

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**НЕМІШ ІРИНА ЛЮБОМИРІВНА**

УДК: 616.12-005.4-06:616.24-007.272]-036.1-071-092-08:613.24

**ДИСЕРТАЦІЯ**

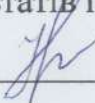
**КЛІНІЧНО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ЛІКУВАННЯ**  
**ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ У ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ**  
**ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ ТА ОЖИРІННЯМ**

222 – Медицина

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

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

  
\_\_\_\_\_ І.Л. Неміш

**Науковий керівник:**

Ступницька Ганна Ярославівна,  
доктор медичних наук, професор

**Чернівці, 2022**

## АНОТАЦІЯ

*Неміш І.Л.* Клінічно-патогенетичні особливості та лікування ішемічної хвороби серця у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень та ожирінням. – 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, 2022.

У результатах дисертаційної роботи наведені дані теоретичного узагальнення та нового вирішення одного із завдань внутрішніх хвороб – підвищення ефективності лікування хворих на хронічний коронарний синдром (ХКС), поєднаний із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) та ожирінням на підставі вивчення клінічно-патогенетичних особливостей зазначеної коморбідності шляхом додаткового застосування ранолазину.

Після попереднього скринінгу обстежено 110 хворих, віком від 44 до 76 років. Залежно від індексу маси тіла (ІМТ), наявності ХКС чи ХОЗЛ усіх хворих було розподілено на такі клінічні групи: 22 пацієнти з ХКС та ожирінням (група 1), 22 хворих на ХОЗЛ з нормальною масою тіла (група 2), 22 обстежуваних з ХКС, ХОЗЛ та нормальною масою тіла (група 3), 22 хворих на ХКС, ХОЗЛ з надмірною масою тіла (група 4) та 22 пацієнти з ХКС, ХОЗЛ та ожирінням (група 5). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб (ПЗО). Хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння також було поділено на дві підгрупи: 1-у (контрольну) – 11 пацієнтам призначали стандартну терапію, 2-у (основну) – 11 хворим до складу базового лікування додавали ранолазин у дозі 500 мг 2 рази на добу протягом 1 місяця.

У рамках дисертаційної роботи використані такі методи дослідження: загальноклінічні, антропометричні, біохімічні, спектрофотометричні, колориметричні, імуноферментні, інструментальні та статистичні.

Поєднання ХКС з ХОЗЛ незалежно від ІМТ характеризується вищою частотою задишки (у 1,4 раза), рідшими нападами ангінозного болю (у 1,8-2,8

раза), нижчою потребою у нітратах (у 1,5-1,9 раза) порівняно з пацієнтами з ХКС та ожирінням. У хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння спостерігається більш виражене серцебиття, обмеження фізичної активності (за даними шкали «активності» опитувальника SGRQ), а також зниження толерантності до фізичного навантаження (на 15,9-40,7%) щодо хворих груп порівняння за прогностично сприятливіших показників спірометрії (ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЄЛ, МОШ<sub>25</sub>, МОШ<sub>50</sub>, СОШ<sub>25-75</sub>) у хворих за надлишкової маси тіла.

Хворим на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння притаманні більш виражені структурно-функціональні зміни міокарда: розмірів ЛП (на 4,1-12,4% порівняно з хворими інших груп), співвідношення Е/А (нижче на 25,2-33,2% порівняно з хворими на ХОЗЛ та нормальною масою тіла, а також з хворими на ХКС та ожиріння) та СТЛА (вищий на 10,7-57,8% порівняно з хворими інших груп); найбільший відсоток жиру в організмі, максимальний рівень вісцерального жиру та співвідношення ОТ/ОС за вищих показників м'язової маси порівняно з хворими на ХКС, ХОЗЛ із нормальною масою тіла. Тяжкий перебіг і гірший прогноз спостерігається у хворих на ХКС, ХОЗЛ з нормальним ІМТ та у пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та ожирінням (індекс BODE вищий на 34,2% і 30,1% відповідно – порівняно з хворими на ХОЗЛ за нормальної маси тіла, на 35,7% і 31,5% відповідно – порівняно з пацієнтами з ХКС, ХОЗЛ та надлишковою масою тіла).

У хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння спостерігаються ендотеліальна дисфункція, що підтверджується більшою кількістю циркулюючих злуцених ендотеліоцитів (в 1,3-1,9 раза порівняно з хворими інших груп) та вищим рівнем sVCAM-1 у сироватці крові (в 1,6-2,1 раза), істотніші порушення оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, більш виражене системне запалення (на 19,1-47,1% вищий рівень С-реактивного білка порівняно з хворими інших груп; на 27,4% вищий рівень фібриногену порівняно з хворими на ХКС та ожиріння, на 15,7% – порівняно з пацієнтами з ХКС, ХОЗЛ та надлишковою масою тіла), вищі показники протеолітичної активності плазми крові (лізису азоальбуміну та азоколу – на 43,3-50,5% та на 13,8-41,7%

відповідно порівняно з хворими інших груп), підсилення процесів гемокоагуляції, що супроводжується зниженням рівня XIII фактору згортання крові (на 6,0-12,1% порівняно з хворими інших груп), зменшенням активності антитромбіну III (на 3,9-11,7% порівняно з хворими інших груп) та збільшенням вмісту Д-димеру (на 14,5-29,2%) за нижчої ферментативної фібринолітичної активності плазми крові.

За коморбідності ХКС та ХОЗЛ відмічається збільшення рівня NT-proBNP порівняно зі здоровими індивідуумами незалежно від ІМТ (в 11,2-12,6 раза). При поєднанні ХКС, ХОЗЛ та ожиріння спостерігається кореляція між рівнем NT-proBNP та  $ОФВ_1$  ( $r=-0,546$ ;  $p<0,05$ ),  $МОШ_{25}$  ( $r=-0,617$ ;  $p<0,05$ ), сумарним рівнем нітратів/нітритів ( $r=-0,494$ ;  $p<0,05$ ) та індексом BODE ( $r=0,503$ ;  $p<0,05$ ). Вищий рівень еозинофілів у крові відмічається у пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та нормальним ІМТ, а також за поєднання ХКС, ХОЗЛ з ожирінням (в 1,7 раза порівняно з хворими на ХКС та ожиріння, у 1,6 раза порівняно з пацієнтами з ХКС, ХОЗЛ та надлишковою масою тіла).

Додавання до комплексної терапії ранолазину у хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння призводить до зниження частоти скарг на стискаючий біль у ділянці серця (на 45,5%), потреби у прийомі нітратів (у 2,6 раза), суб'єктивного зменшення вираженості клінічних проявів ХОЗЛ та його впливу на фізичну активність (на 30,9-32,8% – за результатами оцінки «симптомів» та «активності» опитувальника SGRQ), а також до покращення якості життя пацієнтів (на 19,5% – за даними ТОХ), покращання ФЗД ( $ОФВ_1$  (на 10,8%), ФЖЄЛ (на 13,4%),  $ПОШ_{вид}$  (на 10,2%) та повільної ЖЄЛ (на 20,9%)) та зміни складу тіла (зменшення співвідношення ОТ/ОС (на 5,1%), зниження % жирової маси (на 5,5%), рівня вісцерального жиру (на 7,1%) та збільшення м'язової маси (на 4,5%)), покращання структурно-функціональних параметрів міокарда за даними ЕхоКГ (зменшення КДР, КДО, а також зростання співвідношення Е/А).

Призначення ранолазину у складі базисної терапії сприяє покращанню ліпідного спектра крові (зниженню рівня ЗХ та КА – на 14,6-20,9%),

функціонального стану ендотелію (підвищенню рівня нітратів/нітритів та зниженню вмісту ET-1), зменшенню вираженості оксидативного стресу та системного запалення (зменшувався вміст СРБ – на 25,9%, знижувався рівень фібриногену – на 9,2%), зниженню лізису азоальбуміну (на 14,2%), лізису азоказеїну (на 7,2%), лізису азоколу (на 10,7%); зростанню фібринолітичної активності крові (СФА – на 11,8%, ФФА – на 34,0%), а також зниженню рівня NT-proBNP (на 6,3%).

*Наукова новизна отриманих результатів.*

Поглиблено наукові дані стосовно клінічного перебігу коморбідного поєднання ХКС та ХОЗЛ. Встановлено, що для хворих на ХКС з ХОЗЛ незалежно від ІМТ характерними є вища частота задишки при фізичному навантаженні, рідші напади ангінозного болю, нижча потреба у нітратах порівняно з пацієнтами з ХКС та ожирінням. За поєданого перебігу ХКС, ХОЗЛ та ожиріння спостерігається більш виражене серцебиття, обмеження фізичної активності за даними шкали «активності» SGRQ, а також зниження толерантності до фізичного навантаження при кращих показниках спірометрії у хворих за надлишкової маси тіла.

Уточнено, що хворим на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння притаманні більш виражені структурно-функціональні зміни міокарда (вищі значення розмірів ЛП, нижче співвідношення Е/А та вищий СТЛА), вищий відсоток жиру в організмі, рівень вісцерального жиру та співвідношення ОТ/ОС при більших показниках м'язової маси порівняно з хворими на ХКС, ХОЗЛ із нормальною масою тіла. Встановлено, що тяжчий перебіг і гірший прогноз (за індексом BODE) спостерігається у хворих на ХКС, ХОЗЛ за нормального ІМТ та у разі їх поєднання із ожирінням.

Доповнено наукові дані, що у хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння спостерігаються найбільш виражені ознаки ендотеліальної дисфункції, істотніші порушення оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, суттєвіше системне запалення, вищі показники протеолітичної активності плазми крові,

підсилення процесів гемокоагуляції за зменшення фібринолітичної активності плазми крові.

Уточнено, що при коморбідності ХКС та ХОЗЛ незалежно від ІМТ відмічається вищий рівень NT-proBNP порівняно зі здоровими індивідуумами. Вперше встановлено, що при поєднанні ХКС, ХОЗЛ та ожиріння спостерігається кореляція між рівнем NT-proBNP та ОФВ<sub>1</sub>, сумарним рівнем нітратів/нітритів та індексом BODE. Вищий рівень еозинофілів у крові відмічається у пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та нормальним ІМТ, а також за їх поєднання з ожирінням.

Уперше на підставі аналізу клінічно-лабораторних даних обґрунтовано необхідність у додатковому призначенні ранолазину хворим на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння, що сприяє зниженню частоти скарг на стискаючий біль у ділянці серця, потреби у нітратах, суб'єктивному зменшенню вираженості клінічних проявів ХОЗЛ та його впливу на фізичну активність (за результатами оцінки «симптомів» та «активності» опитувальника SGRQ), а також підвищенню якості життя пацієнтів (за даними ТОХ), покращенню показників ФЗД (ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЄЛ, ПОШвид, повільної ЖЄЛ), складу тіла (зменшення співвідношення ОТ/ОС, зниження % жирової маси, рівня вісцерального жиру та збільшення м'язової маси), структурно-функціональних параметрів міокарда за даними ЕхоКГ (зменшення КДР, КДО та зростання співвідношення Е/А).

Уточнено, що призначення ранолазину у складі базисної терапії сприяє корекції ліпідного спектра плазми крові, функціонального стану ендотелію, зменшенню вираженості оксидативного стресу, системного запалення, протеолітичної та фібринолітичної активностей плазми крові за одночасного зниження рівня NT-proBNP.

*Практичне значення отриманих результатів.* Рекомендовано хворим на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння визначати толерантність до фізичного навантаження за тестом 6-хвилинної ходьби, а також розраховувати індекс BODE для визначення тяжкості перебігу прогнозу зазначеної коморбідності.

Запропоновано за коморбідності ХКС, ХОЗЛ та ожиріння визначати толерантність до фізичного навантаження (тест 6-хвилинної ходьби), індекс BODE та рівень NT-proBNP у крові як маркер тяжкості та критерій прогнозу перебігу захворювання.

Хворим за поєднання ХКС, ХОЗЛ та ожиріння рекомендовано до комплексної терапії додати ранолазин у дозі 500 мг двічі на добу з метою зменшення симптомів захворювання, покращення показників ФЗД, складу тіла, структурно-функціональних параметрів міокарда, функціонального стану ендотелію, зменшення вираженості оксидативного стресу, системного запалення, протеолітичної активності плазми крові, покращення стану системи фібринолізу, а також зниження рівня NT-proBNP.

*Ключові слова:* хронічний коронарний синдром, хронічне обструктивне захворювання легень, ожиріння, ендотеліальна дисфункція, оксидативний стрес, N-кінцевий фрагмент попередника мозкового натрійуретичного пептиду, ранолазин.

## ANNOTATION

Nemish IL. Clinical and pathogenetic features and treatment of coronary heart disease combined with chronic obstructive pulmonary disease and obesity. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation on competition of a scientific degree of the doctor of philosophy on a specialty 222 – Medicine (22 – Health care). – Bukovynian State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2022.

The dissertation results present a theoretical generalization and a new solution of one of the tasks of internal diseases – improving the treatment of chronic coronary syndrome (CCS), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and obese patients based on the study of clinical and pathogenetic features by the additional use of ranolazine.

After screening, a total of 110 patients aged 44 to 76 years were examined. All patients were divided into the following clinical groups as to their body mass index (BMI) and the presence of CCS or COPD: group 1 – 22 CCS and obese patients, group 2 – 22 COPD and normal body weight patients, group 3 – 22 CCS, COPD and normal body weight subjects, group 4 – 22 CCS, COPD and overweight patients and group 5 – 22 CCS, COPD and obese patients. 20 healthy individuals were included in the control group. CCS, COPD, and obese patients were also divided into two subgroups: the 1st (control group) – 11 patients receiving standard treatment and the 2nd (treatment group) – 11 patients receiving standard treatment combined with ranolazine at a dose of 500 mg twice daily during one month.

The following research methods were used: general clinical, anthropometric, biochemical, spectrophotometric, colorimetric, enzyme-linked immunosorbent assay, instrumental and statistical.

