОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ, А ТАКОЖ ЇХ ПОЄДНАНОМУ ПЕРЕБІГУ

Враховуючи важливість розуміння впливу обох цих захворювань на дихальну систему, цей розділ дисертації присвячений дослідженню клініко-функціональних параметрів дихальної системи у пацієнтів з ізолюваним перебігом ХОЗЛ та ХКС, а також у тих, у кого обидва ці захворювання співіснують. В Україні, як і в ряді інших країн світу, увагу дослідників привертають особливості коморбідного перебігу захворювань ССС.

Так, за останнє десятиліття було проведено ряд досліджень, присвячених проблемам кардіореспіраторного апарату у пацієнтів з поєднанням ХОЗЛ та ХКС. Поєднання обох захворювань в осіб старших вікових груп досягає 62 %, а 15-річне виживання таких пацієнтів - не більше 25 % [99]. У пацієнтів з ХКС наявність ХОЗЛ, навіть з помірним зниженням показників дихальної функції, збільшує ризик коронарної смерті на 30 % [22, 29, 31, 40]. Зростання частоти поєднаної патології в похилому віці, пов'язано з віковими змінами кардіореспіраторного апарату, що веде до розвитку вікової артеріальної гіпоксемії і тканинної гіпоксії, що створює умови для подальшого розвитку легеневої патології та прискорює процеси порушень коронарного кровообігу у осіб похилого віку [47, 48, 49]. Поруч зі спільними факторами ризику, ХКС та ХОЗЛ мають спільні перехресні зв'язки в патогенезі. Важливим спільним фактором патогенезу для обох захворювань є гіпоксія та гіпоксичні порушення [63]. Розвиток артеріальної гіпоксемії при ХОЗЛ прискорює та поглиблює ішемічні порушення при ХКС. З іншого боку, зниження ефективності функціонування серцево-судинної системи при ХКС сприяє порушенню перфузії легень та зниженню ефективності легеневого

газообміну. Ішемічні порушення та артеріальна гіпоксемія, що розвиваються при ХКС та ХОЗЛ, призводять до тканинної гіпоксії, та формуванню вторинної артеріальної легеневої гіпертензії з подальшим ремоделюванням міокарда та розвитком легеневої та серцевої недостатності [22, 29, 44].

Вищий кардіоваскулярний ризик як особливість хворих на ХОЗЛ і важчий перебіг ХОЗЛ, на фоні попередньо існуючих захворювань ССС є мультифакторними і частково пояснюються збільшеною частотою спільних традиційних факторів ризику (надлишкова маса тіла, паління) у даній популяції. Хронічне системне запалення, потенційні побічні ефекти терапевтичних засобів, що застосовуються кардіологами (неселективні бета-адреноблокатори, інгібітори АПФ тощо) є вагомими і наразі досліджуються. Окрім того, для виокремлення ряду механізмів прогресування патологій і належної оцінки ефективності лікування вкрай важливими є особливості регіону проживання хворих (більшість досліджень в Україні проводять установи, локалізовані в індустріальних регіонах з екологічно несприятливою ситуацією: урбанізованих, з високим рівнем промислово-побутового забруднення повітря, значною експозицією до чинників професійного характеру). Значну роль також відіграють рівень життя, харчові звички і світосприйняття, спосіб життя, поширеність шкідливих звичок і виникнення нових залежностей, рівень стресостійкості і психологічний мікроклімат у родині та соціумі. В даному аспекті, глобальні стратегії можуть носити лише рекомендаційний характер для хворих певних регіонів і мають бути адаптованими до безпосередніх умов, в яких перебуває цільова популяція.

Чернівецька область, розташована в західній частині України, відзначається сприятливими екологічними умовами, порівняно з іншими регіонами країни. Однією з основних переваг Чернівецької області є відсутність великих промислових підприємств і заводів, які сприяли б значній загазованості повітря, близькість до Карпат з їх рекреаційними ресурсами. Відповідно, легшій модифікації піддається ряд факторів ризику та

прогресування захворювання та є умови для більш повноцінної оцінки ефективності ряду терапевтичних заходів.

Недостатня діагностика ХОЗЛ у пацієнтів з попередньо існуючим ХКС є серйозною проблемою в клінічній практиці лікарів внутрішньої медицини. Ця ситуація обумовлена рядом чинників: схожі симптоми обох захворювань (задишка, зниження працездатності, погіршення толерантності до фізичних навантажень), що можуть не асоціюватися з виникненням нового нозологічного стану, а також фокусування уваги пацієнтів та медичних фахівців на лікуванні серцевих та метаболічних проблем, обходячи увагою стан легень. При цьому, важливість вчасної діагностики ХОЗЛ у пацієнтів з ХКС важко переоцінити, оскільки обидва ці захворювання можуть взаємообтяжувати перебіг одне одного і суттєво погіршувати якість життя пацієнта. Оперативна та точна діагностика ХОЗЛ у хворих з ХКС становить важливу передумову для надання належного лікування цим пацієнтам. Тому, покращення методів та підходів до діагностики ХОЗЛ у пацієнтів з ХКС за рахунок раннього виявлення змін основних функціональних характеристик дихальної системи та регулярний перегляд рекомендацій з адаптацією їх до особливостей контингенту населення є актуальним завданням в сучасній медицині, спрямованим на поліпшення якості життя та результатів лікування цих пацієнтів.

3.1. Особливості клінічних проявів ураження дихальної системи у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень, хронічним коронарним синдромом та їх поєднаним перебігом.

Нами було проведено оцінку симптомів та скарг у пацієнтів з ХОЗЛ в поєднанні з ХКС, а також при їх ізольованому перебігу. Результат цієї оцінки представлені на рис. 3.1.

Основні скарги включали задишку, кашель, епізоди пароксизмальної задишки вночі, зниження працездатності, бендопное.

Домінуючим симптомом клінічної картини хронічної серцевої недостатності є задишка. Саме тому стан хворого оцінюється перш за все на основі фізичної активності та переносимості фізичних навантажень, які індукують задишку.

Задишка є частою основною скаргою пацієнтів, які звертаються за медичною допомогою як за респіраторної, так і за серцево-судинної патології. При серцевій задишці хворі відмічають в основному ускладнення вдиху (інспіраторна задишка), а при порушеннях бронхіальної прохідності – видиху (експіраторна задишка). Однак, при розвитку емфіземи задишка стає змішаною, і при інтенсивній задишці пацієнт нерідко неспроможний чітко сказати, що йому важче зробити – вдих або видих, що утруднює диференційну діагностику.

У всіх обстежених хворих з трьох підгруп задишка була провідною скаргою: в групі III (поєднання нозологій) вона носила змішаний характер і виявлялася в усіх хворих (100,0 %); за ХОЗЛ - група II – виникала регулярно у 27 осіб (90,1%), та систематично турбувала 23 опитаних (76,7%) пацієнтів з ХКС (рис.3.1).

Пацієнти з ХОЗЛ, які увійшли до нашого дослідження, зазначали переважно в себе утруднення видиху, рідше – змішаний характер задишки, а за ХКС вона мала переважно інспіраторний характер. При детальному розпитуванні пацієнти скаржилися на виражену задишку, особливо під час фізичних навантажень, та періодичні давлячі болі в грудній клітці, також турбували напади задишки під час сну, які проявлялися раптовим відчуттям задухи і змушували пацієнтів сидіти або вставати, щоб полегшити свій загальний стан, більшість пацієнтів зазначали постійну задишку, постійний кашель, важкість при видосі та дискомфорт у грудній клітці, неможливість виконувати фізичну роботу, зміна стилю життя, не завжди призводить до зменшення симптомів.

Пароксизми нічної задишки відмічали у себе 8 пацієнтів (26,7 %) групи III, що було достовірно частішим, ніж у хворих із ізольованим перебігом ХОЗЛ

чи ХКС. Наявність таких пароксизмів, які призводили до пробудження хворих і іноді спонукали до застосування ліків, суттєво порушувала якість нічного сну: проблему з засинанням та в цілому - визначала неефективність нічного відпочинку.

Бендопное - поява задишки при нахилі тулуба вперед - виявлено майже у половини пацієнтів групи I (46,7 %), і при цьому його майже не спостерігали у пацієнтів із ізольованим перебігом ХОЗЛ.

Зниження толерантності до фізичного навантаження турбувало майже всіх пацієнтів групи I 23 (76,7 %); за ХОЗЛ його відмічали у себе 8 (26,7%) обстежених групи III, а в групі II ця скарга виникала порівняно рідко: про неї зазначали 5 (16,7%) пацієнтів. При цьому, хворі зазначали, що труднощі, які виникали, порушували не лише здатність виконувати побутові чи професійні обов'язки, але й позначалася на соціальному функціонуванні: спілкуванні з родиною, змогою активно проводити час, відвідувати різні заходи тощо.

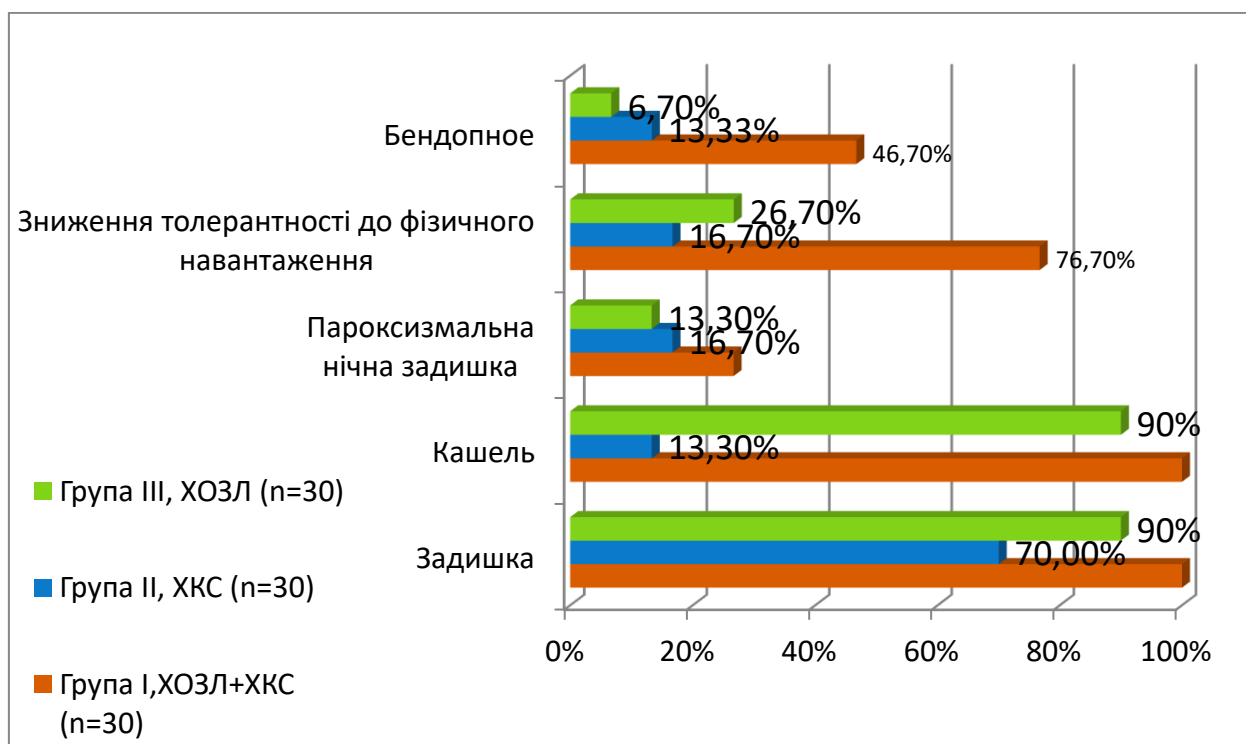


Рисунок 3.1. Частота виявлення основних симптомів, спільних для ХОЗЛ та ХКС, у пацієнтів із обстежуваними захворюваннями.

У клінічній медицині оцінка вітальних параметрів - частота дихання, пульс, сатурація - відіграють важливу роль у експрес-діагностиці дихальної недостатності, визначенні стану пацієнта та в моніторингу його клінічного перебігу. Ці параметри є ключовими показниками функціонування дихальної системи та можуть слугувати важливими індикаторами важкості та динаміки перебігу захворювань.

При обстеженні пацієнтів із поєднанням ХОЗЛ та ХКС (група I, n=30), осіб з ізольованим перебігом ХКС (група II, n=30) та з ізольованим перебігом ХОЗЛ (група III, n=30) встановлено ряд закономірностей (таб. 3.1).

Таблиця 3.1

Показники життєдіяльності у пацієнтів із ХКС, ХОЗЛ та їх поєднаним перебігом

	Хворі на ХКС+ХОЗЛ Група I (n=30)	Хворі на ХКС Група II (n=30)	Хворі на ХОЗЛ Група III (n=30)	Контроль (n=20)	p
ЧД за 1 хв	19,87 ± 1,60 [17,00; 22,00]	16,57 ± 1,25 [14,00; 18,00]	19,62 ± 0,41 [19,00; 21,00]	15,02 ± 0,96 [14,00; 16,00]	p ₁₋₄ <0,01 p ₂₋₄ =0,11 p ₃₋₄ <0,01 p ₂₋₁ <0,01 p ₃₋₁ =0,41 p ₂₋₃ <0,10
ЧСС за 1 хв	86,63 ± 6,43 [75,00; 95,00]	78,61 ± 6,65 [70,00; 89,00]	83,75 ± 5,23 [73,00; 90,00]	71,12 ± 4,54 [64,00; 79,00]	p ₁₋₄ <0,01 p ₂₋₄ <0,01 p ₃₋₄ <0,01 p ₂₋₁ <0,01 p ₃₋₁ =0,08 p ₂₋₃ <0,05

Примітки: достовірною вважалась різниця при $p < 0,05$, p_{1-4} – різниця показників між групами I та групою контролю, p_{2-4} – різниця показників між групами II та групою контролю, p_{3-4} – різниця показників між групами III та групою контролю, p_{2-1} – між групами II та I, p_{3-1} – між групами III та I.

Показники сатурації крові киснем відрізнялися у пацієнтів різних клінічних груп. Так, для хворих на ХКС був властивий нижчий рівень сатурації порівняно з контрольною групою (різниця склала 0,9%), хоча середні

значення зберігалися в межах норми. За ХОЗЛ даний показник достовірно ($p < 0,01$) відрізнявся від такого в групі контролю на 3,7%, перебуваючи на нижній межі клінічно допустимих значень, а в групі пацієнтів з діагнозом ХКС+ХОЗЛ спостерігали ще суттєвіше зниження рівня сатурації крові киснем (на 4,1% порівняно з контрольною групою). Достовірною була і різниця показників при порівнянні значень, виявлених у групах I та III і II та III (група хворих на ХКС має вищий рівень сатурації на 4,2% порівняно з групою ХОЗЛ+ХКС ($p < 0,01$); і за ХОЗЛ без супутньої серцево-судинної патології - на 2,1% ($p < 0,05$) відповідно). Аналіз даного показника у контексті тривалості захворювання; важкості ХОЗЛ; наявності /відсутності у хворих легневих ускладнень ХОЗЛ (емфізема, пневмосклероз) достовірних відмінностей в межах груп I та III не виявив. Результати аналізу рівня сатурації в крові різних груп приведено на рис. 3.2.

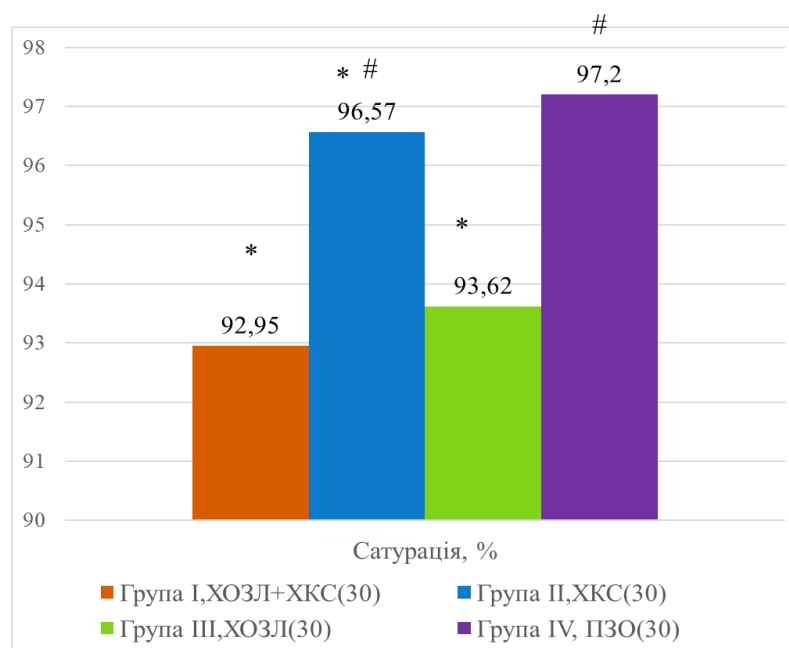


Рисунок 3.2. Розподіл обстежених груп пацієнтів за рівнем сатурації в крові.

Примітка: * – різниця вірогідна порівняно з показником у практично здорових осіб ($p < 0,05$), #- різниця вірогідна порівняно з групою ХОЗЛ+ХКС

Оцінка частоти дихання проведена всім хворим та здоровим добровольцям групи контролю у стані спокою після 5 хвилин відпочинку до інших процедур дослідження. Для хворих на ХКС без легеневої патології, як і для групи контролю, середня ЧД відповідала режиму нормопное (таб.3.1.). Наявність у пацієнтів ХОЗЛ характеризувалася появою тахіпноє: за ізольованого ХОЗЛ та поєднання з ХКС ЧД достовірно зростала на 26,1% та на 29,5% відповідно в порівнянні зі значеннями контрольної групи ($p < 0,01$).

У групі хворих на ХКС виявлено підвищення ЧСС- на 12,8% порівняно з контрольною групою. Аналогічна зміна фіксувалася і за ХОЗЛ: так, у групі I рівень пульсу був вищим на 29,1% в порівнянні з контрольною групою. Найвищою частота пульсу у стані спокою була у групі пацієнтів з діагнозом ХКС+ХОЗЛ: у них спостерігали підвищення показника на 32,5% порівняно з контрольною групою (таб.3.1.). Всі дані явища мали статистично достовірний характер ($p < 0,01$). Частота пульсу у хворих на ХОЗЛ та ХКС була вищою, ніж за ізольованої патології легень або ССС: виявлено достовірну різницю (10,2%) показника у групі III порівняно з даними групи I; та тренд до підвищення, не підтверджений статистично, між даними групи хворих I (ХОЗЛ + ХКС) та III (ХОЗЛ).

3.2. Аналіз даних опитувальників, щодо стану дихальної системи та якості життя у пацієнтів із із хронічним обструктивним захворюванням легень, хронічним коронарним синдромом та їх поєднаним перебігом.

Анкетування пацієнтів є важливою складовою дослідження, і спрямоване на оцінку фізичного стану та функціональних можливостей осіб, що страждають від ХОЗЛ, ХКС або їх поєднання. Ці інструменти дозволяють нам отримати детальнішу інформацію про суб'єктивні прояви захворювань (задишку, кашель, фізичну активність, відчуття втоми, порушення працездатності) та об'єктивізувати їх у пацієнтів із зазначеними захворюваннями. Вони є важливим інструментом для оцінки якості життя та визначення рівня порушень фізичного функціонування хворих.

Шкала mMRC є найпростішим інструментом, що оцінює мінімальне фізичне навантаження, котре викликає задишку. Пацієнти із ХОЗЛ, як в поєднанні з ХКС, так і без, відмітили більш виражену задишку за результатами заповнення анкети mMRC. Показник задишки склав $2,25 \pm 0,54$ балів у групі I, $2,05 \pm 0,22$ балів - у групі III, в той час як в II групі він становив лише $1,1 \pm 0,48$ балів, ці дані продемонстровані в таблиці 3.2.

Найменшою мірою задишка турбувала пацієнтів з ХКС (група II). Виникнення ХОЗЛ у хворих на ХКС призводило до суттєвого погіршення показника – показник задишки у групі III (ХОЗЛ+ХКС) зростав на 56,2% ($p < 0,01$) порівняно з групою I і був також на 48,57% ($p < 0,01$) достовірно вищим за показники у групі II.

Таблиця 3.2

Результати анкетування пацієнтів за mMRC, т САТ та шкалою Борга різних груп обстежених.

Шкали	Група I ХКС+ХОЗЛ (n=30)	Група II ХКС (n=30)	Група III ХОЗЛ (n=30)	Контроль (n=20)	p
mMRC, бали	$2,25 \pm 0,54$ [1,00; 4,00]	$1,1 \pm 0,48$ [0,00; 2,00]	$2,05 \pm 0,22$ [1,00; 3,00]	$0,70 \pm 0,31$ [0,00; 1,00]	$p_{1-4} < 0,01$ $p_{2-4} < 0,10$ $p_{3-4} < 0,01$ $p_{2-1} < 0,01$ $p_{3-1} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,01$
тСАТ, бали	$18,65 \pm 3,80$ [9,00; 24,00]	$6,29 \pm 3,15$ [2,00; 13,00]	$13,71 \pm 4,69$ [6,00; 23,00]	$4,10 \pm 0,74$ [2,00; 6,00]	$p_{1-4} < 0,01$ $p_{2-4} < 0,10$ $p_{3-4} < 0,01$ $p_{2-1} < 0,01$ $p_{3-1} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,01$

Шкали	Група I ХКС+ХОЗЛ (n=30)	Група II ХКС (n=30)	Група III ХОЗЛ (n=30)	Контроль (n=20)	p
Шкала Борга, бали	3,45 ± 1,01 [2,00; 5,00]	2,00±0,63 [1,00; 3,00]	2,90 ± 0,77 [2,00; 4,00]	0,90 ± 0,67 [0,00; 2,00]	p ₁₋₄ <0,01 p ₂₋₄ <0,10 p ₃₋₄ <0,01 p ₂₋₁ <0,01 p ₃₋₁ <0,05 p ₂₋₃ <0,05

Примітки: достовірною вважалась різниця при $p < 0,05$, p_{1-4} – різниця показників між групами I та групою контролю, p_{2-4} – різниця показників між групами II та групою контролю, p_{3-4} – різниця показників між групами III та групою контролю, p_{2-1} – між групами II та I, p_{3-1} – між групами III та I.

Результати аналізу індивідуальних результатів анкетування пацієнтів різних груп приведено на рис. 3.3.

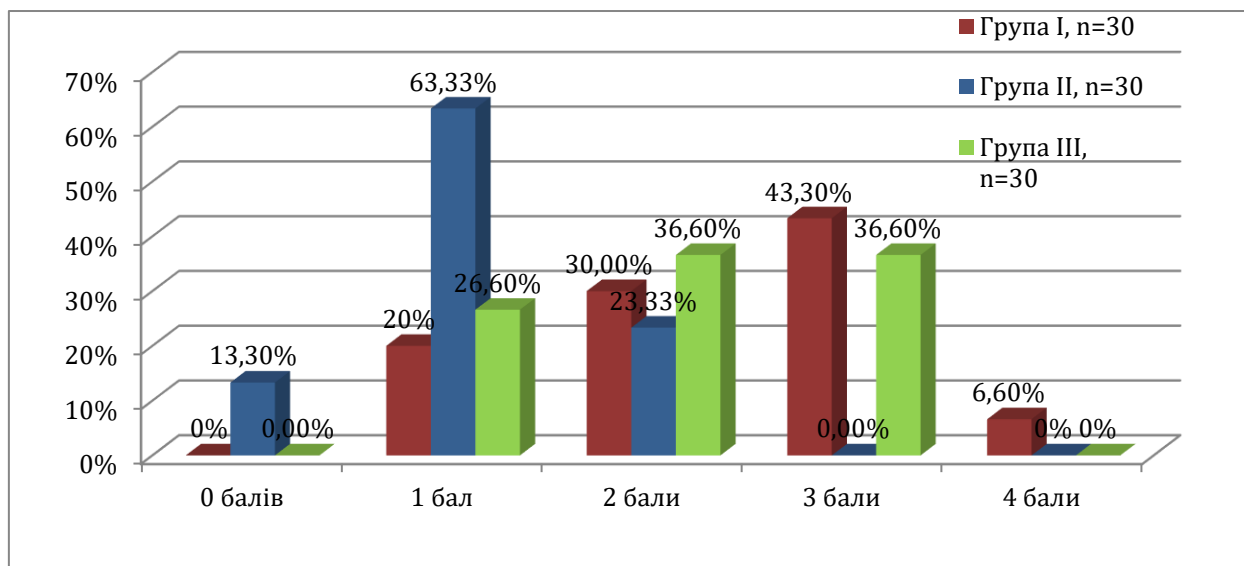


Рисунок 3.3. Розподіл обстежених за кількістю набраних балів анкети mMRC.

У групі II та групі III не було жодного пацієнта, задишка якого оцінювалася б ним на 0 балів, в свою чергу в групі II 4 (13,3%) пацієнта відмітили відсутність задишки. 1 бал відзначали 6 (20,0 %) пацієнтів I групи

та 8 (26,6%) хворих з групи III, в свою чергу, в групі II 1 бал відмітили 19 (63,3%) пацієнта; 2 балам задишка відповідала у 9 (30,0 %) в групі III та у 4 (13,3%) обстежених з групи I, 7 (23,3%) пацієнтів відзначали задишку на 2 бали в групі II. Серед пацієнтів групи I 3 бали набрали 13 (43,3 %) осіб, у групі III - 11 (36,6 %), в свою чергу жоден пацієнт у групі II групі не відмітив задишку на 3 бали. Оцінювали свою задишку як важку і відповідну 4 балам виключно хворі групи III, за поєднання ХОЗЛ і ХКС: їх було 2 (6,6 %) осіб.

При цьому, характерним було те, що оцінка пацієнтами свого стану відповідала ступеню важкості ХОЗЛ за GOLD і не залежала від тривалості нозологій, віку хворих, інтенсивності паління.

Опитувальник т САТ оцінює ряд симптомів і ширше відображає вплив ХОЗЛ на повсякденне життя пацієнта. Серед них задишка і ще 7 показників – кашель, виділення харкотиння, відчуття стиснення в грудній клітці, активність удома, впевненість при виході з дому, нічний сон, енергія.

При аналізі сумарного показника за опитувальником т САТ у різних груп пацієнтів, виявлено, що ряд спільних скарг присутні як у групі хворих на ХКС, так і за ХОЗЛ. У групі пацієнтів з діагнозом ХКС+ХОЗЛ сумарний показник т САТ на 46,2% достовірно ($p < 0,01$) перевищує такий у групі хворих на ХКС і на 38,6% більший порівняно з групою хворих на ХОЗЛ. Група хворих на ХОЗЛ також має менше балів на 17,3% порівняно з групою ХОЗЛ+ХКС.

Наявність задишки характерна для більшості пацієнтів із ХКС, тому не може бути використана як критерій для диференційної діагностики та раннього виявлення супутніх патологій має інформація про наявність постійного кашлю, обмеження повсякденної діяльності, сповнення енергії. Результати аналізу відповідей на запитання різних блоків опитувальника т САТ у осіб із поєднанням ХОЗЛ та ХКС а також з ізольованим перебігом цих хвороб представлені на рис.3.4.

Аналіз основних скарг пацієнтів за опитувальником САТ показав, що пацієнти з поєднаним перебігом ХОЗЛ та ХКС відмічали вираженішу задишку

в порівнянні з групою ізольованого перебігу ХКС ($p < 0,05$), та групою з ізольованим перебігом ХОЗЛ ($p < 0,05$). При оцінці скутості в грудній клітці хворі групи I також демонстрували більш вираженіші скарги, ніж в групі III ($p < 0,05$), та в групі II ($p < 0,05$). З іншого боку, пацієнти з ізольованим перебігом ХОЗЛ відзначали у себе вираженіші скарги на кашель, ніж в групі з ізольованим перебігом ХКС ($p < 0,05$).

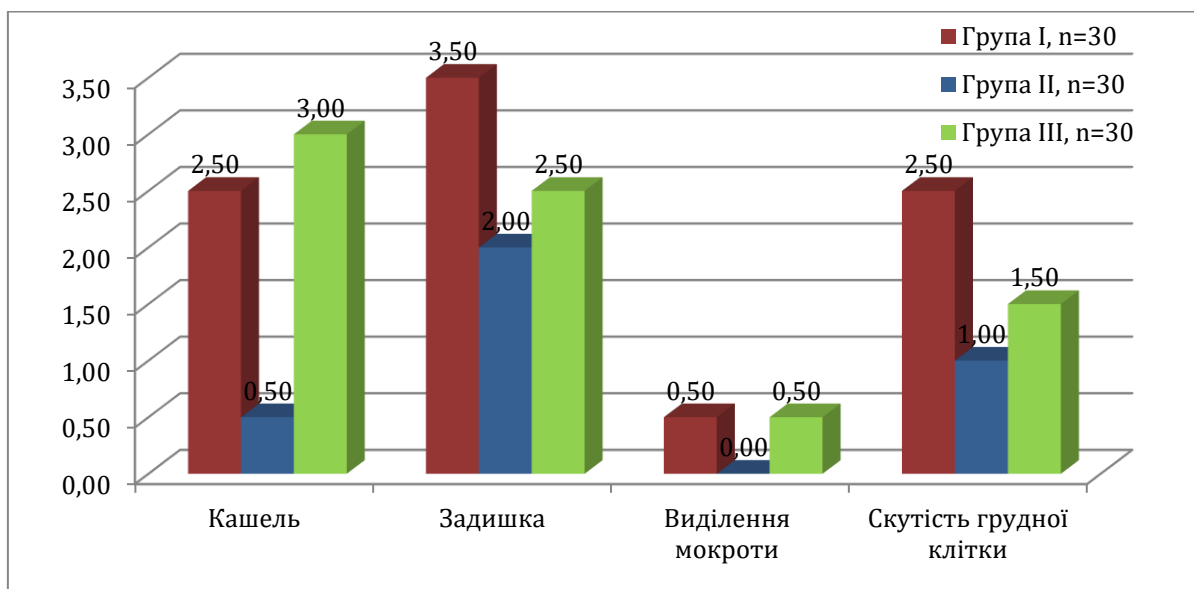


Рисунок 3.4. Вираженість основних симптомів ХОЗЛ за даними опитувальника САТ.

Аналіз кількості набраних балів у блоках щодо додаткових скарг за анкетною т САТ в обстежуваних групах теж виявив достовірні відмінності для всіх досліджуваних явищ (рис. 3.5).

Пацієнти з поєднаним перебігом ХОЗЛ та ХКС відмічали більш виражені скарги за додатковими симптомами ХОЗЛ, ніж пацієнти з ізольованим перебігом цих захворювань. Пацієнти групи I відмічали частіше і вираженіші порушення сну ніж пацієнти групи II ($p < 0,05$) та групи III ($p < 0,05$). При оцінці відповідей на анкетування про порушення щоденної діяльності та зменшення енергії - група пацієнтів з ізольованим перебігом ХОЗЛ відмітила більшу кількість балів ніж група з ізольованим перебігом ХКС ($p < 0,05$).

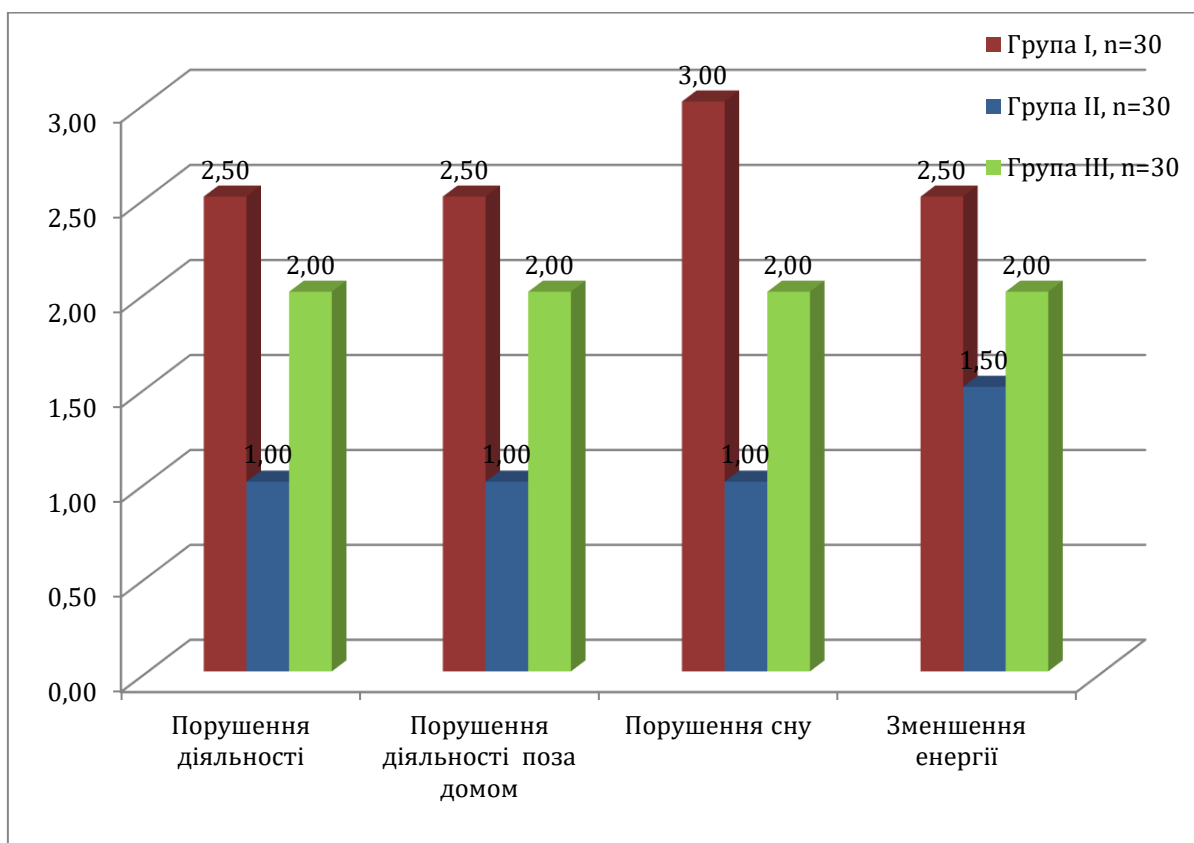


Рисунок 3.5. Вираженість додаткових симптомів ХОЗЛ за даними опитувальника т САТ.

Проведення опитування пацієнтів з ХКС за допомогою т САТ, призначеної для ХОЗЛ, видається корисним за наявності задишки і факторів ризику патології органів дихання навіть серед пацієнтів кардіологічних відділень. Воно може мати декілька позитивних аспектів: допомагає зрозуміти загальний клінічний профіль пацієнтів; збільшити частоту раннього виявлення ХОЗЛ у пацієнтів з ХКС, здійснити індивідуальний підхід до кожного хворого, враховуючи його унікальні потреби та симптоми, що полегшує призначення відповідного лікування та рекомендацій.

Аналізуючи дані оцінки задишки по шкалі Борга (таб. 3.2.) у різних груп пацієнтів, виявлено, що група хворих на ХКС оцінює свою задишку як на 14,2 % меншу в балах порівняно з групою ХОЗЛ+ХКС та на 8,6 % меншу порівняно з групою хворих на ХОЗЛ. За ізолюваного ХОЗЛ задишка менш інтенсивна, порівняно з показниками групи III (на 11,5 % менше балів порівняно з групою ХОЗЛ+ХКС). Різниця між групами хворих з ХКС+ХОЗЛ

була достовірною при порівнянні з пацієнтами з ізольованим перебігом ХКС ($p < 0,01$) та ізольованим перебігом ХОЗЛ ($p < 0,01$).

Пацієнти з ХОЗЛ зіштовхуються із значними фізичними та психологічними труднощами, що впливають на їхню здатність вести нормальне життя і виконувати повсякденні завдання. ХОЗЛ – це важлива проблема не лише окремої людини, але й соціуму, і визначається її значимість суттєвим впливом на якість життя пацієнта, його родини та високим рівнем витрат на лікування цього захворювання. Пацієнти з ХОЗЛ відчують важливі обмеження не лише в професійній сфері, але й у повсякденному житті - неспроможність займатися спортом, бути активними соціально, виконувати ряд побутових функцій, що часто змушує їх покладатися на зовнішню допомогу [44, 67, 99]. По мірі прогресування ХОЗЛ пацієнтам часто доводиться змінювати рід діяльності за рахунок інвалідизації, що негативно позначається на їх фінансовому статусі. Лікування ХОЗЛ передбачає використання інгаляторів, правильне застосування яких потребує певних навичок і створює психологічні труднощі.

Всі разом, перелічені фактори спричиняють ряд негативних психологічних ефектів – від легкої пригніченості до клінічно вираженої депресії. У свою чергу, негативний емоційний фон є підґрунтям для зниження мотивації до систематичного лікування, розвитку ряду психосоматичних станів захворювань, які асоціюються з песимістичними наслідками для здоров'я, збільшенням частоти і важкості ускладнень та смертності.

До пріоритетних цілей лікування, не завжди входить покращення функціональності та незалежності, а також адаптивності і гнучкості для створення кращого контролю, автономії та самоконтролю для пацієнтів із ХОЗЛ [50, 142]. Цей підхід узгоджується з концепцією здоров'я як здатності адаптуватися та керувати собою перед лицем фізичних, соціальних та емоційних викликів [44, 67, 68]. За останні десятиріччя оцінка якості життя, зменшення суб'єктивних страждань у пацієнтів з ХОЗЛ стала важливим компонентом як медичної практики, так і наукових досліджень, особливо за

умов, коли патологічний процес хворого набуває загрозливого характеру і сягає незворотних стадій.

При обстеженні пацієнтів із поєднанням ХКС та ХОЗЛ (група I, n=30) та осіб із ізольованим перебігом ХОЗЛ (група III, n=30) ми провели анкетування, що стосується якості життя за допомогою St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), який оцінює як активність, так і симптоми, вплив та загальну якість життя пацієнтів. У пацієнтів групи I оцінка за шкалою «активність» була більшою - на 19,0% - за показник групи III ($54,77 \pm 8,14$ балів проти $45,99 \pm 6,65$), що вказує на більш виражені обмеження у повсякденній діяльності у пацієнтів з поєднаним перебігом ніж у пацієнтів з ізольованим перебігом ХОЗЛ.

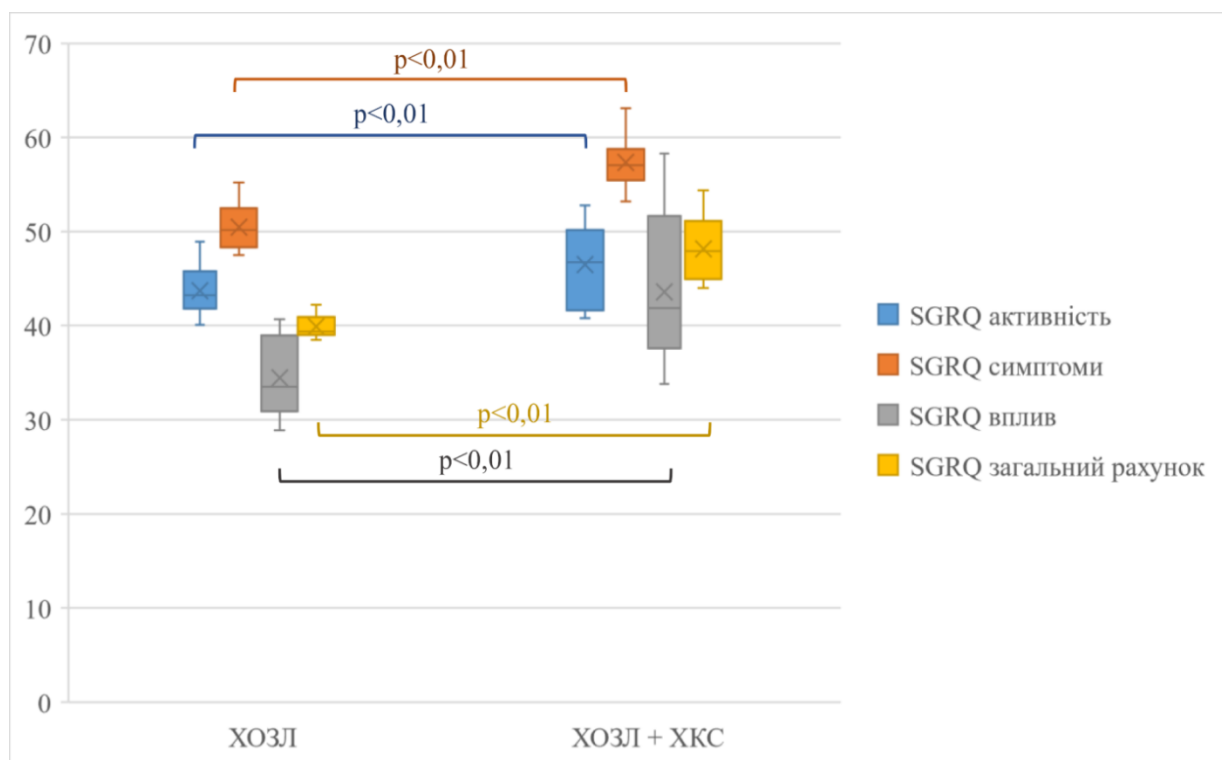


Рисунок 3.6. Результати анкетування за SGRQ у пацієнтів з ізольованим перебігом ХОЗЛ та при поєднаному перебігу ХОЗЛ з ХКС.

Оцінка компоненту «вплив» у групи пацієнтів з поєднаним перебігом ХОЗЛ та ХКС вказувала на те, що захворювання суттєвіше впливає на життєдіяльність пацієнтів групи I: сумарний бал показника був на 26,4%

достовірно більшим, ніж за ізольованого перебігу ХОЗЛ ($43,61 \pm 7,83$ балів проти $34,48 \pm 5,74$), і свідчить про вираженіші психологічні та соціальні проблеми за поєднаного перебігу ХОЗЛ та ХКС. Показник «загальний рахунок» групи I був $20,6$ % більшим, ніж в групі III ($48,12 \pm 3,25$ проти $39,88 \pm 1,12$), що характеризує гіршу ЯЖ у пацієнтів з поєднаним перебігом ХОЗЛ та ХКС, ніж пацієнтів із ізольованим перебігом ХОЗЛ (рис.3.6.).

3.3. Аналіз параметрів функції зовнішнього дихання у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень, хронічним коронарним синдромом та їх поєднаним перебігом.

Обстеження функції зовнішнього дихання у пацієнтів з ХОЗЛ та ХКС є важливою складовою діагностики та оцінки стану цих хворих. Дані таких обстежень надають інформацію про функціональний стан дихальної системи та її здатність забезпечувати постачання кисню до організму, що є важливим аспектом у контексті впливу на організм захворювань легень. Пацієнти з поєднаним ХОЗЛ та ХКС можуть мати більш складний клінічний образ та більше симптомів, такі як дихальна недостатність, підвищена втомлюваність, обмежена фізична активність і відчуття диспное. Обстеження функції зовнішнього дихання допомагає краще зрозуміти обсяг і ступінь цих порушень і визначити оптимальний підхід до лікування.