CCS combined with COPD, regardless of BMI, is characterized by more frequent dyspnoea (by 1,4 times), fewer attacks of anginal pain (by 1,8-2,8 times), lower nitrates need (by 1,5-1,9 times) compared to CCS and obese patients. CCS, COPD, and obese patients have a more pronounced heartbeat, limited physical



activity according to the scale of "activity" of the St. George's Hospital questionnaire (SGRQ), decreased exercise tolerance (by 15,9-40,7%) with better spirometry parameters (forced expiratory volume in one second ( $FEV_1$ ), forced vital capacity (FVC), maximal expiratory flow at 25% of FVC ( $MEF_{25}$ ), maximal expiratory flow at 50% of FVC ( $MEF_{50}$ ), forced expiratory flow at 25-75% FVC ( $FEF_{25-75}$ )) in overweight patients.

CCS, COPD and obese patients are characterized by more pronounced cardiac structural and functional changes of the left atrium (LA) size (by 4,1-12,4% compared with patients of other groups), the mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity (E/A) (decreased by 25,2-33,2% compared COPD and normal body weight patients and with CCS and obese patients) and systolic pulmonary artery pressure (SPAP) (increased by 10,7-57,8% compared with patients of other groups); the highest body fat percentage, the level of visceral fat and the waist-to-hip ratio (WHR) with higher muscle mass values compared with CCS, COPD and normal body weight patients. However, the severity and the worse prognosis is observed in CCS, COPD, and normal body weight patients and in CCS, COPD, and obese patients (the BODE index increased by 34,2% and by 30,1% compared with COPD and normal body weight patients respectively, and by 35,7% and by 31,5% compared with CCS, COPD, and overweight patients respectively).

CCS, COPD and obese patients have the most pronounced signs of endothelial dysfunction which is confirmed by a larger number of circulating exfoliated endothelial cells (by 1,3-1,9 times compared with patients of other groups), higher levels of the soluble vascular cell adhesion molecule type I (sVCAM-1) in the serum (by 1,6-2,1 times), more significant violations of oxidative-antioxidant homeostasis, more pronounced systemic inflammation (by 19,1-47,1% higher level of C-reactive protein compared with patients of other groups; by 27,4% higher level of fibrinogen compared with patients with CCS and obese patients, by 15,7% compared with CCS, COPD, and overweight patients), higher proteolytic activity of blood plasma (lysis of azoalbumin and azocol – by 43,3-50,5% and by 13,8-41,7%, respectively, compared with patients of other groups), increased hemocoagulation, accompanied

by a decrease in the level of coagulation factor XIII (by 6,0-12,1% compared with patients of other groups), decreased activity of antithrombin III (by 3,9-11,7% compared with patients of other groups) and increased the D-dimer level (by 14,5-29,2%) with lower enzymatic fibrinolytic activity of blood plasma.

CCS combined with COPD, regardless of BMI, is characterized by a higher level of NT-proBNP compared with healthy individuals, regardless of BMI (by 11,2-12,6 times). We found a correlation between the NT-proBNP level and the forced expiratory volume in 1 second (FEV<sub>1</sub>) ( $r = -0,546$ ;  $p < 0,05$ ), MEF<sub>25</sub> ( $r = -0,617$ ;  $p < 0,05$ ), the level of stable nitrogen monoxide (NO) metabolites ( $r = -0,494$ ;  $p < 0,05$ ) and the BODE index ( $r = 0,503$ ;  $p < 0,05$ ) in CCS, COPD, and obese patients. The higher absolute number of eosinophils in the blood is observed in CCS, COPD and normal BMI patients and in CCS, COPD and obese patients (by 1,7 times compared with CCS and obese patients, by 1,6 times compared with CCS, COPD, and overweight patients).

Ranolazine's additional use in CCS, COPD, and obese patients led to a decrease in the frequency complaints of angina (by 45,5%), the nitrates need (by 2,6 times), a subjective decrease in the severity of COPD clinical manifestations, and its impact on physical activity (decreased by 30,9-32,8% "symptoms" and "activity" according to the SGRQ questionnaire assessment), to improve patients' quality of life (by 19,5%, according to the COPD assessment test (CAT), to improve spirometry parameters (by 10,8% FEV<sub>1</sub>, by 13,4% FVC, by 10,2% peak expiratory flow (PEF) and by 20,9% slow vital capacity (SVC)), to changes in body composition (decreased WHR (by 5,1%), % of fat mass (by 5,5%), the level of visceral fat (by 7,1%) and increased in muscle mass (by 4,5%)), to improvement of cardiac structural and functional changes according to echocardiography (echo) (decreased end-diastolic size (EDS) (by 0,5%), end-diastolic volume (EDV) (by 1,3%) and increased the E/A ratio (by 0,5%)).

Ranolazine's additional use in CCS, COPD, and obese patients led to improve the lipid spectrum of blood plasma (reducing the total cholesterol (TC) and atherogenic coefficient (AC) by 14,6-20,9%), the functional state of the

endothelium (increasing stable NO metabolites and decreasing endothelin-1 level), decrease the severity of oxidative stress, systemic inflammation (decreased the level of C-reactive protein CRP (by 25,9%), fibrinogen level (by 9,2%)), decreased lysis of azoalbumin (by 14,2%), lysis of azocasein (by 7,2%), lysis of azocol (by 10,7%); increase in fibrinolytic activity of blood (total fibrinolytic activity (TFA) (by 11,8%), FFA (by 34,0%)) and to decrease NT-proBNP level (by 6,3%).

*The scientific novelty of the obtained results.* Updated scientific data about the clinical course of comorbid CCS and COPD. It was found that patients with CCS, COPD, regardless of BMI, are characterized by more frequent dyspnoea, fewer attacks of anginal pain, lower nitrates need comparing with CCS and obese patients. It was found that CCS, combined with COPD and obesity, is characterized by more pronounced heartbeat, limited physical activity according to the scale of «activity» SGRQ, decreased exercise tolerance and better spirometry parameters in overweight patients.

It has been reported that CCS, COPD, and obese patients are characterized by more pronounced cardiac structural and functional changes (higher values of LA size, lower E/A ratio, and higher SPAP), higher body fat percentage, visceral fat level, and WHR with higher muscle mass values compared with CCS, COPD and normal body weight patients. However, the severity and the worse prognosis (assessed by the BODE index) is observed in CCS, COPD, and normal body weight patients and in CCS, COPD, and obese patients the case of combination with obesity.

Scientific data have been supplemented that the most pronounced signs of endothelial dysfunction, oxidant-antioxidant imbalance, systemic inflammation, activation of proteinase-inhibitory system of blood, increased coagulation activity, and decreased fibrinolytic activity of blood plasma in CCS, COPD, and obese patients.

It has been reported that CCS, COPD, regardless of BMI is characterized by a higher level of NT-proBNP compared with healthy individuals. First discovered the correlation between NT-proBNP and FEV<sub>1</sub>, the level of stable NO metabolites, and the BODE index in CCS, COPD, and obese patients. The higher absolute

number of eosinophils in the blood is observed in CCS, COPD, and normal BMI patients and CCS, COPD, and obese patients.

First discovered the need for additional prescribing of ranolazine to CCS, COPD, and obese patients, which led to a decrease in the frequency complaints of angina, the nitrates need, a subjective decrease in the severity of COPD clinical manifestations, and its impact on physical activity (decreased «symptoms» and «activity» according to the SGRQ questionnaire assessment), to improve patients' quality of life (according to the COPD assessment test (CAT), to improve spirometry parameters (FEV<sub>1</sub>, FVC, PEF, SVC), to changes in body composition (decreased WHR, % of fat mass, the level of visceral fat and increased in muscle mass), to improvement of cardiac structural and functional changes according to echo (decreased EDS, EDV, and increased the E/A ratio).

It has been reported that ranolazine's additional use improves the lipid spectrum of blood plasma, functional state of the endothelium, decrease the severity of oxidative stress, systemic inflammation, proteinase-inhibitory system of blood, improve the state of the fibrinolysis system and decrease the level of NT-proBNP.

The priority of the obtained results is confirmed by the patent of Ukraine for a utility model: Pat. 140756 Ukraine, MPK A61K 31/00, A61P 9/00. «A method of treatment of stable coronary heart disease combined with chronic obstructive pulmonary disease and obesity»: № u201908678; decl. 18.07.2019; pub. 10.03.2020, bul. № 5.

*The practical significance of the results.* It has been proposed to determine exercise tolerance (6-minute walk test) and calculate the BODE index to determine the severity of the prognosis in comorbid CCS, COPD, and obese patients.

NT-proBNP levels in the blood should also be used as a marker of severity and a criterion for predicting the course of the disease in CCS, COPD, and obese patients.

CCS, COPD, and obese patients are recommended an additional use of ranolazine at a dose of 500 mg twice daily to the complex therapy to reduce symptoms, improve spirometry parameters, body composition, structural and

functional parameters of the myocardium, functional state of the endothelium, reduce the severity of oxidative stress, systemic inflammation, proteolytic activity of blood plasma, to improve the state of the fibrinolysis system and to reduce the level of NT-proBNP.

*Keywords:* chronic coronary syndrome, chronic obstructive pulmonary disease, obesity, endothelial dysfunction, oxidative stress, N-terminal fragment of the precursor of brain natriuretic peptide, ranolazine.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

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

1. Неміш ІЛ, Ступницька ГЯ, Федів ОІ. Патогенетичні особливості коморбідного перебігу стабільної ішемічної хвороби серця при поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень та ожирінням (огляд літератури). Вісн. проблем біол. і мед. 2019;3(152):31-5. doi: 10.29254/2077-4214-2019-3-152-31-35. *(Здобувачка провела аналіз сучасних літературних джерел та оформлення статті до друку).*

2. Неміш ІЛ, Ступницька ГЯ, Федів ОІ. Структурно-функціональні зміни міокарда за коморбідного поєднання хронічного коронарного синдрому, хронічного обструктивного захворювання легень та ожиріння. Бук. мед. вісник. 2020;24(3):53-9. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку).*

3. Неміш ІЛ, Ступницька ГЯ, Федів О.І. Оцінка протеолітичної та фібринолітичної активності плазми крові за коморбідного поєднання хронічного коронарного синдрому, хронічного обструктивного захворювання легень та ожиріння. Клін. та експерим. патол. 2021;20(1):68-73. doi: 10.24061/1727-4338.XX.1.75.2021.10. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку).*

4. Nemish IL, Stupnytska GYa, Fediv OI. «Obesity paradox» in comorbid stable ischemic heart disease and chronic obstructive pulmonary disease patients. Wiad Lek. 2021;74(2):278-81. doi: 10.36740/WLek202102119. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку).*

5. Неміш ІЛ. Ефективність ранолазину у комплексному лікуванні пацієнтів із хронічним коронарним синдромом, хронічним обструктивним

захворюванням легень та ожирінням. Укр. мед. часопис. 2022;1(147):64-6. doi: 10.32471/umj.1680-3051.147.226505. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення тез до друку).*

*Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*

6. Nemish IL, Stupnytska GYa, Fediv OI. Interaction between copd assessment test and St. George's respiratory questionnaire in life's quality assessment in chronic obstructive pulmonary disease patients with ischemic heart disease and obesity. В: Хухліна ОС, редактор. Матер. наук.-практ. конф. з міжнар. учас-тю «Пульмонологія та коморбідність»; 2019 бер. 28-29; Чернівці. Чернівці; 2019, с. 88-89. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення тез до друку).*

7. Неміш ІЛ. Оцінка якості життя хворих з поєднаним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень, ішемічною хворобою серця та ожирінням на основі використання респіраторного опитувальника клініки святого Георгія (SGRQ). В: Бойчук ТМ, редактор. Мат. VI Міжнар. мед.-фармац. конгресу студентів і молодих вчених; 2019 квіт. 2-5; Чернівці. Чернівці; 2019, с.350. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення тез до друку).*

8. Неміш ІЛ, Ступницька ГЯ, Федів ОІ. Прогностичне значення респіраторного опитувальника клініки святого Георгія (SGRQ) у визначенні ризику загострень у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєданого з ішемічною хворобою серця та ожирінням. В: Матковська НР, Скрипник ЛМ, Чаплинська НВ, редактори. Збір. мат. наук.-практ. конф. з міжнародн. участю «Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів»; 2019 квіт. 11; Івано-Франківськ. Івано-Франківськ; 2019, с. 64. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників*

*дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення тез до друку).*

9. Nemish IL, Stupnytska GYa, Fediv OI, Nesterovska OA. Correlation between body mass index and spirometry parameters in chronic obstructive pulmonary disease patients with ischemic heart disease and obesity. 29th ERS International Congress (28 Sep – 2 Oct 2019, Madrid, Spain). Eur Respir J, 2019;54:PA2660. doi: 10.1183/13993003.congress-2019. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення тез до друку).*

10. Nemish IL. The diagnostic value of the copd assessment test and exacerbations frequency in patients with chronic obstructive pulmonary disease, ischemic heart disease and obesity. В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Мат. 101-ї підсумк. наук.-практ. конф. проф.-викл. персоналу ВДНЗ України «БДМУ»; 2020 лют. 10, 12, 17; Чернівці. Чернівці; 2020, с. 135-6. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення тез до друку).*

11. Неміш ІЛ, Ступницька ГЯ, Федів ОІ. Індекс БОДЕ та функція зовнішнього дихання у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні зі стабільним хронічним коронарним синдромом. Тези учасників міжнародн. наук.-практ. конф. «Міждисциплінарні аспекти скринінгу, профілактики та лікування в роботі лікаря первинної ланки (8-9 квітня 2020 р., м. Ужгород)». Україна. Здоров'я нації. 2020;2:165. doi: 10.24144/2077-6594.2.2020.201481. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення тез до друку).*

12. Nemish IL, Stupnytska GYa, Fediv OI, Nesterovska OA. The diagnostic value of FEV6/FVC in COPD patients with severe bronchial obstruction. 30th ERS International Congress (5 – 9 Sep 2020, Vienna, Austria). Eur Respir J, 2020;56:116.



doi: 10.1183/13993003.congress-2020. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення тез до друку).*

13. Неміш ІЛ, Ступницька ГЯ. Оцінка впливу ранолазину на показники функції зовнішнього дихання у хворих на хронічний коронарний синдром, хронічне обструктивне захворювання легень та ожиріння. В: Федів ОІ, редактор. Мат. наук.-практ. конф. з міжнародн. участю «Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини», присв. 100-річчю від дня народження проф. О.І. Самсон; 2021 квіт. 15-16; Чернівці. Чернівці; 2021, с. 92-93. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення тез до друку).*

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

14. Неміш ІЛ. Ступницька ГЯ. Пат. 140756 Україна, МПК А61К 31/00, А61Р 9/00. Спосіб лікування стабільної ішемічної хвороби серця при поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень та ожирінням: № u201908678; заявл. 18.07.2019; опуб. 10.03.2020, бюл. № 5. *(Здобувачка провела патентний пошук, збір матеріалів та їх аналіз, сформулювала формулу винаходу та оформила заявку).*

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ, ТЕРМІНІВ.....	22
ВСТУП.....	25
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ КОМОРБІДНОГО ПОЄДНАННЯ ХРОНІЧНОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ, ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА ОЖИРІННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) .....	33
1.1. Сучасні аспекти проблеми хронічного коронарного синдрому, хронічного обструктивного захворювання легень та ожиріння .....	33
1.2. Патогенетичні особливості коморбідності хронічного коронарного синдрому, хронічного обструктивного захворювання легень та ожиріння.....	35
1.3. Прогностичне значення еозинофілів у хворих на хронічний коронарний синдромом, хронічне обструктивне захворювання легень та ожиріння.....	45
1.4. Останні тенденції у лікуванні хронічного коронарного синдрому, хронічного обструктивного захворювання легень та ожиріння.....	47
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	54
2.1. Клінічна характеристика обстежуваних груп хворих.....	54
2.2. Методи дослідження.....	64
2.2.1 Клінічні методи дослідження.....	65
2.2.2 Інструментальні методи дослідження.....	68
2.2.3 Лабораторні методи дослідження.....	69
2.2.4 Методи статистичного аналізу результатів дослідження....	71
РОЗДІЛ 3 ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ КОМОРБІДНОГО ПОЄДНАННЯ ХРОНІЧНОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ, ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА ОЖИРІННЯ.....	72

3.1. Характеристика клінічних проявів захворювання, частоти порушень ритму та провідності за даними ЕКГ, якості життя та толерантності до фізичних навантажень при коморбідному поєднанні хронічного коронарного синдрому, хронічного обструктивного захворювання легень та ожиріння.....	72
3.2. Показники функції зовнішнього дихання та даних біоімпедансометрії у хворих залежно від коморбідної патології.....	80
3.3. Антропометричні дані та показники біоімпедансометрії у хворих залежно від коморбідної патології.....	86
3.4. Значення індексу BODE та модифікованого індексу BODE в оцінці тяжкості перебігу хронічного обструктивного захворювання легень у хворих залежно від коморбідної патології.....	90
3.5. Структурно-функціональні зміни міокарда залежно від коморбідної патології.....	92
<b>РОЗДІЛ 4 АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ ЛІПІДОГРАМИ, МАРКЕРІВ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ, ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ, СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ, СТАНУ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ ТА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЕРИТРОЦИТІВ ЗА КОМОРБІДНОГО ПОЄДНАННЯ ХРОНІЧНОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ, ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА ОЖИРІННЯ.....</b>	<b>101</b>
4.1. Показники ліпідного спектра плазми крові залежно від коморбідної патології.....	101
4.2. Маркери ендотеліальної дисфункції, показники оксидантно-протиоксидантного гомеостазу та рівень С-реактивного білка у хворих залежно від коморбідної патології.....	104
4.3. Оцінка фібринолітичної та протеолітичної активностей плазми крові, стану системи гемостазу та морфофункціональних властивостей еритроцитів залежно від коморбідної патології.....	109

РОЗДІЛ 5	ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ ТА РІВНЯ ЕОЗИНОФІЛІВ У ПЕРИФЕРИЧНІЙ КРОВІ ЗА КОМОРБІДНОГО ПОЄДНАННЯ ХРОНІЧНОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ, ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА ОЖИРІННЯ.....	117
РОЗДІЛ 6	ВПЛИВ РАНОЛАЗИНУ НА КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ, ЛАБОРАТОРНІ МАРКЕРИ, ПОКАЗНИКИ ФУНКЦІЇ ЗОВНІШНЬОГО ДИХАННЯ ТА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН МІОКАРДА У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ, ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ ТА ОЖИРІННЯМ....	123
6.1.	Клінічний перебіг захворювання у хворих на хронічний коронарний синдром, хронічне обструктивне захворювання легень та ожиріння у динаміці лікування ранолозином.....	123
6.2.	Оцінка впливу ранолозину на показники спірометрії та біоімпедансометрії у хворих основної групи.....	127
6.3.	Оцінка впливу ранолозину на антропометричні параметри та показники біоімпедансометрії у хворих основної групи .....	129
6.4.	Оцінка впливу ранолозину на структурно-функціональні зміни міокарда у хворих основної групи.....	132
6.5.	Оцінка впливу ранолозину на показники ліпідного спектра плазми крові, маркери ендотеліальної дисфункції, показники оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, С-реактивного білка, фібринолітичну та протеолітичну активності плазми крові, стан системи гемостазу та морфофункціональні властивості еритроцитів у хворих основної групи.....	134
РОЗДІЛ 7	АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	143
	ВИСНОВКИ.....	159
	ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	162
	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	163

ДОДАТКИ.....204

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ, ТЕРМІНІВ

АГ	–	артеріальна гіпертензія
АПТЧ	–	активований парціальний тромбoplastиновий час
АТ III	–	антитромбін III
АХТД	–	M-холінолітики тривалої дії
БАТД	–	$\beta_2$ -агоністи тривалої дії
БПНПГ	–	блокада правої ніжки пучка Гісса
ВЖК	–	вільні жирні кислоти
ВВЕС	–	відносна в'язкість еритроцитарної суспензії
ГВ	–	глутатіон відновлений
ГКС	–	гострий коронарний синдром
ГП	–	глутатіонпероксидаза
ГТ	–	глутатіон-S-трансфераза
ДА	–	діаметр аорти
ДК	–	дієнові кон'югати
ЕКГ	–	електрокардіографія
ЕТ-1	–	ендотелін-1
ЗХ	–	загальний холестерол
ЖЄЛ	–	життєва ємність легень
ІГКС	–	інгаляційні глюкокортикостероїди
ІДЕ	–	індекс деформабельності еритроцитів
ІЛ	–	інтерлейкін
ІМТ	–	індекс маси тіла
ІХС	–	ішемічна хвороба серця
КА	–	коефіцієнт атерогенності
КДО	–	кінцево-діастолічний об'єм
КСО	–	кінцево-систолічний об'єм
КДР	–	кінцево-діастолічний розмір
КСР	–	кінцево-систолічний розмір

КТ	–	каталаза
ЛП	–	ліве передсердя
ЛПВЩ	–	ліпопротеїни високої щільності
ЛПНЩ	–	ліпопротеїни низької щільності
ЛШ	–	лівий шлуночок
МВЛ	–	максимальна вентиляція легень
МДА	–	малоновий діальдегід
МОШ	–	максимальна об'ємна швидкість
НБЛНПГ	–	неповна блокада лівої ніжки пучка Гісса
НФА	–	неферментативна фібринолітична активність
ОФВ <sub>1</sub>	–	об'єм форсованого видиху за першу секунду
ОТ/ОС	–	співвідношення окружності талії до окружності стегон
ПЗО	–	практично здорові особи
ПОЛ	–	пероксидне окислення ліпідів
ПОШ <sub>вид</sub>	–	пікова об'ємна швидкість видиху
ПТІ	–	протромбіновий індекс
ПЧ	–	протромбіновий час
ПШ	–	правий шлуночок
СН	–	серцева недостатність
СОД	–	супероксиддисмутаза
СОШ	–	середня об'ємна швидкість форсованого видиху
СРБ	–	С-реактивний білок
ССЗ	–	серцево-судинні захворювання
СТЛА	–	систоличний тиск в легеневій артерії
СФА	–	сумарна фібринолітична активність
ТБК	–	активні похідні тіобарбітурової кислоти
ТГ	–	тригліцероли
ТЗСЛШс	–	товщина задньої стінки лівого шлуночка в систолу
ТЗСЛШд	–	товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу
ТМШПс	–	товщина міжшлуночкової перегородки в систолу

ТМШПд	–	товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу
ТОХ	–	тест з оцінки хронічного обструктивного захворювання легень
Ф XIII	–	XIII фактор згортання крові
ФВ	–	фракція викиду
ФЖЄЛ	–	форсована життєва ємність легень
ФЗД	–	функція зовнішнього дихання
ФК	–	функціональний клас
ФФА	–	ферментативна фібринолітична активність
ФП	–	фібриляція передсердь
ХОЗЛ	–	хронічне обструктивне захворювання легень
ХКС	–	хронічний коронарний синдром
ХС ЛПВЩ	–	холестерол ліпопротеїдів високої щільності
ХС ЛПНЩ	–	холестерол ліпопротеїдів низької щільності
ЦД	–	цукровий діабет
Е/А	–	співвідношення швидкостей піку раннього та пізнього діастолічного наповнення лівого шлуночка в систолу передсердь
NO	–	монооксид нітрогену
mMRC	–	модифікована шкала задишки Медичної Дослідницької Ради
SGRQ	–	опитувальник госпіталю Святого Георгія
sVCAM-1	–	розчинна форма молекули адгезії ендотелію судин I типу
NT-proBNP	–	N-кінцевий фрагмент попередника мозкового натрійуретичного пептиду



## ВСТУП

**Актуальність проблеми.** Смертність від серцево-судинних захворювань (ССЗ), особливо серед людей працездатного віку, ризик якої зростає при коморбідному поєднанні з іншими захворюваннями, є однією з невирішених та актуальних тем сьогодення [14, 24, 53, 308]. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) понад 15 років ішемічна хвороба серця (ІХС) та хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) залишаються провідними причинами захворюваності та смертності у всьому світі, кількість випадків яких зростає у зв'язку з неконтрольованим впливом чинників ризику та старінням населення [309]. Невпинними темпами у світі зростає й число хворих на ожиріння, вплив якого на перебіг ІХС, ХОЗЛ активно вивчається та дискутується через появу у сучасній науковій літературі даних про «парадокс ожиріння» [255, 285, 310].

Спільними патогенетичними механізмами, які обтяжують коморбідний перебіг ІХС та ХОЗЛ, є вплив гіпоксії, наявність ендотеліальної дисфункції (ЕД), оксидативного стресу та хронічного системного запалення, дія яких посилюється під впливом певних факторів ризику, одним з яких є тютюнопаління [137, 215, 217, 268, 269]. Встановлено, що у хворих на ІХС, які палять, порушення бронхіальної прохідності відмічалось частіше при порівнянні з загальною популяцією осіб, що в цілому визначало вищий ризик розвитку несприятливих кардіоваскулярних подій та гірший прогноз у даній групі пацієнтів [157]. З часом наявність легкого обмеження швидкості повітряного потоку у хворих на ІХС, які палять, супроводжувалася розвитком ХОЗЛ в подальшому [146, 170, 202, 224, 254].

У контексті розгляду коморбідного поєднання ІХС та ХОЗЛ важливо диференціювати та визначати першопричину наростання задишки у таких хворих, оскільки у даній групі пацієнтів її посилення можна розцінювати як початок розвитку гострого коронарного синдрому (ГКС) чи загострення ХОЗЛ [83, 122, 252, 301]. При цьому наявність ожиріння у таких хворих тільки ускладнює процес диференційної діагностики [230, 274]. Можливим рішенням

цього питання є визначення вмісту N-кінцевого фрагменту попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP), рівень якого пов'язаний з фракцією викиду лівого шлуночка (ЛШ), розвитком ГКС та наростанням ішемічних змін, а також з тяжкістю легеневої гіпертензії та вираженості дисфункції правого шлуночка (ПШ) [116, 151, 213, 302]. Крім того, визначення рівня еозинофілів у периферичній крові може також слугувати прогностичним маркером розвитку несприятливих кардіоваскулярних подій та загострення ХОЗЛ у хворих на хронічний коронарний синдром (ХКС), ХОЗЛ та ожиріння. У літературі зазначається про наявність взаємозв'язку між кількістю еозинофілів та пошкодженням міокарда у хворих на ГКС [193, 263], а також про те, що зростання кількості еозинофілів  $\geq 300$  кл/мкл свідчить про збільшення числа наступних загострень у пацієнтів із ХОЗЛ у майбутньому [238, 282, 304, 315].

Вибір ефективної та безпечної терапії у хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння сьогодні викликає труднощі у багатьох клініцистів у зв'язку з певними обмеженнями щодо застосування базисних препаратів для лікування стабільної стенокардії напруги ( $\beta$ -блокаторів) та ХОЗЛ ( $\beta_2$ -агоністів). Тому пошук найбільш оптимального лікарського засобу, який би впливав на основні патогенетичні механізми коморбідного поєднання ХКС, ХОЗЛ та ожиріння (ендотеліальну дисфункцію, оксидативний стрес та системне запалення) є актуальним. У літературних джерелах зазначено про те, що застосування ранолазину у хворих на стабільну стенокардію супроводжується підвищенням толерантності до фізичних навантажень та зменшенням потреби у сублінгвальному прийомі нітрогліцерину [266]. Відомо також про вплив препарату на ендотелійзалежну та ендотелійнезалежну вазодилатацію судин у хворих на ІХС [262], вираженість системного запалення (рівень С-реактивного білка (СРБ), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6)) [26, 80, 244] та на індекс маси тіла (ІМТ) при 12-тижневому застосуванні [262]. Отже, дані літератури свідчать про необхідність ретельнішого вивчення ефективності застосування ранолазину у хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння.