Порівняльна оцінка параметрів ФЗД виявила вірогідні відмінності між показниками спірометрії у пацієнтів із поєднанням ХКС та ХОЗЛ і пацієнтів з ХОЗЛ без супутньої ХКС. Нижчі показники $ОФВ_1$ (об'єм форсованого видиху за першу секунду) і $ФЖЄЛ$ та співвідношення $ОФВ_1/ФЖЄЛ$ виявляли при поєднаному перебігу ХОЗЛ та ХКС. Найкращими показниками ФЗД і майже відповідними нормальним значенням вони були у пацієнтів із ХКС без супутнього ХОЗЛ (таблиця. 3.3).

Враховуючи дані дослідження щодо рівня $ОФВ_1$ у обстежених нами пацієнтів різних груп, виявлено, що група хворих на ХОЗЛ+ХКС має менший

рівень $ОФВ_1$ на 44,3% порівняно з групою ХКС, та на 4,9% порівняно з групою хворих на ХОЗЛ. ФЖЄЛ у групі хворих на ХКС перебував у межах фізіологічних значень, і був достовірно вищий - на 9,3% - порівняно з групою ХОЗЛ+ХКС (таб. 3.3).

Рівень $ОФВ_1/ФЖЄЛ$ у різних груп пацієнтів теж відрізнявся. Група хворих на ХКС мала нижчий рівень $ОФВ_1/ФЖЄЛ$ на 5,5% порівняно з контрольною групою. Група хворих на ХОЗЛ демонструє значне зниження рівня $ОФВ_1/ФЖЄЛ$: на 8,7% в порівнянні з контрольною групою. У групі пацієнтів з діагнозом ХКС+ХОЗЛ ця різниця ще суттєвіша: на 25,4% порівняно з контрольною групою. Група хворих на ХКС має вищий рівень $ОФВ_1/ФЖЄЛ$ на 31,4% порівняно з групою ХОЗЛ+ХКС та на 27,9% порівняно з групою хворих на ХОЗЛ. Група хворих на ХОЗЛ також має вищий рівень $ОФВ_1/ФЖЄЛ$ на 2,7 % порівняно з групою ХОЗЛ+ХКС.

Таблиця 3.3

Параметри функції зовнішнього дихання у пацієнтів із ХКС, ХОЗЛ та при їх поєднаному перебігу

Показник	Хворі на ХКС+ХОЗЛ Група I (n=30)	Хворі на ХКС Група II (n=30)	Хворі на ХОЗЛ Група III (n=30)	Контроль (n=20)	p
$ОФВ_1$, % від н. в.	54,15 ± 7,78 [45,00; 65,00]	78,19 ± 7,41 [72,00; 90,00]	59,76 ± 8,97 [45,00; 67,00]	82,20 ± 5,85 [77,00; 91,00]	$p_{1-4} < 0,01$ $p_{2-4} < 0,10$ $p_{3-4} < 0,01$ $p_{2-1} < 0,01$ $p_{3-1} < 0,10$ $p_{2-3} < 0,01$

Показник	Хворі на ХКС+ХОЗЛ Група I (n=30)	Хворі на ХКС Група II (n=30)	Хворі на ХОЗЛ Група III (n=30)	Контроль (n=20)	p
ФЖЄЛ, % від н.в.	79,25 ± 6,74 [69,00; 83,00]	86,67 ± 5,26 [80,00; 92,00]	83,21 ± 7,23 [70,00; 88,00]	91,50 ± 3,23 [88,00; 94,00]	p ₁₋₄ <0,01 p ₂₋₄ <0,10 p ₃₋₄ <0,01 p ₂₋₁ <0,01 p ₃₋₁ <0,10 p ₂₋₃ <0,10
ОФВ ₁ / ФЖЄЛ	67,73 ± 4,97 [50,00; 68,00]	89,04 ± 4,45 [76,00; 98,00]	69,58 ± 6,28 [50,00; 69,00]	89,74 ± 5,60 [82,00; 95,00]	p ₁₋₄ <0,01 p ₂₋₄ =0,67 p ₃₋₄ <0,01 p ₂₋₁ <0,01 p ₃₋₁ =0,43 p ₂₋₃ <0,01

Примітки: достовірною вважалась різниця при $p < 0,05$, p_{1-4} – різниця показників між групами I та групою контролю, p_{2-4} – різниця показників між групами II та групою контролю, p_{3-4} – різниця показників між групами III та групою контролю, p_{2-1} – між групами II та I, p_{3-1} – між групами III та I.

Отже, аналіз змін показників функції зовнішнього дихання у пацієнтів досліджуваних груп показав, що в групі пацієнтів з поєднаною патологією відмічається зниження показників ФЗД, аніж у хворих з ізольованим перебігом ХОЗЛ. Це може відбуватися з різних причин, а саме як прояв перехресних зв'язків між запаленням і ендотеліальної дисфункції. Системне низькоінтенсивне запалення, яке присутнє при обох захворюваннях, може спричиняти дисбаланс у механізмах регуляції, та сприяючи розвитку як легеневої, так і системної ендотеліальної дисфункції, з розвитком емфіземи, легеневої артеріальної гіпертензії та пневмосклерозу.

В ході дослідження кореляцій між показниками спірометрії та шкалами опитувальниками виявлено сильний негативний кореляційний зв'язок між анкетуванням за шкалами mMRC та т САТ (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Кореляційні взаємозв'язки між показниками ФЗД та шкалами опитування у пацієнтів з ХОЗЛ, ХКС та їх поєднанням

Показник	mMRC	p	САТ	p	Шкала Борга	p
ОФВ ₁ ,% від н. в.	-0,59	<0,05	-0,75	<0,05	-0,49	0,10
ЖЄЛ, % від н.в.	-0,55	<0,05	-0,68	<0,05	-0,41	0,12
ОФВ ₁ /ЖЄЛ	-0,53	<0,05	-0,65	<0,05	-0,51	<0,05

Резюме. Отже, у пацієнтів з ХКС та ХОЗЛ першочергово змінюється характер і інтенсивність задишки: вона набуває змішаного характеру, частішають епізоди погіршення задишки у нічний час, що призводить до порушення якості сну і нічного відпочинку. Також, близько третини пацієнтів із поєднанням нозологій виявляють у себе ознаки бендопное, що може слугувати клінічною характеристикою даного стану. Зачасту ці зміни залишаються поза увагою пацієнтів, які відносять їх на рахунок основного захворювання (ХКС) і не завжди повідомляють про них лікуючого лікаря.

Також, у пацієнтів з ХКС та ХОЗЛ відзначаються стійкіші і суттєвіші явища дихальної недостатності, що виявляються навіть при первинному огляді. Серед проявів ДН – достовірне і суттєвіше, порівняно із хворими на ізольований ХКС (4,2%) або ХОЗЛ (2,1%), зниження сатурації крові киснем;

тенденція до розвитку тахіпноє та збільшення частоти пульсу (на 10,2%, порівняно зі значеннями хворих на ХКС), у стані спокою.

При розвитку і прогресуванні ХОЗЛ у пацієнтів з попередньо існуючим ХКС факт посилення задишки набуває об'єктивного підтвердження (збільшення показника mMRC на 39,0 % відносно з даними хворих на ХОЗЛ і в 2,5 рази - порівняно з результатами в групі ХКС); частіше виявляються і інтенсивніше проявляють себе скутість грудної клітки (на 50% відносно групи ХОЗЛ, ($p < 0,05$) та в 3 рази порівняно з групою ХКС ($p < 0,05$)), порушення сну (на 40,0 % порівняно з групою ХОЗЛ, ($p < 0,05$) та в 3 рази порівняно з групою ХКС ($p < 0,05$)), обмеження переносимості фізичних навантажень, які призводять у підсумку до достовірного і суттєвішого порушення якості життя хворих (зростання індексу SGRQ в блоці опитування “активність” на 19,0%, “вплив” на 26,4”, “симптоми” на 8,3%, загальний рахунок - 20,3%). Це може бути пов'язане з синергічним ефектом обох захворювань, коли взаємодія різних ланок патогенезу призводить до загострення клінічних проявів та погіршення якості життя пацієнтів.

Також, при наявності спільних факторів ризику для патології ССС та органів дихання, та інтенсифікації спільних клінічних проявів, виглядає доцільним проведення анкетування із застосуванням пульмонологічних опитувальників за ХКС, що може сприяти скринінгу даного контингенту та ранньому виявленню ознак ХОЗЛ.

Матеріали розділу 3 висвітлено в наукових працях [10, 12].

РОЗДІЛ 4

КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПАРАМЕТРИ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У ПАЦІЄНТІВ З ІЗОЛЮВАНИМ ПЕРЕБІГОМ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА ХРОНІЧНОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ, А ТАКОЖ ЗА ЇХ ПОЄДНАНОМУ ПЕРЕБІГУ

ХОЗЛ асоціюється з рядом коморбідних станів, спільними ланками для яких є механізми патогенезу, які асоціюються з передчасним старінням організму. ХОЗЛ повільно прогресує, і тому, на час його прояву, більшість пацієнтів досягають зрілого і старшого віку, що утруднює вибір терапевтичної стратегії через коморбідність патології і негативно впливає на прогноз для хворих.

Доведено, що у пацієнтів з ХОЗЛ суттєво зростає ризик виникнення кардіоваскулярних ускладнень, аж до летальних наслідків, особливо після нещодавно перенесеного загострення. Основним механізмом, який поєднує і взаємообтяжує ХОЗЛ та патологію ССС, вважається легенева ендотеліальна дисфункція, яка є наслідком запалення, оксидантного стресу та пошкодження компонентів судинної стінки. У свою чергу, зміни судинного русла призводять до порушення газообміну і у підсумку, стимулюють розвиток легеневої гіпертензії - однієї з ключових причин збільшення смертності за ХОЗЛ. Вони проявляються вже на ранніх стадіях захворювання, що свідчить доказом важливості даного явища у патогенезі захворювання і розвитку ускладнень. В останніх наукових дослідженнях доведено, що ступінь та важкість бронхообструкції впливає на стан ендотелію у хворих на ХОЗЛ. Вивчаються потенційні фактори, що лежать в основі зв'язку між ХОЗЛ та ендотелієм. Проте, наукових даних для остаточних висновків досі не вистачає.

В дослідженнях останніх років встановлено, що ендотеліальна дисфункція корелює з важкістю ХОЗЛ і з порушенням ОФВ₁, а тому ступінь її прояву асоціюється також із клінічними наслідками: порушенням

переносимості фізичних навантажень, якості життя та прогнозі хворих в цілому. В період загострення ХОЗЛ ендотеліальна дисфункція суттєво зростає, набуває системного характеру і може індукувати розвиток системного атеросклерозу, тромбогенезу, а отже, збільшувати частоту небажаних кардіоваскулярних подій у хворих із захворюваннями ССС.

Саме тому, дослідження клініко-функціональних параметрів серцево-судинної системи у пацієнтів з поєднаним перебігом ХОЗЛ та ХКС є актуальним завданням, спрямованим на вдосконалення підходів до діагностики та індивідуалізації лікування. Раннє виявлення ускладнень у пацієнтів із вказаними коморбідними патологіями, буде покращувати прогнозування їх клінічного перебігу.

4.1. Аналіз клінічних показників серцево-судинної системи у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень, хронічним коронарним синдромом та їх поєднаним перебігом.

Системна оцінка функціонального стану серцево-судинної системи є критично важливим елементом діагностики, контролю, лікування та реабілітації пацієнтів, які страждають від ХОЗЛ та ХКС, а також тих, у кого спостерігається поєднаний перебіг цих захворювань.

При оцінці клінічних показників пацієнтів із поєднанням ХОЗЛ та ХКС (група I, n=30), осіб з ізольованим перебігом ХКС (група II, n=30) та пацієнтів з ізольованим перебігом ХОЗЛ (група III, n=30) встановлені зміни, що продемонстровані в таблиці 4.1.

У пацієнтів всіх груп спостерігали тенденцію до розвитку тахікардії: за ХКС рівень пульсу був достовірно вищим на 10,5% ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою, за ХОЗЛ - на 17,7% ($p < 0,01$). Найсуттєвіше і достовірно більшою була частота пульсу в групі пацієнтів з діагнозом ХКС+ХОЗЛ. Приріст пульсу склав 21,8% ($p < 0,01$) порівняно з контрольною групою, при цьому його величина виходила за межі фізіологічних значень та

характеризувалась появою тахікардії. Слід зауважити, що у пацієнтів з ізольованим перебігом ХКС частота пульсу була на 10,2% меншою, порівнюючи з групою хворих на ХОЗЛ+ХКС.

Таблиця 4.1

Параметри гемодинаміки пацієнтів із ХКС, ХОЗЛ та їх поєднаним перебігом

	група I Хворі на ХКС+ХОЗЛ (n=30)	група II Хворі на ХКС (n=30)	група III Хворі на ХОЗЛ (n=30)	Контроль (n=20)	p
ЧСС за 1 хв	86,63 ± 6,43 [75,00; 95,00]	78,61 ± 6,65 [70,00; 89,00]	83,75 ± 5,23 [73,00; 90,00]	71,12 ± 4,54 [64,00; 79,00]	P ₁₋₄ <0,01 p ₂₋₄ <0,05 p ₃₋₄ <0,01 p ₂₋₁ <0,01 p ₃₋₁ <0,05
САТ, мм рт. ст.	136,24 ± 16,93 [110,00; 155,00]	132,14±18, 43 [105,00; 150,00]	121,52 ± 19,01 [100,00; 140,00]	115,70 ± 17,52 [90,00; 135,00]	p ₁₋₄ <0,01 p ₂₋₄ <0,05 p ₃₋₄ =0,20 p ₂₋₁ =0,53 p ₃₋₁ <0,01
ДАТ, мм рт. ст.	92,15 ± 6,62 [80,00; 110,00]	88,98±8,79 [75,00; 105,00]	83,36 ± 6,94 [70,00; 95,00]	79,50 ± 7,02 [70,00; 90,00]	P ₁₋₄ <0,01 p ₂₋₄ <0,05 p ₃₋₄ <0,05 p ₂₋₁ =0,05 p ₃₋₁ <0,05

Примітки: достовірною вважалась різниця при $p < 0,05$, p_{1-4} - різниця показників між групами I та групою контролю, p_{2-4} - різниця показників між групами II та групою контролю, p_{3-4} - різниця показників між групами III та групою контролю, p_{2-1} - між групами II та I, p_{3-1} - між групами III та I.

Різниця між показниками групи з ізольованим ХОЗЛ та ХОЗЛ на фоні ХКС була менш значною - вона склала 3,4% ($p < 0,05$).

Нами також було проведено аналіз показників артеріального тиску у обстежених пацієнтів. Необхідно зауважити, що наявність ХКС супроводжувалася дещо вищим рівнем САТ - на 14,2% ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою. Значення перебували в межах підвищеного нормального діапазону. Рівень САТ за ХОЗЛ також демонструє тенденцію до вищого рівня САТ на 5,0% в порівнянні з контрольною групою, але показники перебували у межах фізіологічних значень. У групі пацієнтів з діагнозом ХКС+ХОЗЛ підвищення САТ було достовірним і суттєвішим - на 17,7% ($p < 0,01$) порівняно з контрольною групою, і значення наближалися до верхньої межі діапазону нормальних підвищених значень.

Отже, порівняння рівня САТ у пацієнтів різних груп показало, що за ХКС САТ майже не відрізняється порівняно з даними групи ХОЗЛ+ХКС, а за ХОЗЛ порівняно з групою ХОЗЛ+ХКС різниця САТ складає 10,9%.

При проведенні аналізу ДАТ у обстежених нами категорії пацієнтів встановлено, що хворі з поєднаним перебігом ХОЗЛ+ХКС демонстрували підвищення ДАТ на 15,9% порівняно з контрольною групою, значення були на 2,3% вище фізіологічної норми. У групі хворих на ХКС спостерігали менше значення ДАТ на 3,5% відносно групи пацієнтів з поєднаним ХОЗЛ+ХКС та вищий рівень ДАТ на 6,4% порівняно з групою хворих на ізольований ХОЗЛ. У групі хворих на ХОЗЛ спостерігали суттєво менше значення ДАТ на 10,5% порівняно з групою ХОЗЛ+ХКС. Необхідно зазначити, що у пацієнтів всіх трьох груп встановлено достовірну різницю між значеннями ДАТ у порівнянні з відповідним показником у пацієнтів контрольної групи (в 1 групі різницю показників виявлено з достовірністю $p < 0,01$, в 2 та 3 групі пацієнтів - $p < 0,05$). Зауважимо, що при дослідженні ДАТ в групі хворих з ХКС+ХОЗЛ не було встановлено достовірної різниці з даними у групі пацієнтів з ізольованим перебігом ХКС, в свою чергу цей показник був достовірно вищим, ніж у пацієнтів з ізольованим перебігом ХОЗЛ ($p < 0,05$).

Отже, вищевказані особливості вказують на необхідність проведення ранньої та швидкої оцінки стану серцево-судинної системи у обраного контингенту хворих. Важливою перевагою дослідження зазначених вище клінічних показників діяльності серцево-судинної системи є те, що вони прості в скринінгу, відбувається швидкий аналіз результатів. Вбачаєм необхідним проведення оцінки тахікардії як можливого прояву декомпенсації серцевої діяльності, індикатора прогресування дихальної недостатності та моніторингу змін показників АТ як критерія зростання навантаження на серцевий м'яз, збільшення потреби міокарда в кисні у пацієнтів з поєднаним перебігом ХКС та ХОЗЛ .

4.2. Аналіз внутрішньосерцевої гемодинаміки та функціонального стану серця у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень, хронічним коронарним синдромом та їх поєднаним перебігом.

Аналіз внутрішньосерцевої гемодинаміки та функціонального стану міокарда у пацієнтів з ізольованим перебігом ХОЗЛ та ХКС, а також при їх поєднаному перебігу є критично важливим завданням. Він дає можливість отримати глибше розуміння патофізіологічних механізмів взаємодії між ХОЗЛ та ХКС, а також індивідуального впливу кожного з цих захворювань на серцево-судинну систему. В цьому контексті ехокардіографія виступає як ключовий інструмент для неінвазивної та безболісної оцінки структури та функції серця.

При обстеженні ехокардіографічних показників пацієнтів із поєднанням ХОЗЛ та ХКС (група I, n=30), осіб з ізольованим перебігом ХКС (група II, n=30) та пацієнтів з ізольованим перебігом ХОЗЛ (група III, n=30) встановлені зміни, що продемонстровані в таблиці 4.2.

Таблиця 4.2

**Ехокардіографічні показники у пацієнтів із ХКС, ХОЗЛ та при їх
поєднаному перебігу**

ЕхоКГ	Хворі на ХКС+ХОЗЛ Група I (n=30)	Хворі на ХКС Група II (n=30)	Хворі на ХОЗЛ Група III (n=30)	Контроль (n=20)	p
ПШ, см	2,95 ± 0,57 [2,50; 3,60]	2,29 ± 0,26 [1,90; 2,80]	2,51 ± 0,25 [2,20; 3,10]	2,27 ± 0,15 [2,00; 2,50]	p ₁₋₄ <0,05 p ₂₋₄ =0,128 p ₃₋₄ <0,05 p ₂₋₁ <0,05 p ₃₋₁ <0,05
ПП, см	4,19 ± 0,62 [3,50; 5,60]	2,96 ± 0,31 [2,60; 3,60]	3,46 ± 0,31 [3,20; 4,20]	3,16 ± 0,38 [2,60; 3,70]	p ₁₋₄ <0,05 p ₂₋₄ <0,05 p ₃₋₄ <0,05 p ₂₋₁ <0,005 p ₃₋₁ <0,005
ТМШП, см	1,25 ± 0,15 [1,00; 1,70]	1,10 ± 0,08 [1,00; 1,26]	1,19 ± 0,17 [1,00; 1,70]	1,08 ± 0,07 [1,00; 1,20]	p ₁₋₄ <0,01 p ₂₋₄ =0,057 p ₃₋₄ <0,05 p ₂₋₁ =0,068 p ₃₋₁ =0,803
ЛШ, діастола, см	1,22 ± 0,15 [1,10; 1,38]	1,25 ± 0,25 [1,15; 1,80]	1,15 ± 0,10 [1,00; 1,25]	1,05 ± 0,10 [0,80; 1,20]	p ₁₋₄ <0,01 p ₂₋₄ <0,05 p ₃₋₄ <0,05 p ₂₋₁ =0,058 p ₃₋₁ =0,703
КДР ЛШ, см	5,15 ± 0,50 [4,86; 6,50]	4,69±0,32 [4,40; 5,80]	4,81±0,50 [4,20; 5,95]	5,03 ± 0,36 [4,40; 5,64]	p ₁₋₄ =0,725 p ₂₋₄ =0,635 p ₃₋₄ =0,614 p ₂₋₁ <0,05 p ₃₋₁ <0,05

ЕхоКГ	Хворі на ХКС+ХОЗЛ Л Група I (n=30)	Хворі на ХКС Група II (n=30)	Хворі на ХОЗЛ Група III (n=30)	Контроль (n=20)	p
КСР ЛШ, см	3,58 ± 0,61 [3,10; 5,00]	3,21±0,42 [2,89; 4,50]	3,22 ± 0,34 [2,90; 4,31]	3,20 ± 0,28 [2,90; 3,77]	p ₁₋₄ <0,05 p ₂₋₄ =0,517 p ₃₋₄ =0,498 p ₂₋₁ <0,05 p ₃₋₁ <0,05
КДО ЛШ, мл	128,24 ± 30,41 [108,00; 211,00]	128,14 ± 21,74 [90,00; 180,00]	117,52 ± 20,37 [90,00; 177,00]	115,70 ± 25,42 [70,00; 156,00]	p ₁₋₄ <0,05 p ₂₋₄ =0,384 p ₃₋₄ =0,256 p ₂₋₁ <0,05 p ₃₋₁ <0,05
КСО ЛШ, мл	68,10 ± 17,93 [51,00; 106,00]	68,95 ± 12,88 [46,00; 102,00]	56,29 ± 16,91 [31,00; 85,00]	48,50 ± 11,02 [33,00; 64,00]	p ₁₋₄ <0,05 p ₂₋₄ <0,05 p ₃₋₄ <0,05 p ₂₋₁ <0,05 p ₃₋₁ <0,05
ФВ, %	53,86 ± 4,86 [47,00; 62,00]	58,43±3,05 [55,00; 65,00]	56,67 ± 3,12 [52,00; 65,00]	61,10 ± 1,26 [55,00; 65,00]	p ₁₋₄ <0,05 p ₂₋₄ =0,113 p ₃₋₄ =0,056 p ₂₋₁ =0,563 p ₃₋₁ =0,967
ЛП, см	4,37 ± 0,87 [3,90; 7,60]	3,65 ± 0,19 [3,50; 4,20]	3,85 ± 0,19 [3,80; 4,50]	3,75 ± 0,16 [3,50; 4,00]	p ₁₋₄ <0,05 p ₂₋₄ =0,904 p ₃₋₄ =0,352 p ₂₋₁ <0,05 p ₃₋₁ <0,05

Примітки: достовірною вважалась різниця при $p < 0,05$, p_{1-4} – різниця показників між групами I та групою контролю, p_{2-4} – різниця показників між групами II та групою контролю, p_{3-4} – різниця показників між групами III та групою контролю, p_{2-1} – між групами II та I, p_{3-1} – між групами III та I.

У групі пацієнтів з діагнозом ХКС+ХОЗЛ спостерігали суттєвіше і достовірне збільшення розміру ПШ: на 21,1% ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою пацієнтів, на 20,0% - відносно групи ХКС, та на 9,6%

порівняно з групою хворих на ХОЗЛ ($p < 0,05$). Також у вказаній групі хворих з поєднаною патологією отримали достовірно більші значення ТМШП на 13,6% у порівнянні з групою ХКС ($p < 0,01$) та на 5,0% з групою пацієнтів із ХОЗЛ ($p < 0,05$).

Таким чином, аналізуючи показники ЕхоКГ правих відділів серця нами встановлено, що для пацієнтів із поєднаним перебігом ХОЗЛ та ХКС характерні певні особливості внутрішньосерцевої гемодинаміки та структурної перебудови міокарда. Отримані результати вказаного обстеження дають підстави стверджувати, що пацієнти із поєднанням ХОЗЛ та ХКС мають зміни правих відділів серця, що відрізняють їх від пацієнтів з ізольованим перебігом ХОЗЛ, ізольованим перебігом ХКС та групою контролю, а саме достовірно більший розмір ПШ та ПП.

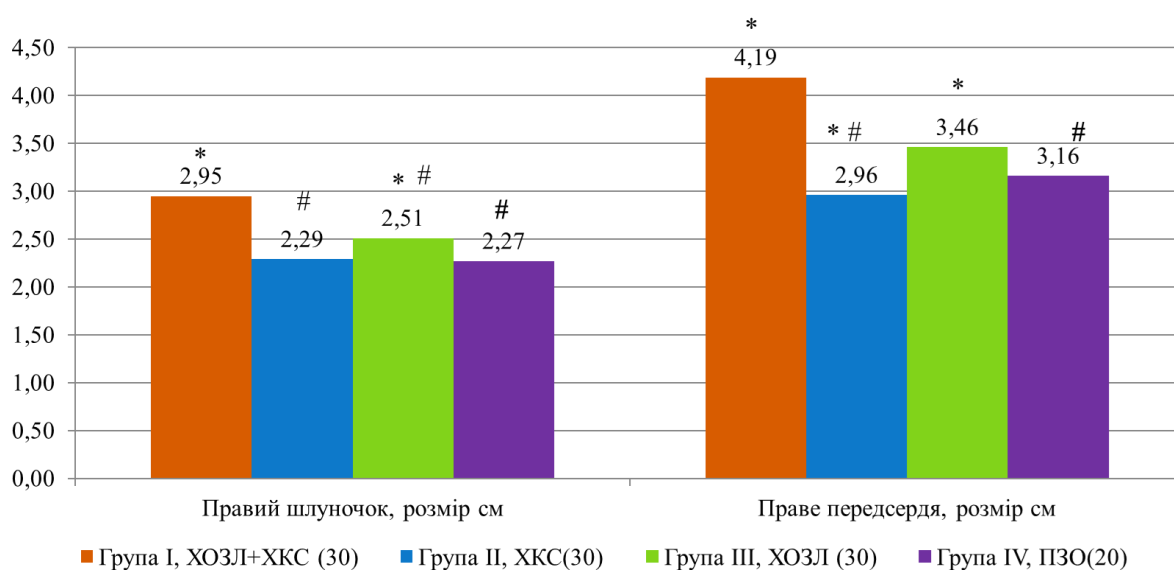


Рисунок 4.1. Динаміка змін правих відділів серця у обстежуваних груп пацієнтів.

Примітка: * – різниця вірогідна порівняно з показником у практично здорових осіб ($p < 0,05$), # – різниця вірогідна порівняно з групою ХОЗЛ+ХКС

Наведені дані підтверджують формування синдрому взаємного обтяження ХОЗЛ та ХКС за умови їх поєданого перебігу та подальшим розвитком легеневого серця (рис 4.1.). Також, збільшення розмірів ПШ у хворих з ХКС може слугувати маркером розвитку ХОЗЛ у таких пацієнтів.

Нами також проведено аналіз отриманих результатів ЕхоКГ в залежності від проявів ХОЗЛ. Так, у пацієнтів з емфіземою легень відмічався достовірно вищий розмір ПШ у крові - на 47,9%, порівнюючи з даними пацієнтів без ознак емфіземи. Достовірної різниці при порівнянні даних у пацієнтів з ХОЗЛ без пневмосклерозу і за його наявності не виявлено (таб.4.3).

В ході оцінки розмірів ПП у пацієнтів з емфіземою легень відмічався достовірно вищий розмір ПП - на 51,9%, порівнюючи з даними пацієнтів з ХОЗЛ без емфіземи. Також нами встановлена достовірна різниця між розмірами ПП пацієнтів з пневмосклерозом на 26,8% (табл 4.3).

Таблиця 4.3

Оцінка правих відділів серця залежно від наявності легеневих ускладнень

	Пацієнти з емфіземою (n=7)	Пацієнти без емфіземи (n=53)	Пацієнти з пневмосклерозом (n=15)	Пацієнти без пневмосклерозу (n=45)
ПШ, см	3,24 ± 0,28 [3,00; 3,60]	2,19 ± 0,95 [1,90; 3,10]	2,71 ± 0,42 [2,30; 3,60]	2,45 ± 0,53 [1,90; 3,20]
	p<0,01		p=0,15	
ПП, см	4,59 ± 0,73 [3,80; 5,60]	3,02 ± 0,41 [2,60; 3,60]	4,40 ± 0,93 [3,40; 5,60]	3,47 ± 0,63 [2,60; 4,00]
	p<0,01		p<0,01	

Примітки: достовірною вважалась різниця при $p<0,05$, p_{1-2} – різниця показників між групою пацієнтів з емфіземою та групою пацієнтів без емфіземи, p_{3-4} – різниця показників між групою пацієнтів з пневмосклерозом та групою пацієнтів без пневмосклерозу.

Нами також проведено аналіз отриманих результатів щодо ЕхоКС параметрів лівих відділів серця. Необхідно зазначити, що група хворих на ХКС має менший КДР ЛШ на 6,8% порівняно з контрольною групою. У групі пацієнтів, хворих на ХОЗЛ також виявлено менший розмір КДР ЛШ - на 4,4% в порівнянні з контрольною групою. Вказані зміни не є достовірними, проте необхідно зауважити, що у групі пацієнтів з діагнозом ХКС+ХОЗЛ виявлено найбільшу тенденцію до зниження вказаного показника порівняно з контрольною групою.

Група хворих на ХКС має менший КСР ЛШ на 11,5% порівняно з групою ХОЗЛ+ХКС та на 0,3% порівняно з групою хворих на ХОЗЛ. Група хворих на ХОЗЛ також має менший КСР ЛШ на 11,1% порівняно з групою ХОЗЛ+ХКС. При дослідженні КСР ЛШ встановлено достовірну різницю контрольної групи з групою з ХКС+ХОЗЛ ($p < 0,05$). Розмір КСР ЛШ в групі хворих з ХКС+ХОЗЛ був достовірно вищим ніж в пацієнтів з ізольованим перебігом ХКС ($p < 0,05$) та ізольованим перебігом ХОЗЛ ($p < 0,05$). Група хворих на ХКС має вищий КСР ЛШ на 0,3% порівняно з контрольною групою. Група хворих на ХОЗЛ також демонструє вищий КСР ЛШ на 0,6% в порівнянні з контрольною групою. У групі пацієнтів з діагнозом ХКС+ХОЗЛ спостерігається найбільше зростання КСР ЛШ - на 11,8% порівняно з контрольною групою пацієнтів.

При порівняльному аналізі КДР ЛШ та КСР ЛШ, розмірів ЛП та ЛШ, ТМШП для пацієнтів із поєднаним перебігом ХОЗЛ та ХКС виявлено певні особливості внутрішньосерцевої гемодинаміки та структурної перебудови міокарда. Пацієнти вказаної групи мають зміни КДР ЛШ, що відрізняють їх від пацієнтів з ізольованим перебігом ХОЗЛ, ізольованим перебігом ХКС та групою контролю. Встановлено достовірно більший розмір КСР ЛШ та ЛП. Також відмічався достовірно більший розмір ТМШП та ЛШ в порівнянні з групою контролю, що може підтверджувати негативний вплив поєданого перебігу цих захворювань на функціональне ремоделювання лівих відділів серця з розвитком діастолічної дисфункції ЛШ (рис 4.2).

Аналіз отриманих показників ЕхоКГ засвідчує, що група хворих на ХКС має вищий КДО ЛШ на 10,7% порівняно з контрольною групою пацієнтів. Група хворих на ХОЗЛ також демонструє вищий КДО ЛШ на 1,5% відносно контрольної групи. У групі пацієнтів з діагнозом ХКС+ХОЗЛ спостерігається найбільше збільшення КДО ЛШ на 10,8% порівняно з контрольною групою. Також необхідно зазначити, що група хворих на ХКС має менший КДО ЛШ на 0,08% порівняно з групою ХОЗЛ+ХКС та на 8,3% більше порівняно з групою хворих на ХОЗЛ. Група хворих на ХОЗЛ також має менший КДО ЛШ на 8,4% порівняно з групою ХОЗЛ+ХКС. Дослідження КДО ЛШ встановило достовірну різницю значення вказаного показника у пацієнтів контрольної групи з групою хворих на ХКС+ХОЗЛ ($p < 0,05$). Також встановлено, що розмір КДО ЛШ в групі хворих з ХКС+ХОЗЛ був достовірно вищим ніж в пацієнтів з ізольованим перебігом ХКС ($p < 0,05$) та ізольованим перебігом ХОЗЛ ($p < 0,05$).

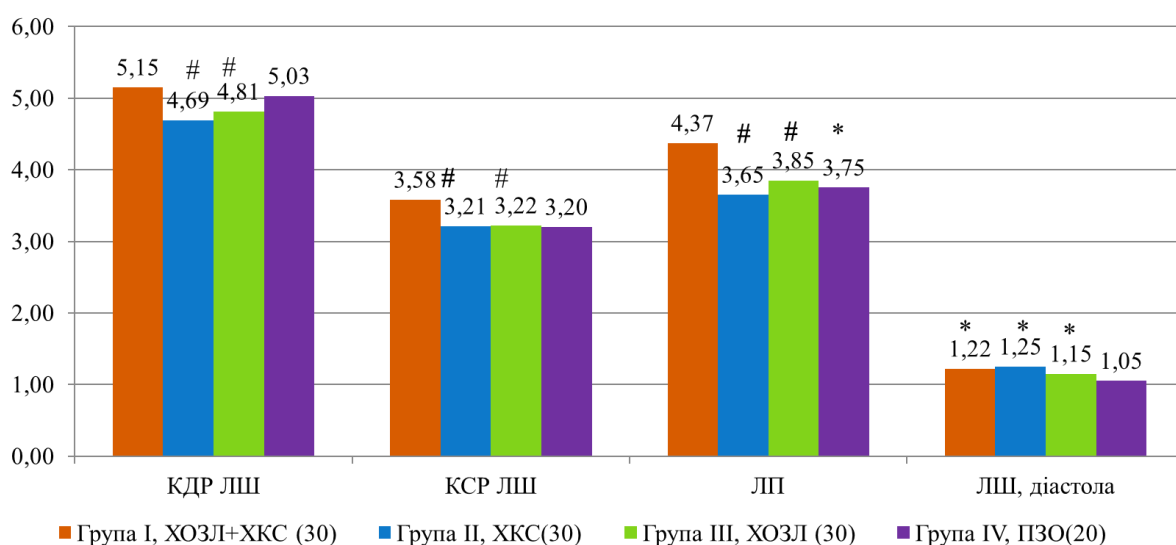


Рисунок 4.2. Динаміка змін лівих відділів серця у обстежуваних груп пацієнтів.

Примітка: * – різниця вірогідна порівняно з показником у практично здорових осіб ($p < 0,05$), #- різниця вірогідна порівняно з групою ХОЗЛ+ХКС

Необхідно зазначити, що у групі хворих на ХКС отримали дещо більший КСО ЛШ: на 0,9% порівняно з групою ХОЗЛ+ХКС та на 18,4% порівняно з

групою хворих на ХОЗЛ. Група хворих на ХОЗЛ має менший КСО ЛШ на 20,9% порівняно з групою ХОЗЛ+ХКС. Крім того, КСО ЛШ в групі хворих з ХКС+ХОЗЛ був достовірно вищим, ніж в пацієнтів з ізольованим перебігом ХКС ($p<0,05$) та ізольованим перебігом ХОЗЛ ($p<0,05$). Група хворих на ХКС має вищий КСО ЛШ на 42,1% порівняно з контрольною групою. Група хворих на ХОЗЛ також демонструє вищий КСО ЛШ на 16,0% в порівнянні з контрольною групою. У групі пацієнтів з діагнозом ХКС+ХОЗЛ спостерігається найбільше збільшення КСО ЛШ - на 40,4% порівняно з контрольною групою. При дослідженні КСО ЛШ встановлено достовірну різницю контрольної групи з групою хворих на ХКС ($p<0,05$), групою хворих з ХОЗЛ ($p<0,05$) та групою з ХКС+ХОЗЛ ($p<0,05$).

В групі хворих на ХКС відмічалось більше значення ФВ ЛШ на 7,9% порівняно з групою ХОЗЛ+ХКС. Група хворих на ХОЗЛ також має більше значення ФВ ЛШ на 5,0% порівняно з групою ХОЗЛ+ХКС, в свою чергу в групі ХКС відмічалось збільшення показника ФВ ЛШ на 3,1% порівняно з групою хворих на ХОЗЛ. Група хворих на ХКС має меншу ФВ ЛШ на 4,4% порівняно з контрольною групою. Група хворих на ХОЗЛ також демонструє меншу ФВ ЛШ на 7,4% в порівнянні з контрольною групою. У групі пацієнтів з діагнозом ХКС+ХОЗЛ спостерігається достовірне зменшення ФВ ЛШ на 11,9% ($p<0,05$) порівняно з контрольною групою.

При порівняльному аналізі ФВ та КДО ЛШ для пацієнтів із поєднаним перебігом ХОЗЛ та ХКС характерні певні особливості гемодинаміки. Пацієнти із поєднанням ХОЗЛ та ХКС мають зміни КДО ЛШ, що відрізняють їх від пацієнтів з ізольованим перебігом ХОЗЛ, ізольованим перебігом ХКС та групою контролю, а саме достовірно більший розмір КДО ЛШ. Також відмічався достовірно менші значення ФВ в порівнянні з групою контролю. Наведені дані підтверджують зниження насосної функції серця у пацієнтів з ХОЗЛ та ХКС за умови їх поєднаного перебігу. (рис 4.3).

Група ХОЗЛ+ХКС мала більший розмір лівого передсердя порівняно з групою ХКС на 19,7% ($p<0,05$) та на 13,5% ($p<0,05$) порівняно з групою ХОЗЛ.

Група хворих на ХКС має менший розмір лівого передсердя на 6,7% порівняно з контрольною групою. Група хворих на ХОЗЛ демонструє більший розмір лівого передсердя на 2,6% в порівнянні з контрольною групою пацієнтів. У групі пацієнтів з діагнозом ХКС+ХОЗЛ спостерігається достовірне збільшення розміру лівого передсердя на 16,5% порівняно з контрольною групою.

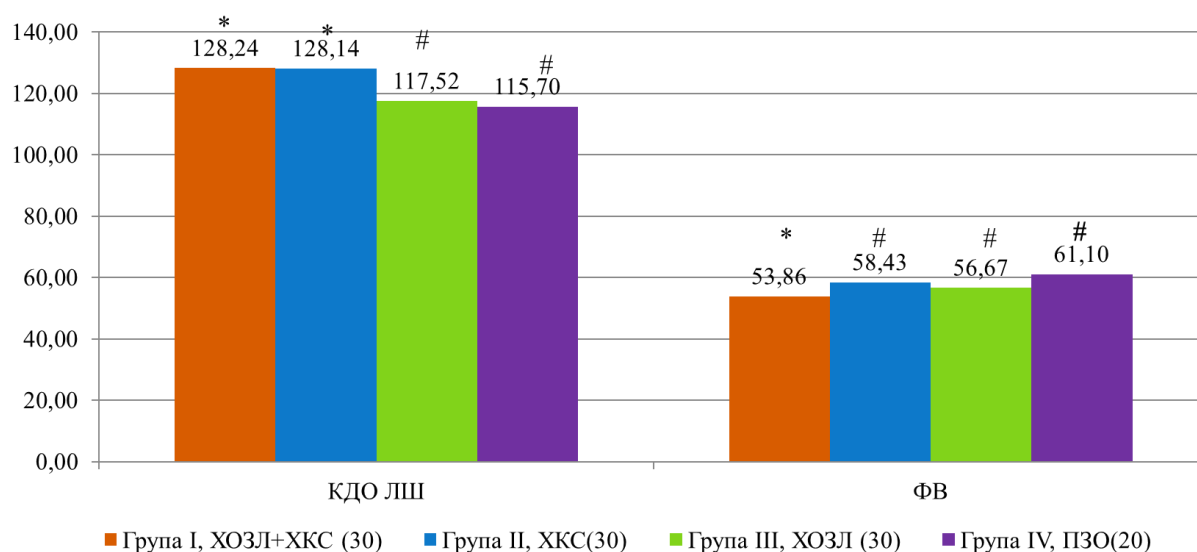


Рисунок 4.3. Динаміка змін КДО ЛШ та ФВ у обстежуваних груп пацієнтів.

Примітка: * – різниця вірогідна порівняно з показником у практично здорових осіб ($p < 0,05$), #- різниця вірогідна порівняно з групою ХОЗЛ+ХКС

З метою оцінки взаємовпливу змін серцево-судинної системи та дихальної системи виконано кореляційний аналіз між значеннями ФЗД та клініко-функціональними параметрами ехокардіографії, що досліджувались у пацієнтів із ізольованим перебігом ХОЗЛ та ХКС, а також їх поєднанням.

В ході аналізу кореляційних взаємозв'язків між показниками кардіогемодинаміки та показниками ФЗД відмічено сильний зворотній кореляційний зв'язок між ОФВ1 та товщиною правого шлуночка та правого передсердя і товщиною міжшлуночкової перетинки(табл. 4.4).

Таким чином, у пацієнтів із поєднаним перебігом ХОЗЛ та ХКС, ізольованим перебігом ХОЗЛ та ізольованим перебігом ХКС існують тісні зв'язки кардіореспіраторних параметрів, які й зумовлюють основні патофізіологічні симптоми, що проявляються певними особливостями перебігу цього дуету поєднаних захворювань. Показник тяжкості бронхообструкції $ОФВ_1$ та $ОФВ_1/ЖЄЛ$ за нашими даними найбільше корелював із товщиною ПШ, ПП, ТМШП, ЛП та ФВ. В свою чергу показник ЖЄЛ корелював із товщиною ТМШП, ЛП.

Таблиця 4.4

Кореляційні взаємозв'язки між показниками ФЗД та кардіогемодинаміки у хворих із ХОЗЛ, ХКС та їх поєднанням

Показник	$ОФВ_1, \%$ від н. в.	r	$ЖЄЛ, \%$ від н. в.	r	$ОФВ_1/$ $ЖЄЛ, \%$ від н. в.	r
ПШ, см	-0,59	<0,05	-0,29	0,43	-0,42	0,12
ПП, см	-0,64	<0,05	-0,36	0,32	-0,49	0,10
ТМШП, см	-0,54	<0,05	-0,39	0,28	-0,52	<0,05
КДР ЛШ, см	-0,22	0,45	-0,10	0,78	-0,25	0,45
КСР ЛШ, см	-0,26	0,50	-0,08	0,81	-0,31	0,49
КДО ЛШ, мл	-0,21	0,53	-0,04	0,88	-0,20	0,47
КСО ЛШ, мл	-0,27	0,49	-0,13	0,67	-0,25	0,40
ЛП, см	0,42	0,20	0,14	0,65	0,36	0,34
ФВ, %	-0,43	0,20	-0,12	0,69	-0,46	0,16

Резюме. У пацієнтів з поєднаним перебігом ХОЗЛ та ХКС відмічається зміни правих відділів серця, що відрізняють їх від пацієнтів з ізольованим перебігом ХОЗЛ, ізольованим перебігом ХКС та групою контролю, а саме достовірно більший розмір ПШ та ПП. Наведені дані підтверджують формування синдрому взаємного обтяження ХОЗЛ та ХКС за умови їх

поєднаного перебігу та подальшим розвитком легеневого серця. Також при оцінці правих відділів серця через факт наявності сформованих легневих ускладнень, у пацієнтів ХОЗЛ+ХКС, а також ізольований перебіг ХОЗЛ слід зазначити, що у пацієнтів з емфіземою легень відмічався достовірно вищий розмір ПШ - на 47,9%, та ПП на 51,9% порівнюючи з даними пацієнтів без емфіземи.