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

Дисертаційна робота виконана у відповідності з планом комплексної науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету «Молекулярно-генетичні та клініко-патогенетичні особливості поєднаної патології внутрішніх органів, роль інфекційних, метаболічних чинників у її розвитку, диференційовані підходи до лікування» (номер держреєстрації 0117U002353). Автор – виконавець фрагмента НДР.

**Мета дослідження:** підвищити ефективність лікування хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння на підставі вивчення клінічно-патогенетичних особливостей зазначеної коморбідності шляхом додаткового застосування ранолозину.

**Завдання дослідження:**

1. Встановити особливості клінічного перебігу, функцію зовнішнього дихання, якість життя пацієнтів та толерантність до фізичного навантаження у хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння.

2. Дослідити структурно-функціональні зміни серця, склад тіла, тяжкість перебігу та прогноз у хворих на ХКС, поєднаний з ХОЗЛ та ожирінням.

3. З'ясувати роль ендотеліальної дисфункції, оксидативного стресу, системного запалення, ліпідного спектра крові, гемокоагуляції, фібринолізу, протеїназо-інгібіторної системи крові, морфофункціональних властивостей еритроцитів та рівня еозинофілів за поєданого перебігу ХКС, ХОЗЛ та ожиріння.

4. Визначити рівень NT-проBNP за поєданого перебігу ХКС, ХОЗЛ та ожиріння та встановити зв'язок з показниками тяжкості перебігу та прогнозу захворювання.

5. Оцінити ефективність використання ранолозину у хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння.

*Об'єкт дослідження:* хронічний коронарний синдром, поєднаний з хронічним обструктивним захворюванням легень та ожирінням.

*Предмет дослідження:* особливості клінічного перебігу, показники функції зовнішнього дихання, біоімпедансометрії, структурно-функціонального стану міокарда, ліпідного спектра крові, функціонального стану ендотелію, оксидативного стресу, системного запалення, протеїназо-інгібіторної системи крові, гемокоагуляції, фібринолізу, морфо-функціональних властивостей еритроцитів, рівень NT-proBNP та еозинофілів у крові.

*Методи дослідження:* загальноклінічні, антропометричні, біохімічні, спектрофотометричні, колориметричні, імуноферментні, інструментальні та статистичні.

### **Наукова новизна отриманих результатів.**

Поглиблено наукові дані стосовно клінічного перебігу коморбідного поєднання ХКС та ХОЗЛ. Встановлено, що для хворих на ХКС з ХОЗЛ незалежно від ІМТ характерними є вища частота задишки при фізичному навантаженні, рідші напади ангінозного болю, нижча потреба у нітратах порівняно з пацієнтами з ХКС та ожирінням. За поєданого перебігу ХКС, ХОЗЛ та ожиріння спостерігається більш виражене серцебиття, обмеження фізичної активності за даними шкали «активності» SGRQ, а також зниження толерантності до фізичного навантаження при кращих показниках спірометрії у хворих за надлишкової маси тіла.

Уточнено, що хворим на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння притаманні більш виражені структурно-функціональні зміни міокарда (вищі значення розмірів ЛП, нижче співвідношення Е/А та вищий СТЛА), вищий відсоток жиру в організмі, рівень вісцерального жиру та співвідношення ОТ/ОС при більших показниках м'язової маси порівняно з хворими на ХКС, ХОЗЛ із нормальною масою тіла. Встановлено, що тяжчий перебіг і гірший прогноз (за індексом BODE) спостерігається у хворих на ХКС, ХОЗЛ за нормального ІМТ та у разі їх поєднання із ожирінням.

Доповнено наукові дані, що у хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння спостерігаються найбільш виражені ознаки ендотеліальної дисфункції,

істотніші порушення оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, суттєвіше системне запалення, вищі показники протеолітичної активності плазми крові, підсилення процесів гемокоагуляції за зменшення фібринолітичної активності плазми крові.

Уточнено, що при коморбідності ХКС та ХОЗЛ незалежно від ІМТ відмічається вищий рівень NT-проBNP порівняно зі здоровими індивідуумами. Вперше встановлено, що при поєднанні ХКС, ХОЗЛ та ожиріння спостерігається кореляція між рівнем NT-проBNP та ОФВ<sub>1</sub>, сумарним рівнем нітратів/нітритів та індексом BODE. Вищий рівень еозинофілів у крові відмічається у пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та нормальним ІМТ, а також за їх поєднання з ожирінням.

Уперше на підставі аналізу клінічно-лабораторних даних обґрунтовано необхідність у додатковому призначенні ранолазину хворим на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння, що сприяє зниженню частоти скарг на стискаючий біль у ділянці серця, потреби у нітратах, суб'єктивному зменшенню вираженості клінічних проявів ХОЗЛ та його впливу на фізичну активність (за результатами оцінки «симптомів» та «активності» опитувальника SGRQ), а також підвищенню якості життя пацієнтів (за даними ТОХ), покращенню показників ФЗД (ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЄЛ, ПОШвид, повільної ЖЄЛ), складу тіла (зменшення співвідношення ОТ/ОС, зниження % жирової маси, рівня вісцерального жиру та збільшення м'язової маси), структурно-функціональних параметрів міокарда за даними ЕхоКГ (зменшення КДР, КДО та зростання співвідношення Е/А).

Уточнено, що призначення ранолазину у складі базисної терапії сприяє корекції ліпідного спектра плазми крові, функціонального стану ендотелію, зменшенню вираженості оксидативного стресу, системного запалення, протеолітичної та фібринолітичної активностей плазми крові за одночасного зниження рівня NT-проBNP.

**Практичне значення отриманих результатів.** Рекомендовано хворим на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння визначати толерантність до фізичного

навантаження за тестом 6-хвилинної ходьби, а також розраховувати індекс BODE для визначення тяжкості перебігу прогнозу зазначеної коморбідності.

Запропоновано за коморбідності ХКС, ХОЗЛ та ожиріння визначати толерантність до фізичного навантаження (тест 6-хвилинної ходьби), індекс BODE та рівень NT-proBNP у крові як маркер тяжкості та критерій прогнозу перебігу захворювання.

Хворим за поєднання ХКС, ХОЗЛ та ожиріння рекомендовано до комплексної терапії додати ранолазин у дозі 500 мг двічі на добу з метою зменшення симптомів захворювання, покращення показників ФЗД, складу тіла, структурно-функціональних параметрів міокарда, функціонального стану ендотелію, зменшення вираженості оксидативного стресу, системного запалення, протеолітичної активності плазми крові, покращення стану системи фібринолізу, а також зниження рівня NT-proBNP.

Пріоритетність одержаних результатів підтверджено патентом України на корисну модель: Пат. 140756 Україна, МПК А61К 31/00, А61Р 9/00. «Спосіб лікування стабільної ішемічної хвороби серця при поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень та ожирінням»: №u201908678; заявл. 18.07.2019; опуб. 10.03.2020, бюл. № 5.

Наукові розробки впроваджено в практику лікувально-профілактичних закладів України (КНП «Городенківська ЦРЛ», КНП «Тлумацька ЦРЛ», КНП «Косівська ЦРЛ», КНП «Вижницька ЦРЛ», ОКНП «Чернівецька ЛШМД», ОКНП «Чернівецький обласний госпіталь ветеранів війни», КНП СОР «Сумська ОКЛ»), що підтверджено відповідними актами впровадження.

Матеріали дисертаційної роботи використовуються на практичних заняттях та в лекційному курсі кафедрами терапевтичного профілю Буковинського державного медичного університету та кафедрою внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету.

**Особистий внесок здобувача.**

Автором особисто здійснено формулювання основних теоретичних та практичних положень дисертаційної роботи, проведено патентно-інформаційний пошук та визначено актуальність теми на основі даних аналізу сучасних літературних джерел за умов коморбідності. Формулювання мети та завдань дослідження було проведено спільно з науковим керівником. Здобувачка особисто провела огляд та клінічне обстеження учасників дослідження з подальшим розподілом хворих у групи залежно від коморбідної патології, а також статистичну обробку даних, аналіз загальноклінічних, біохімічних та інструментальних методів дослідження та наукове обґрунтування обраного методу лікування. Здобувачка самостійно написала всі розділи дисертаційної роботи, виконала літературне оформлення наукових джерел та спільно з науковим керівником сформулювала прикінцеві положення – висновки та практичні рекомендації. Автор брала безпосередню участь у написанні наукових публікацій, оформленні стендових та усних доповідей та впровадженні результатів дисертаційної роботи у клінічну практику лікувальних закладів України. При написанні наукових праць спільно зі співавторами особистий внесок здобувачки є визначальним, який полягав у проведенні відбору та клінічного обстеження учасників дослідження, обробці статистичних даних, аналізі отриманих результатів та формулюванні висновків без запозичень ідей та розробок у співавторів.

#### **Апробація результатів дисертації.**

Основні положення дисертаційної роботи були оприлюднені та обговорені у рамках вітчизняних та міжнародних науково-практичних конференцій: науково-практичній конференції з міжнародною участю «Пульмонологія та коморбідність» (м. Чернівці, 28-29 березня 2019 року); VI Міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих вчених (м. Чернівці, 2-5 квітня 2019 року); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів» (м. Івано-Франківськ, 11 квітня 2019 року); 29th International Congress of the ERS (м. Мадрид, Іспанія, 28 вересня – 2 жовтня

2019 року); 101-й підсумковій науковій конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «БДМУ» (м. Чернівці, 10, 12, 17 лютого 2020 року); міжнародній науково-практичній конференції «Міждисциплінарні аспекти скринінгу, профілактики та лікування в роботі лікаря первинної ланки (м. Ужгород, 8–9 квітня 2020 року); 30th International Congress of the ERS (м. Відень, Австрія, 5 – 9 вересня 2020 року) та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини» (м. Чернівці, 15-16 квітня 2021 року).

### **Публікації.**

За результатами дисертаційної роботи опубліковано 14 наукових праць: 4 статті (1 – оглядова) у фахових виданнях України та 1 – у закордонному виданні, включеному у наукометричну базу Scopus, 1 патент на корисну модель та 8 тез у матеріалах вітчизняних та зарубіжних науково-практичних конференцій.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 219 сторінках, обсяг основного тексту якої складає 140 сторінок. Наукова праця складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалу та методів дослідження, 4 розділів, присвячених результатам власних дослідження, аналізу та узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури та 11 додатків та проілюстрована 20 таблицями і 12 рисунками. Список використаних літературних джерел включає 322 наукові роботи, з яких 122 – кирилицею та 200 – латиницею.



РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ КОМОРБІДНОГО ПОЄДНАННЯ  
ХРОНІЧНОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ, ХРОНІЧНОГО  
ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА ОЖИРІННЯ  
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Сучасні аспекти проблеми хронічного коронарного синдрому, хронічного обструктивного захворювання легень та ожиріння

Однією з актуальних та невирішених проблем сьогодення є збереження високого рівня смертності від ССЗ, які становлять приблизно 32% від усіх летальних випадків у світі, що складає близько 17,9 мільйона людей планети [308].

Згідно з останніми європейськими статистичними даними близько 40,0% усіх фатальних наслідків ССЗ припадає на осіб віком менше, ніж 75 років. Україна сьогодні займає одне з перших місць в Європі за рівнем смертності від ССЗ (приблизно 459,48 на 100 тис. населення) [24]. Відомо, що ІХС є однією з першопричин втрати років життя через хворобу у більшості країн світу [14]. Впродовж 2006–2016 рр. смертність від ІХС зросла на 19,0%, тобто збільшилася із 7,96 до 9,48 мільйона [243].

При цьому часто водночас із ІХС у пацієнтів виникають інші коморбідні патології, діагностика яких потребує призначення додаткових методів обстеження, адже їх наявність може спричинити погіршення перебігу ІХС та зростання ймовірності розвитку несприятливих кардіоваскулярних подій [42]. Згідно з даними перехресного дослідження F. Yanguiye et al. (2021) у пацієнтів із стабільною ІХС, які палять або кинули палити, у 19,7% виявили ХОЗЛ (з яких у 70,8% дане захворювання було виявлено вперше). Автори зробили висновок про те, що за наявності скарг на респіраторні симптоми та змін на рентгенограмі у хворих на ІХС, які палять, варто запідозрити супутнє ХОЗЛ та додатково провести дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД) [313].

Згідно з даними концепції втрачених років життя через інвалідність та передчасну смерть (Disability-adjusted life year, DALY), яка розроблена С. J. L. Murray та А. D. Lopez, хронічні захворювання легеневої системи займають 4,7% в її структурі, причому на ХОЗЛ припадає близько 2/3 від усієї кількості зареєстрованих випадків респіраторних захворювань [225]. В одному з великих масштабних досліджень за участю 24 країн світу впродовж 1995-2017 рр. спостереження науковці відзначили появу негативної тенденції зростання рівня смертності від ХОЗЛ в окремих державах [174, 226, 236]. Сьогодні основними причинами стрімкого збільшення чисельності хворих на ХОЗЛ є: поширеність тютюнопаління серед населення світу, зростання забрудненості повітря у містах та фактор «згорання біомас» у можливому поєднанні з додатковими чинниками ризику (наявність генетичної схильності до захворювання, збереження шкідливих звичок у матері під час вагітності та дані анамнезу щодо перенесених інфекційних хвороб у дитинстві) [1, 54, 179, 225, 257]. Згідно з даними ВООЗ, більше ніж 1,1 мільярда людей палять, при цьому у чоловіків наявність шкідливої звички спостерігається частіше, ніж у жінок. Більша частина курців (близько 84,0%) сьогодні проживають у країнах, що розвиваються, та у державах із середнім рівнем розвитку [103, 257].