При аналізі лівих відділів серця у пацієнтів із поєднанням ХОЗЛ та ХКС спостерігали достовірно більший розмір КСР ЛШ та ЛП порівняно з ізольованим перебігом цих захворювань та групою контролю. Також відмічався достовірно більший розмір ТМШП та ЛШ в порівнянні з групою контролю, що може підтверджувати негативний вплив поєднаного перебігу цих захворювань на функціональне ремоделювання лівих відділів серця з розвитком діастолічної дисфункції ЛШ. При поєднаному перебігу відзначались достовірно більший розмір КДО ЛШ порівняно з ізольованим перебігом цих захворювань, а також менші значення ФВ порівняно з групою контролю, що може підтверджувати зниження насосної функції серця при даному взаємодій захворювань.

Матеріали розділу 4 висвітлено в наукових працях [8, 9, 17].

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ ЛІПІДОГРАМИ, МАРКЕРІВ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ, СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ТА SIRT1 ПРИ ХРОНІЧНОМУ ОБСТРУКТИВНОМУ ЗАХВОРЮВАННІ ЛЕГЕНЬ, ХРОНІЧНОМУ КОРОНАРНОМУ СИНДРОМІ ТА ЇХ ПОЄДНАННІ

Легенева ендотеліальна дисфункція, яка є наслідком запалення, оксидантного стресу та пошкодження компонентів судинної стінки, вважається основним механізмом, який поєднує і взаємообтяжує ХОЗЛ та патологію ССС.

Ендотеліальну дисфункцію визначають як стан, при якому порушена ендотелій-залежна вазодилатація. Наслідком її є пошкодження ендотелію, яке сприяє втраті антиадгезивних і антитромботичних властивостей, посиленню трансендотеліальної міграції, внаслідок чого до легень проникають клітини крові, викликаючи подальше пошкодження альвеол і компонентів периальвеолярного простору.

ХОЗЛ характеризується нейтрофільним запаленням тканин бронхіального дерева та перибронхіального простору. Гіпоксія за ХОЗЛ запускає деструктивний «гіперсекреторний» фенотип нейтрофілів, посилюючи їх здатність до пошкодження ендотелію внаслідок їх дегрануляції. Також, один із найважливіших пускових механізмів для розвитку ХОЗЛ та його ускладнень, пневмосклерозування, - клітинне старіння. В основі його лежить зміна фенотипу клітин крові та ендотелію внаслідок змін реплікації та тривалого оксидантного стресу, які супроводжуються активацією протеїнів p53 і p16^{INK4a}, та запуском каскаду молекулярних взаємодій, результатом якого є зупинка клітинного циклу. Клітини зі зміненим в сторону «старості» фенотипом секретують збільшену кількість прозапальних білків, які призводять або посилюють існуюче низькомолекулярне системне запалення, посилюють оксидантний стрес і за його рахунок активують РІЗК

(phosphoinositide-3-kinase). Наслідком такої активації РІЗК є втрата антиейждингових протекторних сполук, ключовими з яких є сиртуїн-1 та -6, і подальшої стимуляції прискореного старіння (замкнуте патологічне коло).

Детальне вивчення та глибше розуміння механізмів клітинного старіння розглядають як перспективний напрямок розробки нових або вдосконалення існуючих лікувальних стратегій, мішенями яких є різні етапи біохімічно-молекулярних взаємодій: від модуляції оксидантного стресу, корекції гіпоксії до точкового управління регуляторними факторами чи кіназами, інгібування специфічних РНК тощо.

5.1. Зміни ліпідного спектру крові у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень, хронічним коронарним синдромом та їх поєднаним перебігом.

В період загострення ХОЗЛ ендотеліальна дисфункція суттєво зростає, набуваючи системного характеру, і може індукувати розвиток системного атеросклерозу, тромбогенезу, а отже, збільшувати частоту небажаних кардіоваскулярних подій у хворих із захворюваннями ССС. Доведено, що у пацієнтів з ХОЗЛ та субклінічними формами патології ССС (потовщення інтими каротидних артерій) ендотеліальна дисфункція виражена суттєвіше. Однією з причин вважають зменшення рівня розчинного рецептора для кінцевих продуктів глікозилювання (sRAGE), підтверджене за ХОЗЛ. sRAGE мають антиатерогенні властивості, а зменшення їх може пояснювати вищу схильність хворих до розвитку і прогресування атеросклерозу. Також, показано, що застосування статинів у даній когорті хворих суттєво покращує переносимість фізичних навантажень, функції легень, а тому дослідження наявності і особливостей гіперліпідемії є актуальним у досліджуваного нами контингенту хворих.

Рівень загального холестерину в плазмі крові є надійним маркером, який широко використовується для діагностики та прогнозування серцево-судинного ризику [41]. Водночас з'являється все більше доказів того, що

функція ліпопротеїдів може бути пов'язана з розвитком і прогресуванням ХОЗЛ, було показано, що пацієнти з важкими та дуже важкими стадіями ХОЗЛ мають високий рівень ЛПНЩ і низький рівень ЛПВЩ у крові [69, 90, 143, 214, 230]. Рівні ЛПВЩ є важливим показником у прогностичній моделі серцево-судинного ризику у пацієнтів із ХОЗЛ [143]. Ці та інші дані посилюють увагу до ЛПВЩ як до антиатерогенної частинки та як протизапального агента, який може брати участь у патогенезі не лише ССЗ, а й ХОЗЛ. При аналізі ліпідограми в обстежуваних груп, найбільше пацієнтів з гіперліпідемією спостерігалось в групі III 10 (33,3%) та в групі II 8 (26,6%), в свою чергу в групі I 7 (23,3%) (рис.5.1.).

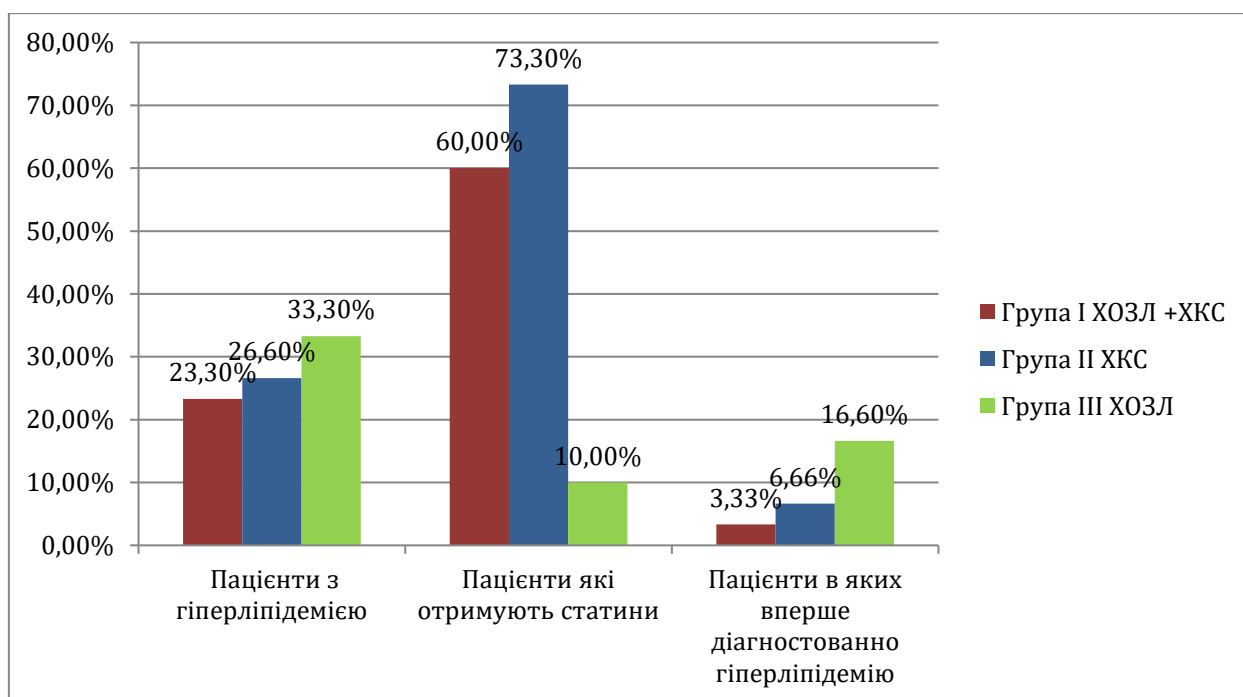


Рисунок. 5.1 Аналіз гіперліпідемій та ліпідознижуючої терапії в обстежуваних групах хворих.

При аналізі ліпідознижуючої терапії виявлено, що 18 (60%) пацієнтів групи I отримують статини, в групі II 22 (73,3%), а в групі III відмічали 3 (10,0%) пацієнта. Найбільше вперше діагностованих гіперліпідемій виявлено в групі III 5 (16,6%) та в групі II - 3 (6,66%) пацієнта, що можливо, пов'язано з

меншим відсотком пацієнтів групи III, які отримують ліпідознижуючу терапію та профілактично моніторують свій ліпідний профіль.

Усереднені значення основних показників ліпідограми у хворих на ХОЗЛ, ХКС та їх поєднання представлені у таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

Показники ліпідного спектра крові у пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та за їх поєднання

	Хворі на ХКС+ХОЗЛ (n=30)	Хворі на ХКС (n=30)	Хворі на ХОЗЛ (n=30)	Контроль (n=20)	p
Холестерин, ммоль/л	5,15 ± 0,75 [4,5; 11,4]	6,32 ± 1,98 [3,1; 9,4]	5,93 ± 0,99 [4,1; 7,3]	4,42 ± 0,65 [3,1; 5,1]	p ₁₋₄ <0,01 p ₂₋₄ <0,01 p ₃₋₄ <0,01 p ₂₋₁ <0,01 p ₃₋₁ =0,10 p ₂₋₃ =0,21
Тригліцериди, ммоль/л	2,41 ± 0,55 [1,04; 3,26]	1,98 ± 0,40 [1,44; 3,0]	1,78 ± 0,43 [1,28; 2,58]	1,37 ± 0,26 [0,61; 1,65]	p ₁₋₄ <0,05 p ₂₋₄ <0,05 p ₃₋₄ =0,11 p ₂₋₁ <0,10 p ₃₋₁ <0,10 p ₂₋₃ =0,19
ЛПВЩ, ммоль/л	1,16 ± 0,25 [0,61; 1,68]	1,11 ± 0,24 [0,68; 1,66]	1,52 ± 0,33 [0,72; 2,17]	1,64 ± 0,22 [1,17; 1,84]	p ₁₋₄ <0,05 p ₂₋₄ <0,05 p ₃₋₄ =0,16 p ₂₋₁ =0,43 p ₃₋₁ <0,10 p ₂₋₃ <0,10
ЛПНЩ, ммоль/л	3,19 ± 0,85 [1,64; 4,84]	3,42 ± 0,83 [2,54; 4,51]	2,85 ± 0,69 [1,46; 3,81]	2,73 ± 0,69 [2,27; 3,65]	p ₁₋₄ <0,05 p ₂₋₄ <0,01 p ₃₋₄ =0,54 p ₂₋₁ =0,29 p ₃₋₁ <0,10 p ₂₋₃ <0,05

Примітки: достовірною вважалась різниця при p<0,05, p₁₋₄ – різниця показників між групами I та групою контролю, p₂₋₄ – різниця показників між групами II та групою контролю, p₃₋₄ – різниця показників між групами III та групою контролю, p₂₋₁ – між групами II та I, p₃₋₁ – між групами III та I.

Найвищий рівень загального холестерину крові спостерігали у хворих на ХКС: він був вищим на 18,5% порівняно з групою ХОЗЛ+ХКС. Примітно, що за ізольованого перебігу ХОЗЛ у хворих рівень показника теж був на 13,2% вищим ($p=0,01$), порівняно з групою ХОЗЛ+ХКС. Очевидно, значна кількість клінічних проявів у хворих із поєднаною патологією привертає до себе увагу фахівців щодо призначення відповідних рекомендацій і мотивує пацієнтів більш ретельно стежити за їх дотриманням.

В ході аналізу даних щодо рівня тригліцеридів у різних груп пацієнтів помічено, що рівень тригліцеридів у хворих на ХКС+ХОЗЛ на 18,0% більший порівняно з пацієнтами з ХКС і на 26,2% статистично достовірно вища порівняно з групою хворих на ХКС+ХОЗЛ ($p=0,05$).

Виявлено відмінності і щодо вмісту в крові пацієнтів всіх груп ЛПВЩ. Так, мінімальні рівні констатували у групі хворих на ХКС і ХОЗЛ + ХКС, між показниками яких не виявлено достовірної різниці. Вміст ЛПВЩ у їх крові перебував на нижній межі допустимих значень. Концентрація ЛПВЩ у пацієнтів з ХОЗЛ була меншою за норму, проте на 31,0% більшою, ніж у групі з ХКС+ХОЗЛ ($p=0,01$).

Як за ХКС, так і за його поєднання з ХОЗЛ, ЛПНЩ не перевищував нормальні значення. Достовірних відмінностей між показниками цих груп не виявлено.

Максимальні ознаки гіперліпідемії виявлено у пацієнтів з ХКС та ХОЗЛ. Тим не менш, навіть за ізольованого перебігу ХОЗЛ, виявляється тенденція до розвитку гіперліпідемії, що проявляється зростанням вище фізіологічного рівня вмісту у крові хворих загального холестерину (12,4% вище норми) та збільшенням вмісту ЛПНЩ (10,0 % вище норми). Очевидно, у пацієнтів старших вікових груп, які мають встановлений діагноз ХОЗЛ, доцільним є регулярний моніторинг ліпідограми та рекомендації щодо модифікації способу життя, які б сприяли запобіганню подальшого прогресування цих змін.

5.2. Оцінка вираженості низькоінтенсивного системного запалення за концентрацією високочутливого С-реактивного білка у крові пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень, хронічним коронарним синдромом та їх поєднаним перебігом.

Високочутливий С-реактивний білок (hsCRP) вважається маркером низькоінтенсивного системного запалення, і вміст його враховується для первинної стратифікації загальної популяції щодо ризику серцево-судинних захворювань.

Результати порівняння основних показників рівня hsCRP у крові пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та за їх поєднання представлені у таблиці 5.2.

Група хворих на ХКС+ХОЗЛ має найвищий рівень hsCRP, що підкреслює стійкість і вираженість низькоінтенсивного системного запального процесу за умов коморбідності.

Таблиця 5.2

Показники рівня hsCRP у крові хворих ХКС, ХОЗЛ та за їх поєднання

Показник	Хворі на ХКС+ХОЗЛ (n=30)	Хворі на ХКС (n=30)	Хворі на ХОЗЛ (n=30)	Контроль (n=20)
hsCRP, мг/дл	1,80 ± 0,53 [1,24; 3,47]	1,17 ± 0,31 [0,83; 1,70]	1,53 ± 0,39 [0,70; 2,02]	0,10 ± 0,03 [0,03; 0,14]
p	p ₁₋₄ <0,01; p ₂₋₄ <0,01; p ₃₋₄ <0,01; p ₂₋₁ <0,10; p ₃₋₁ =0,34; p ₂₋₃ =0,47			

Примітки: достовірною вважалась різниця при $p < 0,05$, p_{1-4} – різниця показників між групами I та групою контролю, p_{2-4} – різниця показників між групами II та групою контролю, p_{3-4} – різниця показників між групами III та групою контролю, p_{2-1} – між групами II та I, p_{3-1} – між групами III та I.

Порівняння рівня даного показника при ізольованому та поєднаному перебігу ХКС і ХОЗЛ показало, що рівні hsCRP у пацієнтів з ХКС+ХОЗЛ перевищують достовірно значення в обох підгрупах з ізольованим перебігом

нозологій: на 65,0% порівняно з групою ХКС ($p < 0,01$) та на 85,0% - з групою хворих на ХОЗЛ ($p < 0,05$). Така різниця між показником у хворих на ХКС та ХОЗЛ + ХКС свідчить про клінічно значиме підвищення активності низькоінтенсивного системного запального процесу при долученні ХОЗЛ до попередньої існуючого ХКС, що може сприяти швидшій прогресії атеросклерозу, дисліпідемії та ендотеліальної дисфункції у цих пацієнтів.

Також, ми проаналізували зміни рівня hsCRP як маркера системного запалення залежно від клінічної групи, яка визначає важкість ХОЗЛ; наявності/відсутності легневих ускладнень; паління; тривалості зазворювань і віку хворих.

Значення hsCRP у пацієнтів з ХОЗЛ різних клінічних груп за важкістю захворювання згідно градації GOLD продемонстровано в таблиці 5.3.

Таблиця 5.3

Показники рівня hsCRP в крові залежно від клінічних груп ХОЗЛ

Показник	Клінічна група ХОЗЛ А (n=10)	Клінічна група ХОЗЛ В (n=35)	Клінічна група ХОЗЛ Е (n=15)
hsCRP, мг/дл	1,72 ± 0,34	2,12 ± 0,11	2,03 ± 0,03

Примітки: $p_{1-2}=0,21$; $p_{1-3}=0,32$; $p_{2-3}=0,49$, достовірною вважалась різниця при $p < 0,05$, p_{1-2} – різниця показників між клінічною групою ХОЗЛ А та клінічною групою ХОЗЛ В, p_{1-3} – різниця показників між клінічною групою ХОЗЛ А та клінічною групою ХОЗЛ Е, p_{2-3} – різниця показників між клінічною групою ХОЗЛ В та клінічною групою ХОЗЛ Е.

Рівень hsCRP в крові зростає по мірі прогресування захворювання: у клінічній групі В на 23,2% та в Е - на 18,0%, проте, дана різниця не була підтверджена статистично (рис.5.2).

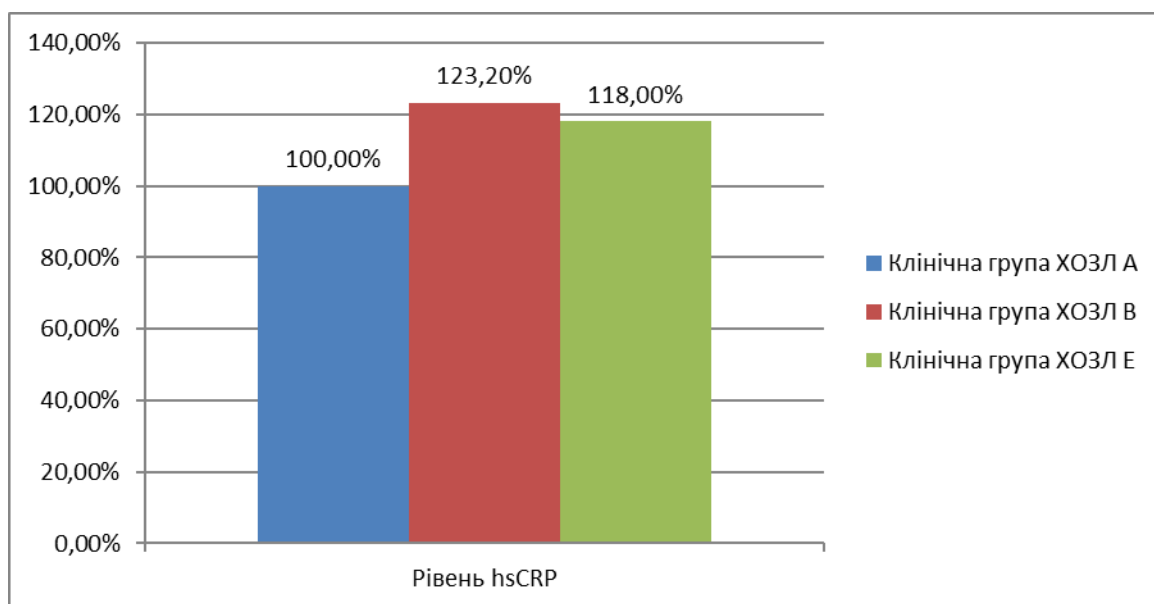


Рисунок 5.2. Динаміка рівня hsCRP в порівнянні з клінічною групою ХОЗЛ А.

У ході дослідження виявлено, що рівень hsCRP в пацієнтів, які палять, ($1,58 \pm 0,42$), виявився дещо нижчим порівняно з рівнем hsCRP у некурців ($1,45 \pm 0,53$). Даний тренд не був підтверджений статистично, проте, він слугує підтвердженням того, що паління за ХОЗЛ може посилювати системне запалення, і розглядається як одна з причин розвитку та прогресування ССЗ та ХОЗЛ (табл.5.4.).

Таблиця 5.4

Показники рівня hsCRP в крові залежно від фактору паління

Показник	Пацієнти, які палять (n=49)	Пацієнти, які не палять (n=41)	p
hsCRP, мг/дл	$1,58 \pm 0,42$	$1,45 \pm 0,53$	p=0,48

Примітки: достовірною вважалась різниця при $p < 0,05$, p – різниця показників між групою курців та групою некурців

У таблиці 5.5 продемонстровано дані про рівень hsCRP у крові у обстежуваних груп пацієнтів залежно від наявності легеневих ускладнень - емфіземи легень та пневмофіброзу. У пацієнтів з емфіземою ($1,73 \pm 0,33$ мг/дл) середній рівень hsCRP у крові практично не відрізнявся від показників пацієнтів з неускладненим перебігом ХОЗЛ, в той час як пацієнти у групі без емфіземи ($1,78 \pm 0,37$ мг/дл). У групі пацієнтів з пневмосклерозом рівень hsCRP був на 7,8% нижчий порівняно з хворими, у яких не було легеневих ускладнень, але й ця різниця не була підтверджена статистично.

Таблиця 5.5

Показники рівня hsCRP в крові залежно від наявності легеневих ускладнень - емфіземи та пневмосклерозу

Показник	Пацієнти з емфіземою (n=7)	Пацієнти без емфіземи (n=53)	Пацієнти з пневмосклерозом (n=15)	Пацієнти без пневмосклерозу (n=45)
hsCRP, мг/дл	$1,73 \pm 0,33^*$	$1,78 \pm 0,37^*$	$1,66 \pm 0,29^*$	$1,80 \pm 0,31^*$
	p=0,36		p=0,09	

Примітки: достовірною вважалась різниця при $p < 0,05$, p_{1-2} – різниця показників між групою пацієнтів з емфіземою та групою пацієнтів без емфіземи, p_{3-4} – різниця показників між групою пацієнтів з пневмосклерозом та групою пацієнтів без пневмосклерозу.

У групі пацієнтів з тривалістю ХОЗЛ 5-10 років спостерігається нижчий рівень hsCRP на 11,8% порівняно з тими, хто хворіє довше - понад 10-15. Аналогічна тенденція виявлена і за ХКС: довша тривалість захворювання супроводжується вищими рівнями показника. В групі пацієнтів ХКС з тривалістю захворювання 5-10 років спостерігається нижчий рівень hsCRP на 1,2 % порівняно з тими, хто хворіє 10-15 років, та на 43,3% - за тривалості ХКС понад 15 років.

Таблиця 5.6

Показники рівня hsCRP в залежності від тривалості захворювання

Тривалість захворювання	ХОЗЛ		ХКС		
	5-10 років (n=14)	10-15 років (n=16)	5-10 років (n=3)	10-15 років (n=24)	більше 15 років (n=3)
hsCRP, мг/дл	0,90 ± 0,03	1,02 ± 0,40	0,88 ± 0,08	0,89 ± 0,03	1,55 ± 0,14
	p ₁₋₂ =0,41;		p ₃₋₄ =0,57; p ₃₋₅ <0,05; p ₄₋₅ <0,05.		

Примітки: достовірною вважалась різниця при $p < 0,05$, p_{1-2} – різниця показників у хворих з тривалістю ХОЗЛ 5-10 та 10-15 років, p_{3-4} – різниця показників хворих з тривалістю ХКС 5-10 років та 10-15 років, p_{3-5} – різниця показників у хворих з тривалістю ХКС 5-10 років і більше 15 років, p_{4-5} – різниця показників хворих з тривалістю ХКС 10-15 років та більше 15 років

Отже, попри періодично застосовуване стаціонарне і постійне амбулаторне лікування, зі збільшенням тривалості захворювання посилюється системне запалення у пацієнтів обстежуваних груп (табл. 5.6).

5.3. Маркер ендотеліальної дисфункції, показники ендотеліальної синтази у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень, хронічним коронарним синдромом та їх поєднаним перебігом.

Доведено, що рівень оксиду азоту NO у крові хворих за ЕД зменшується, що опосередковано зменшенням продукції та/або інактивації ендотеліальної синтази монооксиду азоту реактогенними формами кисню. За легеневої гіпертензії та важких форм ХОЗЛ ці зміни виражені настільки, що вміст NO суттєво зменшується у видихуваному повітрі, і навіть розглядається рядом авторів як чутливий показник прогресування і несприятливого перебігу ХОЗЛ. Проте, в періоди загострення ХОЗЛ рівні NO в крові хворих можуть суттєво

зростати, сягаючи цитотоксичних концентрацій, а тому прямі вимірювання вмісту даної молекули є не завжди ефективними, і дані щодо них вважають суперечливими.

Ендотеліальна синтаза монооксиду азоту (eNOS/NOS3) є важливим ензимом, який впливає на функцію ендотелію та регуляцію кровообігу. Вона є ключовим регулятором синтезу оксиду азоту (NO) в ендотеліальних клітинах, менше залежить від наявності / відсутності загострень (під час них надмірний рівень NO забезпечується індукційною фракцією даного ензима), і претендує на роль чутливішого маркера ендотеліальної дисфункції.

Результати порівняння основних показників рівня ендотеліальної синтази крові у пацієнтів з ХОЗЛ, ХКС та ХОЗЛ з ХКС представлені у таблиці 5.7

Таблиця 5.7

Показники рівня eNOS/NOS3 в крові залежно від патології

Показник	Хворі на ХКС+ХОЗЛ (n=30)	Хворі на ХКС (n=30)	Хворі на ХОЗЛ (n=30)	Контроль (n=20)
eNOS/NOS3, пг/мл	440,13 ± 121,76 [258,64; 726,43]	492,58 ± 101,35 [311,21; 647,70]	470,92 ± 98,58 [300,00; 672,13]	245,85 ± 36,95 [185,01; 295,77]
p	p ₁₋₄ <0,01; p ₂₋₄ <0,01; p ₃₋₄ <0,01; p ₂₋₁ <0,10; p ₃₋₁ =0,21; p ₂₋₃ =0,41			

Примітки: достовірною вважалась різниця при p<0,05, p₁₋₄ – різниця показників між групою I та контролем, p₂₋₄ – різниця показників між групою II та контролем, p₃₋₄ – різниця показників між групою III та контролем, p₂₋₁ – між групами II і I, p₃₋₁ – між групами III і I.

Нами відмічено зростання концентрації вдвічі eNOS/NOS3 у групі хворих на ХКС, порівняно з показниками здорових добровольців. Різниця була статистично достовірною (p<0,01). Подібним чином зростала і концентрація eNOS/NOS3 за ХОЗЛ - вона була на 91,0 % вищою, ніж значення

контрольної групи ($p < 0,01$). Дещо менш суттєве зростання вмісту ензиму виявлене у групі пацієнтів з діагнозом ХКС+ХОЗЛ: 79,8% ($p < 0,01$) порівняно з контрольною групою. При цьому, група хворих на ХКС+ХОЗЛ характеризується на 11,9% меншим рівнем eNOS/NOS3 порівняно з групою хворих на ХКС, та на 7,0% - порівняно з групою ХОЗЛ, хоча дана різниця є лише трендом, не підтвердженим статистично.

Підвищений рівень eNOS/NOS3 спостерігали як за ХОЗЛ, так і за ХКС, що очевидно, є спробою компенсаторної гіперпродукції ензима з метою подолання проявів ендотеліальної дисфункції. Коморбідне поєднання ХКС+ХОЗЛ, ймовірно, характеризується глибшими порушеннями функцій ендотелію, компенсувати які виключно за рахунок eNOS/NOS3 не вдається.

При оцінці клініко-лабораторних особливостей перебігу ХОЗЛ і рівня eNOS/NOS3 виявлено, що в хворих з клінічною групою ХОЗЛ А відмічався найнижчий рівень eNOS/NOS3 ($369,94 \pm 103,13$); по мірі збільшення важкості захворювання концентрація ензима у крові хворих зростає, - на 9,2% більша в клінічній групі В (різниця не підтверджена статистично), і достовірно більша на 28,3% - у групі Е (таб 5.8).

Таблиця 5.8

Показники рівня eNOS/NOS3 в крові різних клінічних груп ХОЗЛ

Показник	Клінічна група ХОЗЛ А (n=10)	Клінічна група ХОЗЛ В (n=35)	Клінічна група ХОЗЛ Е (n=15)
eNOS/NOS3, пг/мл	$369,94 \pm 103,13$	$403,21 \pm 107,44$	$495,21 \pm 101,88$
$p_{1-2}=0,38$; $p_{1-3}<0,05$; $p_{2-3}<0,05$.			

Примітки: $p_{1-2}=0,21$; $p_{1-3}=0,32$; $p_{2-3}=0,49$, достовірною вважалась різниця при $p < 0,05$, p_{1-2} – різниця показників між клінічною групою ХОЗЛ А та В, p_{1-3} – різниця показників між клінічною групою ХОЗЛ А та Е, p_{2-3} – різниця показників між клінічною групою ХОЗЛ В та Е.

Відсоткове співвідношення eNOS/NOS3 у пацієнтів з ХОЗЛ різних клінічних груп згідно градації GOLD порівняно з групою А продемонстровано на рисунку 5.3.

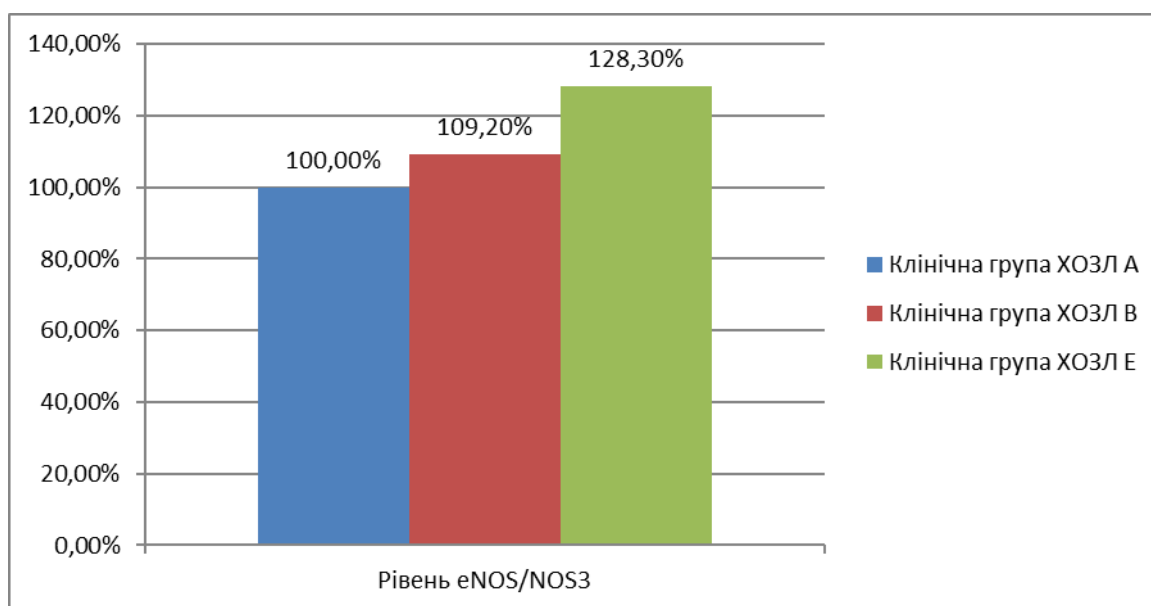


Рисунок. 5.3. Рівень eNOS/NOS3 в крові хворих різних клінічних груп ХОЗЛ

Аналізуючи рівень eNOS/NOS3 в залежності від фактору паління, виявлено, що рівень eNOS/NOS3 у пацієнтів, які палять ($516,11 \pm 133,28$), виявився значно вищим - на 43,5% - порівняно з рівнем eNOS/NOS3 у некурців ($359,64 \pm 117,26$). Отриманий результат підтверджує наше припущення щодо компенсаторного характеру підвищення концентрації фермента у хворих по мірі прогресування ХОЗЛ та у пацієнтів, які палять (табл.5.9).

Таблиця 5.9

Показники рівня eNOS/NOS3 в крові залежно від фактору паління

	Пацієнти, які палять (n=49)	Пацієнти, які не палять (n=41)	p
eNOS/NOS3, пг/мл	$516,11 \pm 133,28$	$359,64 \pm 117,26$	$p < 0,05$

Примітки: достовірною вважалась різниця при $p < 0,05$, p – різниця показників між групою курців та групою некурців.

При оцінці рівня eNOS/NOS3 через призму наявності сформованих легневих ускладнень, слід зазначити наступне. У пацієнтів з емфіземою легень відмічався достовірно вищий середній рівень eNOS/NOS3 у крові - на 27,6%, порівнюючи з даними пацієнтів з ХОЗЛ без емфіземи. Достовірної різниці при порівнянні даних у пацієнтів з ХОЗЛ без пневмосклерозу і за його наявності не виявлено (таб. 5.10).

Таблиця 5.10

Показники рівня eNOS/NOS3 в крові залежно від легневих ускладнень

	Пацієнти з емфіземою (n=7)	Пацієнти без емфіземи (n=53)	Пацієнти з пневмосклерозом (n=15)	Пацієнти без пневмосклерозу (n=45)
eNOS/NOS3, пг/мл	554,00 ± 90,46	434,11 ± 121,37	449,03 ± 92,13	452,68 ± 112,02
p	p<0,05		p=0,92	

Примітки: достовірною вважалась різниця при $p<0,05$, p_{1-2} – різниця показників у хворих на ХОЗЛ з емфіземою та без p_{3-4} – різниця показників у хворих з пневмосклерозом та без.

При оцінці динаміки рівня eNOS/NOS3 в крові хворих на ХОЗЛ з різною тривалістю захворювання відмічалось наступне: у пацієнтів з ХОЗЛ з тривалістю захворювання понад 10 років спостерігається тенденція до збільшення рівня eNOS/NOS3 (на 14,8%) порівняно з хворими, які хворіють менший проміжок часу. Аналогічно, у хворих на ХКС з тривалістю захворювання 5-10 років спостерігається нижчий рівень eNOS/NOS3 (на 22,3%) порівняно з тими, хто хворіє захворювання 10-15 років, та в 2 рази менший ($<0,01$) порівняно з пацієнтами, у яких ХКС діагностовано понад 15 років тому. Отримані дані можуть вказувати на тенденцію збільшення рівня

eNOS/NOS3 із збільшенням тривалості захворювання, що може пояснюватися спробами компенсації ендотелієм активації патологічних процесів на фоні тривалої ЕД (табл. 5.11.).

Таблиця 5.11

Показники рівня eNOS/NOS3 залежно від тривалості захворювання

Тривалість захворювання	ХОЗЛ		ХКС		
	5-10 років (n=14)	10-15 років (n=16)	5-10 років (n=3)	10-15 років (n=24)	більше 15 років (n=3)
eNOS/NOS3, пг/мл	234,98 ± 82,31	269,79 ± 134,32	185,35 ± 67,89	226,74 ± 80,48	388,97 ± 138,54
	p ₁₋₂ =0,29;		p ₁₋₂ <0,10; p ₁₋₃ <0,01; p ₂₋₃ <0,01.		

Примітки: достовірною вважалась різниця при $p < 0,05$, p_{1-2} – різниця показників у хворих з тривалістю ХОЗЛ 5-10 та 10-15 років, p_{3-4} – різниця показників хворих з тривалістю ХКС 5-10 років та 10-15 років, p_{3-5} – різниця показників у хворих з тривалістю ХКС 5-10 років і більше 15 років, p_{4-5} – різниця показників хворих з тривалістю ХКС 10-15 років та більше 15 років.

Отже, більша тривалість захворювання як за ХОЗЛ, так і за ХКС асоціюється зі збільшенням рівня eNOS/NOS3 в крові. Збільшення тривалості захворювань призводить до зростання рівня eNOS/NOS3 крові хворих, що може вказувати на активацію компенсаторного потенціалу організму для корекції ЕД.

5.4 Кореляційні зв'язки hsCRP та eNOS/NOS3 з показниками спірометрії, ехокардіографії, ліпідограми та шкалами опитувальників

Дані кореляційного аналізу рівня hsCRP та eNOS/NOS3 з показниками спірометрії та ехокардіографії продемонстровані в таблиці 5.12.

При вивченні кореляційних зв'язків між рівнями hsCRP і eNOS/NOS3 та показниками спірометрії та ехокардіографії було відзначено сильний негативний кореляційний зв'язок між рівнями hsCRP та ОФВ₁, ФЖСЛ,

ОФВ₁/ФЖЄЛ, ФВ ЛШ та середньої сили позитивний кореляційний зв'язок з розмірами ПШ, ПП, ТМШП, КСО ЛШ, ЛП.

Таблиця 5.12

Кореляційний аналіз рівня hsCRP та eNOS/NOS3 з даними спірометрії та кардіогемодинаміки у пацієнтів ХОЗЛ, ХКС та їх поєднанням

Показники спірометрії та ехокардіографії	hsCRP		eNOS/NOS3	
	r	p	r	p
ОФВ ₁ , % від н. в.	-0,60	<0,05	0,07	0,366
ФЖЄЛ, % від н. в.	-0,61	<0,05	0,48	<0,05
ОФВ ₁ /ФЖЄЛ, % від н. в.	-0,47	<0,05	0,06	0,496
ПШ, см	0,45	<0,05	0,48	<0,05
ПП, см	0,42	<0,05	0,47	<0,05
ТМШП, см	0,39	<0,05	0,22	0,11
КДРЛШ, см	0,21	0,13	0,66	<0,05
КСР ЛШ, см	0,25	0,10	0,60	<0,05
КДО ЛШ, мл	0,23	0,12	0,48	<0,05
КСО ЛШ, мл	0,34	<0,05	0,37	<0,05
ЛП, см	0,29	0,059	0,14	0,197
ФВ, %	-0,40	<0,05	0,07	0,308

В свою чергу відмічався сильний позитивний кореляційний між рівнем eNOS/NOS3 та ФЖЄЛ, ПШ, ПП, КДР ЛШ, КСР ЛШ, КДО ЛШ, КСО ЛШ.

Отже, на підставі даних кореляційних взаємозв'язків можна підтвердити існуючу концепцію, згідно якої системні запальні процеси, які віддзеркалює рівень hsCRP, негативно впливають на функцію зовнішнього дихання та сприяють обмеженню повітряного потоку. З іншого боку, збільшений рівень eNOS/NOS3 може бути спробою організму компенсувати патологічні зміни та прояви ЕД.

Таблиця 5.13

Кореляційний аналіз рівня hsCRP та eNOS/NOS3 з даними ліпідограми у пацієнтів ХОЗЛ, ХКС та їх поєднанням

Показники ліпідограми	hsCRP		eNOS/NOS3	
	r	P	r	P
Холестерин, ммоль/л	0,32	<0,05	0,12	0,273
Тригліцериди, ммоль/л	0,57	<0,05	0,19	0,102
ЛПВЩ, ммоль/л	-0,35	<0,05	-0,14	0,202
ЛПНЩ, ммоль/л	0,33	<0,05	0,12	0,259

При вивченні кореляційних зв'язків між рівнями hsCRP і eNOS/NOS3 та показниками ліпідограми було відзначено, сильний позитивний кореляційний зв'язок між рівнем hsCRP та тригліцеридами, середньої сили позитивний кореляційний зв'язок з холестерином та ЛПНЩ, а також середньої сили негативний кореляційний зв'язок з ЛПВЩ. В свою чергу між рівнем eNOS/NOS3 та тригліцеридами, холестерином, ЛПНЩ відмічався слабкий позитивний кореляційний зв'язок (табл.5.13).

Таблиця 5.14

**Кореляційний аналіз рівня hsCRP та eNOS/NOS3 з даними шкал
опитувальників у пацієнтів ХОЗЛ, ХКС та їх поєднанням**

Показники шкал опитувальників	hsCRP		eNOS/NOS3	
	r	P	r	P
mMRC, бали	0,58	<0,05	-0,34	<0,05
tCAT, бали	0,73	<0,05	-0,49	<0,05
Шкала Борга, бали	0,62	<0,05	-0,43	<0,05

При оцінці кореляційних зв'язків між рівнем hsCRP і eNOS/NOS3 та даними опитувальників, відмічається сильний позитивний кореляційний зв'язок між рівнем hsCRP та опитувальником mMRC, опитувальником tCAT, шкалою задишки Борга, а також середньої сили негативний кореляційний зв'язок між рівнем eNOS/NOS3 та опитувальником mMRC, опитувальником tCAT, шкалою задишки Борга (табл. 4.5).

При аналізі найбільш істотних кореляцій рівня hsCRP з рядом інших показників життєдіяльності організму відмічено сильний обернений кореляційний зв'язок між рівнем hsCRP та показниками ФЗД, а саме між рівнем hsCRP і OFB₁ ($r=-0,60$) ($p<0,05$), що продемонстровано на рисунку 5.4. Також відмічається сильний обернений кореляційний зв'язок між рівнем hsCRP і ФЖЄЛ ($r=-0,61$) ($p<0,05$), обернений кореляційний зв'язок між рівнем hsCRP і OFB₁/ФЖЄЛ ($r=-0,47$) ($p<0,05$), обернений кореляційний зв'язок між рівнем hsCRP і ЛПВІЩ ($r=-0,37$) ($p<0,05$), обернений кореляційний зв'язок між рівнем hsCRP і ФВ ($r=-0,40$) ($p<0,05$). Відмічається позитивний кореляційний зв'язок між рівнем hsCRP і рівнем тригліцеридів ($r=0,57$) ($p<0,05$), позитивний кореляційний зв'язок між рівнем hsCRP і mMRC ($r=0,58$) ($p<0,05$), позитивний кореляційний зв'язок між рівнем hsCRP та рівнем розміром ПШ ($r=0,45$)

($p < 0,05$), також відмічено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем hsCRP розміром ПП ($r = 0,42$) ($p < 0,05$) та опитувальниками т САТ ($r = 0,73$) ($p < 0,05$) і шкали Борга ($r = 0,62$) ($p < 0,05$), що вказує на системне запалення маркером якого є hsCRP і його негативний вплив на ФЗД, який в свою чергу призводить до посилення задишки, кашлю, скутості грудної клітки, зниження працездатності та зменшення енергії, порушення ліпідного обміну призводячи до збільшеного ризику серцевого судиних подій у пацієнтів з ХОЗЛ та ХКС а також сприяє ремоделюванню правих відділів серця (рис.5.4).

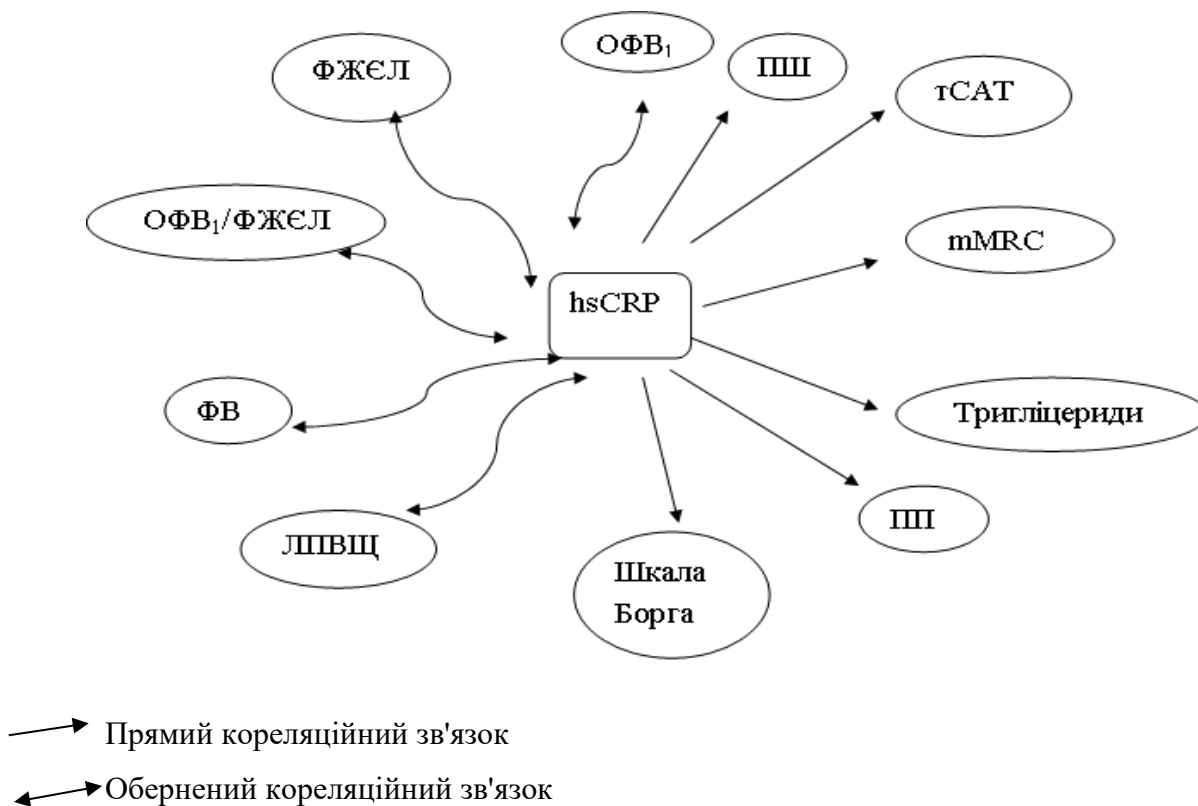


Рис 5.4 Істотні кореляційні зв'язки hsCRP.

Також ми проаналізували найбільш істотні кореляційні зв'язки між рівнем eNOS/NOS3, виявлено сильний обернений кореляційний зв'язок між рівнем eNOS/NOS3 та показниками опитувальників, а саме між рівнем eNOS/NOS3 і mMRC ($r = -0,34$) ($p < 0,05$), що продемонстровано на рисунку 5.2. Також відмічається сильний обернений кореляційний зв'язок між рівнем eNOS/NOS3 і т САТ ($r = -0,49$) ($p < 0,05$), обернений кореляційний зв'язок між рівнем eNOS/NOS3 і шкалою Борга ($r = -0,43$) ($p < 0,05$). Відмічається

позитивний кореляційний зв'язок між рівнем eNOS/NOS3 і розміром ПШ ($r=0,48$) ($p<0,05$), позитивний кореляційний зв'язок між рівнем eNOS/NOS3 і розміром ПП ($r=0,58$) ($p<0,05$), позитивний кореляційний зв'язок між рівнем eNOS/NOS3 та розміром КДР ЛШ ($r=0,66$) ($p<0,05$), також відмічено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем eNOS/NOS3 та розміром КСР ЛШ ($r=0,60$) ($p<0,05$) та ФЖЄЛ ($r=0,48$) ($p<0,05$), що може вказувати на ендотеліальну дисфункцію у пацієнтів з ХОЗЛ та ХКС та спробу цього ензиму компенсувати її негативний вплив на організм і процеси ремоделювання що відбуваються в легенях та серці (рис. 5.5).

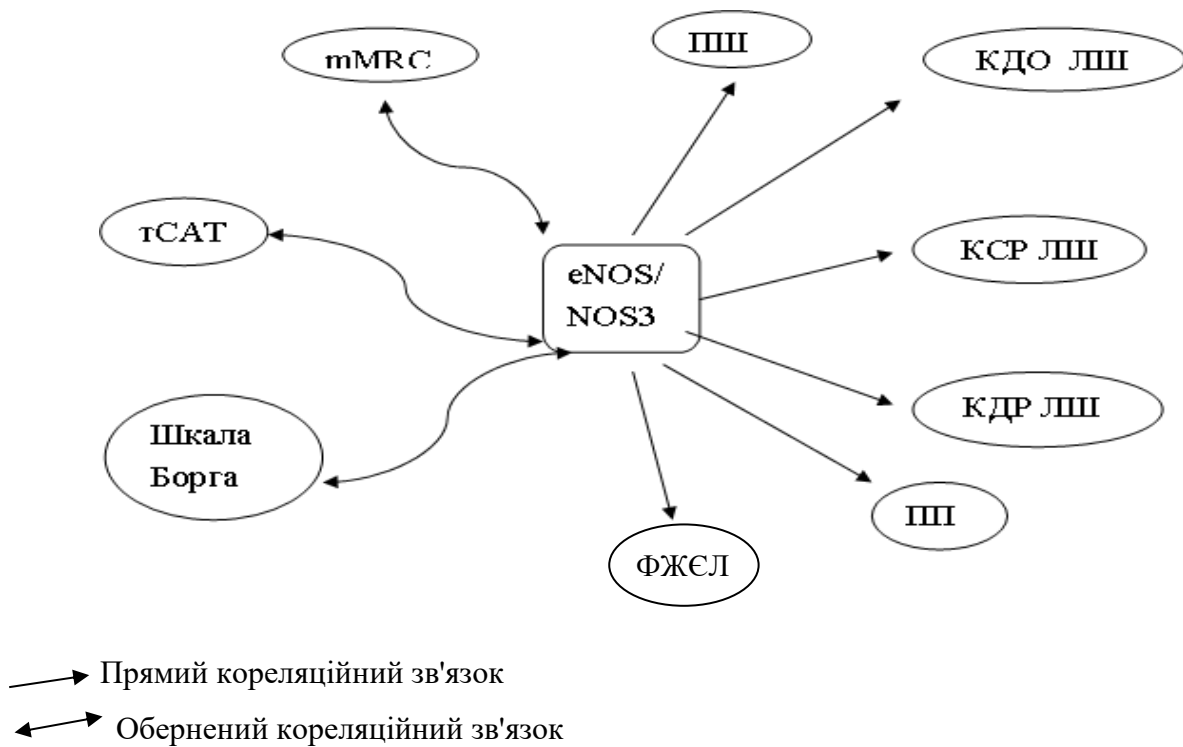


Рисунок 5.5 Істотні кореляційні зв'язки eNOS/NOS3.

5.5. Прогностичний маркер SIRT1, показники рівня SIRT1 в крові у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень, хронічним коронарним синдромом та їх поєднаним перебігом.

ХОЗЛ та ХКС є серйозними медичними проблемами, які значно впливають на якість життя мільйонів людей по всьому світу. Отже, ідентифікація прогностичних маркерів, що передують або супроводжують ці стани, стає ключовим завданням для ранньої діагностики та ефективного

впливу на ці захворювання. SIRT1 – це представник класу Над⁺- залежних деацетилази АДФ–рибозилтрансфераз, який здатен регулювати різноманітні біологічні процеси – від підтримки стабільності геному до метаболічного контролю, живлення та процесів проліферації, дозволяючи клітинам адаптуватися до стресів, включаючи старіння клітин, апоптоз, метаболізм глюкози і ліпідів, окислювальний стрес і запалення. Таким чином, навіть незначні зміни в експресії та функції SIRT1 можуть значно вплинути на клітинні реакції та перебіг захворювань.

Дослідження рівня SIRT1 за ХОЗЛ та коморбідної патології, як вважається, може допомогти встановити спільні або відмінні особливості цих станів, відкрити можливості для глибшого розуміння ролі SIRT1 у формуванні патологічних процесів в легенях та серці, та послужити основою для розвитку нових стратегій діагностики та лікування зазначених захворювань.

Таблиця 5.15

Показники рівня SIRT1 в крові залежно від патології

Показник	Хворі на ХКС+ХОЗЛ (n=30)	Хворі на ХКС (n=30)	Хворі на ХОЗЛ (n=30)	Контроль (n=20)
Sirt1, нг/мл	2,26 ± 0,63 [1,56; 3,32]	6,56 ± 1,36 [4,45; 9,10]	5,21 ± 1,01 [4,00; 7,28]	12,23 ± 1,59 [8,54; 15,12]
p	p ₁₋₄ <0,01; p ₂₋₄ <0,01; p ₃₋₄ <0,01; p ₂₋₁ <0,01; p ₃₋₁ <0,01; p ₂₋₃ <0,05			

Примітки: достовірною вважалась різниця при p<0,05, p₁₋₄ – різниця показників між групою I та контролем, p₂₋₄ – різниця показників між групою II та контролем, p₃₋₄ – різниця показників між групою III та контролем, p₂₋₁ – між групами II і I, p₃₋₁ – між групами III та I.

У хворих на ХКС відзначали на 46,4% нижчий рівень SIRT1 порівняно з контрольною групою. У групі хворих на ХОЗЛ теж виявлено значне зниження рівня SIRT1 в крові - на 57,4% в порівнянні з контролем. Найсуттєвіше

зниження вмісту SIRT1 виявлене у пацієнтів з діагнозом ХКС+ХОЗЛ - на 81,6% порівняно з контрольною групою (табл. 5.15).

При порівнянні концентрації сиртуїну-1 в крові пацієнтів різних груп між собою встановлено, що найвищий його рівень властивий для хворих на ХКС: він перевищував на 65,5% вміст сиртуїну-1 у крові пацієнтів з поєднаною патологією, та був на 20,6% вищим порівняно з результатом хворих на ХОЗЛ. Всі зазначені відмінності були підтвержені статистично.

Для виявлення клініко-лабораторних особливостей перебігу ХОЗЛ залежно від рівня SIRT1 ми дослідили динаміку сиртуїну-1 у крові хворих на ХОЗЛ з різних клінічних груп за GOLD, що продемонстровано в таблиці 5.16.

Таблиця 5.16

Показники рівня SIRT1 в крові залежно від клінічних груп ХОЗЛ

Показник	Клінічна група ХОЗЛ А (n=10)	Клінічна група ХОЗЛ В (n=35)	Клінічна група ХОЗЛ Е (n=15)
Sirt1 нг/мл	4,47 ± 1,45*	2,68 ± 0,32*	2,16 ± 0,38
	$p_{1-2}<0,01; p_{1-3}<0,01; p_{2-3}<0,01$		

Примітки: $p_{1-2}=0,21$; $p_{1-3}=0,32$; $p_{2-3}=0,49$, достовірною вважалась різниця при $p<0,05$, p_{1-2} – різниця показників між клінічною групою ХОЗЛ А та В, p_{1-3} – різниця показників між клінічною групою ХОЗЛ А та Е, p_{2-3} – різниця показників між клінічною групою ХОЗЛ В та Е.

Виявлено, що найвищий середній рівень SIRT1 (4,47 нг/мл) відмічався у хворих з клінічною групою ХОЗЛ А (рис.5.6), у той час, як хворі з клінічною групою ХОЗЛ В та ХОЗЛ Е мають достовірно нижчі середні рівні SIRT1 (відповідно 2,68 нг/мл та 2,16 нг/мл, 40,0% і 51,7% відповідно).

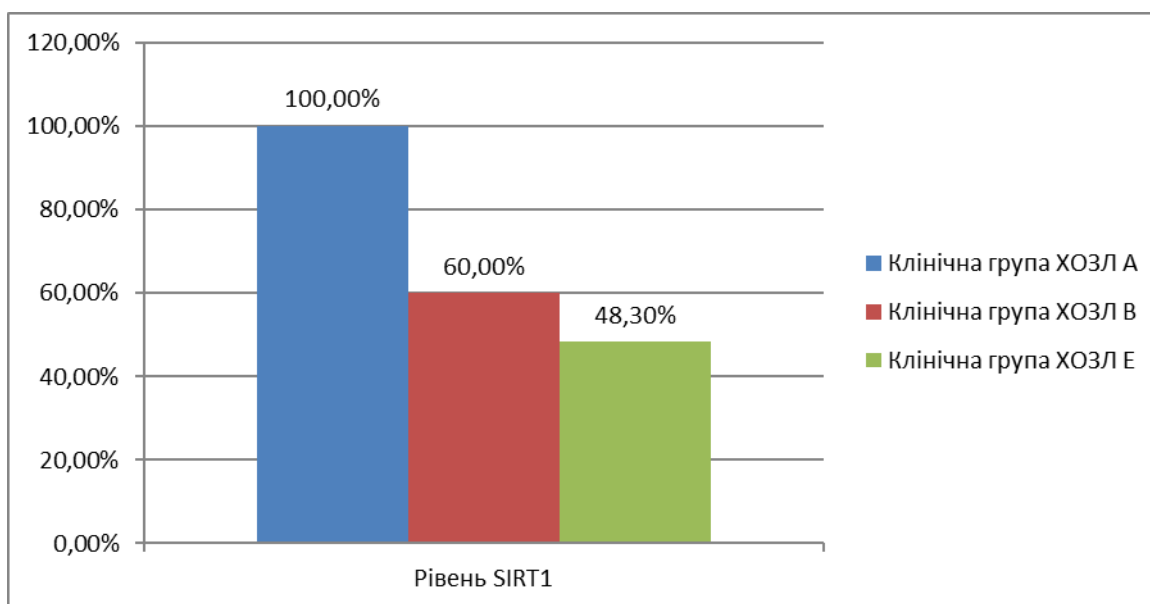


Рисунок 5.6. Динаміка рівня SIRT1 в порівнянні з клінічною групою ХОЗЛ А.

Очевидно, вміст SIRT1 чіткіше, ніж інші досліджені маркери, реагує на поступове погіршення стану хворих, і може розглядатися як чутливий маркер прогресування ХОЗЛ.

Таблиця 5.17

Показники рівня SIRT1 в крові залежно від фактору паління

Показник	Пацієнти, які палять (n=49)	Пацієнти, які не палять (n=41)	p
SIRT1 нг/мл	3,84 ± 1,44	5,22 ± 1,59	p<0,05

Примітки: достовірною вважалась різниця при p<0,05

Рівень SIRT1 в пацієнтів, які палять (3,84 ± 1,44), виявився значно нижчим - на 26,4% (p<0,05) порівняно з рівнем SIRT1 у некурців (5,22 ± 1,59) (табл. 5.17). Ці дані відповідають світовим спостереженням і свідчать на користь факту шкідливості впливу тютюнопаління на стан легеневої тканини. Це розглядають як один з основних механізмів збільшеного ризику розвитку та прогресування ХОЗЛ серед курців.

В таблиці 5.18 продемонстровано дані щодо рівня SIRT1 у крові у обстежених пацієнтів у залежності від наявності легневих ускладнень. У пацієнтів як з емфіземою, так і з пневмосклерозом відзначали тенденцію до зменшення вмісту у крові (на 14,7% та 14,1%) SIRT1, однак, вона не була підтверджена статистично.

Таблиця 5.18

Показники рівня SIRT1 в крові залежно від патології

Показник	Пацієнти з емфіземою (n=7)	Пацієнти без емфіземи (n=53)	Пацієнти з пневмосклерозом (n=15)	Пацієнти без пневмосклерозу (n=45)
SIRT1, нг/мл	2,62 ± 0,94	3,07 ± 1,18	2,81 ± 0,73	3,27 ± 1,02
	p=0,19		p=0,10	

Примітки: достовірною вважалась різниця при $p < 0,05$, p_{1-2} – різниця показників між групою пацієнтів з емфіземою та без, p_{3-4} – різниця показників між групою пацієнтів з пневмосклерозом та без.

Однією з характерних особливостей ХОЗЛ та ХКС є той факт, що ці захворювання можуть тривати десятиліттями. Тривалість захворювання відіграє важливу роль у формуванні клінічного образу хвороби та прогнозу для пацієнтів даних груп.

У пацієнтів на ХОЗЛ з тривалістю захворювання 5-10 років спостерігали вищий рівень SIRT1 на 16,5% порівняно з хворими, які хворіли понад 10 років. Подібна динаміка виявилася і у хворих на ХКС: при тривалості захворювання 5-10 років спостерігали на 14,5% вищий рівень SIRT1 порівняно з тими, хто хворів 10-15 років, та на 30,2% показник достовірно перевищував результат хворих, які хворіли понад 15 років (табл. 5.19.).

Таблиця 5.19

Показники рівня SIRT1 в залежності від тривалості захворювання

Тривалість захворювання	ХОЗЛ		ХКС		
	5-10 років	10-15 років	5-10 років	10-15 років	більше 15 років
SIRT1, нг/мл	3,71 ± 1,16	3,10 ± 1,05	3,95 ± 0,93	3,38 ± 1,17	2,76 ± 0,88
	p ₁₋₂ =0,07		p ₁₋₂ =0,10; p ₁₋₃ <0,01; p ₂₋₃ =0,13.		

Примітки: достовірною вважалась різниця при $p < 0,05$, p_{1-2} – різниця показників у хворих з тривалістю ХОЗЛ 5-10 та 10-15 років, p_{3-4} – різниця показників хворих з тривалістю ХКС 5-10 років та 10-15 років, p_{3-5} – різниця показників у хворих з тривалістю ХКС 5-10 років і більше 15 років, p_{4-5} – різниця показників хворих з тривалістю ХКС 10-15 років та більше 15 років

Отже, вміст сиртуїну-1 у крові хворих на ХОЗЛ та ХКС зменшується по мірі збільшення тривалості захворювання і його прогресування. Виявлено тренд до зменшення концентрації сиртуїну-1 у крові хворих на ХОЗЛ з розвитком легеневих ускладнень - пневмосклерозу та емфіземи, однак, не підтверджений статистично. Паління спричиняє достовірне зменшення сиртуїну-1 як за ХОЗЛ, так у і пацієнтів з патологією ССС.

5.6. Аналіз кореляційних взаємозв'язків SIRT1 з показниками ехокардіографії, спірометрії, ліпідограми, маркерами системного запалення та ендотеліальної дисфункції.

В ході аналізу кореляційних зв'язків між рівнем SIRT1 та показниками ехокардіографії виявлено середньої сили негативні кореляційні зв'язки з показниками ехокардіографії ПШ, ПП, ТМ ШП, КСОЛШ, КСР ЛШ, КДО ЛШ, КСОЛШ, ЛП. Також відмічався середньої сили позитивний кореляцій зв'язок між рівнем SIRT1 та фракцією викиду (табл. 5.20).

Таблиця 5.20

**Кореляційний аналіз рівня SIRT1 з даними ехокардіографії у хворих із
ХОЗЛ, ХКС та їх поєднанням**

Показники ЕхоКГ	SIRT1	
	r	P
ПШ, см	-0,43	<0,05
ЛП, см	-0,50	<0,05
ТМ ШП, см	-0,40	<0,05
КДРЛШ, см	-0,32	<0,05
КСР ЛШ, см	-0,28	0,095
КДО ЛШ, мл	-0,22	0,203
КСО ЛШ, мл	-0,20	0,241
ЛП, см	-0,33	<0,05
ФВ, %	0,36	<0,05

Результати кореляційного аналізу показують, що рівень SIRT1 корелює з різними параметрами ехокардіографії у хворих із ХОЗЛ, ХКС та їх поєднанням. Зниження рівня SIRT1 пов'язане зі збільшенням ПШ, ПП та ТМ ШП, КДРЛШ, КСРЛШ, ЛП а збільшення SIRT1 пов'язане з покращенням функції лівого шлуночка, вираженої через ФВ.

При аналізі кореляційних зв'язків між SIRT1 та показниками ліпідограми відмічається середньої сили негативні кореляційні зв'язки з показниками ліпідограми холестерином, ЛПНЩ, а також сильний негативний кореляційний зв'язок з тригліцеридами. Також відмічався середньої сили позитивний кореляцій зв'язок між рівнем SIRT1 та ЛПВЩ (табл. 5.21)

Таблиця 5.21

**Кореляційний аналіз рівня SIRT1 з даними ліпідограми у хворих із
ХОЗЛ, ХКС та їх поєднанням.**

Показники ліпідограми	SIRT1	
	r	P
Холестерин, ммоль/л	-0,37	<0,05
Тригліцериди, ммоль/л	-0,58	<0,05
ЛПВЩ, ммоль/л	0,33	<0,05
ЛПНЩ, ммоль/л	-0,35	<0,05

Отже, результати кореляційного аналізу показують, що рівень SIRT1 корелює з різними показниками ліпідограми у пацієнтів із ХОЗЛ, ХКС та їх поєднанням. Зниження рівня SIRT1 пов'язане зі збільшенням рівня холестерину та тригліцеридів, а підвищення SIRT1 пов'язане зі збільшенням рівня ліпопротеїнів великої щільності і зменшенням рівня ліпопротеїнів низької щільності, що дуже важливо в контексті прогресування ХОЗЛ та ХКС.

Відмічається сильний позитивний кореляційний зв'язок між рівнем SIRT1 та показниками ФЗД, що може вказувати на важливі механізми регуляції цих процесів через SIRT1. Зростання рівня SIRT1 може сприяти покращенню ОФВ₁, ФЖЄЛ, ОФВ₁/ФЖЄЛ, що може бути особливо цінним у випадку пацієнтів із захворюваннями дихальних шляхів (рис.5.7). В ході дослідження виявлено сильний позитивний кореляційний зв'язок між рівнем SIRT1 і ОФВ₁ ($r=0,65$, $p<0,05$), що продемонстровано на рисунку 5.2.. Також відмічається сильний позитивний кореляційний зв'язок між рівнем SIRT1 і ФЖЄЛ ($r=0,68$) ($p<0,05$), позитивний кореляційний зв'язок між рівнем SIRT1 і ОФВ₁/ФЖЄЛ ($r=0,59$) ($p<0,05$). Відмічається обернений кореляційний зв'язок

між рівнем SIRT1 і віком ($r=-0,51$) ($p<0,05$), mMRC ($r=-0,65$) ($p<0,05$), та рівнем hsCRP ($r=-0,720$) ($p<0,05$). Також відмічено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем SIRT1 і сатурацією ($r=0,62$) ($p<0,05$) та рівнем eNOS/NOS3 ($r=0,42$) ($p<0,05$).

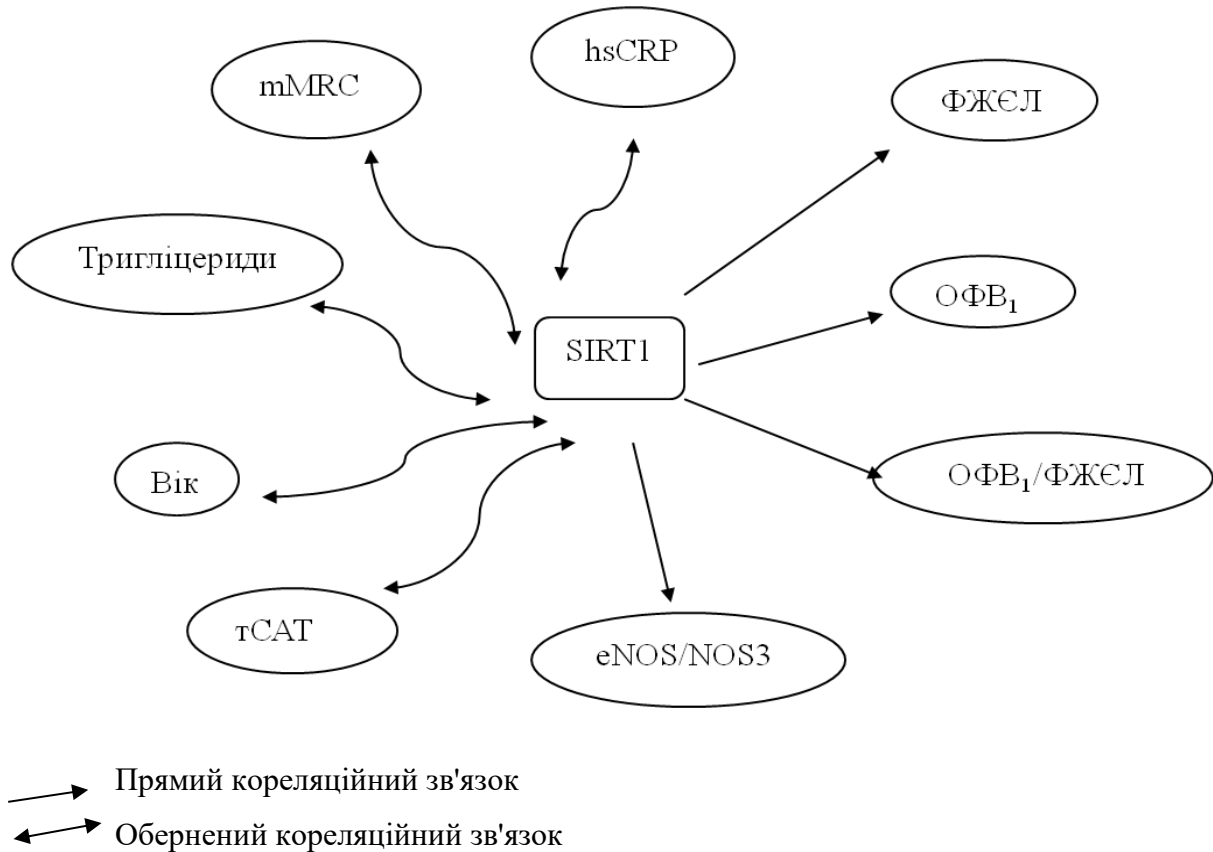


Рис 5.5. Істотні кореляційні зв'язки SIRT1.

Наше дослідження виявило позитивну кореляцію між рівнями SIRT1 та деякими параметрами ліпідограми, такими як ліпопротеїни високої щільності. Також відмічалось середньої сили негативні кореляційні зв'язки з показниками ліпідограми холестерином, ЛПНЩ, а також сильний негативний кореляційний зв'язок з тригліцеридами. Це може свідчити про те, що підвищені рівні SIRT1 можуть бути пов'язані з покращенням метаболізму ліпідів, яке матиме позитивний вплив на загальний стан серцево-судинної системи. Важливою знахідкою було виявлення зв'язку між SIRT1 та спірометричними параметрами. Зокрема, ми виявили, що підвищені рівні SIRT1 корелюють із показниками функції зовнішнього дихання, що може мати важливе значення

для пацієнтів з хронічними захворюваннями легень. Крім того, відмічалася кореляційні зв'язки з деякими показниками ехокардіографії, що вказує на його можливий вплив SIRT1 на структурно-функціональний стан серця.

Резюме. За ізольованого перебігу ХОЗЛ, виявляється тенденція до розвитку гіперліпідемії, що проявляється зростанням вище фізіологічного рівня вмісту у крові хворих загального холестеролу (12,4% вище норми) та підвищення рівня ЛПНЩ (10,0% вище норми). Очевидно, у пацієнтів старших вікових груп, які мають верифікований діагноз ХОЗЛ, доцільним є регулярний моніторинг ліпідограми та рекомендації щодо модифікації способу життя, які б сприяли запобіганню подальшого прогресування цих змін.

У хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ХКС є ознаки клінічно значимого підвищення активності низькоінтенсивного системного запального процесу, що проявляється зростанням на 65,0% рівня hsCRP порівняно з групою ХКС та 85,0% порівняно з групою ХОЗЛ і може сприяти швидшій прогресії у них атеросклерозу, дисліпідемії та ендотеліальної дисфункції.

Як за ХОЗЛ, так і за ХКС виявляється підвищення рівня у крові хворих eNOS/NOS3 (на 91% і в 2 рази відповідно) порівняно зі здоровими особами того ж віку і статі, при цьому більша тривалість захворювання як за ХОЗЛ, так і за ХКС асоціюється зі збільшенням рівня eNOS/NOS3 в крові. Це явище може розглядатися як спроба адаптації до зміненої реактивності ендотелію з компенсаторною гіперпродукцією ензима для подолання проявів ендотеліальної дисфункції. По мірі прогресування ХОЗЛ від клінічної групи А до Е рівень eNOS/NOS3 зростає на 28,3%, що може свідчити про не вичерпані до кінця відновлювальні резерви навіть на важких стадіях захворювання.

Коморбідне поєднання ХКС+ХОЗЛ характеризується суттєвішим порушенням функцій ендотелію, компенсувати які виключно за рахунок eNOS/NOS3 не вдається. Концентрація даного ензиму в крові є вищою на 79,1% за показники здорових людей, але меншою за показники при ХОЗЛ та

ХКС. Така нестійка динаміка концентрації у крові даного фермента викликає сумніви щодо можливості його використання в якості надійного маркера ЕД.

У хворих на ХКС, ХОЗЛ та їх поєднання відзначали на 46,4% ,57,4% і 81,6% відповідні нижчий рівень SIRT1 порівняно з контрольною групою. Найбільший його вміст у крові властивий для хворих на ХКС: він був на 20,6% вищим порівняно з результатом хворих на ХОЗЛ та перевищував на 65,5% вміст сиртуїну-1 у крові пацієнтів з поєднаною патологією. Вміст сиртуїну-1 у крові хворих на ХОЗЛ та ХКС зменшується на 16,5% і на 14,5% та 30,2% при ХКС по мірі збільшення тривалості захворювання, а також його прогресування зі збільшенням ступеня важкості. Виявлено тренд до зменшення концентрації сиртуїну-1 у крові хворих на ХОЗЛ з розвитком легеневих ускладнень - пневмосклерозу та емфіземи. Очевидно, вміст сиртуїну-1 чіткіше, ніж інші досліджені маркери, реагує на поступове погіршення стану хворих, і може розглядатися як чутливий маркер прогресування ХОЗЛ.

Матеріали розділу 5 висвітлено в наукових працях [11, 32, 33].

РОЗДІЛ 6

МОЖЛИВОСТІ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ КОРЕКЦІЇ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ В ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ

Станом на 2021 рік, ХОЗЛ є глобальною світовою проблемою. Він вразив здоров'я понад 300 мільйонів людей по всьому світу. Дотепер, більшість напрямків лікування носить патогенетичний і симптоматичний характер, прикладними точками його є фізіологічні процеси на організмовому рівні без урахування тканинно - клітинних взаємодій. Успіхи у розумінні патобіології легеневої гіпертензії може стати основою до нових терапевтичних підходів, які сприятимуть нормалізації балансу між вазоактивними та вазорелаксуючими факторами, продукованими ендотелієм. ХОЗЛ характеризується нейтрофільним запаленням тканин бронхіального дерева та перибронхіального простору. Гіпоксія за ХОЗЛ запускає деструктивний «гіперсекреторний» фенотип нейтрофілів, посилюючи їх здатність до пошкодження ендотелію внаслідок їх дегрануляції. Цей факт розглядають як один з механізмів погіршення кардіоваскулярного ризику і потенційний напрям для корекції ендотеліального пошкодження. Мітохондріальний окислювальний стрес є ключовим пусковим механізмом перебудови фенотипу клітин у бік передчасного старіння і гіперпродукції прозапальних факторів, а тому, всі антиоксиданти, що здатні виявляти дію на мітохондріальному рівні, розглядають як перспективні терапевтичні засоби за ХОЗЛ. Зокрема, здійснюють пошук реактиваторів сиртуїну – від можливостей блокування мРНК-34а (сеностатики) до природних факторів, що здатні індукувати апоптоз клітин зі зміненим фенотипом, усуваючи їх з організму (сенолітики). Очікується, що застосування їх на ранніх стадіях захворювання, особливо при поєднанні з іншими коморбідними станами, виявлятиме комплексну дію, зменшуватиме прогресування, запобігатиме ускладненням і подовжуватиме тривалість життя. Враховуючи, що нові ліки проходять довгий шлях - від

моменту синтезу молекул і до клінічних випробувань до часу появи на ринку та включення у національні та міжнародні протоколи можуть пройти десятиліття - додаткове дослідження вже апробованих засобів, які виявляють системну метаболічну дію, виглядає перспективним і актуальним завданням внутрішньої медицини.

Мельдоній може бути ефективним засобом для покращення стану пацієнтів з ХОЗЛ в поєднанні з ХКС. Це досягається завдяки ряду механізмів: препарат регулює ряд метаболічних процесів, зокрема, тканинного дихання і обміну жирних кислот; має виражені антиоксидантні властивості та здатен зменшити окиснювальний стрес, що сприяє зменшенню токсичних продуктів метаболізму і вільних радикалів, усуненню прооксидантно-антиоксидантних розладів та обмеженню розвитку і прогресування ЕД та зумовлених нею патофізіологічних процесів. Препарат, таким чином, сприяє покращенню киснезабезпечення тканин і може знизити ризик ішемічних подій у пацієнтів з ХКС; може покращити функцію легень, підвищуючи ефективність газообміну. Клінічно, серед очікуваних його ефектів у хворих на ХОЗЛ з ХКС - збільшення витривалості та покращення переносимості фізичних навантажень, покращення якості життя. Загалом, мельдоній володіє потенціалом як сеностатичний (протистаріючий препарат), оскільки він впливає на ключові метаболічні процеси, забезпечує антиоксидантні властивості та поліпшує функцію серця та легень. Його безпека та тривалий період елімінації роблять його об'єктом інтересу для досліджень та використання в лікуванні пацієнтів з ХОЗЛ та ХКС.

У даному розділі представлено динаміку ряду показників під впливом лікування у пацієнтів групи порівняння, які отримували стандартну терапію, та у хворих основної групи, яким додатково призначали мельдоній по 500 мг 2 рази на добу упродовж одного місяця, а саме ФЗД, ехокардіографії, ліпідного спектру крові, рівня маркерів системного запалення, ЕД та SIRT1.

6.1 Динаміка даних опитувальників, клінічних проявів, функції зовнішнього дихання, у хворих з хронічним обструктивним захворюванням легень та хронічним коронарним синдромом на тлі комплексного застосування базисної терапії та мельдонію.

Оцінка динаміки клінічного перебігу поєднаного перебігу ХОЗЛ та ХКС під впливом лікування у пацієнтів групи порівняння, які отримували стандартну терапію, та у хворих основної групи, яким додатково призначали мельдоній по 500 мг 2 рази на добу, наведена у табл. 6.1.

Таблиця 6.1

Клінічні показники у хворих із ХОЗЛ при поєднаному перебігу з ХКС під впливом терапії мельдонієм

Характерні клінічні прояви	Група долікування n=30	Група порівняння n=15	Основна група n=15	p
ЧД за 1 хв	19,87 ± 1,60 [17,00; 22,00]	17,62 ± 1,70 [15,00; 20,00]	16,62 ± 1,80 [14,00; 19,00]	p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ =0,38
Пульс, уд./хв	86,63 ± 6,43 [75,00; 95,00]	83,75 ± 5,43 [73,00; 90,00]	78,41 ± 6,45 [67,00; 89,00]	p ₁₋₂ =0,56 p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ =0,40
САТ, мм рт. ст.	136,24 ± 16,93 [110,00; 155,00]	122,14 ± 13,43 [105,00; 135,00]	121,52 ± 14,01 [100,00; 130,00]	p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ =0,63
ДАТ, мм рт. ст.	92,15 ± 6,62 [80,00; 110,00]	85,98 ± 8,79 [75,00; 90,00]	82,36 ± 6,64 [70,00; 95,00]	p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ =0,51

Примітки: достовірною вважалась різниця при p<0,05, p₁₋₂ – різниця показників між групою до лікування та групою порівняння, p₁₋₃ – різниця показників між групою до лікування та основною групою, p₂₋₃ – різниця показників між групою порівняння та основною групою.

У пацієнтів обох груп спостерігали тенденцію до зменшення рівнів САТ та ДАТ на фоні проведеної терапії порівняно з результатами до лікування ($p < 0,05$). Рівень САТ та ДАТ в основній групі досяг цільових цифр і наближався до оптимальних значень. Частота пульсу та ЧД зменшились в обох групах після лікування, в основній групі відмічали зниження частоти дихання до рівня нормального.

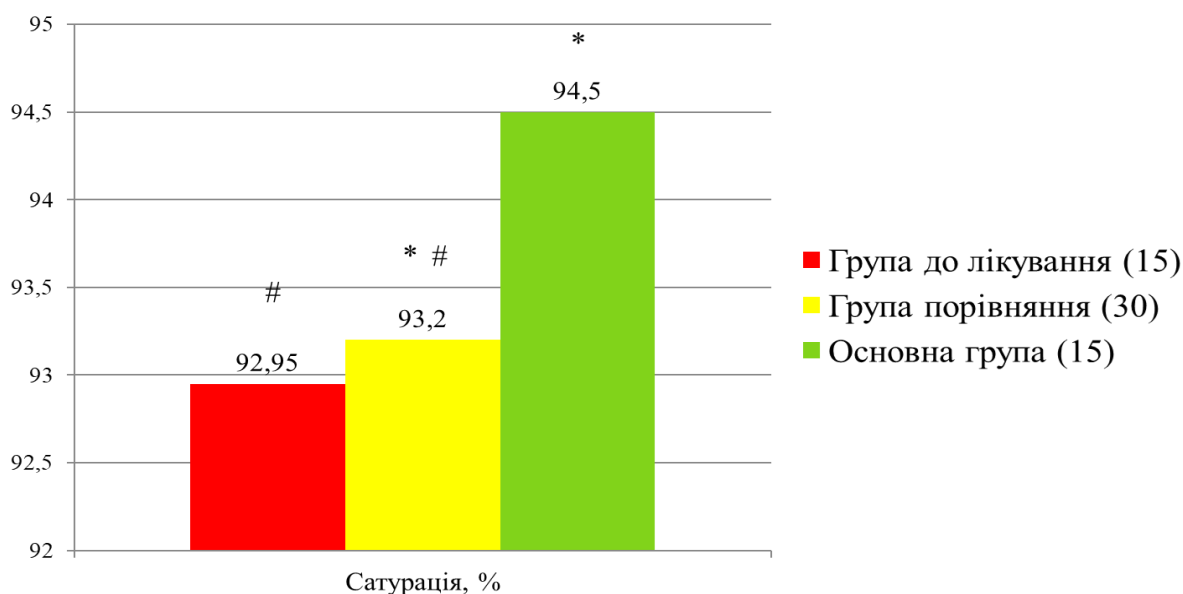


Рисунок 6.1 Динаміка змін рівня сатурації на фоні проведеної терапії у хворих із ХОЗЛ в поєднанні з ХКС.

Примітка: * – різниця вірогідна порівняно з групою до лікування ($p < 0,05$), # – різниця вірогідна порівняно з групою порівняння.

Рівень сатурації в основній групі ($94,5 \pm 1,66\%$) збільшився на 2,5 % відносно групи порівняння ($93,2 \pm 1,15\%$) ($p < 0,05$) та на 2,8% - відносно значень до лікування ($92,95 \pm 0,86\%$) ($p < 0,05$) на фоні проведеної терапії відбувається значний ріст сатурації та суттєве зменшення проявів ДН (рис. 6.1). Мельдоній є опосередкованим індуктором метаболізму оксиду азоту за рахунок впливу на процеси оксидантного стресу. Оптимізуючи синтез АТФ у мітохондріях, покращує метаболізм тканин, зменшує їх потребу у кисні та підвищує їх стійкість до кисневої недостатності.

Динаміка скарг хворих за опитувальниками у хворих з поєднаним перебігом ХОЗЛ та ХКС на фоні проведеної терапії продемонстрована на рисунку 6.1. При оцінці задишки за опитувальником mMRC через місяць проведеної терапії, встановлено що в групі порівняння зменшилась кількість балів оцінки задишки - на 8,9 % відносно значень до лікування ($2,05 \pm 0,57$ і $2,25 \pm 0,54$ балів відповідно, $p < 0,05$), в основній групі прояви задишки зменшились ще істотніше- на 12,2% відносно групи порівняння ($p < 0,05$), та на 21,1% порівняно зі значеннями до лікування ($1,8 \pm 0,64$ балів, $p < 0,05$) (рис. 6.2). Оцінюючи задишку за шкалою Борга, встановлено, що в групі порівняння її вираженість зменшилась на 18,3% відносно вихідного значення до лікування ($2,82 \pm 0,49$ та $3,45 \pm 1,02$ балів відповідно, $p < 0,05$). В свою чергу, основна група відмічала зменшення прояву задишки - на 18,8% відносно групи порівняння ($p < 0,05$) та на 33,7% ($2,29 \pm 0,72$ балів, $p < 0,05$) порівняно зі значеннями до лікування.

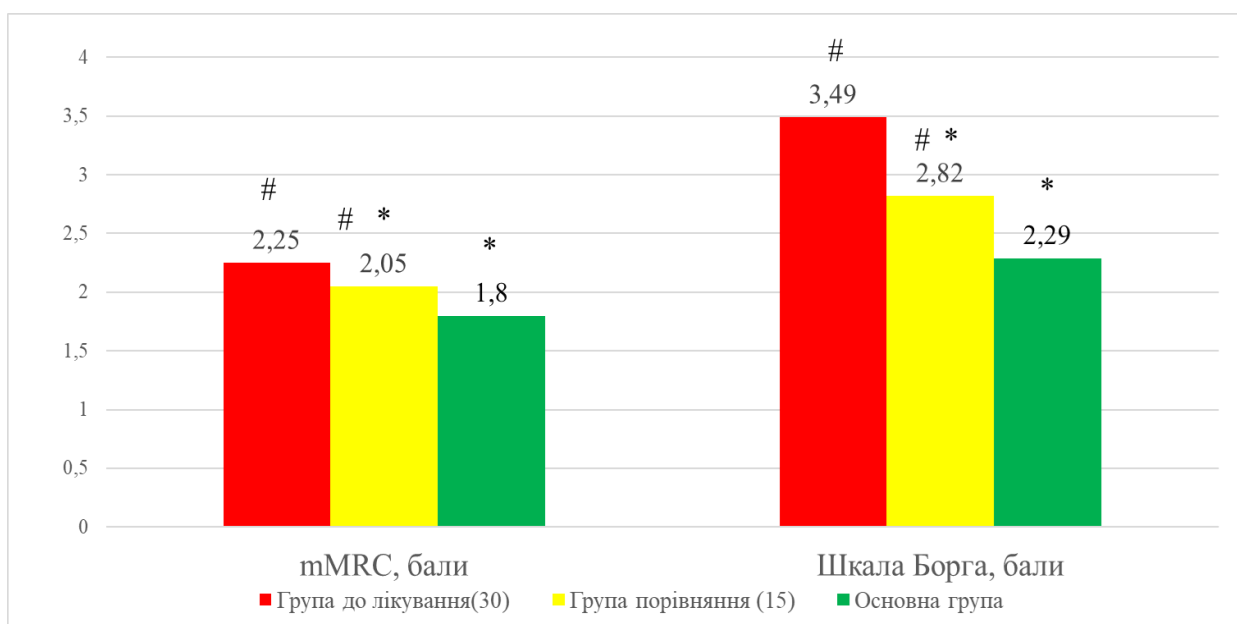


Рисунок 6.2 Динаміка скарг хворих за опитувальниками у хворих із ХОЗЛ в поєднанні з ХКС на фоні проведеної терапії.