Збільшення кількості несприятливих кардіоваскулярних подій, вищий рівень смертності та нижча якість життя спостерігається також при коморбідному поєднанні ІХС та ХОЗЛ [13, 16, 258, 267]. Найбільше зростання коефіцієнту ризику (КР) розвитку несприятливих серцево-судинних подій відмічалось впродовж перших 30 днів від моменту загострення ХОЗЛ з наступним збереженням КР на високому рівні протягом цілого року спостереження даної коморбідної групи пацієнтів [211, 276].

Однією із важливих проблем сучасності також є невпинні темпи зростання кількості хворих з ожирінням. Згідно з даними ВООЗ, станом на 2016 р. 39,0% дорослого населення старше 18 років (39,0% чоловіків і 40,0% жінок) мали надлишкову масу тіла та 13,0% (з яких 11,0% склали особи чоловічої статі та 15,0% – жіночої) – ожиріння. Близько 2,8 мільйона людей

щороку помирають внаслідок надлишкової маси тіла чи ожиріння. За період з 1975 року по 2016 рік кількість випадків ожиріння зросла майже втричі [310].

Отже, ІХС, ХОЗЛ та ожиріння – захворювання з високою поширеністю та смертністю серед населення планети. Тому пошук спільних патогенетичних ланок у лікуванні коморбідних пацієнтів є перспективним науковим напрямком сьогодення.

## 1.2. Патогенетичні особливості коморбідності хронічного коронарного синдрому, хронічного обструктивного захворювання легень та ожиріння

Одним із провідних механізмів патогенезу багатьох хронічних захворювань є порушення структури та/чи функціональної активності клітин ендотелію з розвитком ЕД [8, 10, 11, 117]. Внаслідок тривалого впливу уражаючих факторів (гемодинамічного перевантаження, хронічної гіпоксії, запалення) відбувається порушення діяльності злагодженої системи регуляції тону судин з активацією вазоконстрикції, проліферації елементів судинної стінки, атерогенезу та тромбоутворення [4, 7, 81, 127]. Тобто, у розвитку атеросклеротичного ураження судин важлива роль належить ЕД, яка пов'язана із зниженням тромборезистентності судин та залученням у процес молекул міжклітинної та судинної адгезії (Intercellular adhesion molecule, ICAM-1; Vascular cellular adhesion molecule, VCAM-1) [12, 48, 76, 297, 299]. Проте, згідно з твердженням Л. В. Васиной и др. (2017) розчинні молекули адгезії не можна вважати специфічними маркерами ЕД у хворих із судинною патологією [8].

Виражене пошкодження ендотелію судин, зниження сумарної плазмової концентрації монооксиду нітрогену (NO), порушення антитромботичної та вазорегулюючої активності судинної стінки спостерігалось у пацієнтів з ХОЗЛ при порівнянні зі здоровою групою індивідуумів [29, 205, 303]. ЕД була найбільш вираженою у хворих з тяжким перебігом ХОЗЛ [158, 166, 200, 316], особливо за коморбідного поєднання ХОЗЛ та ожиріння, що

супроводжувалося істотнішим підвищенням рівня ендотеліну-1 (ET-1), розчинної форми молекули адгезії ендотелію судин I типу (sVCAM-1), зростанням кількості циркулюючих злуцених епітеліоцитів та максимальним зниженням концентрації метаболітів NO у крові коморбідних пацієнтів [89]. Прояви ЕД були суттєвішими у пацієнтів з ХОЗЛ та стабільною стенокардією напруги порівняно з хворими зі стабільним перебігом ІХС, що свідчить про те, що в умовах хронічної гіпоксії схильність до вазоконстрикції є значно вищою [28, 79, 241, 314].

Сьогодні у літературі також трапляються цікаві та суперечливі дані щодо значення плазмової концентрації NO, а саме метаболітів нітратів ( $\text{NO}_3$ ) чи нітритів ( $\text{NO}_2$ ) у діагностиці ЕД у хворих на ХОЗЛ та ІХС [275, 298]. Як відомо, синтез ендогенного NO відбувається за участю нейрональної (nNOS), макрофагальної (iNOS) та ендотеліальної (eNOS) NO-синтаз (NOS) [163, 218]. У результатах власного дослідження П. Р. Герич (2016) отримав дані, які свідчать про зменшення продукції NO, зростання рівня ET-1, інтенсифікацію процесів оксидативного стресу у хворих із загостренням ХОЗЛ та стабільним перебігом ІХС. Рівень ET-1 був вищим у коморбідних пацієнтів з ознаками дестабілізації ІХС порівняно з хворими на ХОЗЛ, що на думку автора, свідчить про більш виражену активацію запальних процесів та можливість розглядати даний маркер у контексті несприятливого прогнозу та вірогідного існування ЕД у цих пацієнтів [17]. Проте, останнім часом з'являються суперечливі дані щодо значення NO у діагностиці ЕД у хворих з коморбідним перебігом. У дослідженні Н. Ю. Григорьевой и др. (2019) було встановлено більш виражене зростання концентрації NO у пацієнтів з ХОЗЛ порівняно з хворими на ХОЗЛ та ІХС та іншою групою обстежуваних з ІХС. Автори вважають, що зростання NO у пацієнтів з ХОЗЛ обумовлене посиленням активності iNOS, яка не володіє вазодилататорним ефектом, та зменшенням впливу eNOS на його синтез [18]. У дослідженні М.А. Попової та ін. (2016) наводяться дані про більш виражену ЕД у пацієнтів з ІХС та ХОЗЛ порівняно з хворими на ІХС. Автори пов'язують отримані результати з тим, що у хворих на ІХС та ХОЗЛ у

зв'язку з органічним атеросклеротичним ураженням судин чи посиленням в'язкості крові вазодилатаційний ефект хронічної гіпоксії не визначається [79]. Крім того, вираженість ЕД у хворих на ХОЗЛ зростала паралельно зі збільшенням ступеня ожиріння, що було зазначено у дослідженні М. Л. Лындина и др., проведеному у 2018 р. [44].

Одним із пускових механізмів розвитку ЕД у пацієнтів з ХОЗЛ є оксидативний стрес [96, 136, 150, 221]. У результаті дослідження оксидантної системи у хворих на ХОЗЛ встановлено зростання активних форм кисню, рівня малонового діальдегіду (МДА) та зниження активності супероксиддисмутази (СОД) у порівнянні з контрольною групою [84, 169, 233, 235]. Окисний стрес також сприяє пошкодженню ендотелію, про що свідчить збільшення рівня С-реактивного білка (СРБ), рівня фібриногену, фактора Віллебранда та зміна ліпідного спектра в крові (зростання рівня загального холестеролу (ЗХ), холестеролу ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНШ) та зниження холестеролу ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ)) [84, 97, 283].

Прояви оксидативного стресу у вигляді зростання вмісту МДА та зниження активності СОД відмічалися у хворих на ІХС та ХОЗЛ у порівнянні з пацієнтами з ХОЗЛ [112, 160, 198]. У даної групи коморбідних хворих також спостерігалось зростання активних похідних тіобарбітурової кислоти (ТБК) та наявність прямого кореляційного зв'язку між концентрацією плазмового ЕТ-1 та рівнем активних похідних ТБК, що свідчить про активацію пероксидного окислення ліпідів (ПОЛ) у пацієнтів з ІХС та ХОЗЛ, яка призводить до гіперсекреції вазоконстрикторів та розвитку ЕД [78].

Хронічне системне запалення, яке пов'язане зі зростанням рівня СРБ, фібриногену та ІЛ-6 також необхідно розглядати в якості одного з можливих патогенетичних механізмів коморбідного поєднання ХКС, ХОЗЛ та ожиріння. При пошкодженні ендотелію судин виділяється СРБ, який стимулює продукцію ЕТ-1 та ІЛ-6 та є пов'язаним з розвитком несприятливих серцево-судинних подій у пацієнтів з наявністю чи відсутністю ІХС [149]. У пацієнтів

з ХОЗЛ та ІХС значення СРБ було вищим порівняно з хворими з ізольованим ХОЗЛ [21, 25, 162, 251]. Отже, СРБ є важливим діагностичним та прогностичним маркером пошкодження ендотелію судин [172, 195, 219, 237, 277]. У хворих на ХОЗЛ та ожиріння маркери запалення (ІЛ-6, лептин, СРБ, туморнекротизуючий фактор-альфа (ТНФ-а)) були вищими порівняно з хворими з нормальною масою тіла [6, 68, 71, 196, 285]. Отже, визначення прогностичного значення СРБ як маркера хронічного запалення за коморбідного поєднання ХКС, ХОЗЛ та ожиріння є важливим на етапі діагностики та прогнозу для даної групи пацієнтів.

У контексті розгляду ССЗ сьогодні особлива увага належить одному з ключових та діагностично значущих маркерів серцевої недостатності – мозковому натрійуретичному пептиду (BNP) чи NT-proBNP, основним механізмом підвищення рівня якого в сироватці крові є секреція у відповідь на розтягнення стінок міокарда [114].

На практиці з діагностичною метою частіше використовують NT-proBNP через його вищу стійкість у плазмі крові. Крім того, було встановлено, що у пацієнтів з хронічним ХКС прогностична цінність NT-proBNP є вищою при порівнянні з BNP щодо визначення ризику розвитку несприятливих кардіоваскулярних подій [239].

Дані А. Skrzypek et al. (2014) зазначають про те, що підвищений рівень NT-proBNP свідчить про наявність порушень систолічної та/або діастолічної функції ЛШ у пацієнтів зі стабільною стенокардією напруги та відсутністю клінічних ознак серцевої недостатності, що свідчить про діагностичну цінність NT-proBNP для раннього виявлення безсимптомної серцевої дисфункції у пацієнтів зі стабільною стенокардією [284].

Щодо значення визначення рівня NT-proBNP у сироватці крові хворих на ХОЗЛ дані суперечливі [85]. Одні автори зазначають про те, що не було встановлено вірогідного взаємозв'язку між рівнем даного маркера та тяжкістю ХОЗЛ, однак при його підвищенні у пацієнтів із загостренням ХОЗЛ

тривалість перебування в стаціонарі була вищою, ніж у групі хворих з нижчим рівнем NT-proBNP [86, 87, 125].

На противагу попереднім даним, результати дослідження K. Nishimura et al. (2014) свідчать про те, що при загостренні ХОЗЛ спостерігається помірне зростання рівня NT-proBNP, яке не було пов'язане з наявністю серцевої недостатності (СН) [252].

Крім того, при визначенні рівня NT-proBNP важливо враховувати певні фактори, які можуть впливати на його рівень. Зокрема, вік, гендерна приналежність, особливості тілобудови, рівень фізичного навантаження та прийом певних груп лікарських засобів [114].

В роботі В.Г. Яковлевої (2019) наводяться виявлені порушення судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу (індекс адгезійної активності тромбоцитів (ІАТ)), зовнішнього (протромбіновий індекс (ПІ, протромбінове співвідношення) та внутрішнього каскадів (активованого парціального тромбoplastинового часу (АПТЧ)) згортання крові, які виникають уже на ранніх етапах розвитку ХОЗЛ та не відрізняються у пацієнтів з тяжким та легким перебігом захворювання [121]. Виявлено також, що у хворих з тяжким ХОЗЛ, які не приймали відповідного медикаментозного лікування схильність до гіперкоагуляції зростала порівняно з пацієнтами, які приймали антикоагулянтну терапію [121, 191].

В групі пацієнтів з ХОЗЛ та стабільною стенокардією II ФК спостерігалось вірогідне зниження фібринолітичної активності крові та підвищення активності коагуляційного гемостазу порівняно з пацієнтами зі стабільною ІХС, що, на думку автора, свідчить про підвищення тромбогенної активності крові у коморбідних пацієнтів, що з часом може призвести до розвитку несприятливих кардіоваскулярних подій [69].

Водночас у хворих на ХОЗЛ встановлено вкорочення АПТЧ, зниження рівня антитромбіну (АТ) III, фактора Хагемана (ФХ) та підвищення вмісту фібриногену, інгібітора активатора плазміногену-1 (ІАП-1) в плазмі крові, а також ІАТ та індексу спонтанної агрегації тромбоцитів (ІСАТ). Зростання

прокоагулянтної та зниження антикоагулянтної активності відмічалось у пацієнтів з ХОЗЛ паралельно зі збільшенням ступеня ожиріння. Найбільш виражені зміни морфофункціонального стану еритроцитів відмічалися у пацієнтів з ХОЗЛ та ожирінням III ступеня порівняно з хворими на ХОЗЛ та ожирінням I та II ступенів [90, 93, 113].

У хворих на ожиріння розвиток хронічного системного запалення відбувається під впливом адипоцитокінів, які продукуються жировою тканиною. Резистин призводить до зростання рівня ET-1 та зниження NO, що супроводжується розвитком ЕД та тромбоутворенням. Крім того, між ET-1 та виникненням систолічної дисфункції обох шлуночків міокарда існує тісний кореляційний зв'язок [107]. Бронхіальна обструкція, гіпоксемія та тютюнопаління також негативно впливають на скоротливу здатність лівого шлуночка (ЛШ) у пацієнтів на ХОЗЛ, що підтверджується результатами дослідження щодо наявності взаємозв'язку між об'ємом форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ<sub>1</sub>) та фракцією викиду (ФВ) [47, 159, 300]. Дані інших дослідників свідчать про наявність негативної кореляції між показниками діастолічної функції міокарда (за даними тканинної доплерографії E/e') та значенням ОФВ<sub>1</sub> та позитивної – із залишковим об'ємом легень (ЗОЛ). Автори вважають, що тяжкий ХОЗЛ може бути вірогідним прогностичним фактором порушення діастолічної функції ЛШ. Науковці трактують отримані результати порушення діастолічної функції ЛШ у пацієнтів з ХОЗЛ як механічний вплив легеневого перенавантаження на серце [210, 259, 292]. R. Kannan et al. (2018) у результатах власного дослідження наводять дані про зростання порушень діастолічної дисфункції ЛШ у пацієнтів з тяжким ХОЗЛ порівняно з хворими з помірним перебігом захворювання [197]. У дослідженні Y. S. Huang et al. (2015) також було виявлено різницю між параметрами діастолічної функції ЛШ та розміром лівого передсердя (ЛП) порівняно зі здоровими індивідуумами. Різниці між ФВ ЛШ, кінцево-діастолічним (КДР) та кінцево-систолічним розмірами (КСР) ЛШ при порівнянні групи ХОЗЛ зі здоровими індивідуумами виявлено не було [189]. S. T. Gulen et al. (2019) наводять дані



щодо наявності вірогідних відмінностей між значеннями КДР та КСР ЛШ у хворих на ХОЗЛ порівняно з контрольною групою. Проте, параметри у двох обстежуваних групах знаходилися в межах норми [183].