Примітка: * – різниця вірогідна порівняно з групою до лікування ($p < 0,05$), #- різниця вірогідна порівняно з групою порівняння

Оцінюючи симптоми ХОЗЛ за тСАТ, встановлено, що після проведеної терапії в групі порівняння зменшилась оцінка симптомів у балах ХОЗЛ: на 12,9% відносно значення до лікування ($18,65 \pm 1,81$ та $16,25 \pm 2,23$ балів відповідно ($p < 0,05$)). Основна група відмічала достовірно меншу оцінку проявів симптомів ХОЗЛ - на 17,3% ($13,45 \pm 2,62$ балів) відносно групи порівняння та на 30,2% порівняно з значенням до лікування ($p < 0,05$).

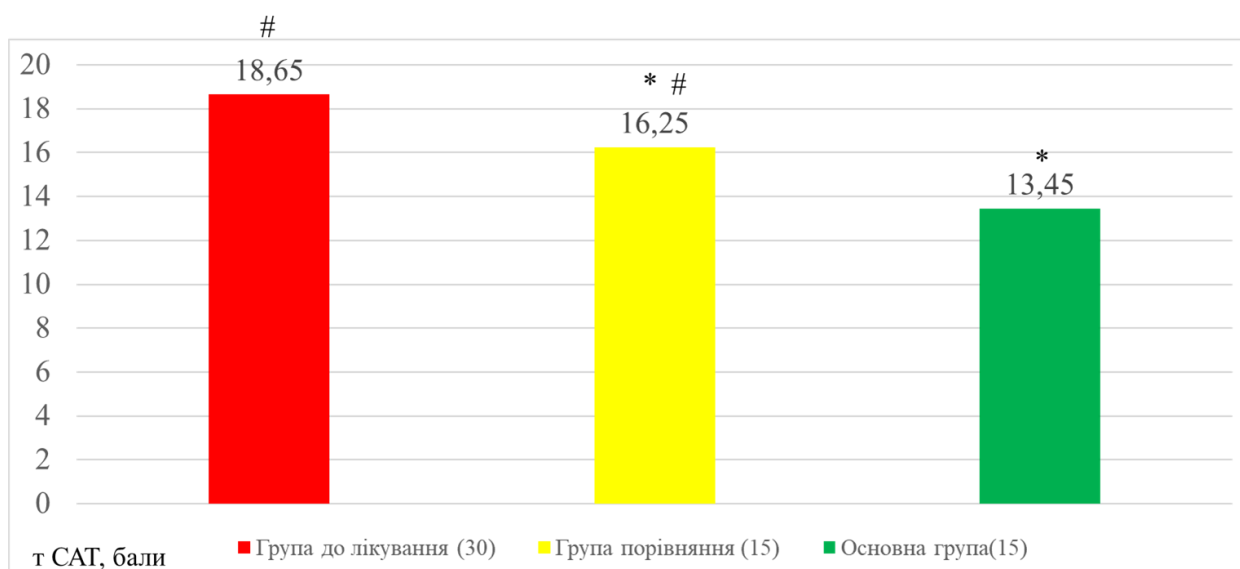


Рисунок 6.3 Динаміка скарг хворих за опитувальниками тСАТ у хворих із ХОЗЛ в поєднанні з ХКС на фоні проведеної терапії.

Примітка: * – різниця вірогідна порівняно з групою до лікування ($p < 0,05$),#- різниця вірогідна порівняно з основною групою.

Ми проаналізували вплив терапії на вираженість основних (рис. 6.4) та додаткових (рис. 6.5) симптомів ХОЗЛ за тСАТ.

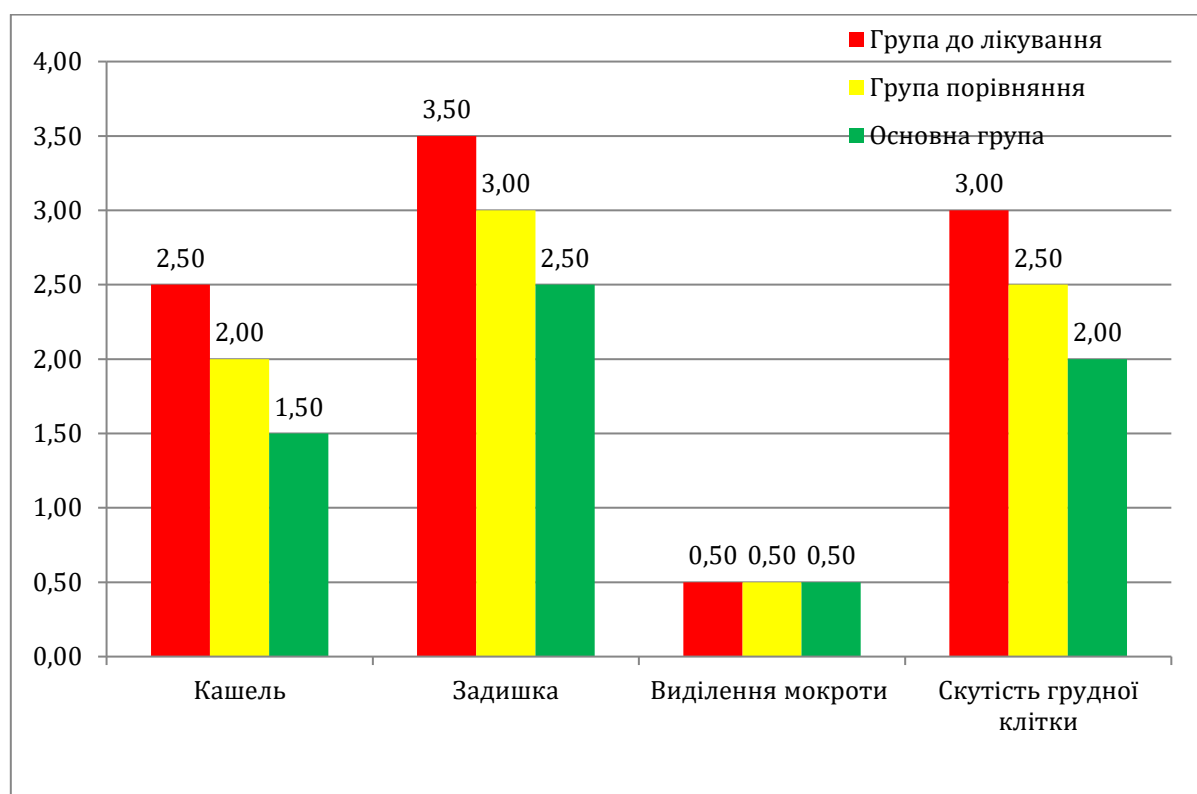


Рисунок 6.4. Вираженість основних симптомів ХОЗЛ на фоні терапії проведеної терапії.

При добавленні до базисної терапії мельдонію вираженість основних скарг - таких як кашель ($1,52 \pm 1,1$ балів), задишка ($2,5 \pm 0,96$ балів), скутість грудної клітки ($2,0 \pm 0,94$ балів) - за опитувальником САТ достовірно зменшились в основній групі відносно групи порівняння ($2,05 \pm 0,84$, $3,03 \pm 0,82$ та $2,5 \pm 0,92$ балів відповідно) ($p < 0,05$) та значеннями до лікування ($2,52 \pm 0,78$, $3,51 \pm 0,68$ та $3,04 \pm 0,74$ балів відповідно) ($p < 0,05$).

Пацієнти основної групи відмічали достовірне збільшення енергії ($2,04 \pm 0,79$ балів) та покращення сну ($2,53 \pm 0,88$ балів), зменшення порушення діяльності поза домом ($2,55 \pm 0,91$ балів), порівняно з даними до лікування ($2,52 \pm 0,67$, $3,06 \pm 0,74$ та $3,52 \pm 0,71$ балів відповідно) ($p < 0,05$). Отже, додаткове призначення мельдонію до базисної терапії пацієнтів з поєднаним перебігом ХОЗЛ та ХКС призводить до достовірного зменшення вираженості симптомів ХОЗЛ.

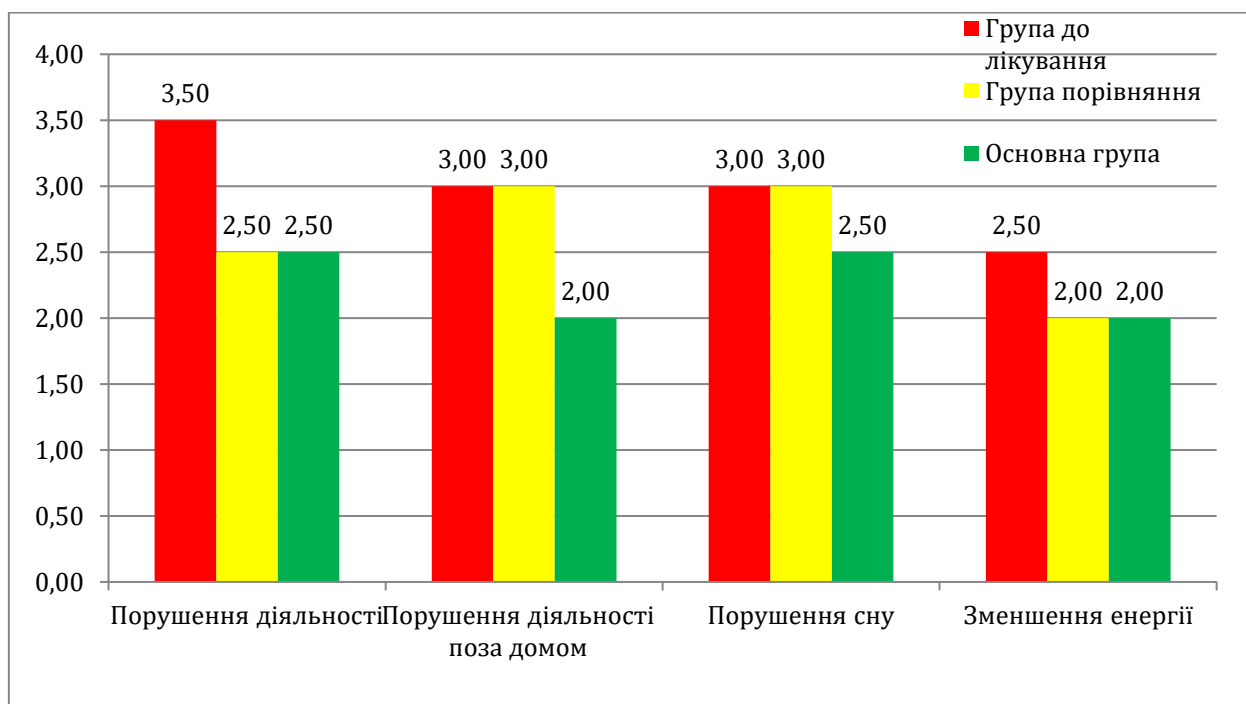


Рисунок 6.5. Вираженість додаткових симптомів ХОЗЛ на фоні проведеної терапії.

При оцінці, що стосується якості життя за допомогою St. Georges Respiratory Questionnaire (SGRQ) через місяць проведеної терапії, який оцінює такі компоненти, як активність, симптоми, вплив та загальний рахунок, встановлено, що в групі порівняння зменшилась оцінка компоненту «вплив» на 11,5 % порівняно з групою до лікування ($p < 0,05$), в свою чергу в основній групі аналогічно зменшилась оцінка впливу - на 8,8% відносно групи порівняння ($p < 0,05$), та на 20,3% - порівняно зі значеннями до лікування ($p < 0,05$). В компоненті «активність» група порівняння відмітила зменшення оцінки балів на 18,4% порівняно з групою до лікування ($p < 0,05$), а основна група на 5,1% відносно групи порівняння та на 23,5% порівняно з даними до лікування ($p < 0,05$). Оцінка компоненту «симптоми» після 30 днів проведеної терапії в групі порівняння відзначила зменшення симптомів на 1,7%, а основна група відмітила зменшення симптомів на 7,2% відносно групи порівняння ($p < 0,05$) та на 8,9% відносно значень до лікування ($p < 0,05$). Компонент «загальний рахунок» в групі порівняння зменшився на 10,4% порівняно з

групою до лікування ($p < 0,05$), а в основній групі - на 3,0% відносно групи порівняння та на 13,4 % - відносно значень до лікування ($p < 0,05$) (рис.6.6.).

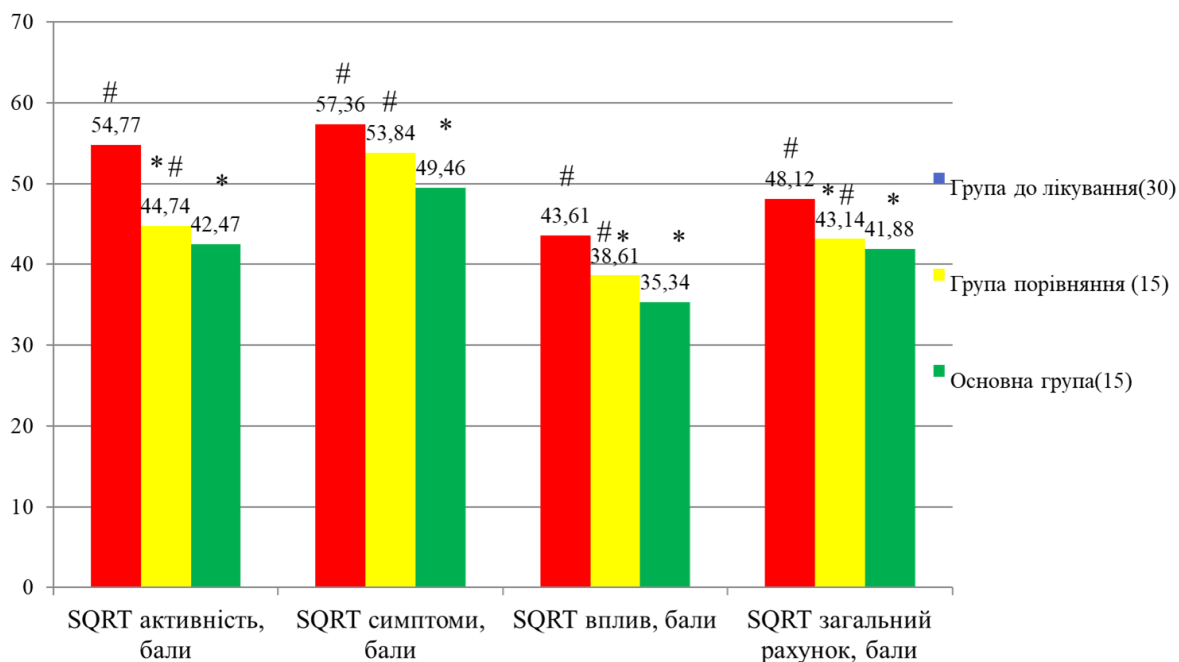


Рисунок 6.6. Оцінка якості життя за опитувальником на фоні проведеної терапії St. Georges Respiratory Questionnaire (SGRQ).

Примітка: * – різниця вірогідна порівняно з групою до лікування ($p < 0,05$), # - різниця вірогідна порівняно з основною групою.

Показник $ОФВ_1$ збільшився в групі порівняння ($55,34 \pm 6,95$) на 2,1 % відносно значень до лікування ($54,15 \pm 7,78$), а в основній групі ($56,25 \pm 7,23$) на 1,6% відносно групи порівняння та на 3,8% порівняно значень до лікування. ФЖЄЛ зросла на 0,7% в групі порівняння ($79,85 \pm 6,34$) відносно значень до лікування ($79,25 \pm 6,74$), в свою чергу в основній групі ($80,40 \pm 6,95$) показник ФЖЄЛ збільшився на 1,1% відносно групи порівняння та на 1,8% порівняно значення до лікування, а показник $ОФВ_1/ФЖЄЛ$ в групі порівняння збільшився на 2,3% порівняно з значенням до лікування, аналогічно відмічається збільшення показника в основній групі на 0,9% відносно групи порівняння.

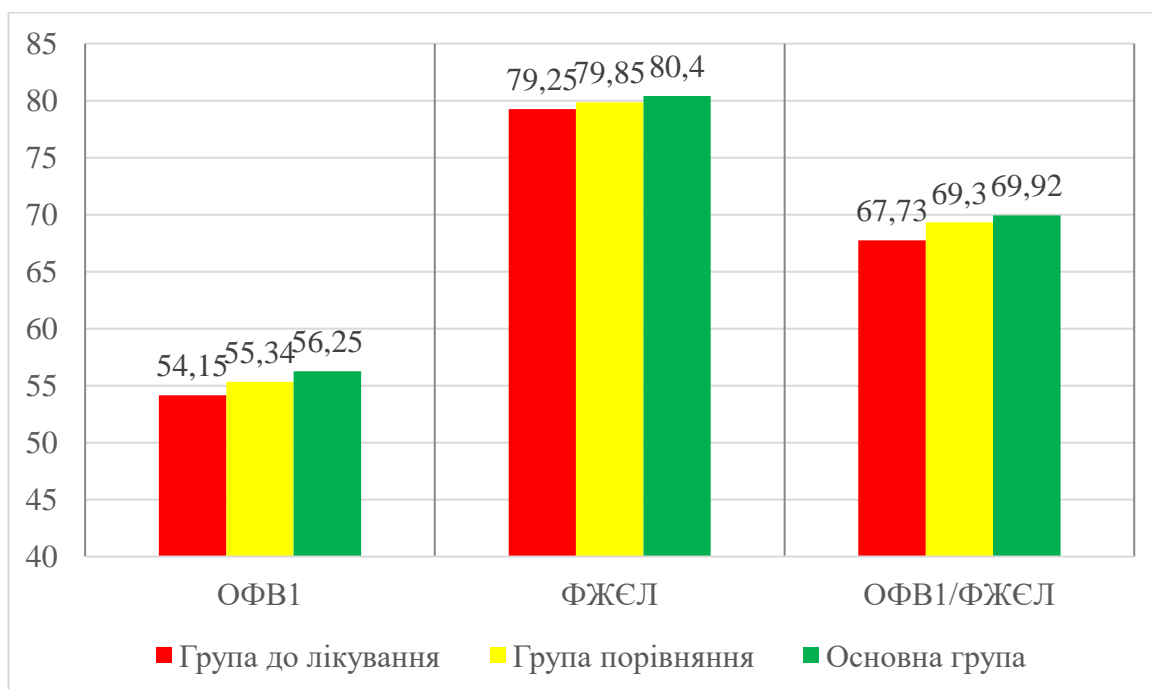


Рисунок 6.7 Динаміка змін показників спірометрії на фоні проведеної терапії хворих із ХОЗЛ в поєднанні з ХКС.

Достовірної різниці між групами за вентиляційними показниками після лікування не виявлено, але відмічався статистично не підтверджений тренд, що, додавання до стандартної терапії мельдонію призводить у пацієнтів з поєднаним перебігом ХОЗЛ та ХКС до зменшення проявів бронхіальної обструкції (рис.6.7).

6.2 Динаміка параметрів структурно-функціонального стану серця у хворих з хронічним обструктивним захворюванням легень та хронічним коронарним синдромом під впливом проведеної терапії.

Після 1 місяця проведеної терапії у пацієнтів групи порівняння спостерігалася незначна тенденція до зменшення розмірів ПШ та ПП на 0,4% та 0,3% відповідно в порівнянні з даними до лікування, в основній групі спостерігалася на 0,7% та 0,8% зменшення розмірів відносно групи порівняння та на 1,1% порівняно з значеннями до лікування. Достовірної різниці між групами за розмірами ПШ та ПП після лікування не виявлено (табл. 6.2). В групі порівняння відмічалось зменшення КДО ЛШ на 3,0% в

порівнянні з значенням до лікування, а в основній групі на 4,6% відносно групи порівняння та на 7,6% відносно значення до лікування. КСО ЛШ також зменшився в групі порівняння на 2,2% відносно значень до лікування, а в основній групі на 1,4% відносно групи порівняння та на 3,6% відносно значень до лікування. Це призвело до збільшення ФВ ЛШ в групі порівняння на 1,8% та 4,2% в основній групі. В обох групах відмічалось незначне зменшення КДР та КСР ЛШ, в групі порівняння на 0,3% та 0,9 % відповідно, аналогічна тенденція спостерігалась в основній групі відносно групи порівняння на 0,6% та 0,9% відповідно. Крім того відмічено зменшення розміру ТМШП основної групи на 1,7% відносно групи порівняння. Вірогідної різниці між значеннями ТМШП, ЛП, КСР ЛШ, КДР ЛШ, КСО ЛШ, КДО ЛШ, товщини стінки ЛШ до та після лікування не спостерігалось у хворих основної та групи порівняння ($p > 0,05$), проте спостерігалась незначна, хоч і стійка тенденція до нормалізації показників ехокардіографії, особливо на фоні додаткового призначення мельдонію. Такі результати, імовірно, пов'язані з незначною тривалістю лікування, що є недостатньою для якісних структурних змін серця та достовірного покращення показників цього виду дослідження.

Таблиця 6.2

Зміни структурно-функціональних показників серця у хворих із ХОЗЛ при поєднаному перебігу з ХКС під впливом проведеної терапії

Показники	Група до лікування n=30	Група порівняння n=15	Основна група n=15	p
ЕхоКГ				
ПШ, см	2,95 ± 0,57 [2,50; 3,60]	2,94 ± 0,48 [2,50; 3,50]	2,93 ± 0,42 [2,40; 3,50]	p ₁₋₂ =0,53 p ₁₋₃ =0,22 p ₂₋₃ =0,46
ПП, см	4,19 ± 0,62 [3,50; 5,60]	4,17 ± 0,63 [3,40; 5,50]	4,16 ± 0,56 [3,40; 5,40]	p ₁₋₂ =0,45 p ₁₋₃ =0,19 p ₂₋₃ =0,48

Показники ЕхоКГ	Група до лікування n=30	Група порівняння n=15	Основна група n=15	p
ТМШП, см	1,25 ± 0,15 [1,00; 1,70]	1,24 ± 0,11 [1,00; 1,70]	1,22 ± 0,13 [1,00; 1,60]	p ₁₋₂ =0,67 p ₁₋₃ =0,25 p ₂₋₃ =0,53
Стінка ЛШ, см	1,22 ± 0,15 [1,10; 1,38]	1,22 ± 0,12 [1,10; 1,30]	1,21 ± 0,11 [1,10; 1,30]	p ₁₋₂ =0,72 p ₁₋₃ =0,70 p ₂₋₃ =0,97
КДР ЛШ, см	5,15 ± 0,50 [4,86; 6,50]	5,14 ± 0,45 [4,80; 6,40]	4,12 ± 0,49 [4,80; 6,30]	p ₁₋₂ =0,67 p ₁₋₃ =0,45 p ₂₋₃ =0,53
КСР ЛШ, см	3,58 ± 0,61 [3,10; 5,00]	3,55 ± 0,35 [3,00; 4,70]	3,52 ± 0,28 [3,00; 4,80]	p ₁₋₂ =0,61 p ₁₋₃ =0,25 p ₂₋₃ =0,83
КДО ЛШ, мл	128,24 ± 30,41 [108,00; 211,00]	124,48 ± 23,17 [100,00; 190,00]	122,35 ± 25,48 [105,00; 190,00]	p ₁₋₂ =0,73 p ₁₋₃ =0,21 p ₂₋₃ =0,87
КСО ЛШ, мл	68,10 ± 17,93 [51,00; 106,00]	66,64 ± 18,02 [50,00; 95,00]	65,56 ± 20,18 [48,00; 100,00]	p ₁₋₂ =0,63 p ₁₋₃ =0,19 p ₂₋₃ =0,72
ФВ, %	53,86 ± 4,86 [47,00; 62,00]	54,84 ± 7,86 [55,00; 65,00]	56,16 ± 8,17 [50,00; 68,00]	p ₁₋₂ =0,60 p ₁₋₃ =0,41 p ₂₋₃ =0,87

Показники ЕхоКГ	Група до лікування n=30	Група порівняння n=15	Основна група n=15	p
ЛП, см	4,37 ± 0,87 [3,90; 7,60]	4,36 ± 0,84 [3,80; 7,40]	4,35 ± 0,97 [3,50; 7,50]	p ₁₋₂ =0,83 p ₁₋₃ =0,91 p ₂₋₃ =0,97

Примітки: достовірною вважалась різниця при $p < 0,05$, p_{1-2} – різниця показників між групою до лікування та групою порівняння, p_{1-3} – різниця показників між групою до лікування та основною групою, p_{2-3} – різниця показників між групою порівняння та основною групою.

Таким чином, використання мельдонію призводило до незначного покращення морфологічної структури та скоротливої функції міокарда за рахунок комплексного впливу на метаболічні процеси та прояви ЕД. А отже, додаткове призначення мельдонію до базисної терапії пацієнтів з поєднаним ХОЗЛ та ХКС може сприяти сповільненню патологічного ремоделювання серця у даної групи пацієнтів.

6.3 Динаміка показників ліпідограми у хворих з хронічним обструктивним захворюванням легень та хронічним коронарним синдромом під впливом проведеної терапії.

При оцінці ліпідного профілю у пацієнтів з поєднаним перебігом ХОЗЛ та ХКС через місяць проведеної терапії, встановлено що в групі порівняння достовірно зменшився рівень холестерину на 24,3 % порівняно з групою до лікування ($3,90 \pm 0,86$ та $5,15 \pm 0,75$ ммоль/л відповідно), в свою чергу в основній групі склав $3,59 \pm 0,91$ ммоль/л, що на 8,5% ($p < 0,05$) менше групи порівняння та на 32,8 % менше за значення до лікування ($p < 0,05$) (рис.6.6).

Рівень тригліцеридів в групі порівняння зменшився на 4,6% відповідно значень до лікування ($2,30 \pm 0,58$ та $2,41 \pm 0,55$ ммоль/л відповідно, $p < 0,05$). В

основній групі спостерігалось зниження рівня тригліцеридів до $2,14 \pm 0,60$ ммоль/л, що було на 7,0 % менше відносно групи порівняння та на 11,6 % - менше значень до лікування.

Рівень ЛПНЩ після проведеної терапії в групі порівняння зменшився на 4,4% і склав ($3,05 \pm 0,87$ ммоль/л) відносно даних до лікування ($3,19 \pm 0,85$ ммоль/л) ($p < 0,05$). В основній групі відмічалось істотніше зниження - $2,69 \pm 0,90$ ммоль/л, що було на 5,3% менше відносно групи порівняння ($p < 0,05$) та на - 9,7% нижче порівняно зі значеннями до лікування ($p < 0,05$).

Рівень ЛПВЩ наприкінці курсу лікування був достовірно вищим в основній групі ($1,45 \pm 0,45$ ммоль/л) відносно групи порівняння ($1,28 \pm 0,37$ ммоль/л) ($p < 0,05$) на 13,2% та на 25,1% відповідно в порівнянні з групою до лікування ($1,16 \pm 0,25$ ммоль/л) ($p < 0,05$).

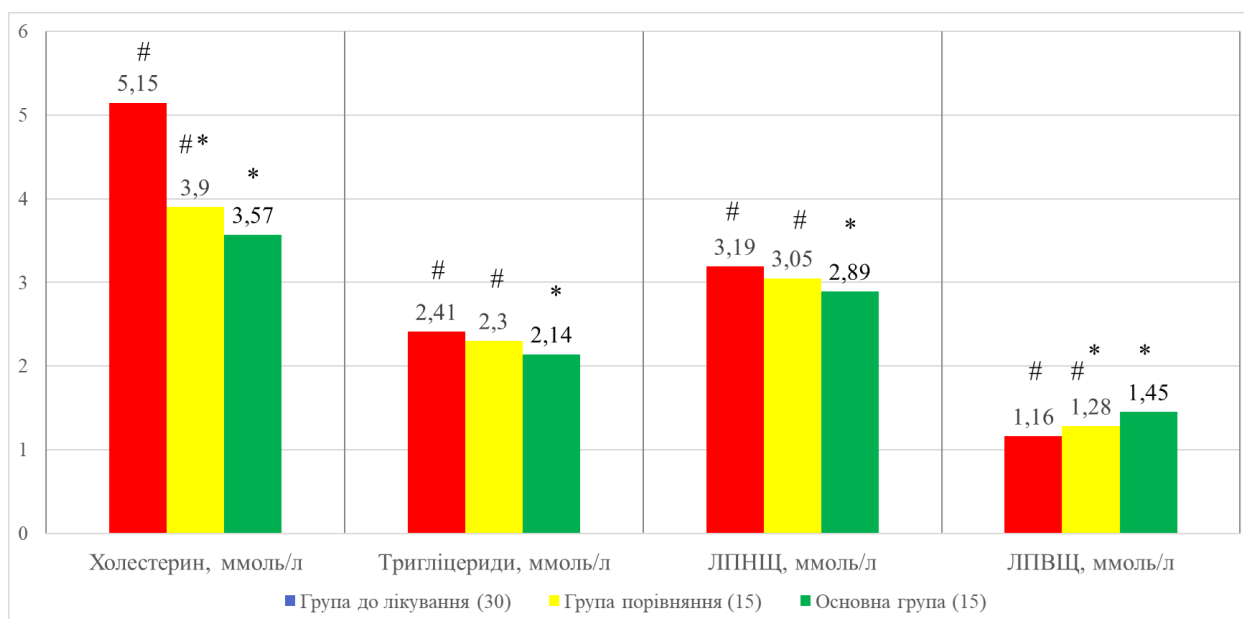


Рисунок 6.8. Динаміка змін ліпідограми у хворих із ХОЗЛ в поєднанні з ХКС на фоні проведеної терапії.

Примітка: * – різниця вірогідна порівняно з групою до лікування ($p < 0,05$), # – різниця вірогідна порівняно з основною групою.

Отже, включення в схему лікування пацієнтів з поєднаним перебігом ХОЗЛ та ХКС мельдонію призводить до достовірного зниження середніх значень холестерину, ЛПНЩ, тригліцеридів та збільшення рівня ЛПВЩ, що

дуже важливо в плані прогнозу серцево-судинного ризику у пацієнтів з поєднаним перебігом (рис.6.8).

6.4. Динаміка рівнів маркерів системного запалення, ендотеліальної дисфункції та SIRT1 у хворих з хронічним обструктивним захворюванням легень та хронічним коронарним синдромом під впливом проведеної терапії.

В групі порівняння, які отримували тільки базову терапію рівень сироваткового hsCRP достовірно зменшився: склав $1,4 \pm 0,66$ мг/дл, що на 28,5% менше ніж значення до лікування ($1,80 \pm 0,53$ мг/дл, $p < 0,05$), при добавленні до базисної терапії мельдонію в основній групі ($1,10 \pm 0,27$ мг/дл) рівень сироваткового hsCRP значно зменшився: на 27,2% відносно групи порівняння та на 38,9% відносно значень до лікування ($p < 0,05$).

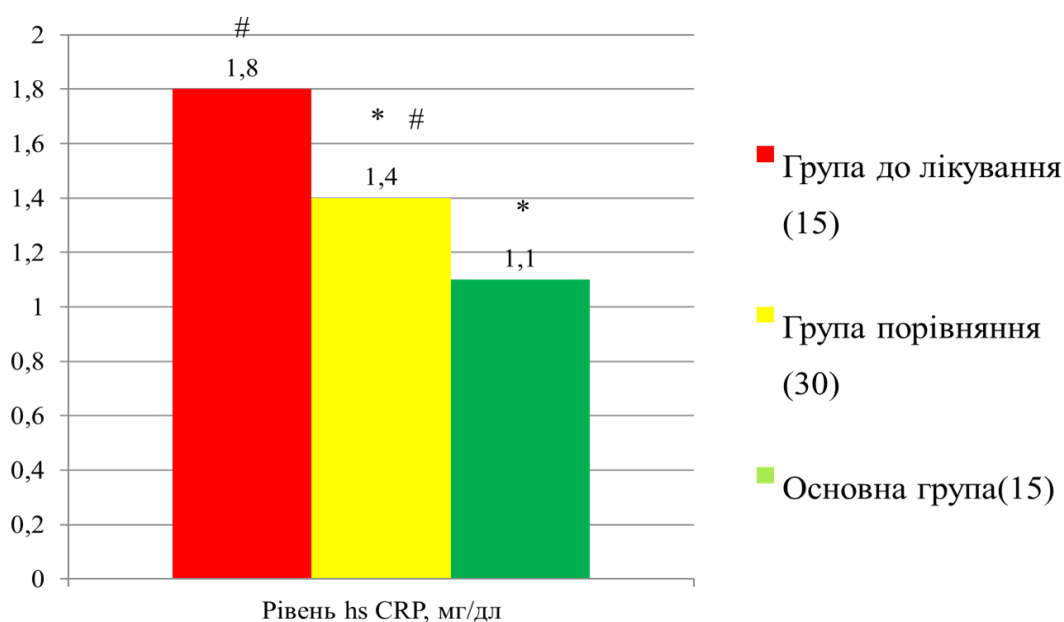


Рисунок 6.9 Динаміка змін рівня hsCRP у хворих із ХОЗЛ в поєднанні з ХКС на фоні проведеної терапії.

Примітка: * – різниця вірогідна порівняно з групою до лікування ($p < 0,05$),#- різниця вірогідна порівняно з групою порівняння.

Отримані результати свідчать про те, що мельдоній має потенціал для зменшення низькоінтенсивного системного запалення у пацієнтів на ХОЗЛ в

поєднанні з ХКС, що може бути важливим аспектом в лікуванні та уповільнені прогресування даного дуету захворювань (рис. 6.9.).

У пацієнтів, які отримували тільки базову терапію, в групі порівняння рівень сироваткового eNOS/NOS3 склав $235,51 \pm 108,25$ пг/мл - достовірно зменшився на 12,2% в порівнянні з групою до лікування ($440,13 \pm 121,76$ пг/мл) ($p < 0,05$) після місяця терапії. В основній групі після проведення базової терапії з додаванням мельдонію динаміка рівня eNOS/NOS3 була набагато суттєвішою: вміст фермента склав $235,95 \pm 57,30$ пг/мл, тобто зменшився на 46,6 % в порівнянні з групою до лікування ($p < 0,05$) та на 39,2% з групою порівняння ($p < 0,05$). Також в основній групі відмічався менший рівень ферменту eNOS/NOS3 на 4,3% порівняно з групою практично здорових людей ($245,85 \pm 36,95$ пг/мл). Отже, отримані результати демонструють, що мельдоній здатен нормалізувати активність eNOS/NOS3 та підтверджує нашу гіпотезу про компенсаторну гіперпродукцію ензима з метою подолання проявів ендотеліальної дисфункції у пацієнтів на ХОЗЛ в поєднанні з ХКС (рис.6.10.).

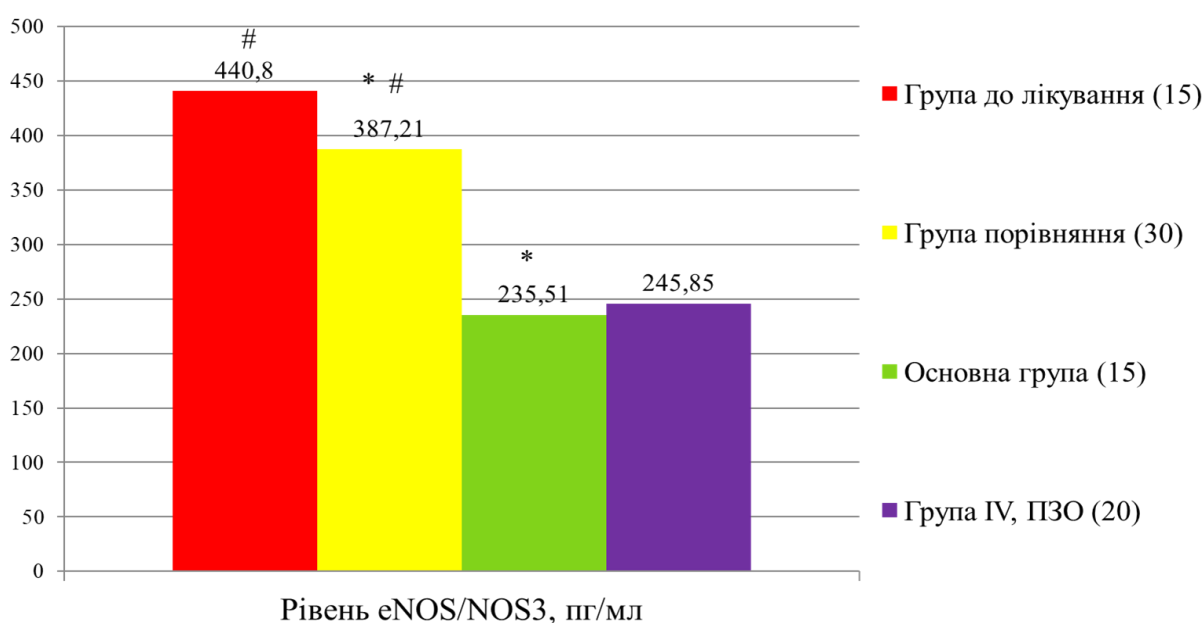


Рисунок 6.10. Динаміка змін рівня активності eNOS/NOS3 у хворих із ХОЗЛ в поєднанні з ХКС на фоні проведеної терапії.

Примітка: * – різниця вірогідна порівняно з групою до лікування ($p < 0,05$), #- різниця вірогідна порівняно з групою порівняння.

В групі порівняння, які отримували тільки базову терапію, рівень сироваткового SIRT1 достовірно збільшився на 25,6% в порівнянні з значеннями до лікування ($2,84 \pm 1,33$ і $2,26 \pm 0,63$ нг/мл відповідно) ($p < 0,05$). В основній групі спостерігалось істотніше збільшення рівня сироваткового SIRT1 ($3,47 \pm 0,92$ нг/мл) - на 53,5 % порівняно з значеннями до лікування ($p < 0,05$) та на 22,1% з групою порівняння ($p < 0,05$), через місяць стандартної терапії, доповненої мельдонієм. Порівнюючи основну групу з групою практично здорових людей ($12,23 \pm 2,51$ нг/мл), відмічається позитивна тенденція до збільшення рівня SIRT1: якщо значення рівня SIRT1 до лікування було менше в 5,5 разів порівняно з групою практично здорових людей ($p < 0,05$), то в основній групі після проведеної терапії різниця склала лише 3,5 рази ($p < 0,05$) (рис.6.11.).

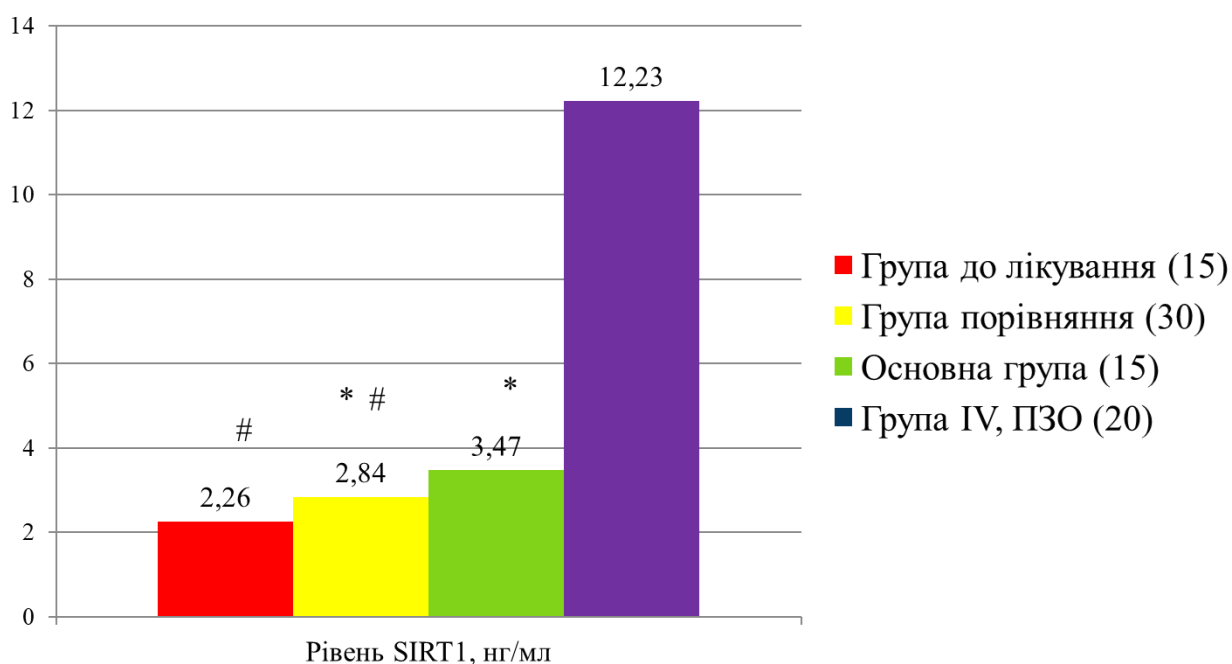


Рисунок 6.11 Динаміка змін рівня SIRT1 у хворих із ХОЗЛ в поєднанні з ХКС на фоні терапії мельдонієм.

Примітка: * – різниця вірогідна порівняно з групою до лікування ($p < 0,05$),#- різниця вірогідна порівняно з групою порівняння.

Значення підвищеного рівня SIRT1 в результаті лікування мельдонієм може бути ключовим у контексті хворих з поєднаним перебігом ХОЗЛ та

ХКС, оскільки SIRT1 відомий своєю роллю у регулюванні запалення, оксидантного стресу, ЕД, метаболізму та процесів клітинної регенерації. Отже отримані результати зміни рівня SIRT1, можуть свідчити про опосередкований позитивний вплив мельдонію на рівень SIRT1. У відношенні до пацієнтів з поєднаним перебігом ХОЗЛ та ХКС, мельдоній може бути однією з можливих опцій для поліпшення їхнього стану здоров'я, зокрема шляхом підвищення рівня SIRT1 та зменшення процесів запалення, оксидантного стресу, ЕД.

Резюме. Отже, додаткове призначення мельдонію до базисної терапії пацієнтів з поєднаним ХОЗЛ та ХКС виявляє сеностатичні властивості: може сприяти сповільненню патологічного ремоделювання серця та зменшення бронхіальної обструкції у даної групи пацієнтів.

Включення в схему лікування мельдонію у пацієнтів з поєднаним перебігом ХОЗЛ та ХКС призводить до достовірного зниження ЧСС (на 9,5%), САТ (на 10,9%), ДАТ (на 10,7%), ЧД (16,4%), зменшує явища ДН, покращує якість життя, зменшує клінічну симптоматику ХОЗЛ за даними опитувальників, шляхом опосередкованого впливу на метаболізм оксиду азоту та процеси оксидантного стресу, оптимізуючи синтез АТФ у мітохондріях, покращуючи метаболізм тканин, зменшує їх потребу у кисні та підвищує їх стійкість до кисневої недостатності.

Використання мельдонію потенціює гіполіпідемічний ефект основного лікування: зменшує середні значення холестерину (на 32,8%), ЛПНЩ (на 9,7%), тригліцеридів (на 11,6%) та збільшення рівня ЛПВЩ (на 25,1%) шляхом зниження інтенсивності процесів перекисного окиснення ліпідів та відновленням антиоксидантного захисту.

Мельдоній зменшує вираженість системного запалення (знижуючи рівень hsCRP на 38,9%, $p < 0,05$) та проявів ЕД (знижуючи рівень eNOS/NOS3 на 46,6%, $p < 0,05$) у пацієнтів на ХОЗЛ в поєднанні з ХКС, що є важливим аспектом в лікуванні та уповільненні прогресування даного дуету захворювань.

У пацієнтів на тлі терапії мельдонієм відмічається підвищення рівня SIRT1 (на 53,5%, $p < 0,05$) в крові у пацієнтів з поєднаним перебігом ХОЗЛ та ХКС, що згідно сучасних даних, має позитивний прогностичний ефект, покращує прогноз та якість життя у таких пацієнтів.

Матеріали розділу 4 висвітлено в наукових працях [12, 13, 14, 15].

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ І ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

За даними статистики, в Україні поширеність ІХС становить 7,75 мільйонів осіб, а смертність від ІХС за 2020 рік склала 745,6 на 100 тисяч населення [4, 19]. Загалом, можна відзначити тенденцію до постійного зростання смертності від ІХС в нашій країні [19].

Реальна поширеність ХОЗЛ є вищою через проблеми з гіподіагностикою ХОЗЛ. За даними провідних пульмонологів до 30% пацієнтів із ХОЗЛ навіть не підозрюють про наявність у них захворювання, а діагноз ХОЗЛ зазвичай не встановлюється до розвитку клінічно виражених стадій: лише 25% випадків діагностують своєчасно [23, 25, 30]. Згідно з офіційною статистикою, поширеність ХОЗЛ в Україні складає 2969,1 на 100 тисяч дорослого населення, що становить 2,9%. Однак результати наукових досліджень вказують на значно вищі показники, зазвичай в діапазоні від 8% до 22% серед осіб старше 40 років [21, 24]. Європейські дослідження також підтверджують вищі рівні поширеності цієї патології, зокрема 10% серед осіб старше 40 років та різке збільшення до 20% серед осіб віком понад 70 років [71, 257]. У пацієнтів із СН поширеність ХОЗЛ коливається від 13% до 39%, а у випадку фібриляції передсердь, у діапазоні 10–15%, хоча деякі дослідження вказують про поширеність понад 20% [109]. Зазвичай до третини людей з ІХС також мають ХОЗЛ. Дослідження, проведене Франсеном та його колегами виявили, що обмеження повітряного потоку діагностувалось у 30,5% пацієнтів, які відвідували 15 серцево-судинних амбулаторних клінік. Важливо, що більшість пацієнтів які мали обмеження повітряного потоку, раніше не діагностувували у себе захворювання легенів та не проходили спірометрію. Поєднаний перебіг ІХС та ХОЗЛ призводить до погіршення якості життя, збільшення частоти госпіталізацій та зростання соціально-економічних збитків від даного дуету захворювань [109, 125, 178, 189].

ІХС та ХОЗЛ часто поєднуються в одного пацієнта. Chen J. та ін. отримали дані дослідження, в якому брали участь 201 752 пацієнтів з ІХС. Вони показали, що ХОЗЛ зустрічається у таких хворих в 21% [82].

Ситуації не сприяє той факт, що ХОЗЛ має ті ж симптоми, що й деякі ССЗ, зокрема серцева недостатність. Альвеолярний та інтерстиціальний набряк внаслідок декомпенсації серцевої недостатності може призвести до стиснення дихальних шляхів і задишки та зниження непереносимості фізичного навантаження. Хоча додаткові ознаки та симптоми (наприклад, ортопноє, пароксизмальна нічна задишка, периферичний набряк, бендопноє,) можуть вказувати на більшу ймовірність серцевої недостатності і виникнення деяке небажання з боку лікаря, який прийшов до одного діагнозу, який пояснює наявні симптоми, шукати інші варіанти. Це може бути результатом недооцінки того, наскільки тісно пов'язані ці два захворювання.

Наявність поєданого перебігу ІХС та ХОЗЛ неминуче ускладнює лікування ХОЗЛ. Завдання не полегшується відсутністю спеціальних клінічних рекомендацій щодо лікування ІХС у пацієнтів із ХОЗЛ. Сучасні рекомендації стверджують, що серцево-судинні захворювання слід лікувати у людей з ХОЗЛ так, ніби вони не мають ХОЗЛ [2, 28].

Вивчення теми поєданого перебігу ІХС та ХОЗЛ є актуальним у зв'язку з високою поширеністю даних захворювань та однаковими патогенетичними особливостями (системне запалення, ендотеліальна дисфункція, гіпоксемія, патологічне ремоделювання серця, оксидантний стрес) та пошуку варіантів для покращення діагностики та лікування.

Головною метою нашої роботи було підвищення ефективності діагностики ХОЗЛ у пацієнтів, які страждають від ІХС. Це досягалось шляхом клініко-функціонального обстеження показників функції серцево-судинної системи, дихальної системи та параметрів якості життя. Дослідження спрямовувалось на підвищення ефективності діагностики та корекцію відхилень в функціональному стані бронхів, серця та ендотелію судин, а також системної запальної відповіді у пацієнтів із ХОЗЛ та ІХС, в залежності від

рівня сиртуїну-1. Це відбувалося на основі вивчення клініко-функціональних особливостей перебігу цих захворювань та порівняння впливу мельдонію, включеного до комплексної терапії.

Після попереднього проведеного скринінгу обстежено 90 хворих, залежно від наявності ХКС чи ХОЗЛ усіх хворих було розподілено на такі клінічні групи: 30 пацієнтів з ізольованим перебігом ХКС (група II), 30 пацієнтів з ізольованим перебігом ХОЗЛ (група III), 30 обстежуваних з поєднаним перебігом ХОЗЛ та ХКС (група I). Групу контролю склали 20 практично здорових осіб. Хворих з поєднаним перебігом ХОЗЛ та ХКС було поділено на дві підгрупи: 1-у (контрольну) – 15 пацієнтам призначали стандартну терапію, 2- у (основну) – 15 хворим до складу стандартної терапії добавляли мельдоній у дозі 500 мг 2 рази на добу протягом 1 місяця.

В дослідження включено 54 (60%) чоловіків та 36 (40%) жінок з ізольованим перебігом ХОЗЛ та ХКС, а також їх поєднанням. Група контролю була зіставна за віком і статтю.

Гендерний склад хворих був однаковим у всіх трьох групах: серед обстежених переважали чоловіки. Так, у групі I чоловіків було 20 (66,7%), жінок - 10 (33,3%); у другій - 16 (53,3%) чоловіків, та 14 (46,7%) жінок; у третій відповідно - 18 (60,0%) і 12 (40,0 %). Пацієнти I групи були дещо старшими за осіб II та III груп, така тенденція простежується і при гендерному розподілі – і чоловіки, і жінки I групи старші за осіб відповідної статі інших груп.

Як серед хворих із поєднанням ХОЗЛ та ХКС, так і в групі з ізольованим перебігом ХОЗЛ переважали пацієнти групи В: вони становили 60,0% в I групі та 57 % в III групі (18 і 17 хворих, відповідно). До групи Е належало 8 (26,66 %) пацієнтів I групи та 7 (23,33 %) пацієнтів III групи. Такий подібний розподіл по клінічних групах дозволяє адекватно оцінювати вплив коморбідної патології серцево-судинної системи на клініко-функціональні параметри організму за ХОЗЛ.

Виявлено залежність важкості перебігу ХОЗЛ від тривалості захворювання і віку хворих. Як у групі I, так і III у хворих всіх досліджених

вікових груп довша тривалість ХОЗЛ сприяла розвитку важчих форм і складнішого перебігу.

Як серед осіб із поєднанням ХОЗЛ та ХКС, так і серед хворих із ізольованим перебігом ХКС переважали пацієнти з функціональним класом стенокардії II обох статей: 24 (80,0%) в I групі та 21 (70,0 %) в II групі. СН ФК I виявлено у 5 (16,66 %) пацієнтів I групи та 7 (23,33 %) пацієнтів II групи, ознаки СН ФКII мали 14 (46,66 %) пацієнтів I групи та 7 (23,33 %) пацієнтів II групи. СН ФК III виявлено у 11 (36,66 %) пацієнтів I групи та 9 (30,0 %) пацієнтів II групи.

Пацієнти із поєднанням ХОЗЛ та ХКС також значно частіше відмічали епізоди погіршення, які підлягали амбулаторному лікуванню, ніж особи із ізольованим перебігом ХОЗЛ. Лише 9 (30 %) осіб із поєднаною патологією відмічали 1 загострення впродовж року, 2 рази – 19 (63,3%), 3 рази та більше – 2 (6,7 %). В той же час, серед пацієнтів з ізольованим перебігом ХОЗЛ відмічали 1 загострення чи менше протягом року 13 (43,3%) осіб, 2 рази – 17 (56,7%), 3 рази та більше – не відмітив жоден з обстежуваних пацієнтів.

Проаналізовані клінічні ознаки ХКС та ХОЗЛ серед осіб різних груп, встановлено, що навіть у період ремісії у хворих на ХОЗЛ з та без ХКС зберігається ряд типових для захворювань органів дихання скарг, основними з яких були; задишка; кашель, сухий або малопродуктивний; відчуття ригідності і скутості у грудній клітці; погана толерантність до фізичних навантажень, порушення сну.

При розвитку і прогресуванні ХОЗЛ у пацієнтів з попередньо існуючим ІХС факт посилення задишки набуває об'єктивного підтвердження (збільшення показника mMRC на 39,0 % порівняно з даними хворих на ХОЗЛ і в 2,5 рази - порівняно з результатами в групі ІХС); частіше виявляються і інтенсивніше проявляють себе скутість грудної клітки (на 50% порівняно з групою ХОЗЛ, ($p < 0,05$) та в 3 рази порівняно з групою ІХС($p < 0,05$)), порушення сну (на 40% порівняно з групою ХОЗЛ, ($p < 0,05$) та в 3 рази порівняно з групою ІХС ($p < 0,05$)), обмеження переносимості фізичних

навантажень, які призводять у підсумку до достовірного і суттєвішого порушення якості життя хворих (зростання індексу SGRQ в блоці опитування “активність” на 19,0%, “вплив” на 26,4”, “симптоми” на 8,3%, загальний рахунок - 20,3%). Це може бути пов'язане з синергічним ефектом обох захворювань, коли взаємодія різних ланок патогенезу призводить до загострення клінічних проявів та погіршення якості життя пацієнтів.

В період ремісії у хворих на ХОЗЛ з супутнім ІХС та без нього зберігається ряд типових для захворювань органів дихання скарг, основними з яких були: задишка; кашель; відчуття ригідності і скутості у грудній клітці; погана толерантність до фізичних навантажень; порушення сну.

У пацієнтів з поєднаним перебігом ІХС та ХОЗЛ першочергово змінюється характер і інтенсивність задишки: вона набуває змішаного характеру, відмічають частіші епізоди погіршення задишки у нічний час, що призводить до порушення якості сну і нічного відпочинку пацієнтів. Третина пацієнтів із поєднанням нозологій виявляли у себе ознаки бендопное, що може слугувати клінічною ознакою даного стану. Також, у пацієнтів з поєднаним перебігом захворювань відзначались стійкіші і суттєвіші явища дихальної недостатності, що виявлялись при первинному огляді.

Зниження толерантності до фізичного навантаження турбувало майже всіх пацієнтів групи поєданого перебігу 23 (76,7 %); в групі ХОЗЛ його відмічали у себе 8 (26,7%) обстежених, а в групі ХКС ця скарга виникала порівняно рідко: про неї зазначали 5 (16,7%) пацієнтів. При цьому, хворі зазначали, що труднощі, які виникали, порушували не лише здатність виконувати побутові чи професійні обов'язки, але й позначалася на соціальному функціонуванні: спілкуванні з родиною, змогою активно проводити час, відвідувати різні заходи.

Крім оцінки клінічних проявів захворювань, важливим етапом діагностики у пацієнтів з поєднаним перебігом ХОЗЛ та ХКС, а також ізольованим перебігом ХКС, ХОЗЛ та є визначення структурно-функціонального стану серця.

Уточнено, що пацієнтам з поєднаним перебігом ІХС та ХОЗЛ притаманні більш виражені структурно-функціональні зміни серця (вищі значення розмірів ПШ ($p < 0,05$), ПП ($p < 0,05$), ЛП ($p < 0,05$)). У пацієнтів з ХОЗЛ розвивається систолічна дисфункція, гіпертрофія та дилатація ПШ, навіть за відсутності легеневої гіпертензії. Також у пацієнтів з поєднаним перебігом ХОЗЛ та ХКС частіше виявляються ознаки легеневої гіпертензії та збільшення розміру ПП [4, 32].

Нами також встановлено, що пацієнти із поєднанням ХОЗЛ та ХКС мають зміни правих відділів серця, що відрізняють їх від пацієнтів з ізольованим перебігом ХОЗЛ та ізольованим перебігом ХКС, а саме достовірно більший розмір ПП та ПШ. Наведені дані підтверджують формування синдрому взаємного обтяження ІХС та ХОЗЛ за умови їх поєданого перебігу та з подальшим розвитком легеневого серця [3, 31].

Фаббрі та Рейб запропонували комплексний підхід до діагностики, оцінки тяжкості та лікування ХОЗЛ та його частих супутніх захворювань, який спрямований не на обмеження діагностичного підходу лише на ХОЗЛ, а на пошук ознак більш загального розладу, який називається «хронічний системний запальний синдром». Обґрунтування цієї пропозиції, детально описане в *Lancet*, можна коротко підсумувати як: системне запалення є найбільш вірогідним ключовим загальним механізмом, за допомогою якого основні фактори ризику, такі як куріння, гіперліпідемія, ожиріння та гіпертонія, призводять до хронічних захворювань включаючи ХОЗЛ [35, 60, 248, 236].

Епідеміологічні, патогенетичні та клінічні докази зв'язку ХОЗЛ із хронічним системним запальним синдромом стрімко зростають. Навіть під час стабільного ХОЗЛ було описано збільшення ряду запальних білків у системному кровообігу, включаючи СРБ фактор некрозу пухлини-альфа (TNF- α), інтерлейкін ІЛ-6 та ІЛ-8 [174].

Високочутливий С-реактивний протеїн (hsCRP) був в основному оцінений як відповідний кандидат для прогнозування серцево-судинного

ризик. Ця ідея була вперше підтверджена піонерськими дослідженнями Рідкера та ін., які продемонстрували вищі рівні hsCRP у очевидно здорових суб'єктів, у яких під час спостереження розвинулися серцево-судинні події [218, 219]. Потім Американська кардіологічна асоціація (АНА) і Консенсус CDC включили hsCRP у стратегію прогнозування ризику ССЗ [219]. Вимірювання hsCRP вважається доцільним для оцінки абсолютного ризику ХКС в осіб із проміжним ризиком, з оцінкою ризику за Фремінгемом від 10% до 20%. Ця рекомендація була підтверджена в рекомендаціях ACCF/АНА у 2010 році і в опублікованих рекомендаціях Європейського товариства кардіологів щодо профілактики [223]. Крім того, пацієнти з вищим рівнем hsCRP при госпіталізації з приводу гострого коронарного синдрому мали більший рівень порушення перфузії міокарда і смерті.

HsCRP є показником системного запалення низького ступеня. Зараз він використовується для стратифікації в загальній популяції для оцінки серцево-судинного ризику за категоріями легкого (0-1 мг/дл), середнього (1-3 мг/дл) і важкого (>3 мг/дл). Крім того, hsCRP розглядається як незалежний фактор ризику, крім дисліпідемії [219].

Висока концентрація різних системних маркерів запального процесу пов'язана з посиленням атеросклерозу та призводить до розвитку його ускладнень. Підвищена продукція прозапальних цитокінів сприяє посиленню адгезії лейкоцитів ендотелієм судин, стимулює захоплення ЛПНЩ макрофагами, сприяє розвитку гострого запалення в основі атеросклеротичної бляшки, її дестабілізації, звуження судин, утворення тромбів та оклюзії коронарних артерій, які лежать у основі гострого коронарного синдрому [198, 219, 248].

У пацієнтів з поєднаним перебігом ХОЗЛ та ХКС визначалися ознаки значимого підвищення активності низькоінтенсивного системного запального процесу, що проявляється зростанням на 65,0% рівня hsCRP порівняно з групою ХКС та на 85,0% порівняно з групою ХОЗЛ. Відмічається сильний обернений кореляційний зв'язок між рівнем hsCRP та ЛПВЩ, ФВ, ОФВ1,

ЖЄЛ, ОФВ1/ЖЄЛ, та сильний позитивний кореляційний зв'язок з рівнем тригліцеридів та розмірами ПШ і ПП.

В останні роки велика увага приділяється ролі оксиду азоту (NO) у функціонуванні кровоносних судин, а також у запальному процесі [83]. NO виробляється сімейством ферментів синтази оксиду азоту (NOS). Існує три форми NOS: нейрональна (nNOS, NOS1), індукцйбельна (iNOS, NOS2) і ендотеліальна (eNOS, NOS3), eNOS/NOS3 регулюється динамічним субклітинним націлюванням, фосфорилуванням і білок-білковими взаємодіями. Загалом, у базовому стані eNOS негативно регулюється декількома білками, таким чином продукуючи низький рівень NO [231]. Коли присутній подразник, такий як підвищена напруга зсуву або місцеві аутоакти, спричинені пошкодженням тканини, активність eNOS посилюється позитивними регуляторами ферменту, таким чином швидко збільшуючи місцеві рівні NO [97, 231].

Як за ХОЗЛ, так і за ХКС виявляється підвищення активності у крові хворих eNOS/NOS3 (на 91% та в 2 рази відповідно) порівняно зі здоровими особами, при цьому більша тривалість захворювання як за ХОЗЛ, так і за ХКС асоціюється зі збільшенням рівня eNOS/NOS3 в крові. По мірі прогресування ХОЗЛ від клінічної групи А до Е рівень eNOS/NOS3 зростає на 28,3%. Поєднаний перебіг ХОЗЛ та ХКС характеризується вищою активністю даного ензиму на 79,1% порівняно зі здоровими особами, але меншою при ізольованому перебігу ХОЗЛ та ХКС. Активність eNOS/NOS3 мала сильний позитивний кореляційний зв'язок з розмірами ПШ і ПП, КДР та КСР ЛШ.

Активно обговорюється й значення рівня SIRT1 при ХОЗЛ та ІХС, як потенційного маркера прогресування цих захворювань запобігаючи розвитку і прогресуванню емфіземи при ХОЗЛ та попередження прогресування гіпертрофії міокарда та серцевої недостатності. Сиртуїни (SIRT) – невеликі білки з ензиматичною активністю, що належать до класу Над + - залежних деацетилази АДФ – рибозилтрансфераз, та регулюють різноманітні фізіологічні процеси – від підтримки стабільності геному до метаболічного

контролю, живлення та процесів проліферації, дозволяючи клітинам адаптуватися до стресів.

Деацетилювання, опосередковане SIRT1, глибоко впливає на численні біологічні процеси, включаючи старіння клітин, апоптоз, метаболізм глюкози і ліпідів, окислювальний стрес і запалення. Таким чином, навіть незначні зміни в експресії та функції SIRT1 можуть значно вплинути на клітинні реакції [127, 135, 210, 213].

Більшість хворих на ХОЗЛ є людьми похилого віку, і багато ознак ХОЗЛ характерні для старих легень. Нещодавно висунута «гіпотеза старіння для ХОЗЛ», яка припускає, що цей синдром є проявом прискореного старіння. SIRT1 бере участь у процесах старіння, асоційованих із віком захворювань включаючи діабет, нейродегенеративні синдроми та ССЗ [135, 144].

SIRT1 також відіграє важливу роль у біології судин і може регулювати аспекти вікового атеросклерозу. Частина цих ефектів може відбуватися через регуляцію метаболізму ліпідів і холестерину, включаючи здатність SIRT1 модулювати активність ядерного рецептора печінки X (LXR), критичного фактора зворотного транспорту холестерину. Лі та ін. продемонстрували, що SIRT1 є позитивним регулятором білків LXR і витоку холестерину, припускаючи, що взаємодія між дієтою та генетичними факторами може впливати на прогресування асоційованого з віком атеросклерозу через деацетилювання LXR SIRT1. Цікаво, що SIRT1, здається, протидіє атеросклерозу шляхом регуляції тканинної металопротеїнази 3 (TIMP3), ендогенного ферменту, який протидіє запаленню судин. Антиатерогенний ефект SIRT1 полягає також у тому, що він деацетилює і відповідно, модулює циркадіанну активність ацетилКоА-синтетази, що важливо для контролю процесу обміну жирних кислот, а також для ряду інших біохімічних процесів, які потребують цього фермента [107, 146].

Іншим важливим аспектом ремоделювання серця є ангиогенез. Розрив між ангиогенезом і ростом серцевого м'яза запускає розвиток патологічної гіпертрофії та зрештою викликає СН. Таким чином, вплив SIRT1 на фенотип

судин також бере участь у патогенезі серцевої недостатності. Інгібування SIRT1 блокує виробництво оксиду азоту (NO) і залежну від ендотелію вазодилатацію [184, 200, 209].

У хворих з ізольованим перебігом ХКС, ХОЗЛ та їх поєднання відзначали на 46,4%, 57,4%, 81,6% відповідно нижчий рівень SIRT1 порівняно зі здоровими особами. Найбільший вміст SIRT1 у крові властивий для хворих на ХКС: він був на 20,6% вищим порівняно з результатом хворих на ХОЗЛ та перевищував на 65,5% вміст SIRT1 у крові пацієнтів з поєднаною патологією. Виявлено тренд до зменшення концентрації SIRT1 у крові хворих на ХОЗЛ з розвитком легневих ускладнень - пневмосклерозу та емфіземи. Відмічається сильний обернений кореляційний зв'язок між рівнем SIRT1 та рівнем hsCRP, тригліцидами і віком, в свою чергу сильний позитивний кореляційний з OFB₁, ФЖЄЛ, OFB₁/ФЖЄЛ та активністю eNOS/NOS3.

В зв'язку зі спільними патогенетичними взаємозв'язками поєданого перебігу ХОЗЛ та ХКС важливо обрати правильну терапевтичну тактику ведення цих пацієнтів. На нашу думку додаткове призначення мельдонію до складу стандартної терапії даної групи хворих є одним зі способів підвищення ефективності їх лікування.

Мельдоній належить до класу парціальних інгібіторів β-окиснення жирних кислот. Препарат є структурним аналогом γ-бутиробетаїну, що, у свою чергу, є конкурентним інгібітором γ-бутиробетаїнгідроксилази, останнього ферменту в ланцюгу біосинтезу карнітину. Механізм дії мельдонію полягає в тому, що він зворотно знижує концентрацію карнітину як у плазмі, так і в цитозолі кардіоміоцитів. Зменшення концентрації карнітину в цитозолі знижує швидкість транспорту та активації довголанцюгових жирних кислот до місця окиснення в мітохондріях. Унаслідок цього попереджається блокада транспорту АТФ із мітохондрій до цитозолу. У свою чергу, накопичення жирних кислот у мітохондріях призводить до активації альтернативного шляху синтезу енергії, зокрема аеробного гліколізу, який потребує менше кисню, що є дуже важливим за умов гіпоксії. Мельдоній можна розглядати як

препарат, що позитивно впливає на функцію судинного ендотелію, бо ефір γ -бутиробетаїну має структуру, подібну до ацетилхоліну, і здатний активувати відповідні рецептори; під його впливом відбувається виділення ендотеліоцитами монооксиду азоту, що викликає NO-залежну вазодилатацію [149]. Підвищення вмісту γ -бутиробетаїну індукує біосинтез оксиду азоту, що сприяє розслабленню гладеньких м'язів судинної стінки, зменшує агрегацію тромбоцитів. Підвищення стійкості мітохондріальних мембран є ключовим механізмом протизапального ефекту мельдонію. Таким чином, препарат володіє антиоксидантними, цитопротекторними, в тому числі і ендотеліопротекторними, властивостями, сприяє відновленню балансу між потребою клітин в кисні та його доставкою [2, 37, 149]. Мельдоній є клінічно використовуваним кардіопротекторним препаратом, який впливає на біодоступність довголанцюгових ацилкарнітинів L-карнітину, регулює шляхи енергетичного метаболізму та зберігає функцію мітохондрій під час ішемії-реперфузії міокарда. У доклінічних умовах мельдоній зменшує розмір інфаркту серця та послаблює розвиток серцевої недостатності, аритмії, атеросклерозу, цукрового діабету. Мельдоній має хороший профіль безпеки і тривалий період елімінації в організмі людини [149]. У клінічній практиці мельдоній використовують у комплексній терапії хронічної серцевої недостатності. Крім того, було показано, що мельдоній покращує переносимість фізичних навантажень у пацієнтів зі стабільною стенокардією [6, 38, 66]. Загалом ці результати свідчать про те, що лікування мельдонієм може бути корисним при ССЗ пов'язаних із ХОЗЛ.

Призначення мельдонію у складі базисної терапії сприяє покращенню ліпідного спектру крові (зниження рівня холестерину, тригліцеридів, ЛПНЩ-на 32,8% та 11,6%, 9,7% відповідно) відносно значень до лікування. Відмічалось покращення ФЗД (ОФВ₁ на 3,8%), ФЖЄЛ (на 1,8%) відносно значень до лікування. Також відмічалось зменшення вираженості основних скарг таких як кашель, задишка, скутість грудної клітки і збільшення енергії та покращення сну. Додавання до комплексної терапії мельдонію призводило

до зменшення вираженості системного запалення(зменшувався вміст hsCRP на 38,9%) та проявів ЕД (зменшилась активність eNOS/NOS3 на 46,6%), а також збільшення рівня SIRT1 в крові(на 53,5%).

ВИСНОВКИ

1. Поєднаний перебіг ХОЗЛ та ХКС характеризується посиленням задишки (збільшення показника mMRC на 39,0 % порівняно з даними хворих на ХОЗЛ і в 2,5 рази - порівняно з результатами в групі ХКС); частіше виявляються і інтенсивніше проявляють себе скутість грудної клітки (на 50% порівняно з групою ХОЗЛ, та в 3 рази порівняно з групою ХКС, порушення сну (на 40% порівняно з групою ХОЗЛ, та в 3 рази порівняно з групою ХКС), обмеження переносимості фізичних навантажень, які призводять у підсумку до достовірного і суттєвішого порушення якості життя хворих (зростання індексу SGRQ в блоці опитування “активність” на 19,0%, “вплив” на 26,4%, “симптоми” на 8,3%, загальний рахунок - 20,3%). У пацієнтів з поєднаним перебігом ХОЗЛ та ХКС відзначаються стійкіші і суттєвіші явища дихальної недостатності. Серед проявів ДН (достовірне і суттєвіше, порівняно із хворими на ізольований ХКС (4,2%) або ХОЗЛ (2,1%), зниження сатурації крові киснем; тенденція до розвитку тахіпное та збільшення частоти пульсу (на 10,2%), порівняно зі значеннями хворих на ХКС).

2. Хворим з поєднаним перебігом ХОЗЛ та ХКС притамані більш виражені структурно-функціональні зміни серця: розмірів ПШ - на 21,1% порівняно з контрольною групою та на 20,0% - порівняно з групою із ізольованим перебігом ХКС, та на 9,6% порівняно з групою хворих на ізольований перебіг ХОЗЛ; розмірів ПП (на 11,2 % та 11,2% порівняно з групами з ізольованим перебігом ХКС та ХОЗЛ). У групі з поєднаним перебігом відмічались більші значення ТМШП на 13,6% порівняно з групою ХКС та на 5,0%, аніж в групі ХОЗЛ. КДР ЛШ та КСР ЛШ в групі з поєднаним перебігом ХОЗЛ та ХКС відмічались більші значення на 9,8% і 11,5% порівняно з групою ХКС, та на 7,0% і 11,0% порівняно з групою ХОЗЛ. Відмічено сильний обернений кореляційний зв'язок між ОФВ₁ та розмірами ПШ та ПП і ТМШП.

3. У хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ХКС відмічались ознаки клінічно значимого підвищення активності низькоінтенсивного системного запального

процесу, що проявляється зростанням на 65,0% рівня hsCRP порівняно з групою ХКС та 85,0% порівняно з групою ХОЗЛ.

Поєднаний перебіг ХОЗЛ та ХКС характеризується вищою активністю даного ензиму на 79,1% порівняно зі здоровими особами, але меншою при ізольованому перебігу ХОЗЛ та ХКС. Як за ХОЗЛ, так і за ХКС виявляється підвищення активності у крові хворих eNOS/NOS3 (на 91% та в 2 рази відповідно) порівняно зі здоровими особами, при цьому більша тривалість захворювання як за ХОЗЛ, так і за ХКС асоціюється зі збільшенням рівня eNOS/NOS3 в крові. По мірі прогресування ХОЗЛ від клінічної групи А до Е рівень eNOS/NOS3 зростає на 28,3%. Відмічається сильний обернений кореляційний зв'язок між рівнем hsCRP та ЛПВЩ, ФВ, ОФВ₁, ЖЄЛ, ОФВ₁/ФЖЄЛ, та сильний позитивний кореляційний зв'язок з рівнем тригліцеридів та розмірами ПШ і ПП. В свою чергу активність eNOS/NOS3 мала сильний позитивний кореляційний зв'язок з розмірами ПШ і ПП, КДР та КСР ЛШ.

4. У хворих з ізольованим перебігом ХКС, ХОЗЛ та їх поєднання відзначали на 46,4%, 57,4%, 81,6% відповідно нижчий рівень SIRT1 порівняно зі здоровими особами. Найбільший вміст SIRT1 у крові властивий для хворих на ХКС: він був на 20,6% вищим порівняно з результатом хворих на ХОЗЛ та перевищував на 65,5% вміст SIRT1 у крові пацієнтів з поєднаною патологією. Виявлено тренд до зменшення концентрації сиртуїну-1 у крові хворих на ХОЗЛ з розвитком легеневих ускладнень - пневмосклерозу та емфіземи. Відмічається сильний обернений кореляційний зв'язок між рівнем SIRT1 та рівнем hsCRP, тригліцеридами і віком, в свою чергу сильний позитивний кореляційний з ОФВ₁, ФЖЄЛ, ОФВ₁/ФЖЄЛ та активністю eNOS/NOS3 .

5. Призначення мельдонію у складі базисної терапії сприяло зменшенню вираженості основних скарг таких як кашель, задишка, скутість грудної клітки і збільшення енергії та нормалізації сну, покращення ліпідного спектру крові (зниження рівня холестерину, тригліцеридів, ЛПНЩ- на 32,8% та 11,6%, 9,7% відповідно) відносно значень до лікування. Відмічається тенденція до

покращення ФЗД (ОФВ1 на 3,8%), ФЖЄЛ (на 1,8%) відносно значень до лікування. Додавання до комплексної терапії мельдонію призводить до зменшення вираженості системного запалення (зменшився вміст hsCRP на 38,9%) та проявів ЕД (зменшилась активність eNOS/NOS3 на 46,6%), а також збільшення рівня SIRT1 в крові (на 53,5%).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендовано приймати до уваги вираженість явищ дихальної недостатності, оцінку наявності бендопное і використовувати опитувальники mMRC, tCAT та Святого Георгія для оцінки симптомів ХОЗЛ у пацієнтів, які мають ХКС вік понад 40 років та фактори ризику розвитку ХОЗЛ, що надає можливість лікарям вирішити проблему гіподіагностики ХОЗЛ у пацієнтів з ІХС через подібність клінічних симптомів.

2. Доцільно визначати рівень SIRT1 хворих за поєданого перебігу ХОЗЛ та ХКС, як маркер тяжкості та фактор прогнозування перебігу захворювання - оскільки він є чутливим показником, вміст якого у крові достовірно корелює з рядом основних параметрів функції зовнішнього дихання, розмірами правого передсердя та шлуночка, показниками ендотеліальної дисфункції.

3. При поєданому перебігу ХОЗЛ та ХКС рекомендовано додавання стандартної терапії хворих мельдоній у дозі 500 мг двічі на добу з метою зменшення симптомів захворювання, покращення показників ФЗД, структурно-функціональних параметрів серця, функціонального стану ендотелію, системного запалення, нормалізації показників ліпідного профілю крові, а також підвищення рівня SIRT1 в крові.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Веремієнко ОВ, Шилова ЄВ. Тівортін у комплексному лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. Експериментальна і клінічна медицина. 2011; 2:75-7.
2. Висоцький ІЮ, Глущенко НВ, Храмова РА. Фармакологія лікарських засобів, що впливають на серцево-судинну систему. Суми; 2016. 158 с.
3. Герич ПР. Хронічне обструктивне захворювання легень і ішемічна хвороба серця: патогенез поєднаної кардіореспіраторної патології та диференційовані підходи до вибору терапії. [автореферат]. Івано-Франківськ; 2017. 38 с.
4. Гуменюк НІ, Хлестова СС, МахнюкВМ, Сидорчук ТМ. Показники захворюваності і поширеності та сучасні погляди на профілактику хвороб. / Чорна, В. В., Хлестова, С. С., Гуменюк, Н. І., Махнюк, В. М., & Сидорчук, Т. М., 2020.
5. Гур'янов ВГ, Лях ЮЄ, Парій ВД, Короткий ОВ, Чалий ОВ, Чалий КО, та ін. Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R-statistics). Київ: Вістка; 2018. 208 с.
6. Долженко ММ. Мілдронат® - наднозологічний препарат для коморбідних пацієнтів. Здоров'я України. Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія. 2021;4:46.
7. Ілащук ТО, Микитюк ОП, Чобану ЯВ. Особливості поєданого перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та хронічної ішемічної хвороби серця (огляд літератури). Клінічна та експериментальна патологія 2021;20(2):96-104. doi: [10.24061/1727-4338.XX.2.76.2021.14](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XX.2.76.2021.14)
8. Ілащук ТО, Чобану ЯВ. Аналіз лівих відділів серця у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень, хронічним коронарним синдромом та їх поєднанням. In: Proceedings of the IX International Scientific and Practical Conference Promising ways of information technology development; 2023 Nov 13-15; Bilbao, Spain. Bilbao; 2023, p. 29-33.

9. Ілащук ТО, Чобану ЯВ. Аналіз правих відділів серця у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень, хронічним коронарним синдромом та їх поєднанням. В: Матеріали 7-ї Міжнар. наук.-практ. конф. Modern problems of science, education and society; 2023 Вер 11-13; Київ. Київ; 2023, р. 21-27.

10. Ілащук ТО, Чобану ЯВ. Аналіз функції зовнішнього дихання у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень та хронічним коронарним синдромом та при їх поєднанні. In: Proceedings of the IX International Scientific and Practical Conference Promising ways of information technology development; 2023 Nov 13-15; Bilbao, Spain. Bilbao; 2023, р. 29-33.

11. Ілащук ТО, Чобану ЯВ. Запальні та протизапальні механізми при хронічному обструктивному захворюванні легень, хронічному коронарному синдромі та їх поєднанні. Клінічна та експериментальна патологія. 2022;21(4):14-22. doi: [10.24061/1727-4338.XXI.4.82.2022.03](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXI.4.82.2022.03)

12. Ілащук ТО, Чобану ЯВ. Клінічна ефективність мельдонію при лікуванні пацієнтів з ХОЗЛ та ІХС в стаціонарних та амбулаторних умовах. В: Матеріали 2-ї Міжнар. наук.-практ. конф. Modern research in world science; 2022 Травень 15-17; Львів. Львів; 2022, р. 21-27.

13. Ілащук ТО, Чобану ЯВ. Можливості мельдонію у терапії хронічного обструктивного захворювання легень та хронічного коронарного синдрому його вплив на системне запалення та ендотеліальну дисфункцію. In: Proceedings of the IX International Scientific and Practical Conference Promising ways of information technology development; 2023 Nov 13-15; Bilbao, Spain. Bilbao; 2023, р. 29-33.

14. Ілащук ТО, Чобану ЯВ. Можливості мельдонію у терапії хронічного обструктивного захворювання легень та хронічного коронарного синдрому його вплив на скарги по опитувальникам ХОЗЛ. In: Proceedings of the IX International Scientific and Practical Conference Promising ways of information technology development; 2023 Nov 13-15; Bilbao, Spain. Bilbao; 2023, р. 29-33.

15. Ілащук ТО, Чобану ЯВ. Можливості мельдонію у терапії хронічного обструктивного захворювання легень та хронічного коронарного синдрому його вплив на рівень сіртуїну-1. In: Proceedings of the IX International Scientific and Practical Conference Promising ways of information technology development; 2023 Nov 13-15; Bilbao, Spain. Bilbao; 2023, p. 29-33.

16. Ілащук ТО, Чобану ЯВ. Особливості клінічного перебігу ХОЗЛ у хворих з ІХС. In: Proceedings of the XIX International Scientific and Practical Conference Modern problems in science; 2022 May 17-20; Vancouver, Canada. Vancouver; 2022, p. 26-31.

17. Ілащук ТО, Чобану ЯВ. ХОЗЛ та стан серцево-судинної системи. In: Problems of science and practice, tasks and ways to solve them. In: Proceedings of the XX International Scientific and Practical Conference; 2022 May 24-27; Warsaw, Poland. Warsaw; 2022, p. 24-26.

18. Іпатов АВ, Мороз ОМ, Гондуленко НО, Ханюкова ІЯ, Маметьєв АО, Саніна НА, та ін. Основні показники інвалідності та діяльності медико-соціальних комісій України за 2018 рік: аналітико-інформаційний довідник. Дніпро: Акцент ПП; 2019. 180 с.

19. Коваленко ВМ, Корнацький ВМ, редактори. Стан здоров'я народу України в умовах війни. Київ; 2022. 220 с.

20. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія». Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 19.03.2007 № 128. [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2007 [цитовано 2023 Сер 21]. Доступно: https://zakononline.com.ua/documents/show/109065_532902

21. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 17.06.2013 № 555 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2013 [цитовано 2023 Сер 21]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0555282-13#Text>

22. Мостовий ЮМ, Слепченко НС, Дмитрієв КД, Сидоров АА. Хронічне обструктивне захворювання легень та серце: здобутки та питання сьогодення. Український пульмонологічний журнал, 2018;4:56-61. doi: [10.31215/2306-4927-2018-102-4-56-61](https://doi.org/10.31215/2306-4927-2018-102-4-56-61)

23. Мостовий ЮМ. Хронічне обструктивне захворювання легень. Ключові питання. Український медичний часопис. 2016;4(114):63-66.

24. Островський ММ. Хронічне обструктивне захворювання легень: нові відтінки проблеми. Астма та алергія. 2016;4:52-4.

25. Перцева ТО, Конопкіна ЛІ. Сучасні погляди на діагностику та лікування хронічного обструктивного захворювання легень. Український пульмонологічний журнал. 2018;4:13-5.

26. Провоторов ВМ, Буднівський АВ, Семенкова ГГ, Шишкіна ОС. Протизапальні цитокіни при поєднанні ішемічної хвороби серця та хронічної обструктивної хвороби легень. Клінічна медицина. 2015;93(2):5-9.

27. Треумова СІ, Петров ЄЄ, Бурмак ЮГ, Іваницька ТА. Хронічне обструктивне захворювання легень і ішемічна хвороба серця: проблеми коморбідності (огляд літератури). Вісник проблем біології і медицини. 2017;3(4):66-72. doi: [10.29254/2077-4214-2017-4-3-141-66-72](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2017-4-3-141-66-72)

28. Фещенко ЮІ, Гаврисюк ВК, Дзюблик ОЯ, Мостовой ЮМ, Перцева ТО, Полянська МО, та ін. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Хронічне обструктивне захворювання легень. Київ: Національна академія медичних наук України; 2020. 70 с

29. Фуштей І.М, Підсевахіна С.Л, Паламарчук А.І, Ткаченко ОВ, Чабанна ЄС. Вплив хронічної обструктивної хвороби легень на клініко-функціональний стан міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця. Сімейна медицина. 2018;1:73-6. doi: [10.30841/2307-5112.1.2018.135216](https://doi.org/10.30841/2307-5112.1.2018.135216)

30. Хиць АР. Хронічне обструктивне захворювання легень: рекомендації NICE 2019. Український медичний часопис. 2020;2:1-4.

31. Холопов, Л.С., Вишнинецький, І.І., Баташова-Галинська, В.О. (2017). Клінічна характеристика дихальної та серцево-судинної систем при поєднанні хронічного обструктивного захворювання легень і серцевої недостатності.

32. Чобану ЯВ, Ілащук ТО. Прогностичне значення рівня сіртуїну-1 у сироватці крові пацієнтів із хронічним коронарним синдромом, хронічним обструктивним захворюванням легень та їх поєднанням. Клінічна та експериментальна патологія. 2022;22(2):34-40. doi: [10.24061/1727-4338.XXII.2.84.2023.06](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXII.2.84.2023.06)

33. Чобану ЯВ, Ілащук ТО. Реалізація про- та протизапальних механізмів сіртуїну-1 у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень, хронічним коронарним синдромом та їх поєднанням. Запорізький медичний журнал. 2023;25(4):297-302. doi: [10.14739/2310-1210.2023.4.276009](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2023.4.276009)

34. Agarwal SK, Alonso A, Blecker S, Chamberlain AM, London SJ, Loehr LR, McNeill AM, Poole C, Soliman EZ, Heiss G. Circulation. Airflow obstruction, lung function, and incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. 2014 Mar 4;129(9):971-80. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004050](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004050).

35. Agostoni P, Mattavelli I. Am J Cardiol. The Pulmonary Hypertension Treatment: Dogmas and Ghosts. 2023 Dec 1;208:201-202. doi: [10.1016/j.amjcard.2023.08.185](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2023.08.185).

36. Agostoni P, Sciomer S, Palermo P, Contini M, Pezzuto B, Farina S, Magini A, De Martino F, Magri D, Paolillo S, Cattadori G, Vignati C, Mapelli M, Apostolo A, Salvioni E. Eur Respir Rev. Minute ventilation/carbon dioxide production in chronic heart failure. 2021 Feb 2;30(159):200141. doi: [10.1183/16000617.0141-2020](https://doi.org/10.1183/16000617.0141-2020).

37. Aguer C, McCoin CS, Knotts TA, Thrush AB, Ono-Moore K, McPherson R, et al. Acylcarnitines: potential implications for skeletal muscle insulin resistance. FASEB J. 2015;29(1):336-45. doi: [10.1096/fj.14-255901](https://doi.org/10.1096/fj.14-255901)

38. Agustí A, Celli BR, Criner GJ, Halpin D, Anzueto A, Barnes P, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive

Summary. *Eur Respir J* [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 18];61(4):2300239. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10066569/pdf/ERJ-00239-2023.pdf> doi: [10.1183/13993003.00239-2023](https://doi.org/10.1183/13993003.00239-2023)

39. Agustí A, Noell G, Brugada J, Faner R. Lung function in early adulthood and health in later life: a transgenerational cohort analysis. *Lancet Respir Med*. 2017;5(12):935-945. doi: [10.1016/S2213-2600\(17\)30434-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30434-4) 42Y 42

39. Ali L, Schnitzler JG, Kroon J. Metabolism: The road to inflammation and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 2018;29(6):474-80. doi: [10.1097/MOL.0000000000000550](https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000550)

40. Almagro P, Boixeda R, Diez-Manglano J, Gómez-Antúnez M, López-García F, Recio J. Insights into chronic obstructive pulmonary disease as critical risk factor for cardiovascular disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020; 15:755-64. doi: [10.2147/COPD.S238214](https://doi.org/10.2147/COPD.S238214)

41. Anderson KA, Madsen AS, Olsen CA, Hirschey MD. *Biochim Biophys Acta Bioenerg*. Metabolic control by sirtuins and other enzymes that sense NAD⁺, NADH, or their ratio. 2017 Dec; 1858(12):991-998. doi: [10.1016/j.bbabbio.2017.09.005](https://doi.org/10.1016/j.bbabbio.2017.09.005).