Дані дослідження D. R. Krishnan et al. (2015) свідчать про наявність взаємозв'язку між рівнем  $ОФВ_1$  та дисфункцією ПШ у хворих на ХОЗЛ [208]. У пацієнтів з ХОЗЛ у фазі загострення відмічалось значне зростання систолічного тиску у легеневої артерії, що свідчить про негативний вплив ХОЗЛ на функцію ПШ. Розвиток дисфункції ПШ супроводжується більш вираженими симптомами захворювання, зменшенням функціональної активності, погіршенням прогнозу та зростанням рівня смертності у пацієнтів з ХОЗЛ [256].

За коморбідного перебігу у хворих на ХОЗЛ та ССЗ порівняно з пацієнтами з ХОЗЛ без ССЗ автори відзначали зниження ФВ ЛШ (у межах норми) та зростання КДР та КСР ЛШ. У хворих на ХОЗЛ також встановлено більший діаметр аорти (ДА) незалежно від наявності чи відсутності ССЗ у порівнянні зі здоровими індивідуумами [183, 212]. Отже, перебіг ХОЗЛ та ІХС супроводжується порушенням мікроциркуляції в легенях та міокарді, розвитком вентиляційної, гемодинамічної та тканинної гіпоксії, що призводить до зростання навантаження на праві відділи серця, а також потреби міокарда в кисні, прогресування ішемії міокарда та розвитку коронарної та легеневої недостатності [107]. У хворих на ожиріння збільшення відсотку жиру та площі поверхні тіла пов'язано зі зростанням об'єму циркулюючої крові, переднавантаженням на серце, серцевого викиду, ударного об'єму, надмірним посиленням систолічної функції серця та можливою дилатацією кореня аорти. Ожиріння також супроводжується розвитком ремоделювання ЛШ та ПШ внаслідок їх перевантаження тиском чи об'ємом, що призводить до розвитку компенсаторної гіпертрофії стінок, зростання КДР та об'єму ЛШ та ПШ [274]. У дослідженні С. А. Дербеновой и др. встановлено зростання розмірів ЛП, товщини міжшлуночкової перетинки (ТМШП), товщини задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ), КДР та КСР та зниження ФВ

по мірі зростання ІМТ [20]. Костарева Р.А. и др. (2018) наводять власні дані щодо збільшення розмірів та об'єму ЛП у міру збільшення ІМТ у хворих з ХОЗЛ [41]. В свою чергу, структурні та функціональні зміни ЛП пов'язані зі зростанням частоти виникнення діастолічної СН та фібриляції передсердь (ФП) [74, 123].

Більш виражене зниження життєвої ємності легень (ЖЕЛ), форсованої життєвої ємності легень (ФЖЕЛ),  $ОФВ_1$ , співвідношення  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ , а також показників пікової об'ємної швидкості видиху ( $ПОШ_{вид}$ ), максимальних об'ємних швидкостей видиху на рівні 25%, 50% та 75% ФЖЄЛ ( $МОШ_{25}$ ,  $МОШ_{50}$ ,  $МОШ_{75}$ ), середньої об'ємної швидкості видиху на рівні 25-75% ФЖЄЛ ( $СОШ_{25-75}$ ) було встановлено у пацієнтів зі стабільною стенокардією напруги II ФК та II стадією ХОЗЛ порівняно з хворими з ізольованим ХОЗЛ [32, 36]. У обстежуваних з ХОЗЛ та ожирінням ( $ІМТ > 30 \text{ кг/м}^2$ ) рівень  $ОФВ_1$ , ФЖЕЛ був нижчим, та вираженість задишки (за шкалою модифікованої шкали Медичної Дослідницької Ради (мМДР) (Modified Medical Research Council, mMRC score) була більш вираженою при порівнянні з групою хворих з нормальним ІМТ [105, 152]. У пацієнтів з ожирінням та рівнем  $ОФВ_1/ФЖЄЛ < 0,7$  було встановлено, що зростання ІМТ супроводжувалося більш вираженим зниженням  $РО_{вид}$ , ФЖЄЛ порівняно з хворими з нормальною масою тіла у зв'язку з надмірним відкладанням жиру в ділянці живота та грудної клітки, обмеженням рухів діафрагми та ребер, зростанням інтраабдомінального та внутрішньогрудного тиску, що призводило до посиленого навантаження на дихальні м'язи [5, 230, 287]. У хворих на ХОЗЛ зростання ІМТ також супроводжувалося зниженням показників ФЖЄЛ,  $ОФВ_1$ ,  $ОФВ_1/ФЖЄЛ$  та  $ПОШ_{вид}$  порівняно з пацієнтами з нормальною масою тіла, що є свідченням більш виражених порушень бронхіальної прохідності у пацієнтів з ожирінням [82].

Останнім часом наголошується на протективній ролі надлишкової маси тіла чи ожиріння першого ступеня у пацієнтів з ХОЗЛ. Водночас у хворих з дефіцитом маси тіла ( $ІМТ < 21 \text{ кг/м}^2$ ) відзначають більш виражені порушення

бронхіальної прохідності [40, 91, 155, 285]. У метааналізі Y. Guo et al. (2016) науковці більш детально описують дані щодо впливу дефіциту маси тіла та ожиріння на виживаність у хворих на ХОЗЛ. У обстежуваних з ІМТ < 21,75 кг/м<sup>2</sup> рівень смертності був найвищий, а у хворих з ІМТ = 30 кг/м<sup>2</sup> – показники виживаності були найкращими. Проте, зростання ІМТ > 32 кг/м<sup>2</sup> не супроводжувалося нижчим рівнем смертності [184].

Результати метааналізу F. Spelta et al. (2018) свідчать про протективну роль надмірної маси тіла чи ожиріння у хворих з ХОЗЛ та вираженим рівнем обструкції (нижчим ОФВ<sub>1</sub>), в той час, як у пацієнтів з легким чи помірним порушенням бронхіальної прохідності такої закономірності виявлено не було. Автори пов'язують отримані результати із наявністю емфіземи в пацієнтів з низьким ІМТ та відсотком жиру. Іншим обґрунтуванням отриманих даних є невірне трактування значення ОФВ<sub>1</sub> у пацієнтів з ожирінням, оскільки попередньо було встановлено, що саме ожиріння призводить до зниження ОФВ<sub>1</sub>. Автори також вважають, що протективна роль ожиріння пов'язана зі зміною м'язової маси, тому необхідно продовжувати вивчати процентний склад тіла у даної групи пацієнтів [285]. В іншому великому метааналізі за участю 650000 учасників було встановлено залежність між обсягом талії та рівнем смертності у пацієнтів з ІМТ від 20 до 50 кг/м<sup>2</sup>, що визначає рівень абдомінального жиру як негативний прогностичний фактор [155]. Існує також думка науковців щодо вищого рівня абдомінального жиру у хворих з нормальною масою тіла порівняно з пацієнтами з ожирінням, що можливо пояснює наявність «парадоксу ожиріння» в учасників з ХОЗЛ [285]. У метааналізі Y. Sun et al. (2019) було встановлено швидше зниження ОФВ<sub>1</sub> у пацієнтів з низьким ІМТ порівняно з хворими з ХОЗЛ та вищими значенням ІМТ. Автори пов'язували отримані результати з участю окремих генів, роллю адипоцитокінів та зростанням тяжкості ХОЗЛ у зв'язку з втратою маси тіла та розвитком кахексії [293].

Останнім часом все більше досліджень демонструють «парадокс ожиріння» у пацієнтів із ССЗ, який пов'язаний з кращим прогнозом для

пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням першого ступеня [255]. Таку особливість окремі науковці пов'язують з тим, що пацієнти з ССЗ та ожирінням палили менше порівняно з хворими з нормальною масою тіла [288]. В сучасних джерелах також наводяться дані щодо кращого перебігу ІХС у пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням першого ступеня. У 11-річному дослідженні взяли участь 40000 хворих з підтвердженою ангиографічною ІХС. Найнижчий рівень смертності був у пацієнтів з  $27,5 < \text{ІМТ} < 30 \text{ кг/м}^2$ , проте летальність зростала у 2 рази при наявності у хворих ожиріння III ступеня [129]. Інше дослідження було проведено у Великій Британії за участі 4400 пацієнтів з діагнозом ІХС. Було виявлено, що у хворих з ожирінням ( $\text{ІМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$ ), незважаючи на велику кількість факторів ризику, показники 7-річної виживаності були вищими порівняно з обстежуваними з нормальною масою тіла [185].

Згідно з результатами аналізу великих когортних досліджень, Р. А. McAuley et al. (2014) було встановлено, що у пацієнтів із ССЗ та високим рівнем фізичної підготовки був кращий прогноз відносно життя при порівнянні з менш тренуваними хворими (ІМТ був однаковий в обох групах). Проте, протективна роль ожиріння чи надмірної маси тіла незалежно від методу оцінки жирової маси (ІМТ, об'єм талії, % жиру) спостерігалася в осіб з низькою фізичною підготовкою. Аналіз даних п'яти великих когортних досліджень за участю 30,104 пацієнтів, серед яких 87% склали чоловіки з високим рівнем фізичної підготовки, свідчить про підтвердження «парадоксу ожиріння» у трьох дослідженнях та відсутності такого взаємозв'язку в інший двох [234]. Кращі показники виживаності за даними 6-хвилинного тесту протягом 26 місяців спостереження відмічалися у хворих з ХОЗЛ та ожирінням при збільшенні пройденої дистанції на 1 метр [126]. Інше невелике дослідження також підтвердило наявність «парадоксу ожиріння» у хворих на ХОЗЛ та ожиріння за результатами оцінки індексу BODE (body-mass index (BMI), airflow obstruction, dyspnea, and exercise tolerance), для підрахунку якого

використовували параметри ІМТ, ОФВ<sub>1</sub>, мМДР та тесту з 6-хвилинною ходьбою. [134].

1.3. Прогностичне значення еозинофілів у хворих на хронічний коронарний синдромом, хронічне обструктивне захворювання легень та ожиріння

Одним із дискусійних питань сьогодення є визначення прогностичного значення еозинофілів у пацієнтів з ХОЗЛ [140, 176, 187, 207]. Результати одного з масштабних досліджень з медіаною спостереження 3,3 року свідчать про наявність позитивного взаємозв'язку між рівнем еозинофілів  $\geq 340$  кл/мкл та кількістю загострень [304]. Наукові дані інших літературних джерел також демонструють залежність між зростанням кількості еозинофілів  $\geq 300$ , 400 та 500 кл/мкл впродовж року та прогностичним збільшенням чисельності наступних загострень [203, 206, 296, 315]. Проте, окремі дослідження заперечують результати попередніх науковців, що беззаперечно свідчить про велику кількість неоднозначних даних щодо визначальної ролі еозинофілів у хворих на ХОЗЛ [322].

Дані літератури щодо наявності взаємозв'язку між рівнем порушення бронхіальної прохідності та кількістю еозинофілів також є суперечливими. У Копенгагенському дослідженні за участю 7,225 пацієнта з ХОЗЛ встановлено, що в осіб з середнім або тяжким порушенням бронхіальної прохідності та високим рівнем еозинофілів в крові, значення ОФВ<sub>1</sub> були нижчими порівняно з пацієнтами з низьким рівнем еозинофілів. Проте, потрібно також врахувати й те, що у досліджуваній групі з високим рівнем еозинофілів серед учасників дослідження значну частину пацієнтів склали чоловіки з тривалим анамнезом паління та високою продукцією мокротиння протягом не менше ніж 3 місяці [304]. У дослідженні ECLIPSE за участю 1483 осіб з ХОЗЛ було встановлено, що у групі осіб із рівнем еозинофілів  $\geq 2\%$  відмічалось більш виражене зростання ОФВ<sub>1</sub> та кращі показники суб'єктивної оцінки ФЗД (за

даними опитувальника госпіталю Святого Георгія (St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ) та мМДР)) порівняно з пацієнтами з рівнем еозинофілів < 2%. Науковці також припустили можливий вплив кількості еозинофілів на формування емфіземи легень у хворих з ХОЗЛ. Проте, отримані результати автори більшою мірою пов'язують з участю нейтрофілів у запальних процесах у пацієнтів з рівнем еозинофілів < 2% [280].

Цікавою також є думка К. А. Ravin et al. (2016) щодо гіршого прогнозу у пацієнтів з ХОЗЛ та нижчим рівнем еозинофілів. Автори вважають, що еозинофіли позитивно впливають на механізми захисту організму та сприяють активуванню імунної відповіді проти інфекційних агентів завдяки власній антимікробній активності [261].

Сьогодні також активно вивчається участь еозинофілів у формуванні атеросклеротичної бляшки у хворих з ІХС. У дослідженнях Р. Jiang et al. (2015), С. Rios-Navarro et al. (2018) наводяться дані щодо наявності взаємозв'язку між зниженим рівнем еозинофілів у периферичній крові та пошкодженням міокарда. Автори пов'язують отримані результати з міграцією еозинофілів у зону інфаркту та вивільнення ІЛ-5 та еотаксину, які індують проліферацію та міграцію еозинофілів в зону розвитку інфаркту. Тобто, зниження рівня еозинофілів у периферичній крові є несприятливим прогностичним маркером та відіграє важливу роль у процесах тромбоутворення у пацієнтів з гострим коронарним синдромом [193, 263].