42. Anzalone G, Gagliardo R, Bucchieri F, Albano GD, Siena L, Montalbano AM, Bonanno A, Riccobono L, Pieper MP, Gjemarkaj M, Profita M. IL-17A induces chromatin remodeling promoting IL-8 release in bronchial epithelial cells: Effect of Tiotropium. 2016 May 1;152:107-16. doi:[10.1016/j.lfs.2016.03.031](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.03.031).

43. Arabacı Tamer S, Altınoluk T, Emran M, Korkmaz S, Yüksel RG, Baykal Z, Dur ZS, Levent HN, Ural MA, Yüksel M, Çevik Ö, Ercan F, Yıldırım A, Yeğen BÇ. Melatonin Alleviates Ovariectomy-Induced Cardiovascular Inflammation in Sedentary or Exercised Rats by Upregulating SIRT1. *Inflammation*. 2022 Dec;45(6):2202-2222. doi: [10.1007/s10753-022-01685-2](https://doi.org/10.1007/s10753-022-01685-2)

44. Arbillaga-Etxarri A, Gimeno-Santos E, Barberan-Garcia A, Benet M, Borrell E, Dadvand P, Foraster M, Marín A, Monteagudo M, Rodriguez-Roisin R, Vall-Casas P, Vilaró J, Garcia-Aymerich J; Urban Training Study Group. *Thorax*.

Socio-environmental correlates of physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 2017 Sep; 72(9):796-802. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-209209.

45. Arunachalam G, Yao H, Sundar IK, Caito S, Rahman I. SIRT1 regulates oxidant- and cigarette smoke-induced eNOS acetylation in endothelial cells: Role of resveratrol. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2010;393(1):66-72. doi: [10.1016/j.bbrc.2010.01.080](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.01.080)

46. Atar D, Jukema JW, Molemans B, Taub PR, Goto S, Mach F, et al. New cardiovascular prevention guidelines: How to optimally manage dyslipidaemia and cardiovascular risk in 2021 in patients needing secondary prevention? *Atherosclerosis*. 2021;319:51-61. doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2020.12.013](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.12.013)

47. Austin V, Crack PJ, Bozinovski S, Miller AA, Vlahos R. COPD and stroke: are systemic inflammation and oxidative stress the missing links? *Clin Sci (Lond)*. 2016;130(13):1039-50. doi: [10.1042/CS20160043](https://doi.org/10.1042/CS20160043)

48. Bai S, Zhao L. Imbalance Between Injury and Defense in the COPD Emphysematous Phenotype. *Front Med (Lausanne)*. 2021 May 5;8:653332. doi: 10.3389/fmed.2021.653332.

49. Balbirsingh V, Mohammed AS, Turner AM, Newnham M. Cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease: a narrative review. *Thorax* 2022; 77:939-45. doi: [10.1136/thoraxjnl-2021-218333](https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2021-218333)

50. Banks E, Joshy G, Korda RJ, Stavreski B, Soga K, Egger S, et al. Tobacco smoking and risk of 36 cardiovascular disease subtypes: fatal and non-fatal outcomes in a large prospective Australian study. *BMC Med* 2019 3;17(1):128. doi: [10.1186/s12916-019-1351-4](https://doi.org/10.1186/s12916-019-1351-4)

51. Barlow JL, Peel S, Fox J, Panova V, Hardman CS, Camelo A, Bucks C, Wu X, Kane CM, Neill DR, Flynn RJ, Sayers I, Hall IP, McKenzie AN. *J Allergy Clin Immunol*. IL-33 is more potent than IL-25 in provoking IL-13-producing nuocytes (type 2 innate lymphoid cells) and airway contraction. 2013 Oct; 132(4):933-41. doi: 10.1016/j.jaci.2013.05.012.

52. Barnes PJ. Redox Biol. Oxidative stress-based therapeutics in COPD. 2020 Jun;33:101544. doi: [10.1016/j.redox.2020.101544](https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101544).
53. Barnes PJ. Senescence in COPD and Its Comorbidities. *Annu Rev Physiol.* 2017;79:517-39. doi: [10.1146/annurev-physiol-022516-034314](https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-022516-034314) 48B 58
54. Barnes PJ. Targeting cellular senescence as a new approach to chronic obstructive pulmonary disease therapy. *Curr Opin Pharmacol.* 2021 Feb;56:68-73. doi: [10.1016/j.coph.2020.11.004](https://doi.org/10.1016/j.coph.2020.11.004).
55. Barnett LA, Prior JA, Kadam UT, Jordan KP. Chest pain and shortness of breath in cardiovascular disease: a prospective cohort study in UK primary care. *BMJ Open.* 2017;7(5):e015857. doi: [10.1136/bmjopen-2017-015857](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-015857)
56. Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, Carr JJ, Enright PL, Hoffman EA, et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med.* 2010;362(3):217-27. doi: [10.1056/NEJMoa0808836](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808836)
57. Beghé B, Verduri A, Roca M, Fabbri LM. Exacerbation of respiratory symptoms in COPD patients may not be exacerbations of COPD. *Eur Respir J.* 2013; 41(4):993-5. doi: [10.1183/09031936.00180812](https://doi.org/10.1183/09031936.00180812)
58. Beijers RJHCG, Gosker HR, Schols AMWJ. Resveratrol for patients with chronic obstructive pulmonary disease: hype or hope? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2018;21(2):138-44. doi: [10.1097/MCO.0000000000000444](https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000444) 102Д
59. Benetos A, Aviv A. Ancestry, Telomere Length, and Atherosclerosis Risk *Circ Cardiovasc Genet.* 2017 Jun; 10(3): e001718. doi: [10.1161/CIRCGENETICS.117.001718](https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.117.001718).
60. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135(10):e146-e603. doi: [10.1161/CIR.0000000000000485](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000485)
61. Bhatt SP, Dransfield MT. AECOPD: Acute exacerbations of chronic obstructive cardiopulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(9):1046-8. doi: [10.1164/rccm.201309-1651ED](https://doi.org/10.1164/rccm.201309-1651ED)

62. Bianco A, Nigro E, Monaco ML, Matera MG, Scudiero O, Mazzarella G, Daniele A. The burden of obesity in asthma and COPD: Role of adiponectin. *Pulm Pharmacol Ther.* 2017 Apr;43:20-25. doi: 10.1016/j.pupt.2017.01.004.

63. Blanco I, Valeiro B, Torres-Castro R, Barberán-García A, Torralba Y, Moisés J, et al. Effects of Pulmonary Hypertension on Exercise Capacity in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Arch Bronconeumol (Engl Ed).* 2020;56(8):499-505. doi: [10.1016/j.arbres.2019.10.015](https://doi.org/10.1016/j.arbres.2019.10.015)

64. Bonkowski MS, Sinclair DA. Slowing ageing by design: the rise of NAD⁺ and sirtuin-activating compounds. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2016;17(11):679-90. doi: [10.1038/nrm.2016.93](https://doi.org/10.1038/nrm.2016.93)

65. Boussuges A, Gouitaa M. Am J Arterial stiffness and chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Crit Care Med.* 2008 Apr 15;177(8):929; author reply 929-30. doi: 10.1164/ajrccm.177.8.929.

66. Boyd CM, Lucas GM. Patient-centered care for people living with multimorbidity. *Curr Opin HIV AIDS.* 2014 Jul;9(4):419-27. doi: 10.1097/COH.0000000000000073.

67. Brandsma CA, de Vries M, Costa R, Woldhuis RR, Königshoff M, Timens W. Lung ageing and COPD: is there a role for ageing in abnormal tissue repair? *Eur Respir Rev [Internet].* 2017[cited 2023 Sep 08]:170073. Available from: <https://err.ersjournals.com/content/errev/26/146/170073.full.pdf> doi: [10.1183/16000617.0073-2017](https://doi.org/10.1183/16000617.0073-2017)

68. Broeiro-Gonçalves P, Nogueira P, Aguiar P. Multimorbidity and disease severity by age groups, in inpatients: cross-sectional study. *Portuguese Journal of Public Health* 2019;37(1):1-9. doi: [10.1159/000500119](https://doi.org/10.1159/000500119)

69. Bu LL, Yuan HH, Xie LL, Guo MH, Liao DF, Zheng XL. New Dawn for Atherosclerosis: Vascular Endothelial Cell Senescence and Death. *Int J Mol Sci.* 2023 Oct 13;24(20):15160. doi: 10.3390/ijms242015160.

70. Bucher H, Mang S, Keck M, Przibilla M, Lamb DJ, Schiele F, Wittenbrink M, Fuchs K, Jung B, Erb KJ, Peter D. Neutralization of both IL-1 α /IL-1 β plays a major role in suppressing combined cigarette smoke/virus-induced pulmonary

inflammation in mice. *Pulm Pharmacol Ther.* 2017 Jun; 44:96-105. doi: 10.1016/j.pupt.2017.03.008

71. Burney P. Chronic respiratory disease - the acceptable epidemic? *Clin Med (Lond).* 2017 Feb;17(1):29-32. doi: 10.7861/clinmedicine.17-1-29.

72. Byon JH, Jin GY, Han YM, Choi EJ, Chae KJ, Park EH. Quantitative CT Analysis Based on Smoking Habits and Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Patients with Normal Chest CT. *2023 Jul;84(4): 900-910.* doi: 10.3348/jksr.2022.0130

73. Camiciottoli G, Bigazzi F, Magni C, Bonti V, Diciotti S, Bartolucci M, Mascalchi M, Pistolesi M. Prevalence of comorbidities according to predominant phenotype and severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:2229-36. doi: [10.2147/COPD.S111724](https://doi.org/10.2147/COPD.S111724)

74. Campobasso CP, Dell'Erba AS, Addante A, Zotti F, Marzullo A, Colonna MF. Sudden cardiac death and myocardial ischemia indicators: a comparative study of four immunohistochemical markers. *Am J Forensic Med Pathol.* 2008; 29(2):154-61. doi: [10.1097/PAF.0b013e318177eab7](https://doi.org/10.1097/PAF.0b013e318177eab7)

75. Cardellini M, Menghini R, Martelli E, Casagrande V, Marino A, Rizza S, et al. TIMP3 is reduced in atherosclerotic plaques from subjects with type 2 diabetes and increased by SirT1. *Diabetes.* 2009;58(10):2396-401. doi: [10.2337/db09-0280](https://doi.org/10.2337/db09-0280)

76. Carignon S, De Moura Rodrigues D, Gosset D, Culerier E, Huot-Marchand S, Savigny F, Kaya E, Quesniaux V, Gombault A, Couillin I, Ryffel B, Le Bert M, Riteau N. Lung inflammation and interstitial fibrosis by targeted alveolar epithelial type I cell death. *Front Immunol.* 2023 Sep 28;14:1261483. doi: 10.3389/fimmu.2023.1261483.

77. Casas A, Montes de Oca M, Menezes AM, Wehrmeister FC, Lopez Varela MV, Mendoza L, et al. Respiratory medication used in COPD patients from seven Latin American countries: the LASSYC study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:1545-56. doi: [10.2147/COPD.S154097](https://doi.org/10.2147/COPD.S154097)

78. Caughey GE, Vitry AI, Gilbert AL, Roughead EE. Prevalence of comorbidity of chronic diseases in Australia. *BMC Public Health*. 2008;8:221. doi: [10.1186/1471-2458-8-221](https://doi.org/10.1186/1471-2458-8-221)

79. Celli B, Locantore N, Yates JC, Bakke P, Calverley PMA, Crim C, et al. Markers of disease activity in COPD: an 8-year mortality study in the ECLIPSE cohort. *Eur Respir J* [Internet]. 2021[cited 2023 Oct 01];57(3):2001339. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7991608/pdf/ERJ-01339-2020.pdf> doi: [10.1183/13993003.01339-2020](https://doi.org/10.1183/13993003.01339-2020)

80. Celli BR, Locantore N, Yates J, Tal-Singer R, Miller BE, Bakke P, et al. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(10):1065-72. doi: [10.1164/rccm.201110-1792OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201110-1792OC)

81. Chen J, Yang X, Zhang W, Peng D, Xia Y, Lu Y, et al. Therapeutic Effects of Resveratrol in a Mouse Model of LPS and Cigarette Smoke-Induced COPD. *Inflammation*. 2016;39(6):1949-59. doi: [10.1007/s10753-016-0430-3](https://doi.org/10.1007/s10753-016-0430-3)

82. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2015;3(8):631-9. doi: [10.1016/S2213-2600\(15\)00241-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00241-6)

83. Cinelli MA, Do HT, Miley GP, Silverman RB. Inducible nitric oxide synthase: Regulation, structure, and inhibition. *Med Res Rev*. 2020 Jan;40(1):158-189. doi: [10.1002/med.21599](https://doi.org/10.1002/med.21599).

84. Clarke R, Emberson J, Breeze E, Casas J, Parish S, Hingorani A, et al. Biomarkers of inflammation predict both vascular and non-vascular mortality in older men. *European Heart Journal*. 2008;29(6):800-9. doi: [10.1093/eurheartj/ehn049](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn049)

85. Conte E, Fagone E, Fruciano M, Gili E, Iemmolo M, Vancheri C. Anti-inflammatory and antifibrotic effects of resveratrol in the lung. *Histol Histopathol*. 2015 May;30(5):523-9. doi: [10.14670/HH-30.523](https://doi.org/10.14670/HH-30.523).

86. Conti V, Corbi G, [Simeon V](#), Russomanno G, Manzo V, Ferrara N, et al. Aging-related changes in oxidative stress response of human endothelial cells. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2015;27(4):547-53. [10.1007/s40520-015-0357-9](https://doi.org/10.1007/s40520-015-0357-9)
87. Corbi G, Conti V, Russomanno G, Longobardi G, Furgi G, Filippelli A, et al. Adrenergic signaling and oxidative stress: a role for sirtuins? *Front Physiol*. 2013;4:324. doi: [10.3389/fphys.2013.00324](https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00324)
88. Córdoba-Lanús E, Cazorla-Rivero S, Espinoza-Jiménez A, de-Torres JP, Pajares MJ, Aguirre-Jaime A, Celli B, Casanova C. Telomere shortening and accelerated aging in COPD: findings from the BODE cohort. *Respir Res*. 2017 Apr 13;18(1):59. doi: [10.1186/s12931-017-0547-4](https://doi.org/10.1186/s12931-017-0547-4). Erratum in: *Respir Res*. 2017 Jun 2;18(1):113.
89. Cuttica MJ, Colangelo LA, Dransfield MT, Bhatt SP, Rana JS, Jacobs DR Jr, et al. Lung Function in Young Adults and Risk of Cardiovascular Events Over 29 Years: The CARDIA Study. *J Am Heart Assoc*. [Internet]. 2018 [cited 2023 Sep 01];7(24):e010672. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6405620/> doi: [10.1161/JAHA.118.010672](https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010672)
90. Danesh J, Pepys MB. C-reactive protein and coronary disease: is there a causal link? *Circulation*. 2009 Nov 24;120(21):2036-9. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.109.907212](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.907212)
91. de Matos Cavalcante AG, de Bruin PF, de Bruin VM, Nunes DM, Pereira ED, Cavalcante MM, et al. Melatonin reduces lung oxidative stress in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Pineal Res*. 2012;53(3):238-44. doi: [10.1111/j.1600-079X.2012.00992.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2012.00992.x)
92. de Torres JP, Córdoba-Lanus E, López-Aguilar C, Muros de Fuentes M, Montejo de Garcini A, Aguirre-Jaime A, et al. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. *Eur Respir J*. 2006;27(5):902-7. doi: [10.1183/09031936.06.00109605](https://doi.org/10.1183/09031936.06.00109605)

93. Divo M. Increased Health Care Use: With or From COPD? *Chest*. 2021 Jun;159(6):2131-2132. doi: 10.1016/j.chest.2021.03.014. **6A 103**

94. Divo MJ, Celli BR, Poblador-Plou B, Calderón-Larrañaga A, de-Torres JP, Gimeno-Feliu LA, Bertó J, Zulueta JJ, Casanova C, Pinto-Plata VM, Cabrera-Lopez C, Polverino F, Carmona Pírez J, Prados-Torres A, Marin JM; EpiChron—BODE Collaborative Group. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) as a disease of early aging: Evidence from the EpiChron Cohort. *PLoS One*. 2018 Feb 22;13(2):e0193143. doi: 10.1371/journal.pone.0193143.

95. Divo MJ, Marin JM, Casanova C, Cabrera Lopez C, Pinto-Plata VM, Marin-Oto M, Polverino F, de-Torres JP, Billheimer D, Celli BR; BODE Collaborative Group. Comorbidities and mortality risk in adults younger than 50 years of age with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2022 Sep 27;23(1):267. doi: 10.1186/s12931-022-02191-7.

96. Divo MJ, Martinez CH, Mannino DM. Ageing and the epidemiology of multimorbidity. *Eur Respir J*. 2014;44(4):1055-68. doi: [10.1183/09031936.00059814](https://doi.org/10.1183/09031936.00059814)

97. Dong J, Li D, Kang L, Luo C, Wang J. Insights into human eNOS, nNOS and iNOS structures and medicinal indications from statistical analyses of their interactions with bound compounds. *Biophys Rep*. 2023 Jun 30;9(3):159-175. doi: 10.52601/bpr.2023.210045.

98. Easter M, Bollenbecker S, Barnes JW, Krick S. Targeting Aging Pathways in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Mol Sci*. 2020 Sep 21;21(18):6924. doi: 10.3390/ijms21186924.

99. Effing TW, Vercoulen JH, Bourbeau J, Trappenburg J, Lenferink A, Cafarella P, Coultas D, Meek P, van der Valk P, Bischoff EW, Bucknall C, Dewan NA, Early F, Fan V, Frith P, Janssen DJ, Mitchell K, Morgan M, Nici L, Patel I, Walters H, Rice KL, Singh S, Zuwallack R, Benzo R, Goldstein R, Partridge MR, van der Palen J. Definition of a COPD self-management intervention: International Expert Group consensus. *Eur Respir J*. 2016 Jul;48(1):46-54. doi: 10.1183/13993003.00025-2016.

100. Engström G. The restrictive-obstructive continuum and the failing heart. *Thorax*. 2016 Jun;71(6):487-8. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-208119.

101. Fabbri LM, Beghé B, Clini E. Urgent need of novel biomarkers of acute dyspnea. *Intern Emerg Med*. 2022 Mar;17(2):491-493. doi: 10.1007/s11739-021-02874-x.

102. Fabbri LM, Celli BR, Agustí A, Criner GJ, Dransfield MT, Divo M, Krishnan JK, Lahousse L, Montes de Oca M, Salvi SS, Stolz D, Vanfleteren LEGW, Vogelmeier CF. COPD and multimorbidity: recognising and addressing a syndemic occurrence. *Lancet Respir Med*. 2023 Nov;11(11):1020-1034. doi: 10.1016/S2213-2600(23)00261-8.

103. Fabregat-Andrés Ó, Pérez-de-Lucía P, Vallejo-García VE, Vera-Ivars P, Valverde-Navarro AA, Tormos JM. New atherogenic index for the prediction of carotid atherosclerosis based on the non-ultrasensitive c-reactive protein/HDL ratio. *Clin Investig Arterioscler*. 2023 Aug 23:S0214-9168(23)00070-0. doi: 10.1016/j.arteri.2023.07.002

104. Feitosa PH. Diagnosis and augmentation therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency: current knowledge and future potential. *Drugs Context*. 2023 Jul 20;12:2023-3-1. doi: 10.7573/dic.2023-3-1.

105. Ferguson GT, Skärby T, Nordenmark LH, Lamarca R, Aksomaityte A, Lythgoe D, Gilbert I, Trudo F. Unreported and Overlooked: A Post Hoc Analysis of COPD Symptom-Related Attacks from the RISE Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020 Nov 27;15:3123-3134. doi: 10.2147/COPD.S277147.

106. Ferrara N, Russomanno G, Corbi G, Manzo V, Rengo G, Puca AA, Latte S, Carrizzo A, Calabrese MC, Andriantsitohaina R, Filippelli W, Vecchione C, Filippelli A, Conti V. The anti-ageing molecule sirt1 mediates beneficial effects of cardiac rehabilitation. *Immun Ageing*. 2017 Mar 16;14:7. doi: 10.1186/s12979-017-0088-1.

107. Finkel T, Deng CX, Mostoslavsky R. Recent progress in the biology and physiology of sirtuins. *Nature*. 2009;460(7255):587-91. doi: [10.1038/nature08197](https://doi.org/10.1038/nature08197)

108. Finkelstein J, Jeong IC, Doerstling M, Shen Y, Wei C, Karpatkin H. Usability of Remote Assessment of Exercise Capacity for Pulmonary Telerehabilitation Program. *Stud Health Technol Inform*. 2020 Nov 23;275:72-76. doi: 10.3233/SHTI200697.

109. Franssen FM, Soriano JB, Roche N, Bloomfield PH, Brusselle G, Fabbri LM, et al. Lung Function Abnormalities in Smokers with Ischemic Heart Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(5):568-76. doi: [10.1164/rccm.201512-2480OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201512-2480OC)

110. French A, Balfe D, Mirocha JM, Falk JA, Mosenifar Z. The inspiratory capacity/total lung capacity ratio as a predictor of survival in an emphysematous phenotype of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015 Jul 13;10:1305-12. doi: 10.2147/COPD.S76739.

111. Furukawa N, Koitabashi N, Matsui H, Sunaga H, Umbarawan Y, Syamsunarno MRAA, Yamaguchi A, Obokata M, Hanaoka H, Yokoyama T, Kurabayashi M. DPP-4 inhibitor induces FGF21 expression via sirtuin 1 signaling and improves myocardial energy metabolism. *Heart Vessels*. 2021 Jan;36(1):136-146. doi: 10.1007/s00380-020-01711-z.

112. Gan WQ, Allen RW, Brauer M, Davies HW, Mancini GB, Lear SA. Long-term exposure to traffic-related air pollution and progression of carotid artery atherosclerosis: a prospective cohort study. *BMJ Open*. 2014 Apr 7;4(4):e004743. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004743.

113. Gao Y, Galis ZS. Exploring the Role of Endothelial Cell Resilience in Cardiovascular Health and Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021 Jan;41(1):179-185. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314346. 29B 121

114. Georgiopoulou VV, Kalogeropoulos AP, Psaty BM, Rodondi N, Bauer DC, Butler AB, et al. Lung function and risk for heart failure among older adults: the Health ABC Study. *Am J Med*. 2011;124(4):334-41. doi: [10.1016/j.amjmed.2010.12.006](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.12.006)

115. Gershon AS, Mecredy GC, Guan J, Victor JC, Goldstein R, To T. Quantifying comorbidity in individuals with COPD: a population study. *Eur Respir J*. 2015;45(1):51-9. doi: [10.1183/09031936.00061414](https://doi.org/10.1183/09031936.00061414)

116. Ghoorah K, De Soyza A, Kunadian V. Increased cardiovascular risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease and the potential mechanisms linking the two conditions: a review. *Cardiol Rev*. 2013;21(4):196-202. doi: [10.1097/CRD.0b013e318279e907](https://doi.org/10.1097/CRD.0b013e318279e907)

117. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2018 report). [Internet]. 2018[cited 2023 Aug 28] Available from: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf

118. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2023 Report. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Internet]. 2023[cited 2023 Sep 18]. Available from: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>

119. Godoy JA, Rios JA, Zolezzi JM, Braidy N, Inestrosa NC. Signaling pathway cross talk in Alzheimer's disease. *Cell Commun Signal*. 2014;12:1-12. doi: [10.1186/1478-811X-12-23](https://doi.org/10.1186/1478-811X-12-23)

120. Grabowska W, Sikora E, Bielak-Zmijewska A. Sirtuins, a promising target in slowing down the ageing process. *Biogerontology*. 2017;18(4):447-76. doi: [10.1007/s10522-017-9685-9](https://doi.org/10.1007/s10522-017-9685-9)

121. Guo Y, Chao L, Chao J. Kallistatin attenuates endothelial senescence by modulating Let-7g-mediated miR-34a-SIRT1-eNOS pathway. *J Cell Mol Med*. 2018 Sep;22(9):4387-4398. doi: [10.1111/jcmm.13734](https://doi.org/10.1111/jcmm.13734).

122. Halcox JP, Ellins EA, Rees DA, Deanfield JE, Steptoe A. Increased fibrinogen responses to psychophysiological stress predict future endothelial dysfunction implications for cardiovascular disease? *Brain Behav Immun*. 2017 Feb;60:233-239. doi: [10.1016/j.bbi.2016.10.017](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.10.017).

123. Halcox JP, Roy C, Tubach F, Banegas JR, Dallongeville J, De Backer G, Guallar E, Sazova O, Medina J, Perk J, Steg PG, Rodríguez-Artalejo F, Borghi C. C-reactive protein levels in patients at cardiovascular risk: EURIKA study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014 Feb 24;14:25. doi: 10.1186/[1471-2261-14-25](https://doi.org/10.1186/1471-2261-14-25).

124. Hansen NS, Ängquist L, Lange P, Jacobsen R. Comorbidity Clusters and Healthcare Use in Individuals With COPD. *Respir Care*. 2020;65(8):1120-7. doi: [10.4187/respcare.07136](https://doi.org/10.4187/respcare.07136)

125. Harhay MO, Porcher R, Cantu E, Crowther MJ, Christie JD, Thabut G, Donaldson GC. An Alternative Approach for the Analysis of Time-to-Event and Survival Outcomes in Pulmonary Medicine. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Sep 1;198(5):684-687.

126. Haroon S, Adab P, Riley RD, Fitzmaurice D, Jordan RE. Predicting risk of undiagnosed COPD: development and validation of the TargetCOPD score. *Eur Respir J*. [Internet]. 2017[cited 2023 Aug 18];49(6):1602191. Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/erj/49/6/1602191.full.pdf> doi: [10.1183/13993003.02191-2016](https://doi.org/10.1183/13993003.02191-2016)

127. He F, Li Q, Sheng B, Yang H, Jiang W. SIRT1 Inhibits Apoptosis by Promoting Autophagic Flux in Human Nucleus Pulposus Cells in the Key Stage of Degeneration via ERK Signal Pathway. *Biomed Res Int* [Internet]. 2021[cited 2023 Aug 22];2021:8818713. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7937464/pdf/BMRI2021-8818713.pdf> doi: [10.1155/2021/8818713](https://doi.org/10.1155/2021/8818713)

128. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2022[cited 2023 Sep 01];79(17):e263-e421. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109721083959?via%3Dihub> doi: [10.1016/j.jacc.2021.12.012](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.012)

129. Hernandez L, Laucyte-Cibulskiene A, Ward LJ, Kautzky-Willer A, Herrero MT, Norris CM, et al. Gender dimension in cardio-pulmonary continuum. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2022[cited 2023 Aug 11];9:916194. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9393639/pdf/fcvm-09-916194.pdf> doi: [10.3389/fcvm.2022.916194](https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.916194)

130. Hjort M, Eggers KM, Lakic TG, Lindbäck J, Budaj A, Cornel JH, Giannitsis E, Katus HA, Siegbahn A, Storey RF, Becker RC, Wallentin L, Lindahl B; PLATO trial investigators*. Biomarker Concentrations and Their Temporal Changes in Patients With Myocardial Infarction and Nonobstructive Compared With Obstructive Coronary Arteries: Results From the PLATO Trial. *J Am Heart Assoc*. 2023 Jan 3;12(1):e027466. doi: [10.1161/JAHA.122.027466](https://doi.org/10.1161/JAHA.122.027466).

131. Hodge G, Tran HB, Reynolds PN, Jersmann H, Hodge S. Lymphocyte senescence in COPD is associated with decreased sirtuin 1 expression in steroid resistant pro-inflammatory lymphocytes. *Ther Adv Respir Dis* [Internet]. 2020[cited 2023 Aug 27];14:1753466620905280. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7153179/pdf/10.1177_1753466620905280.pdf doi: [10.1177/1753466620905280](https://doi.org/10.1177/1753466620905280)

132. Hoffman TW, van Moorsel CHM, Borie R, Crestani B. Pulmonary phenotypes associated with genetic variation in telomere-related genes. *Curr Opin Pulm Med*. 2018 May;24(3):269-280. doi: [10.1097/MCP.0000000000000475](https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000475).

133. Houben-Wilke S, Jörres RA, Bals R, Franssen FM, Gläser S, Holle R, et al. Peripheral Artery Disease and Its Clinical Relevance in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the COPD and Systemic Consequences-Comorbidities Network Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(2):189-97. doi: [10.1164/rccm.201602-0354OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201602-0354OC)

134. Hu WS, Lin CL. CHA2DS2-VASc score for ischaemic stroke risk stratification in patients with chronic obstructive pulmonary disease with and without atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Europace*. 2018;20(4):575-81. doi: [10.1093/europace/eux065](https://doi.org/10.1093/europace/eux065)

135..Huang Q, Su H, Qi B, Wang Y, Yan K, Wang X, et al. A SIRT1 Activator, Ginsenoside Rc, Promotes Energy Metabolism in Cardiomyocytes and Neurons. *J Am Chem Soc.* 2021;143(3):1416-27. doi: [10.1021/jacs.0c10836](https://doi.org/10.1021/jacs.0c10836)

136. Huang WM, Feng JY, Cheng HM, Chen SZ, Huang CJ, Guo CY, et al. The role of pulmonary function in patients with heart failure and preserved ejection fraction: Looking beyond chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One* [Internet]. 2020 [cited 2023 Sep 02];15(7):e0235152. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7340281/pdf/pone.0235152.pdf> doi: [10.1371/journal.pone.0235152](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235152)

137. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2022;43(38):3618-731. doi: [10.1093/eurheartj/ehac237](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237)

138. Hurst JR, Han MK, Singh B, Sharma S, Kaur G, de Nigris E, Holmgren U, Siddiqui MK. Prognostic risk factors for moderate-to-severe exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic literature review. *Respir Res.* 2022 Aug 23;23(1):213. doi: [10.1186/s12931-022-02123-5](https://doi.org/10.1186/s12931-022-02123-5).

139. Hurst JR, Skolnik N, Hansen GJ, Anzueto A, Donaldson GC, Dransfield MT, Varghese P. Understanding the impact of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations on patient health and quality of life. *Eur J Intern Med.* 2020 Mar;73:1-6. doi: [10.1016/j.ejim.2019.12.014](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.12.014).

140. Ito K, Barnes PJ. COPD as a disease of accelerated lung aging. *Chest.* 2009; 135(1):173-80. doi: [10.1378/chest.08-1419](https://doi.org/10.1378/chest.08-1419)

141.Ito K, Mercado N. STOP accelerating lung aging for the treatment of COPD. *Exp Gerontol.* 2014;59:21-7. doi: [10.1016/j.exger.2014.03.014](https://doi.org/10.1016/j.exger.2014.03.014)

142. Joly B, Perriot J, d'Athis P, Chazard E, Brousse G, Quantin C. Success rates in smoking cessation: Psychological preparation plays a critical role and interacts with other factors such as psychoactive substances. *PLoS One* [Internet]. 2017[cited 2023 Sep 02];12(10):e0184800. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5636087/pdf/pone.0184800.pdf> doi: [10.1371/journal.pone.0184800](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184800)

143. Jungck D, Zickfeld MI, Albuscheit T, Brandenburger E, Knobloch J, Koch A. HDL serum levels are significantly lower in patients with COPD than in never-smokers. *European Respiratory Journal* [Internet]. 2017[cited 2023 Aug 22];50:PA1204. Available from: https://erj.ersjournals.com/content/50/suppl_61/PA1204 doi: [10.1183/1393003.congress-2017.PA1204](https://doi.org/10.1183/1393003.congress-2017.PA1204)
144. Karrasch S, Holz O, Jörres RA. Aging and induced senescence as factors in the pathogenesis of lung emphysema. *Respir Med*. 2008;102(9):1215-30. doi: [10.1016/j.rmed.2008.04.013](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.04.013)
145. Kent BD, Mitchell PD, McNicholas WT. Hypoxemia in patients with COPD: cause, effects, and disease progression. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2011;6:199-208. doi: [10.2147/COPD.S10611](https://doi.org/10.2147/COPD.S10611)
146. Kesimer M, Ford AA, Ceppe A, Radicioni G, Cao R, Davis CW, et al. Airway Mucin Concentration as a Marker of Chronic Bronchitis. *N Engl J Med*. 2017;377(10):911-22. doi: [10.1056/NEJMoa1701632](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1701632)
147. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2020;41(3):407-77. doi: [10.1093/eurheartj/ehz425](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425)
148. Ko VH, Yu LJ, Adini A, Wu H, Dao DT, Pan A, Puder M, Mitiku SZ, Potla R, Chen H, Rice JM, Matthews BD. PR1P Stabilizes VEGF and Upregulates Its Signaling to Reduce Elastase-induced Murine Emphysema. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2020 Oct;63(4):452-463. doi: [10.1165/rcmb.2019-0434OC](https://doi.org/10.1165/rcmb.2019-0434OC).
149. Kuka J, Vilskersts R, Cirule H, Makrecka M, Pugovics O, Kalvinsh I, Dambrova M, Liepinsh E. The cardioprotective effect of mildronate is diminished after co-treatment with L-carnitine. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2012;17(2):215-22. doi: [10.1177/1074248411419502](https://doi.org/10.1177/1074248411419502)
150. Lahousse L, Niemeijer MN, van den Berg ME, Rijnbeek PR, Joos GF, Hofman A, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and sudden cardiac death:

the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2015;36(27):1754-61. doi: [10.1093/eurheartj/ehv121](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv121)

151. Lahousse L, Tiemeier H, Ikram MA, Brusselle GG. Chronic obstructive pulmonary disease and cerebrovascular disease: A comprehensive review. *Respir Med*. 2015;109(11):1371-80. doi: [10.1016/j.rmed.2015.07.014](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.07.014)

152. Lamprecht B, Soriano JB, Studnicka M, Kaiser B, Vanfleteren LE, Gnatiuc L, et al. Determinants of underdiagnosis of COPD in national and international surveys. *Chest*. 2015;148(4):971-85. doi: [10.1378/chest.14-2535](https://doi.org/10.1378/chest.14-2535)

153. Latorre M, Novelli F, Vagaggini B, Braido F, Papi A, Sanduzzi A, Santus P, Scichilone N, Paggiaro P. Differences in the efficacy and safety among inhaled corticosteroids (ICS)/long-acting beta2-agonists (LABA) combinations in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Role of ICS. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015 Feb;30:44-50. doi: [10.1016/j.pupt.2014.10.006](https://doi.org/10.1016/j.pupt.2014.10.006).

154. Lee IC, Ho XY, George SE, Goh CW, Sundaram JR, Pang KKL, Luo W, Yusoff P, Sze NSK, Shenolikar S. Oxidative stress promotes SIRT1 recruitment to the GADD34/PP1 α complex to activate its deacetylase function. *Cell Death Differ*. 2018 Feb;25(2):255-267. doi: [10.1038/cdd.2017.152](https://doi.org/10.1038/cdd.2017.152). E

155. Lee J, Sandford AJ, Connett JE, Yan J, Mui T, Li Y, Daley D, Anthonisen NR, Brooks-Wilson A, Man SF, Sin DD. The relationship between telomere length and mortality in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *PLoS One*. 2012;7(4):e35567. doi: [10.1371/journal.pone.0035567](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035567).

156. Lee JH, Cho MH, Hersh CP, McDonald ML, Crapo JD, Bakke PS, et al. Genetic susceptibility for chronic bronchitis in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2014;15(1):1-12. doi: [10.1186/s12931-014-0113-2](https://doi.org/10.1186/s12931-014-0113-2)

157. Li S, Huang Q, He B. SIRT1 as a Potential Therapeutic Target for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Lung*. 2023;201(2):201-15. doi: [10.1007/s00408-023-00607-9](https://doi.org/10.1007/s00408-023-00607-9)

158. Liang D, Zhuo Y, Guo Z, He L, Wang X, He Y, et al. SIRT1/PGC-1 pathway activation triggers autophagy/mitophagy and attenuates oxidative damage

in intestinal epithelial cells. *Biochimie*. 2020;170:10-20. doi: [10.1016/j.biochi.2019.12.001](https://doi.org/10.1016/j.biochi.2019.12.001)

159. Libby P. Inflammation during the life cycle of the atherosclerotic plaque. *Cardiovasc Res*. 2021 Nov 22;117(13):2525-2536. doi: [10.1093/cvr/cvab303](https://doi.org/10.1093/cvr/cvab303).

160. Louie EK, Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Schiller NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010 Jul;23(7):685-713; quiz 786-8. doi: [10.1016/j.echo.2010.05.010](https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.05.010).

170. Luo J, Wang X, Wei T, Lang K, Bao C, Yang D. Peroxinredoxin 6 reduction accelerates cigarette smoke extract-induced senescence by regulating autophagy in BEAS-2B cells. *Exp Ther Med*. 2023 Jun 22;26(2):375. doi: [10.3892/etm.2023.12074](https://doi.org/10.3892/etm.2023.12074).

171. Ma N, Deng TT, Wang Q, Luo ZL, Zhu CF, Qiu JF, Tang XJ, Huang M, Bai J, He ZY, Zhong XN, Li MH. Erythromycin Regulates Cigarette Smoke-Induced Proinflammatory Mediator Release Through Sirtuin 1-Nuclear Factor κ B Axis in Macrophages and Mice Lungs. *Pathobiology*. 2019;86(5-6):237-247. doi: [10.1159/000500628](https://doi.org/10.1159/000500628).

172. Maclay JD, David A McAllister, Roberto Rabinovich, Imran Haq, Scott Maxwell, Stephen Hartland, Martin Connell, John T Murchison, Edwin J R van Beek, Robert D Gray, Nicholas L Mills, William Macnee Systemic elastin degradation in chronic obstructive pulmonary disease . 2012 Jul;67(7):606-12.doi: [10.1136/thoraxjnl-2011-200949](https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-200949). Epub 2012 Feb 28.

173. Maclay JD, MacNee W. Cardiovascular disease in COPD: mechanisms. *Chest*. 2013;143(3):798-807. doi: [10.1378/chest.12-0938](https://doi.org/10.1378/chest.12-0938)

174. Maclay JD, McALLISTER DA, MacNEE W. Cardiovascular risk in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2007;12(5):634-41. doi: [10.1111/j.1440-1843.2007.01136.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2007.01136.x)

175. MacNee W. Is Chronic Obstructive Pulmonary Disease an Accelerated Aging Disease? *Ann Am Thorac Soc*. 2016 Dec;13 Suppl 5:S429-S437. doi: 10.1513/AnnalsATS.201602-124AW.

176. Malo de Molina R, Aguado S, Arellano C, Valle M, Ussetti P. Ischemic Heart Disease during Acute Exacerbations of COPD. *Med Sci (Basel)*. 2018;6(4):83. doi: [10.3390/medsci6040083](https://doi.org/10.3390/medsci6040083)

177. Man SF, Van Eeden S, Sin DD. Vascular risk in chronic obstructive pulmonary disease: role of inflammation and other mediators. *Can J Cardiol*. 2012 Nov-Dec;28(6):653-61. doi: 10.1016/j.cjca.2012.06.013.19B 177

178. Mannino DM, Higuchi K, Yu TC, Zhou H, Li Y, Tian H, Suh K. Economic Burden of COPD in the Presence of Comorbidities. *Chest*. 2015 Jul;148(1):138-150. doi: 10.1378/chest.14-2434.

179. Mannino DM. Chronic obstructive pulmonary disease and poverty: an association that respects no borders. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020 Feb 1;24(2):149. doi: 10.5588/ijtld.19.0767.

180. Marchetti N, Ciccolella DE, Jacobs MR, Crookshank A, Gaughan JP, Kashem MA, et al. Hospitalized acute exacerbation of COPD impairs flow and nitroglycerin-mediated peripheral vascular dilation. *COPD*. 2011;8(2):60-5. doi: [10.3109/15412555.2011.558541](https://doi.org/10.3109/15412555.2011.558541)

181. Marwick JA, Edirisinghe I, Arunachalam G, Stevenson CS, Macnee W, Kirkham PA, et al. Cigarette smoke regulates VEGFR2-mediated survival signaling in rat lungs. *Journal of Inflammation*. 2010;7(1):1-9. doi: [10.1186/1476-9255-7-11](https://doi.org/10.1186/1476-9255-7-11).

182. Masri S. Sirtuin-dependent clock control: new advances in metabolism, aging and cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015;18(6):521-7. doi: [10.1097/MCO.0000000000000219](https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000219)

183. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* [Internet]. 2006[cited 2023 Aug 28];3(11):e442. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1664601/pdf/pmed.0030442.pdf> doi: [10.1371/journal.pmed.0030442](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030442)

184. Mattagajasingh I, Kim CS, Naqvi A, Yamamori T, Hoffman TA, Jung SB, et al. SIRT1 promotes endothelium-dependent vascular relaxation by activating endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(37):14855-60. doi: [10.1073/pnas.0704329104](https://doi.org/10.1073/pnas.0704329104)

185. McBurney MW, Clark-Knowles KV, He X, Jardine K, Coulombe J, Dewar-Darch D, Caron AZ, Gray DA. Reversible modulation of SIRT1 activity in a mouse strain. *PLoS One*. 2017 Mar 8;12(3):e0173002. doi: [10.1371/journal.pone.0173002](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173002).

186. McGarvey LP, Magder S, Burkhart D, Kesten S, Liu D, Manuel RC, Niewoehner DE. Cause-specific mortality adjudication in the UPLIFT® COPD trial: findings and recommendations. *Respir Med*. 2012 Apr;106(4):515-21. doi: [10.1016/j.rmed.2011.10.009](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.10.009).

187. Melina G, Costantino S, Mengozzi A, Velagapudi S, Mohammed SA, Gorica E, Akhmedov A, Mongelli A, Pugliese NR, Masi S, Viridis A, Hülsmeier A, Matter CM, Hornemann T, Ruschitzka F, Luscher TF, Paneni F. Treatment with recombinant Sirt1 rewires the cardiac lipidome and rescues diabetes-related metabolic cardiomyopathy. *Cardiovasc Diabetol*. 2023 Nov 13;22(1):312. doi: [10.1186/s12933-023-02057-2](https://doi.org/10.1186/s12933-023-02057-2).

188. Meszaros M, Schneider SR, Mayer LC, Lichtblau M, Pengo MF, Berlier C, Saxer S, Furian M, Bloch KE, Ulrich S, Schwarz EI. Effects of Acute Hypoxia on Heart Rate Variability in Patients with Pulmonary Vascular Disease. *J Clin Med*. 2023 Feb 23;12(5):1782. doi: [10.3390/jcm12051782](https://doi.org/10.3390/jcm12051782).