Окрема роль у регуляції енергетичного метаболізму через альтернативну активацію макрофагів (ААМ) належить еозинофілам. У досліджах на щурах було встановлено, що відповідальним за продукцію еозинофілів у кістковому мозку та їх накопичення в білій жировій тканині є ІЛ-5, основним джерелом якого є окрема популяція, вроджені клітини лімфоїдного типу 2 (ILC2s). Внаслідок делеції ILC2s розвивався дефіцит ІЛ-5, що призводило до порушення накопичення еозинофілів у вісцеральній жировій тканині, розвитку метаболічної дисфункції та ожиріння [240, 318]. S. B. Withers et al. (2017) у власних результатах дослідження вперше

продемонстрували участь еозинофілів у опосередкованому функціонуванні периваскулярної жирової тканини, дисфункція якої була пов'язана з розвитком гіпертонічної хвороби. Автори запропонували модель регуляції реактивності судин еозинофілами. На їхню думку, еозинофіли виділяють катехоламіни, які через бета<sub>3</sub>-адренорецептори впливали на адипоцити, які продукували адипонектин та оксид азоту, які в подальшому діяли на гладкі м'язи судин та їх опосередковану релаксацію. Тобто, дане дослідження відкриває перспективні напрямки у подальшій розробці методів лікування ожиріння та пов'язаних з ними серцево-судинних ускладнень, ідентифікуючи еозинофіли як нову мішень впливу [311].

1.4. Останні тенденції у лікуванні хронічного коронарного синдрому, хронічного обструктивного захворювання легень та ожиріння

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology, ESC) 2019 р. термін «стабільної ІХС» було замінено на хронічний коронарний синдром (ХКС). Препарати для купування та попередження стенокардії були поділені на лікарські засоби першої лінії (β-адреноблокатори (БАБ), блокатори кальцієвих каналів (БКК) та нітрати короткої дії). До препаратів другої лінії було віднесено івабрадин, нікорандил, ранолазин, пролонговані нітрати та триметазидин. Згідно зі ступеневим підходом у лікуванні пацієнтів з ХКС, застосування антиангінальних препаратів другої лінії рекомендовано хворим з наявністю протипоказань до використання препаратів першої лінії, а також пацієнтам, в яких застосування антиангінальних лікарських засобів першої лінії не допомагає усунути чи зменшити прояви стенокардії [204].

Проте, сьогодні у зв'язку з частим поєднанням ХКС з іншими супутніми патологіями виникає необхідність пошуку персоналізованого підходу у лікуванні таких пацієнтів [22, 45]. Зокрема, R. Ferrari et al. (2018) запропонували «діамантову» концепцію вибору фармакотерапії у хворих зі

стабільною стенокардією напруги, яка полягала у графічному зображенні раціональних, можливих та протипоказаних комбінацій антиангінальних лікарських засобів, яка ззовні нагадувала діамант [167]. Даний підхід є особливо актуальним в умовах сучасних викликів терапії пацієнтів з ХКС та ХОЗЛ, пов'язаних з існуючими обмеженнями щодо застосування рекомендованих ESC препаратів першої лінії у лікуванні стабільної стенокардії. Як відомо, застосування  $\beta$ -блокаторів не рекомендовано у зв'язку з побічними ефектами зі сторони дихальної системи внаслідок блокади  $\beta_2$ -адренорецепторів, що може призвести до погіршення бронхіальної прохідності у пацієнтів з ХОЗЛ [223, 231, 281]. Проте, існують докази щодо ефективного застосування  $\beta_1$ -селективних блокаторів у пацієнтів із ХОЗЛ, а саме  $\beta_1$ -високоселективного бісопрололу та небівололу, які є єдиними  $\beta$ -адреноблокатором, які не протипоказані пацієнтам з ХОЗЛ [72, 133, 168]. Окремі дані свідчать про те, що пацієнтам зі стабільною стенокардією напруги та збереженою функцією шлуночків серця, перевагу слід надавати призначенню БКК чи нітратів, оскільки  $\beta$ -блокатори не мають жодних прогностичних переваг. У терапії пацієнтів з ХКС та ХОЗЛ з високою частотою серцевих скорочень (ЧСС) доцільно використовувати івабрадин, дилтіазем або верапаміл. В умовах супутньої легеневої гіпертензії у даних коморбідних пацієнтів з дисфункцією правого шлуночка не рекомендовано застосовувати недигідропіридинові БКК та неселективні  $\beta$ -блокатори [141, 167].

Згідно з останніми даними GOLD, важливе місце у лікуванні даної групи пацієнтів належить застосуванню  $\beta_2$ -агоністів (БАТД) та М-холінолітиків тривалої дії (АХТД) [111, 178]. У коморбідних пацієнтів з ХКС та ХОЗЛ важливим у лікуванні є визначення впливу інгаляційних засобів на перебіг кардіоваскулярної патології та оцінку можливого ризику розвитку несприятливих серцево-судинних подій [138]. У мультицентровому, рандомізованому, подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні (Study to Understand Mortality and Morbidity, SUMMIT) за участю 16485



пацієнтів з помірним ступенем тяжкості ХОЗЛ та підвищеним ризиком ССЗ було встановлено, що застосування монотерапії чи комбінація інгалаційного вілантеролу (БАТД) та флутиказону фуорату (ІГКС) супроводжувалося високим профілем безпеки та відсутністю впливу на розвиток несприятливих кардіоваскулярних подій [143]. У дослідженні S. Suissa et al. (2017) не було встановлено різниці між застосуванням монотерапії БАТД та комбінацією двох бронхолітиків тривалої дії щодо зростання ризику розвитку гострого інфаркту міокарда, інсульту чи аритмій, проте при використанні комбінованої терапії спостерігалось підвищення ризику розвитку серцево-судинної недостатності [290]. Результати дослідження M. Wang et al. (2018) свідчили, що застосування БАТД та АХТД було пов'язане зі зростанням в 1,5 раза кількості випадків несприятливих кардіоваскулярних подій протягом перших 30 днів застосування та зниженням ризику можливих негативних наслідків протягом наступних місяців застосування. Автори також надали рекомендації щодо важливого значення оцінки ЧСС, даних електрокардіограми (ЕКГ) та ризику можливих серцево-судинних подій перед призначенням БАТД та АХТД. Отримані результати науковці пов'язують з можливим існуванням підгрупи ХОЗЛ з високим ризиком розвитку кардіоваскулярних подій, в яких початкова відповідь на інгалаційні бронхолітики супроводжується надмірною активацією симпатичних  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів та пригніченням парасимпатичних мускаринових рецепторів, а також зростанням цитокінового профілю, а саме рівня ІЛ-8 [306].

У масштабному метааналізі за участю 15519 учасників з ХОЗЛ було встановлено вірогідне покращення  $ОФВ_1$  та менший ризик виникнення загострень у пацієнтів, які приймали ІГКС, БАТД та АХТД порівняно з хворими, яким було призначено БАТД та АХТД. Використання потрійної комбінації (ІГКС, БАТД та АХТД) також не супроводжувалося зростанням ризику несприятливих кардіоваскулярних подій [148]. У ряді нещодавніх досліджень було встановлено, що визначення абсолютної кількості еозинофілів у периферичній крові може слугувати предиктором ефективності

ІГКС в якості додаткової терапії до базисного лікування бронхолітиками з метою запобігання загострень у хворих з ХОЗЛ [132, 222, 305]. Отримані дані в ході дослідження M. Vafadhel et al. (2018) свідчать, що призначення ІГКС у пацієнтів з рівнем еозинофілів у периферичній крові  $\leq 100$  кл./мкл. не сприяло покращенню результатів лікування, тому автори рекомендують використовувати дане значення як порогове для виявлення пацієнтів з низькою відповіддю на лікування ІГКС. При цьому концентрація еозинофілів периферичної крові  $\geq 300$  кл./мкл. корелює з найбільшою ефективністю ІГКС.

Отже, підрахунок кількості еозинофілів периферичної крові у поєднанні з оцінкою клінічних симптомів захворювання можуть слугувати важливим біомаркером для оцінки результативності застосування ІГКС та прийняття рішення щодо їх застосування в якості додаткової терапії чи з метою профілактики загострень ХОЗЛ. При цьому патогенетичні механізми, які пов'язані з посиленням відповіді на ІГКС при високому рівні еозинофілів у периферичній крові у пацієнтів з ХОЗЛ залишаються невідомими [132, 305].

У ретроспективному аналізі даних 3-річного дослідження ISOLDE, проведеного у пацієнтів з середнім чи тяжким перебігом ХОЗЛ було виявлено, що швидкість щорічного зниження ОФВ<sub>1</sub> після бронхолітичної терапії інгаляційним ГКС (флутиказону пропіонат) була значно знижена у пацієнтів з рівнем еозинофілів  $\geq 2\%$  порівняно з плацебо ( $p=0,003$ ). Проте дана тенденція не спостерігалася у пацієнтів з ХОЗЛ та рівнем еозинофілів  $< 2\%$  [135].

Згідно з останніми даними GOLD 2021 р. визначення рівня еозинофілів розглядається як новий маркер оцінки ефективності використання ІГКС з метою запобігання загострень у даної групи пацієнтів. У рекомендаціях також вказано, що у хворих з тяжким ХОЗЛ та  $\geq 2$  випадками загострень або  $> 1$  випадку важкого загострення, яке призвело до госпіталізації та рівнем еозинофілів  $\geq 300$  кл./мкл, можна розглядати використання інгаляційних ГКС як початкове фармакологічне лікування. Також у настановах описано, що за неефективності БАТД у вигляді монотерапії у хворих зі стабільним перебігом ХОЗЛ рекомендовано розглядати додаткове призначення ІГКС у пацієнтів з 1

загостренням на рік та рівнем еозинофілів  $\geq 300$  кл./мкл, або у хворих з  $\geq 2$  загостреннями чи 1 важким загостренням, що призвело до госпіталізації та рівнем еозинофілів  $\geq 100$  кл./мкл. Призначати ІГКС немає потреби хворим з кількістю еозинофілів  $\leq 100$  кл./мкл [132, 178, 220].

Отже, вибір оптимальної тактики лікування коморбідних хворих з ХКС, ХОЗЛ та ожирінням є не завжди легким завданням, особливо в умовах сучасної невизначеності впливу БАТД на перебіг ХКС та селективних  $\beta_1$ -адреноблокаторів на бронхіальну прохідність, які є препаратами вибору при монотерапії ХОЗЛ та ХКС. Тому пошук альтернативних лікарських засобів, які б мали позитивний вплив на перебіг обох коморбідних захворювань є вкрай важливим.

Згідно з рекомендаціями ESC 2019 р. до переліку додаткових засобів лікування ХКС включений ранолазин [204]. Згідно з даними аналізу 17 рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень за участю 9975 учасників було встановлено меншу кількість нападів стенокардії у пацієнтів, які приймали ранолазин у складі комбінованої терапії, проте дещо вищий ризик розвитку несерйозних побічних явищ порівняно з плацебо [272]. У пацієнтів, які приймали ранолазин, також відмічалось підвищення толерантності до фізичних навантажень та зменшення потреби у сублінгвальному прийомі нітрогліцерину [319]. Важливою особливістю даного лікарського засобу є його нейтральний вплив на гемодинаміку, а саме на ЧСС та артеріальний тиск (АТ), що визначає можливість застосування препарату у пацієнтів з низьким АТ та брадикардією [175, 266]. У літературі також існують окремі невеликі дослідження щодо впливу ранолазину у дозі 500 мг протягом 3 місяців на покращення діастолічної функції ЛШ та відсутності впливу на ФВ порівняно з плацебо [130]. Інші автори навпаки наводять дані про вплив лікарського засобу у дозі 500 мг на зростання ФВ ЛШ у хворих з ІХС та зниженою ФВ протягом 8 тижнів застосування [161]. Проте, Nan Y. et al. (2018) у результатах власних досліджень відмічають вплив ранолазину на зростання викиду ЛШ та ПШ та кінцево-діастолічного об'єму

(КДО) ЛШ порівняно з плацебо у пацієнтів з легеневою гіпертензією та зниженою функцією ПШ ( $\text{ФВ} < 45\%$ ) [186]. Окремі дослідники також отримали дані щодо впливу ранолазину на ендотелійзалежну та ендотелійнезалежну вазодилатацію судин, що свідчить про можливу участь препарату у сповільненні прогресування атеросклерозу у хворих з ХКС [262]. Результати дослідження Z. Krivaja (2018), проведеного на ендотеліальних клітинах пупкової вени людини (Human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) *in vitro* свідчать про вплив препарату на зниження таких молекул адгезії, як ICAM-1 і VCAM-1, які відповідають за адгезію моноцитів і Т-лімфоцитів та їх прилипання до стінки артерії. Адже адгезія гранулоцитів до стінки судини та подальша екстравазація в тканини міокарда є згубним етапом реперфузійного пошкодження [209]. Відомі також окремі невеликі дослідження, проведені на щурах, щодо участі ранолазину у процесах системного запалення, пов'язані з його впливом на рівень СРБ та ІЛ-6 [244]. Також зниження ІМТ відмічалось після 12 тижня прийому лікарського засобу пацієнтами [262]. Щодо використання ранолазину у хворих з ХОЗЛ дані не вивчені.