189. Miller J, Edwards LD, Agustí A, Bakke P, Calverley PM, Celli B, et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med*. 2013;107(9):1376-84. doi: [10.1016/j.rmed.2013.05.001](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.05.001)

190. Mirabelli MC, Peter KM, Pike JR, Preisser JS, Kucharska-Newton AM, Meyer ML, Mirabelli MC, Palta P, Hughes T, Matsushita K, Lu Y, Heiss G. Decline in Lung Function From Mid-to Late-Life With Central Arterial Stiffness: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Angiology*. 2022 Nov-Dec;73(10):967-975. doi: [10.1177/00033197221105747](https://doi.org/10.1177/00033197221105747).

191. Morgan AD, Sharma C, Rothnie KJ, Potts J, Smeeth L, Quint JK. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Risk of Stroke. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(5):754-765. doi: [10.1513/AnnalsATS.201611-932SR](https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201611-932SR)

192. Morgan AD, Zakeri R, Quint JK. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? *Ther Adv Respir Dis* [Internet]. 2018[cited 2023 Sep 08];12:1753465817750524. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5937157/pdf/10.1177_1753465817750524.pdf doi: [10.1177/1753465817750524](https://doi.org/10.1177/1753465817750524)

193. Mori MAS, Peluso A, Damgaard MV, Treebak JT. Age-Dependent Decline of NAD⁺-Universal Truth or Confounded Consensus? *Nutrients*. 2021 Dec 27;14(1):101. doi: [10.3390/nu14010101](https://doi.org/10.3390/nu14010101).

194. Mui TS, Man JM, McElhaney JE, Sandford AJ, Coxson HO, Birmingham CL, Li Y, Man SF, Sin DD. Telomere length and chronic obstructive pulmonary disease: evidence of accelerated aging. *J Am Geriatr Soc*. [Internet]. 2009[cited 2023 Sep 08];57(12):2372-4. Available from: <https://agsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1532-5415.2009.02589.x> doi: [10.1111/j.1532-5415.2009.02589.x](https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2009.02589.x)

195. Müllerova H, Agusti A, Erqou S, Mapel DW. Cardiovascular comorbidity in COPD: systematic literature review. *Chest*. 2013;144(4):1163-78. doi: [10.1378/chest.12-2847](https://doi.org/10.1378/chest.12-2847)

196. Nadtochiy SM, Redman E, Rahman I, Brookes PS. Lysine deacetylation in ischaemic preconditioning: the role of SIRT1. *Cardiovasc Res*. 2011;89(3):643-9. doi: [10.1093/cvr/cvq287](https://doi.org/10.1093/cvr/cvq287)

197. Nadtochiy SM, Yao H, McBurney MW, Gu W, Guarente L, Rahman I, et al. SIRT1-mediated acute cardioprotection. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* [Internet]. 2011[cited 2023 Sep 08];301(4):H1506-12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3197366/?report=reader> doi: [10.1152/ajpheart.00587.2011](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00587.2011)

198. Nillawar AN, Bardapurkar JS, Bardapurkar SJ. High sensitive C-reactive protein as a systemic inflammatory marker and LDH-3 isoenzyme in chronic

obstructive pulmonary disease. *Lung India*. 2012;29(1):24-9. doi: [10.4103/0970-2113.92358](https://doi.org/10.4103/0970-2113.92358)

199. O'Donnell DE, Webb KA, Neder JA. Lung hyperinflation in COPD: applying physiology to clinical practice. *COPD Res Pract*. 2015;1:4. doi: [10.1186/s40749-015-0008-8](https://doi.org/10.1186/s40749-015-0008-8)

200. Oka T, Akazawa H, Naito AT, Komuro I. Angiogenesis and cardiac hypertrophy: maintenance of cardiac function and causative roles in heart failure. *Circ Res*. 2014 Jan 31;114(3):565-71. doi: [10.1161/CIRCRESAHA.114.300507](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.300507).

201. Oshunbade AA, Kassahun-Yimer W, Valle KA, Hamid A, Kipchumba RK, Kamimura D, et al. Cigarette Smoking, Incident Coronary Heart Disease, and Coronary Artery Calcification in Black Adults: The Jackson Heart Study. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2021 [cited 2023 Sep 08];10(7):e017320. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8174312/pdf/JAH3-10-e017320.pdf> doi: [10.1161/JAHA.120.017320](https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017320)

202. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, Banzett RB, Manning HL, Bourbeau J, et al. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(4):435-52. doi: [10.1164/rccm.201111-2042ST](https://doi.org/10.1164/rccm.201111-2042ST).

203. Patel ARC, Donaldson GC, Mackay AJ, Wedzicha JA, Hurst JR. The impact of ischemic heart disease on symptoms, health status, and exacerbations in patients with COPD. *Chest*. 2012;141(4):851-7. doi: [10.1378/chest.11-0853](https://doi.org/10.1378/chest.11-0853)

204. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):263-71. doi: [10.1016/j.jacc.2013.02.092](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.092)

205. Pernici C, Mannino G, Serio G, Gentile C, Berteà CM. Melatonin and Phytomelatonin: Chemistry, Biosynthesis, Metabolism, Distribution and Bioactivity in Plants and Animals-An Overview. *Int J Mol Sci*. 2021 Sep 16;22(18):9996. doi: [10.3390/ijms22189996](https://doi.org/10.3390/ijms22189996).

206. Pillai VB, Sundareshan NR, Gupta MP. Regulation of Akt signaling by sirtuins: its implication in cardiac hypertrophy and aging. *Circ Res.* 2014;114(2):368-78. doi: [10.1161/CIRCRESAHA.113.300536](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.300536)
207. Pinto LM, Alghamdi M, Benedetti A, Zaihra T, Landry T, Bourbeau J. Derivation and validation of clinical phenotypes for COPD: a systematic review. *Respir Res.* 2015;16(1):1-13. doi: [10.1186/s12931-015-0208-4](https://doi.org/10.1186/s12931-015-0208-4)
208. Portillo K, Torralba Y, Blanco I, Burgos F, Rodriguez-Roisin R, Rios J, et al. Pulmonary hemodynamic profile in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:1313-20. doi: [10.2147/COPD.S78180](https://doi.org/10.2147/COPD.S78180)
209. Potente M, Andrade J, Shi C, Costa ASH, Choi J, Kim J, Doddaballapur A, Sugino T, Ong YT, Castro M, Zimmermann B, Kaulich M, Guenther S, Wilhelm K, Kubota Y, Braun T, Koh GY, Grosso AR, Frezza C. Control of endothelial quiescence by FOXO-regulated metabolites. *Nat Cell Biol.* 2021 Apr;23(4):413-423. doi: [10.1038/s41556-021-00637-6](https://doi.org/10.1038/s41556-021-00637-6).
210. Qiang L, Mayoral R, Osborn O, McNelis J, Johnson AM, Oh DY, Izquierdo CL, Chung H, Li P, Traves PG, Bandyopadhyay G, Pessentheiner AR, Ofrecio JM, Cook JR, Accili D, Olefsky JM. Adipocyte SIRT1 knockout promotes PPAR γ activity, adipogenesis and insulin sensitivity in chronic-HFD and obesity. *Mol Metab.* 2015 Mar 5;4(5):378-91. doi: [10.1016/j.molmet.2015.02.007](https://doi.org/10.1016/j.molmet.2015.02.007).
211. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(6):532-55. doi: [10.1164/rccm.200703-456SO](https://doi.org/10.1164/rccm.200703-456SO)
212. Rabe KF, Hurst JR, Suissa S. Cardiovascular disease and COPD: dangerous liaisons? *Eur Respir Rev.* 2018 Oct 3;27(149):180057. doi: [10.1183/16000617.0057-2018](https://doi.org/10.1183/16000617.0057-2018). Erratum in: *Eur Respir Rev.* 2018 Nov 21;27(150):
213. Rada P, Pardo V, Mobasher MA, García-Martínez I, Ruiz L, González-Rodríguez Á, et al. SIRT1 Controls Acetaminophen Hepatotoxicity by Modulating Inflammation and Oxidative Stress. *Antioxid Redox Signal.* 2018;28(13):1187-208. doi: [10.1089/ars.2017.7373](https://doi.org/10.1089/ars.2017.7373)

214. Rafie S, Moitra S, Brashier BB. Association between the Serum Metabolic Profile and Lung Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Turk Thorac J*. 2018;19(1):13-8. doi: 10.5152/TurkThoracJ.2017.17043

215. Rahman I, Yao H, Sundar IK, Ahmad T, Lerner C, Gerloff J, Friedman AE, Phipps RP, Sime PJ, McBurney MW, Guarente L. SIRT1 protects against cigarette smoke-induced lung oxidative stress via a FOXO3-dependent mechanism. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2014 May 1;306(9):L816-28. doi: 10.1152/ajplung.00323.2013.

216. Rahman I, Kinnula VL, Gorbunova V, Yao H. SIRT1 as a therapeutic target in inflammaging of the pulmonary disease. *Prev Med [Internet]*. 2012 [cited 2023 Aug 21]; 54:S20-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3311735/pdf/nihms344078.pdf> doi: [10.1016/j.ypmed.2011.11.014](https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2011.11.014).

217. Raptova R, Jomova K, Alomar SY, Alwasel SH, Nepovimova E, Kuca K, Valko M. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. *Arch Toxicol*. 2023 Oct;97(10):2499-2574. doi: 10.1007/s00204-023-03562-9.

218. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, Fonseca F, Nicolau J, Koenig W, Anker SD, Kastelein JJP, Cornel JH, Pais P, Pella D, Genest J, Cifkova R, Lorenzatti A, Forster T, Kobalava Z, Vida-Simiti L, Flather M, Shimokawa H, Ogawa H, Dellborg M, Rossi PRF, Troquay RPT, Libby P, Glynn RJ; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017 Sep 21;377(12):1119-1131. doi: 10.1056/NEJMoa1707914.

219. Ridker PM. From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection. *Circ Res*. 2016 Jan 8;118(1):145-56. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306656.

220. Rivas-Chacón LDM, Yanes-Díaz J, de Lucas B, Riestra-Ayora JI, Madrid-García R, Sanz-Fernández R, Sánchez-Rodríguez C. Cocoa Polyphenol Extract

Inhibits Cellular Senescence via Modulation of SIRT1 and SIRT3 in Auditory Cells. *Nutrients*. 2023 Jan 20;15(3):544. doi: 10.3390/nu15030544.

221. Rosner B. *Fundamentals of Biostatistics*. 8th ed. Harvard: Harvard University; 2016. 962 p.

222. Rossi A, Aisanov Z, Avdeev S, Di Maria G, Donner CF, Izquierdo JL, et al. Mechanisms, assessment and therapeutic implications of lung hyperinflation in COPD. *Respir Med*. 2015;109(7):785-802. doi: 10.1016/j.rmed.2015.03.010

223. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982-3021. doi: [10.1016/j.jacc.2020.11.010](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010)

224. Rothnie KJ, Smeeth L, Herrett E, Pearce N, Hemingway H, Wedzicha J, et al. Closing the mortality gap after a myocardial infarction in people with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Heart*. 2015;101(14):1103-10. doi: [10.1136/heartjnl-2014-307251](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-307251)

225. Roversi S, Fabbri LM, Sin DD, Hawkins NM, Agustí A. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Diseases. An Urgent Need for Integrated Care. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(11):1319-36. doi: [10.1164/rccm.201604-0690SO](https://doi.org/10.1164/rccm.201604-0690SO)

226. Roversi S, Fabbri LM. Lung and heart interaction: chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2018;19(3):153-60. doi: [10.1714/2883.29073](https://doi.org/10.1714/2883.29073)

227. Roversi S, Roversi P, Spadafora G, Rossi R, Fabbri LM. Coronary artery disease concomitant with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Invest*. 2014;44(1):93-102. doi: 10.1111/eci.12181

228. 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. doi: [10.1007/5584_2018_201](https://doi.org/10.1007/5584_2018_201)

229. Santos NCD, Miravittles M, Camelier AA, Almeida VDC, Maciel RRBT, Camelier FWR. Prevalence and Impact of Comorbidities in Individuals with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2022;85(3):205-20. doi: [10.4046/trd.2021.0179](https://doi.org/10.4046/trd.2021.0179)

230. Shi Y, Zhang J, Huang Y. Prediction of cardiovascular risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a study of the National Health and Nutrition Examination Survey database. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):417. doi: [10.1186/s12872-021-02225-w](https://doi.org/10.1186/s12872-021-02225-w)

231. Shiojima I, Walsh K. Role of Akt signaling in vascular homeostasis and angiogenesis. *Circ Res*. 2002;90(12):1243-50. doi: [10.1161/01.res.0000022200.71892.9f](https://doi.org/10.1161/01.res.0000022200.71892.9f)

232. Sievi NA, Clarenbach CF, Camen G, Rossi VA, van Gestel AJ, Kohler M. High prevalence of altered cardiac repolarization in patients with COPD. *BMC Pulm Med*. 2014;14:55. doi: [10.1186/1471-2466-14-55](https://doi.org/10.1186/1471-2466-14-55)

233. Smith BM, Kawut SM, Bluemke DA, Basner RC, Gomes AS, Hoffman E, et al. Pulmonary hyperinflation and left ventricular mass: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis COPD Study. *Circulation*. 2013;127(14):1503-11, 1511. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001653](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001653)

234. Smith BM, Prince MR, Hoffman EA, Bluemke DA, Liu CY, Rabinowitz D, et al. Impaired left ventricular filling in COPD and emphysema: is it the heart or the lungs? The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis COPD Study. *Chest*. 2013;144(4):1143-51. doi: [10.1378/chest.13-0183](https://doi.org/10.1378/chest.13-0183)

235. Smith MC, Wrobel JP. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:871-88. doi: [10.2147/COPD.S49621](https://doi.org/10.2147/COPD.S49621)

236. Sorokin AV, Arnardottir H, Kotani K, Silbernagel G. Editorial: Chronic inflammation, oxidative stress and lipoprotein metabolism in cardio-pulmonary continuum. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2022[cited 2023 Aug 27];9:1055370. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9816893/pdf/fcvm-09-1055370.pdf> doi: [10.3389/fcvm.2022.1055370](https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1055370)

237. Stone PH, Libby P, Boden WE. Fundamental Pathobiology of Coronary Atherosclerosis and Clinical Implications for Chronic Ischemic Heart Disease Management-The Plaque Hypothesis: A Narrative Review. *JAMA Cardiol.* 2023

238. Stone PH, Libby P, Boden WE. Fundamental Pathobiology of Coronary Atherosclerosis and Clinical Implications for Chronic Ischemic Heart Disease Management-The Plaque Hypothesis: A Narrative Review. *JAMA Cardiol.* 2023;8(2):192-201. doi: [10.1001/jamacardio.2022.3926](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.3926)

239. Takahashi S, Betsuyaku T. The chronic obstructive pulmonary disease comorbidity spectrum in Japan differs from that in western countries. *Respir Investig.* 2015;53(6):259-70. doi: [10.1016/j.resinv.2015.05.005](https://doi.org/10.1016/j.resinv.2015.05.005)

240. Tamondong-Lachica DR, Skolnik N, Hurst JR, Marchetti N, Rabe APJ, Montes de Oca M, et al. GOLD 2023 Update: Implications for Clinical Practice. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2023;18:745-754. doi: [10.2147/COPD.S404690](https://doi.org/10.2147/COPD.S404690)

241. Tan DX, Manchester LC, Esteban-Zubero E, Zhou Z, Reiter RJ. Melatonin as a Potent and Inducible Endogenous Antioxidant: Synthesis and Metabolism. *Molecules.* 2015 Oct 16;20(10):18886-906. doi: [10.3390/molecules201018886](https://doi.org/10.3390/molecules201018886).

242. Tehrani DM, Gardin JM, Yanez D, Hirsch CH, Lloyd-Jones DM, Stein PK, et al. Impact of inflammatory biomarkers on relation of high density lipoprotein-cholesterol with incident coronary heart disease: cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis.* 2013;231(2):246-51. doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2013.08.036](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.08.036)

243. Trinkmann F, Saur J, Borggrefe M, Akin I. Cardiovascular Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)-Current Considerations for Clinical Practice. *J Clin Med.* 2019;8(1):69. doi: [10.3390/jcm8010069](https://doi.org/10.3390/jcm8010069)

244. van Dijk M, Klooster K, Ten Hacken NHT, Sciruba F, Kerstjens HAM, Slebos DJ. The effects of lung volume reduction treatment on diffusing capacity and gas exchange. *Eur Respir Rev.* 2020 Oct 28;29(158):190171. doi: [10.1183/16000617.0171-2019](https://doi.org/10.1183/16000617.0171-2019).

245. Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M, Gaffron S, van Empel VP, Bruijnzeel PL, et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(7):728-35. doi: [10.1164/rccm.201209-1665OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201209-1665OC)

246. Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen MT, Bruijnzeel PL, Taib Z, Rutten EP, et al. Arterial stiffness in patients with COPD: the role of systemic inflammation and the effects of pulmonary rehabilitation. *Eur Respir J*. 2014;43(5):1306-15. doi: [10.1183/09031936.00169313](https://doi.org/10.1183/09031936.00169313)

247. Vassallo PF, Simoncini S, Ligi I, Chateau AL, Bachelier R, Robert S, et al. Accelerated senescence of cord blood endothelial progenitor cells in premature neonates is driven by SIRT1 decreased expression. *Blood*. 2014;123(13):2116-26. doi: [10.1182/blood-2013-02-484956](https://doi.org/10.1182/blood-2013-02-484956)

248. Verma S, Li SH, Badiwala MV, Weisel RD, Fedak PW, Li RK, et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation*. 2002;105(16):1890-6. doi: [10.1161/01.cir.0000015126.83143.b4](https://doi.org/10.1161/01.cir.0000015126.83143.b4)

249. Vij N, Chandramani-Shivalingappa P, Van Westphal C, Hole R, Bodas M. Cigarette smoke-induced autophagy impairment accelerates lung aging, COPD-emphysema exacerbations and pathogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2018 Jan 1;314(1):C73-C87. doi: [10.1152/ajpcell.00110.2016](https://doi.org/10.1152/ajpcell.00110.2016).

250. Vinciguerra M, Santini MP, Martinez C, Paziienza V, Claycomb WC, Giuliani A, et al. mIGF-1/JNK1/SirT1 signaling confers protection against oxidative stress in the heart. *Aging Cell*. 2012;11(1):139-49. doi: [10.1111/j.1474-9726.2011.00766.x](https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2011.00766.x)

251. Wang B, Zhou Y, Xiao L, Guo Y, Ma J, Zhou M, et al. Association of lung function with cardiovascular risk: a cohort study. *Respir Res*. 2018;19(1):214. doi: [10.1186/s12931-018-0920-y](https://doi.org/10.1186/s12931-018-0920-y)

252. Wang XL, Li T, Li JH, Miao SY, Xiao XZ. The Effects of Resveratrol on Inflammation and Oxidative Stress in a Rat Model of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Molecules*. 2017;22(9):1529. doi: [10.3390/molecules22091529](https://doi.org/10.3390/molecules22091529)
253. Warboys CM, de Luca A, Amini N, Luong L, Duckles H, Hsiao S, et al. Disturbed flow promotes endothelial senescence via a p53-dependent pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(5):985-95. doi: [10.1161/ATVBAHA.114.303415](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.303415)
254. Washko GR, Nardelli P, Ash SY, Vegas Sanchez-Ferrero G, Rahaghi FN, Come CE, et al. Arterial Vascular Pruning, Right Ventricular Size, and Clinical Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Longitudinal Observational Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(4):454-461. doi: [10.1164/rccm.201811-2063OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201811-2063OC)
255. Watz H, Waschki B, Meyer T, Kretschmar G, Kirsten A, Claussen M, et al. Decreasing cardiac chamber sizes and associated heart dysfunction in COPD: role of hyperinflation. *Chest*. 2010;138(1):32-8. doi: [10.1378/chest.09-2810](https://doi.org/10.1378/chest.09-2810)
256. Wei YJ, Wang JF, Cheng F, Xu HJ, Chen JJ, Xiong J, Wang J. miR-124-3p targeted SIRT1 to regulate cell apoptosis, inflammatory response, and oxidative stress in acute myocardial infarction in rats via modulation of the FGF21/CREB/PGC1 α pathway. *J Physiol Biochem*. 2021 Nov;77(4):577-587. doi: [10.1007/s13105-021-00822-z](https://doi.org/10.1007/s13105-021-00822-z).
257. Weiss G, Steinacher I, Lamprecht B, Kaiser B, Mikes R, Sator L, et al. Development and validation of the Salzburg COPD-screening questionnaire (SCSQ): a questionnaire development and validation study. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2017;27(1):4. doi: [10.1038/s41533-016-0005-7](https://doi.org/10.1038/s41533-016-0005-7)
258. Winnik S, Auwerx J, Sinclair DA, Matter CM. Protective effects of sirtuins in cardiovascular diseases: from bench to bedside. *Eur Heart J*. 2015;36(48):3404-12. doi: [10.1093/eurheartj/ehv290](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv290)
259. World Health Organization. The top 10 causes of death [Internet]. 2020 [cited 2023 Sep 08]. Available from: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/the-top-10-causes-of-death>

260. Wu QJ, Zhang TN, Chen HH, Yu XF, Lv JL, Liu YY, Liu YS, Zheng G, Zhao JQ, Wei YF, Guo JY, Liu FH, Chang Q, Zhang YX, Liu CG, Zhao YH. The sirtuin family in health and disease. *Signal Transduct Target Ther.* 2022 Dec 29;7(1):402. doi: [10.1038/s41392-022-01257-8](https://doi.org/10.1038/s41392-022-01257-8).

261. Xu C, Wang L, Fozouni P, Evjen G, Chandra V, Jiang J, et al. SIRT1 is downregulated by autophagy in senescence and ageing. *Nat Cell Biol.* 2020;22(10):1170-9. doi: [10.1038/s41556-020-00579-5](https://doi.org/10.1038/s41556-020-00579-5)

262. Yanagisawa S, Baker JR, Vuppusetty C, Koga T, Colley T, Fenwick P, et al The dynamic shuttling of SIRT1 between cytoplasm and nuclei in bronchial epithelial cells by single and repeated cigarette smoke exposure. *PLoS One* [Internet]. 2018 [cited 2023 Aug 17];13(3):e0193921. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5839577/pdf/pone.0193921.pdf> doi: [10.1371/journal.pone.0193921](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193921)

263. Yao H, Chung S, Hwang JW, Rajendrasozhan S, Sundar IK, Dean DA, et al. SIRT1 protects against emphysema via FOXO3-mediated reduction of premature senescence in mice. *J Clin Invest.* 2012;122(6):2032-45. doi: [10.1172/JCI60132](https://doi.org/10.1172/JCI60132)

264. Yao H, Hwang JW, Sundar IK, Friedman AE, McBurney MW, Guarente L, et al. SIRT1 redresses the imbalance of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 and matrix metalloproteinase-9 in the development of mouse emphysema and human COPD. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2013;305(9):615-24. doi: [10.1152/ajplung.00249.2012](https://doi.org/10.1152/ajplung.00249.2012)

265. Yao H, Rahman I. Current concepts on oxidative/carbonyl stress, inflammation and epigenetics in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2011;254(2):72-85. doi: [10.1016/j.taap.2009.10.022](https://doi.org/10.1016/j.taap.2009.10.022)

266. Yao H, Rahman I. Perspectives on translational and therapeutic aspects of SIRT1 in inflammaging and senescence. *Biochem Pharmacol.* 2012;84(10):1332-9. doi: [10.1016/j.bcp.2012.06.031](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2012.06.031)

267. Ye C, Younus A, Malik R, Roberson L, Shaharyar S, Veledar E, et al. Subclinical cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *QJM*. 2017;110(6):341-9. doi: [10.1093/qjmed/hcw135](https://doi.org/10.1093/qjmed/hcw135)

268. Yu A, Yu R, Liu H, Ge C, Dang W. SIRT1 safeguards adipogenic differentiation by orchestrating anti-oxidative responses and suppressing cellular senescence. *Geroscience*. 2023 Jul 8. doi: [10.1007/s11357-023-00863-w](https://doi.org/10.1007/s11357-023-00863-w). Epub ahead of print. PMID: 37420111.

269. Yu Q, Dong L, Li Y, Liu G. SIRT1 and HIF1 α signaling in metabolism and immune responses. *Cancer Lett*. 2018;418:20-6. doi: [10.1016/j.canlet.2017.12.035](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.12.035).

270. Yuan HF, Zhai C, Yan XL, Zhao DD, Wang JX, Zeng Q, et al. SIRT1 is required for long-term growth of human mesenchymal stem cells. *J Mol Med (Berl)*. 2012;90(4):389-400. doi: [0.1007/s00109-011-0825-4](https://doi.org/10.1007/s00109-011-0825-4)

271. Zangiabadi A, De Pasquale CG, Sajkov D. Pulmonary hypertension and right heart dysfunction in chronic lung disease. *Biomed Res Int*. [Internet]. 2014 [cited 2023 Aug 21];739674. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4140123/pdf/BMRI2014-739674.pdf> doi: [10.1155/2014/739674](https://doi.org/10.1155/2014/739674)

272. Zhou D, Wang L, Ding S, Shen M, Qiu H. Phenotypic Disease Network Analysis to Identify Comorbidity Patterns in Hospitalized Patients with Ischemic Heart Disease Using Large-Scale Administrative Data. *Healthcare (Basel)*. 2022;10(1):80. doi: [10.3390/healthcare10010080](https://doi.org/10.3390/healthcare10010080)

Додаток А

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Ілащук Т.О., Микитюк О.П., Чобану Я.В. Особливості поєданого перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та хронічної ішемічної хвороби серця (огляд літератури). Клінічна та експериментальна патологія 2021; 20(2):96-104. DOI 10.24061/1727-4338.XX.2.76.2021.14.
2. Чобану Я.В., Ілащук Т.О. Реалізація про- та протизапальних механізмів сиртуїну-1 у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень, хронічним коронарним синдромом та їх поєднанням. Запорізький медичний журнал. 2023;25(4):297-302. DOI 10.14739/2310-1210.2023.4.276009
3. Чобану Я.В., Ілащук Т.О. Прогностичне значення рівня сиртуїну-1 у сироватці крові пацієнтів із хронічним коронарним синдромом, хронічним обструктивним захворюванням легень та їх поєднанням. Клінічна та експериментальна патологія. 2022;22(2):34-40. DOI 10.24061/1727-4338.XXII.2.84.2023.06.
4. Ілащук Т.О., Чобану Я.В.. Запальні та протизапальні механізми при хронічному обструктивному захворюванні легень, хронічному коронарному синдромі та їх поєднанні. Клінічна та експериментальна патологія. 2022;21(4):14-22. DOI 10.24061/1727-4338.XXI.4.82.2022.03.
5. Ілащук ТО, Чобану ЯВ. Клінічна ефективність мельдонію при лікуванні пацієнтів з ХОЗЛ та ІХС в стаціонарних та амбулаторних умовах. В: Матеріали 2-ї Міжнар. наук.-пакт. конф. Modern research in world science; 2022 Травень 15-17; Львів. Львів; 2022, р. 159-161.
6. Ілащук ТО, Чобану ЯВ. Особливості клінічного перебігу ХОЗЛ у хворих з ІХС. In: Proceedings of the XIX International Scientific and Practical Conference Modern problems in science; 2022 May17-20; Vancouver, Canada. Vancouver; 2022, р. 333-335.

7. Ілащук ТО, Чобану ЯВ. ХОЗЛ та стан серцево-судинної системи. In: Problems of science and practice, tasks and ways to solve them. In: Proceedings of the XX International Scientific and Practical Conference; 2022 May 24-27; Warsaw, Poland. Warsaw; 2022, p. 373-375.

8. Ілащук ТО, Чобану ЯВ. Аналіз правих відділів серця у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень, хронічним коронарним синдромом та їх поєднанням. В: Матеріали 7-ї Міжнар. наук.-практ. конф. Modern problems of science, education and society; 2023 Ver 11-13; Київ. Київ; 2023, p. 151-155.

9. Ілащук ТО, Чобану ЯВ. Аналіз лівих відділів серця у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень, хронічним коронарним синдромом та їх поєднанням. In: Proceedings of the IX International Scientific and Practical Conference Promising ways of information technology development; 2023 Nov 13-15; Bilbao, Spain. Bilbao; 2023, p. 161-169.

10. Ілащук ТО, Чобану ЯВ. Можливості мельдонію у терапії хронічного обструктивного захворювання легень та хронічного коронарного синдрому його вплив на системне запалення та ендотеліальну дисфункцію. In: Proceedings of the IX International Scientific and Practical Conference Promising ways of information technology development; 2023 Nov 13-15; Bilbao, Spain. Bilbao; 2023, p. 166-169.

11. Ілащук ТО, Чобану ЯВ. Можливості мельдонію у терапії хронічного обструктивного захворювання легень та хронічного коронарного синдрому його вплив на скарги по опитувальникам ХОЗЛ. In: Proceedings of the IX International Scientific and Practical Conference Promising ways of information technology development; 2023 Nov 13-15; Bilbao, Spain. Bilbao; 2023, p. 169-172.

12. Ілащук ТО, Чобану ЯВ. Аналіз функції зовнішнього дихання у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень та хронічним коронарним синдромом та при їх поєднанні. In: Proceedings of the IX International Scientific and Practical Conference Promising ways of information technology development; 2023 Nov 13-15; Bilbao, Spain. Bilbao; 2023, p. 175-177.

13. Ілащук ТО, Чобану ЯВ. Можливості мельдонію у терапії хронічного обструктивного захворювання легень та хронічного коронарного синдрому його вплив на рівень сіртуїну-1. In: Proceedings of the IX International Scientific and Practical Conference Promising ways of information technology development; 2023 Nov 13-15; Bilbao, Spain. Bilbao; 2023, p. 172-175.

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації

1. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини», присвяченої 100-річчю від Дня народження професора Самсон Олени Іларіонівни (м. Чернівці, 15-16 квітня 2021 року) (доповідь, публікація).

2. 103–а підсумкова наукова конференція професорсько - викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «БДМУ» (м. Чернівці, 07, 09, 14 лютого 2022 року) (доповідь, публікація).

3. 104–а підсумкова наукова конференція професорсько - викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «БДМУ» (м. Чернівці, 06, 08, 13 лютого 2023 року) (доповідь, публікація).

4. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання вищої медичної освіти з формуванням практичних навичок і компетенцій лікаря загальної практики – сімейного лікаря» (м. Тернопіль, 23-24 лютого 2023 року) (доповідь, публікація).

ДОДАТОК В



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Проведення скринінгів для ранньої діагностики ХОЗЛ та ХКС з метою зниження кардіопульмонарного ризику та оптимізації лікування пацієнтів з ХОЗЛ та ХКС.

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002.

3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Чобану Ярослав Васильович, Ілащук Тетяна Олександрівна.

4. Джерело інформації: Ілащук Т.О., Чобану Я.В. ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РІВНЯ СІРТУЇНУ-1 У СИРОВАТЦІ КРОВІ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ, ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ ТА ЇХ ПОСДНАННЯМ. Клінічна та експериментальна патологія 2023. Т.22, №2 (84), С. 34-40..

РЕАЛІЗАЦІЯ ПРО- ТА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ МЕХАНІЗМІВ СІРТУЇНУ-1 У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ, ХРОНІЧНИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ ТА ЇХ ПОСДНАННЯМ. Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 4(139). С. 297-302

5. Назва лікувального закладу: КНП, Золотівська ЦРР

6. Термін впровадження: травень 2023 – жовтень 2023 року

7. Загальна кількість спостережень: 30.

8. Ефективність впровадження: Раннє виявлення пацієнтів з ХОЗЛ та ХКС з метою оптимізації лікування даної категорії хворих.

9. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: немає

10. Відповідальний за впровадження

Медичний директор

(посада)

(підпис)

(П. І. Б.)

«25» листопада 2023 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
 ККШ. Сергачівської університету
 Сергачівської лікарні ІЗРЧ
 Аниса Козик
 (керівник закладу, в якому проведено впровадження)

«14» вересня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Проведення скринінгів для ранньої діагностики ХОЗЛ та ХКС з метою зниження кардіопульмонарного ризику та оптимізації лікування пацієнтів з ХОЗЛ та ХКС.

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002.

3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Чобану Ярослав Васильович, Ілащук Тетяна Олександрівна .

4. Джерело інформації: : Ілащук Т.О., Чобану Я.В. ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РІВНЯ СІРТУЇНУ-1 У СИРОВАТЦІ КРОВІ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ, ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ ТА ЇХ ПОЄДНАННЯМ.Клінічна та експериментальна патологія 2023. Т.22, №2 (84). С. 34-40..

РЕАЛІЗАЦІЯ ПРО- ТА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ МЕХАНІЗМІВ СІРТУЇНУ-1 УПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ, ХРОНІЧНИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ ТА ЇХ ПОЄДНАННЯМ. Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 4(139). С. 297-302

5. Назва лікувального закладу: _____

6. Термін впровадження: травень 2023 – жовтень 2023 року

7. Загальна кількість спостережень: 30.

8. Ефективність впровадження: Раннє виявлення пацієнтів з ХОЗЛ та ХКС з метою оптимізації лікування даної категорії хворих.

9. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: немає

10. Відповідальний за впровадження

(посада)

(підпис)

«14» вересня 2023 р.



Додаток №3
до наказу МОЗ України

«Затверджую»

Генеральний директор



«Міська клінічна лікарня №3»

Проц В.Й.

завіду в якому проведення впровадження)

20 21 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

2. Найменування пропозиції для впровадження: Проведення скринінгів для ранньої діагностики ІХС у пацієнтів з ХОЗЛ з метою зниження кардіального ризику та оптимізації лікування пацієнтів з ХОЗЛ та ІХС.
3. ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2, м. Чернівці: Ілащук Т.О., Микитюк О.П., Чобану Я.В.
4. Джерело інформації: Ілащук Т.О., Микитюк О.П., Чобану Я.В. Особливості поєданого перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та хронічної ішемічної хвороби серця. Клінічна та експериментальна психологія 2021. Т.20, №2(76).С.96-104.
5. Впровадження згідно плану впровадження підрозділу закладу-розробника п. **)
6. Термін впровадження **): листопад 2020 – лютий 2021 року.
7. Загальна кількість хворих, яким застосована запропонована розробка: 22
8. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в викладеними в джерелі інформації п.: **): Раннє виявлення пацієнтів з ХОЗЛ та ІХС з метою оптимізації лікування даної категорії хворих.
9. Зауваження, пропозиції ***): відсутні.

«29» листопада 20 21 р.

Особа, відповідальна за впровадження

Медичний директор

*)заповнюється розробником

**)тільки по пропозиціям, які включені до плану впровадження підрозділу закладу-розробника

***)заповнюється організацією, яка впроваджує роботу.

****) в акт вдруковується тільки ті показники, на які впливає впровадження розробка.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Савченко
Владислав ЗРЧ
Корни Андрій
 (керівник закладу, в якому проведено впровадження)
 «25» *листопада* 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Проведення скринінгів для ранньої діагностики ХОЗЛ та ХКС з метою зниження кардіопульмонарного ризику та оптимізації лікування пацієнтів з ХОЗЛ та ХКС.

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002.

3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Чобану Ярослав Васильович, Ілащук Тетяна Олександрівна.

4. Джерело інформації: Ілащук Т.О., Чобану Я.В. ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РІВНЯ СІРТУЇНУ-1 У СИРОВАТЦІ КРОВІ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ, ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ ТА ЇХ ПОЄДНАННЯМ. Клінічна та експериментальна патологія 2023. Т.22, №2 (84). С. 34-40.

РЕАЛІЗАЦІЯ ПРО- ТА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ МЕХАНІЗМІВ СІРТУЇНУ-1 У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ, ХРОНІЧНИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ ТА ЇХ ПОЄДНАННЯМ. Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 4(139). С. 297-302

5. Назва лікувального закладу: _____

6. Термін впровадження: травень 2023 – жовтень 2023 року

7. Загальна кількість спостережень: 30.

8. Ефективність впровадження: Раннє виявлення пацієнтів з ХОЗЛ та ХКС з метою оптимізації лікування даної категорії хворих.

9. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: немає

10. Відповідальний за впровадження

Михайло Зариш

 (посада)

[Signature]

 (підпис)

Корни Андрій

 (П. І. Б.)

«26» *листопада* 2023 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор
 КНП «Зайківський ІЛМСД»
 ЗМР
 Василь Голанюк
 (керівник закладу, в якому проведено впровадження)
 «25» вересня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Проведення скринінгів для ранньої діагностики ХОЗЛ та ХКС з метою зниження кардіопульмонарного ризику та оптимізації лікування пацієнтів з ХОЗЛ та ХКС.

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002.

3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Чобану Ярослав Васильович, Ілащук Тетяна Олександрівна.

4. Джерело інформації: Ілащук Т.О., Чобану Я.В. ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РІВНЯ СІРТУЇНУ-1 У СИРОВАТЦІ КРОВІ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ, ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ ТА ЇХ ПОСДНАННЯМ. Клінічна та експериментальна патологія 2023. Т.22, №2 (84), С. 34-40..

РЕАЛІЗАЦІЯ ПРО- ТА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ МЕХАНІЗМІВ СІРТУЇНУ-1 У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ, ХРОНІЧНИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ ТА ЇХ ПОСДНАННЯМ. Запорізький медичний журнал, 2023. Т. 25, № 4(139). С. 297-302

5. Назва лікувального закладу: _____

6. Термін впровадження: травень 2023 – жовтень 2023 року

7. Загальна кількість спостережень: 30.

8. Ефективність впровадження: Раннє виявлення пацієнтів з ХОЗЛ та ХКС з метою оптимізації лікування даної категорії хворих.

9. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: немає

10. Відповідальний за впровадження

(посада)

(підпис)

(П. І. Б.)

«25» вересня 2023 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор
 КММ, Закарпатський ІТМЦД"
 ЗМР
 Василь Грманюк
 (керівник закладу, в якому проведено впровадження)
 « 14 » вересня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Проведення скринінгів для ранньої діагностики ХОЗЛ та ХКС з метою зниження кардіопульмонарного ризику та оптимізації лікування пацієнтів з ХОЗЛ та ХКС.

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002.

3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Чобану Ярослав Васильович, Ілащук Тетяна Олександрівна.

4. Джерело інформації: Ілащук Т.О., Чобану Я.В. ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РІВНЯ СІРТУЇНУ-1 У СИРОВАТЦІ КРОВІ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ, ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ ТА ЇХ ПОСДНАННЯМ. Клінічна та експериментальна патологія 2023. Т.22, №2 (84). С. 34-40..

РЕАЛІЗАЦІЯ ПРО- ТА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ МЕХАНІЗМІВ СІРТУЇНУ-1 У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ, ХРОНІЧНИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ ТА ЇХ ПОСДНАННЯМ. Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 4(139). С. 297-302

5. Назва лікувального закладу: _____

6. Термін впровадження: травень 2023 – жовтень 2023 року

7. Загальна кількість спостережень: 30.

8. Ефективність впровадження: Раннє виявлення пацієнтів з ХОЗЛ та ХКС з метою оптимізації лікування даної категорії хворих.

9. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: немає

10. Відповідальний за впровадження

Григорів Дмитро

(посада)

Василь Грманюк

(підпис)

(П. І. Б.)

« 14 » вересня 2023 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Зок Даренко
 ОМНН Чернівецького національного університету ім. Шевченка
 Грушко
 (керівник закладу, в якому проведено впровадження)
 «14» 12 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Проведення скринінгів для ранньої діагностики ХОЗЛ та ХКС з метою зниження кардіопульмонарного ризику та оптимізації лікування пацієнтів з ХОЗЛ та ХКС.

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002.

3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Чобану Ярослав Васильович, Ілащук Тетяна Олександрівна.

4. Джерело інформації: Ілащук Т.О., Чобану Я.В. ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РІВНЯ СІРТУЇНУ-1 У СИРОВАТЦІ КРОВІ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ, ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ ТА ЇХ ПОЄДНАННЯМ. Клінічна та експериментальна патологія 2023. Т.22, №2 (84). С. 34-40..

РЕАЛІЗАЦІЯ ПРО- ТА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ МЕХАНІЗМІВ СІРТУЇНУ-1 УПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ, ХРОНІЧНИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ ТА ЇХ ПОЄДНАННЯМ. Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 4(139). С. 297-302

5. Назва лікувального закладу: _____

6. Термін впровадження: травень 2023 – жовтень 2023 року

7. Загальна кількість спостережень: 30.

8. Ефективність впровадження: Раннє виявлення пацієнтів з ХОЗЛ та ХКС з метою оптимізації лікування даної категорії хворих.

9. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: немає

10. Відповідальний за впровадження

(посада)

(підпис)

(П. І. Б.)

«14» 12 2023 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
Буковинського державного медичного університету
доцент  Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ

«14» 12 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Найменування пропозиції для впровадження: Проведення скринінгів для ранньої діагностики хронічного обструктивного захворювання легень та хронічного коронарного синдрому з метою зниження кардіопульмонарного ризику та оптимізації лікування пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень та хронічним коронарним синдромом.

1. **Ким запропонована, адреса, виконавець:** Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002; професор Ілащук Т.О., аспірант Чобану Я.В.

2. **Джерело інформації:** РЕАЛІЗАЦІЯ ПРО- ТА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ МЕХАНІЗМІВ СІРТУЇНУ-1 У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ, ХРОНІЧНИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ ТА ЇХ ПОЄДНАНЯМ. Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 4(139). С. 297-302

3. **Впроваджено:** кафедра внутрішньої медицини та інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету МОЗ України.

4. **Терміни впровадження:** березень 2023 року по вересень 2023 року.

5. **Форма впровадження:** впроваджено у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять для студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів, здобувачів кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб.

6. **Ефективність впровадження:** поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів, стосовно ранньої діагностики хронічного обструктивного захворювання легень та хронічного коронарного синдрому з метою зниження кардіопульмонарного ризику та оптимізації лікування пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень та хронічним коронарним синдромом.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри внутрішньої медицини
Буковинського державного медичного університету,
д.мед.н., професор



Олександр ФЕДІВ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
Буковинського державного медичного
університету

к.мед.н.  Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ

« 08 »  2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Проведення скринінгів для ранньої діагностики ХОЗЛ та ХКС з метою зниження кардіопульмонарного ризику та оптимізації лікування пацієнтів з ХОЗЛ та ХКС.
- 2. Ким запропонована, адреса, виконавець:** Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002; професор Ілашук Т.О., аспірант Чобану Я.В.
- 3. Джерело інформації:** Реалізація про- та протизапальних механізмів сіртуїну-1 у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень, хронічним коронарним синдромом та їх поєднанням. запорізький медичний журнал. 2023. т. 25, по 4(139). с. 297-302
- 4. Впроваджено:** кафедра сімейної медицини Буковинського державного медичного університету МОЗ України.
- 5. Терміни впровадження:** березень 2023 року по вересень 2023 року.
- 6. Форма впровадження:** впроваджено у навчальний процес (у матеріали лекцій і практичних занять для студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів, здобувачів).
- 7. Ефективність впровадження:** поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів, стосовно ранньої діагностики ХОЗЛ та ХКС з метою зниження кардіопульмонарного ризику та оптимізації лікування пацієнтів з ХОЗЛ та ХКС.

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка кафедри сімейної медицини
Буковинського державного медичного університету,
д.мед.н., професорка



Лариса СИДОРЧУК