### **Резюме.**

Отже, провівши детальний аналіз літературних джерел, можна припустити про наявність спільних важливих патогенетичних механізмів (розвиток ендотеліальної дисфункції, хронічного системного запалення та оксидативного стресу), які об'єднують ХКС, ХОЗЛ та ожиріння. Крім того, гіпоксія, яка зростає в умовах високого рівня абдомінального жиру, призводить до погіршення ступеня бронхіальної прохідності та невідповідності між потребою та забезпеченням клітин міокарда киснем у зв'язку з атеросклеротичним звуженням коронарних судин. Ці процеси мають негативний вплив на клінічний перебіг даних коморбідних захворювань. Сьогодні також широко обговорюється роль еозинофілів як важливих

прогностичних факторів у пацієнтів з ХОЗЛ, впливу на процеси утворення атеросклеротичної бляшки та участі в енергетичному метаболізмі при наявності ожиріння. Дані залишаються невивченими та досить суперечливими, що визначає потребу у проведенні подальших наукових досліджень. Крім того, увага науковців також зосереджена над визначенням прогностичного значення NT-proBNP щодо розвитку несприятливих кардіоваскулярних подій, що є особливо актуальним при поєднанні ХКС з коморбідними захворюваннями, при яких можуть маскуватися «типові» прояви стенокардичного болю.

Сьогодні перспективним напрямком у дослідженні даних коморбідних патологій залишається пошук препарату, який би зменшував прояви гіпоксії, ендотеліальної дисфункції, оксидативного стресу та системного запалення, а також сприяв покращенню клітинного метаболізму у пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та ожирінням. Можливо, таким препаратом є ранолазин, який сьогодні широко застосовується у лікуванні стабільної стенокардії напруги та сприяє зниженню маси тіла. Дані щодо його впливу на бронхіальну прохідність не відомі. Отже, даний напрямок наукового дослідження є перспективним, особливо в умовах коморбідного поєднання ХКС, ХОЗЛ та ожиріння.

Матеріали розділу 1 висвітлено в науковій праці [65].

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Клінічна характеристика обстежуваних груп хворих

Обстеження хворих проводилося на базі пульмонологічного відділення ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня» та терапевтичного відділення ОКНП «Чернівецький обласний госпіталь ветеранів війни» у 2018-2020 роках. Усі учасники підписали формуляр інформованої згоди на добровільну участь у дослідженні з дотриманням загальноприйнятих світових та вітчизняних нормативно-правових документів: стандартів Належної клінічної практики (Good Clinical Practice, GCP) 1996 р. [182], настанови «Лікарські засоби. Належна виробнича практика. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020» [58], Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.) [39], Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2013 рр.) [15], Міжнародних етичних рекомендацій щодо досліджень, пов'язаних зі здоров'ям, за участю людей як досліджуваних, розроблених Радою міжнародних організацій медичних наук (Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS) у співпраці з Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) у 2016 р. [52] та наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. [57] та № 639 від 01.10.2015 р. [56].

Карту досліджень та формуляр інформованої згоди пацієнта було затверджено комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету МОЗ України (м. Чернівці).

Верифікацію клінічного діагнозу ХКС було проведено згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology, ESC) 2019 р. [204], в яких зазначено про шість найбільш частих клінічних сценаріїв, які трапляються у пацієнтів. Зокрема, у I групу входять хворі з підозрою на ІХС при наявності «стабільних» ангінозних симптомів і /

або задишки; у II – пацієнти з новим епізодом СН чи дисфункції ЛШ та підозрою на ІХС; у III – безсимптомні і симптомні хворі зі стабілізованими симптомами, тривалістю менше 1 року після перенесеного ГКС або пацієнти, в яких недавно було проведено реваскуляризацію; у IV – безсимптомні і симптомні пацієнти, в яких від моменту встановлення початкового діагнозу чи проведеної реваскуляризації пройшло більше ніж 1 рік; у V – хворі на стенокардію та з підозрою на судинні або мікросудинні захворювання та у VI – безсимптомні пацієнти, у яких при скринінгу було діагностовано ІХС [80]. У наше дослідження ввійшли пацієнти V клінічного сценарію ХКС, в яких наявність стабільної стенокардії напруги II-III функціонального класу (ФК) була підтверджена даними попередньо проведених досліджень, які були зазначені в амбулаторних картах хворих (велоергометрію було проведено у 54,5% пацієнтів та коронарорентрикулографію – у 45,5% хворих).

Підтвердження діагнозу ХОЗЛ проводилося згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України № 555 від 27 червня 2013 року (зі змінами до наказу № 270 від 16.04.2014) [55] та GOLD 2021 р. [178]. Верифікація діагнозу проводилася на основі клінічних даних та наявності стійкого обмеження прохідності дихальних шляхів, яке визначалося при співвідношенні  $ОФВ_1/ФЖЄЛ < 0,7$  після прийому бронхолітика (400 мкг сальбутамолу). Ступінь тяжкості бронхіальної обструкції встановлювався за результатами оцінки постбροходилатаційного значення  $ОФВ_1$ . Перший (легкий) ступінь обмеження прохідності дихальних шляхів встановлювався при  $ОФВ_1 \geq 80\%$ , другий (помірний) – при  $50\% \leq ОФВ_1 < 80\%$ , третій (тяжкий) – якщо  $30\% \leq ОФВ_1 < 50\%$ , четвертий (дуже тяжкий) – при  $ОФВ_1 < 30\%$ . Розподіл пацієнтів з ХОЗЛ на групи А, В, С, D проводився на основі даних про кількість загострень, результатів Тесту з оцінки ХОЗЛ (ТОХ) (COPD Assessment Test, CAT) та шкали мМДР [178].

Згідно з класифікацією ВООЗ 1997 р. оцінка ІМТ обстежуваних проводилася за формулою: вага (кг)/ріст<sup>2</sup> (м<sup>2</sup>). Нормальну масу тіла встановлено при ІМТ від 19 до 24,9 кг/м<sup>2</sup>, надмірну – якщо ІМТ становив від

25 до 29,9 кг/м<sup>2</sup> та ожиріння у випадку ІМТ $\geq$ 30 кг/м<sup>2</sup>. Тип ожиріння визначався за результатами оцінки співвідношення окружності талії до стегон (ОТ/ОС) та даними біоімпедансометрії (рівнем вісцерального жиру). У випадку якщо показник ОТ/ОС перевищував 1,0 (у чоловічої статі) та 0,8 (у жіночої), а рівень вісцерального жиру був вищим за 12 встановлено абдомінальний тип ожиріння.

*Критерії включення в дослідження:* вік хворих  $\geq$  44 роки, підписаний формуляр інформованої згоди на добровільну участь у дослідженні, встановлений діагноз ХКС згідно з настановами ESC [204]; наявність ХОЗЛ із післябронходилатаційним співвідношенням ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ $<$ 0,7 та II, III, IV ступенем бронхіальної обструкції та групами B, C, D згідно з наказами МОЗ України [55] та рекомендаціями Глобальної ініціативи з ХОЗЛ [178].

*Критерії виключення з дослідження:* вік пацієнтів  $\leq$  43 роки та  $\geq$  80 років, вагітність або лактація, наявність гострого коронарного синдрому, інфаркту міокарда в анамнезі, II-III стадій хронічної серцевої недостатності з ФВ  $<$  45%, АГ III-IV стадій, бронхіальної астми, активного туберкульозу, саркоїдозу, інтерстиційних захворювань легень; ознак неконтрольованого перебігу шлунково-кишкових, печінкових, ниркових, нервово-психічних, ендокринних (цукрового діабету (ЦД) у стадії декомпенсації) та гематологічних порушень, онкозахворювань у стадії загострення чи нестійкої ремісії та медикаментозної чи алкогольної залежностей.

Протокол дослідження включав декілька етапів: скринінг пацієнтів (згідно з вищезазначеними критеріями включення та виключення), проведення ряду клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження з наступним розподілом учасників на групи, рандомізацію хворих залежно від призначеного лікування з подальшою оцінкою ефективності додаткового призначення ранолазину через 1 місяць терапії шляхом повторного аналізу клінічних, лабораторних та інструментальних даних.

Після попереднього скринінгу обстежено 110 хворих, віком від 44 до 79 років. Середній вік пацієнтів становив (61,00  $\pm$  8,97 року). Індекс пачко-років



становив ( $19,00 \pm 16,38$ ). Залежно від індексу маси тіла, наявності ХКС чи ХОЗЛ усіх хворих було розподілено на такі клінічні групи: 22 пацієнти з ХКС та ожирінням (група 1), 22 хворих на ХОЗЛ із нормальною масою тіла (група 2), 22 обстежуваних з ХКС, ХОЗЛ та нормальною масою тіла (група 3), 22 хворих на ХКС, ХОЗЛ та з надмірною масою тіла (група 4) та 22 пацієнти з ХКС, ХОЗЛ та ожирінням (група 5). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб (ПЗО).

Клінічна характеристика обстежених груп представлена у таблиці 2.1.

За віковим розподілом статистично суттєвої різниці між групами обстежуваних пацієнтів встановлено не було ( $p > 0,05$ ).

Гендерний розподіл засвідчив переважання чоловічої статі 76 (69,0%) над жіночою 34 (31,0%) без статистично значущих відмінностей між групами дослідження ( $p > 0,05$ ).

Індекс пачко-років у першій групі складав 10,00 [0,00;15,50], у другій – 16,25 [10,00;40,50], у третій – 23,00 [15,50;50,00], у четвертій – 12,50 [5,00;24,50] та у п'ятій – 17,50 [10,00;34,50] відповідно. При міжгруповому порівнянні було встановлено вищий індекс пачко-років у 1,0 раза ( $p < 0,05$ ) у другій та у 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) у третій групах порівняно з першою, а також тенденцію до нижчого значення даного показника у пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та надлишковою масою тіла при порівнянні з хворими на ХКС, ХОЗЛ та нормальною масою тіла ( $p = 0,052$ ).

На момент спостереження у 1-й групі 59,1% пацієнтів залишалися курцями, у другій – 68,2%, у третій – 63,6%, у четвертій – 63,6% та у п'ятій – 54,5% відповідно. Колишніми курцями були 13,6% хворих на ХКС та ожиріння, 13,6% учасників з ХОЗЛ та нормальною масою тіла, 18,2% пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та нормальним ІМТ, 13,6% обстежуваних з ХКС, ХОЗЛ та надлишковою масою тіла та 27,3% пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та ожирінням.

Ніколи не курили 27,3% хворих у першій групі, 18,2% – у другій, 18,2% – у третій, 22,8% – у четвертій та 18,2% – у п'ятій відповідно.

Таблиця 2.1 – Клінічна характеристика груп хворих залежно від коморбідної патології

Клінічні параметри		Хворі на ХКС та ожиріння (n=22) (група 1)	Хворі на ХОЗЛ та нормальним ІМТ (n=22) (група 2)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та нормальним ІМТ (n=22) (група 3)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та надмірною масою тіла (n=22) (група 4)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння (n=22) (група 5)
Вік, роки		57,00 [53,00; 65,00]	60,00 [56,00; 62,00]	63,00 [61,00; 68,00]	63,00 [56,00; 70,00]	60,00 [54,00; 67,00]
Стать, n (%)	чол.	13 (59,1%)	17 (77,3%)	17 (77,3%)	15 (68,2%)	14 (63,6%)
	жін.	9 (40,1%)	5 (22,7%)	5 (22,7%)	7 (31,8%)	8 (36,4%)
Індекс пачко-років		10,00 [0,00; 15,50]	16,25 [10,00; 40,50] *	23,00 [15,50; 50,00] *	12,50 [5,00; 24,50]	17,50 [10,00; 34,50]
Курці на момент спостереження, n (%)		13 (59,1%)	15 (68,2%)	14 (63,6%)	14 (63,6%)	12 (54,5%)
Курці в минулому, n (%)		3 (13,6%)	3 (13,6%)	4 (18,2%)	3 (13,6%)	6 (27,3%)
Кількість осіб, які ніколи не курили, n (%)		6 (27,3%)	4 (18,2%)	4 (18,2%)	5 (22,8%)	4 (18,2%)
Стабільна стенокардія	II ФК	20 (90,9%)	-	19 (86,4%)	19 (86,4%)	20 (90,9%)
	III ФК	2 (9,1%)	-	3 (13,6%)	3 (13,6%)	2 (9,1%)
СН	I ФК I	11 (50,0%)	-	10 (45,5%)	9 (40,9%)	9 (40,9%)
	I ФК II	5 (22,7%)	-	4 (18,2%)	7 (31,8%)	5 (22,7%)
	IIА ФК III	5 (22,7%)	-	5 (22,7%)	4 (18,2%)	7 (31,8%)

Продовження таблиці 2.1

Клінічні параметри				Хворі на ХКС та ожиріння (n=22) (група 1)	Хворі на ХОЗЛ та нормальним ІМТ (n=22) (група 2)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та нормальним ІМТ (n=22) (група 3)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та надмірною масою тіла (n=22) (група 4)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння (n=22) (група 5)
СН відсутня				1 (4,6%)	22 (100,0%)	3 (13,6%)	2 (9,1%)	1 (4,6%)
Артеріальна гіпертензія (АГ)	стадія	I	ступінь I	8 (36,4%)	-	-	-	-
		II		5 (22,7%)	-	15 (68,2%)	16 (72,7%)	16 (72,7%)
АГ відсутня				9 (40,9%)	22 (100,0%)	7 (31,8%)	6 (27,3%)	6 (27,3%)
GOLD II				-	7 (31,8%)	5 (22,7%)	6 (27,3%)	6 (27,3%)
GOLD III					12 (54,6%)	13 (59,1%)	14 (63,6%)	14 (63,6%)
GOLD IV					3 (13,6%)	4 (18,2%)	2 (9,1%)	2 (9,1%)
група B					7 (31,8%)	5 (22,7%)	6 (27,3%)	6 (27,3%)
група C					10 (45,5%)	11 (50%)	12 (54,6%)	11 (50,0%)
група D					5 (22,7%)	6 (27,3%)	4 (18,1%)	5 (22,7%)
Частота загострень за рік, n (%)	0-1			19 (86,4%)	10 (45,5%) *	11 (50,0%) *	10 (45,5%) *	8 (36,4%) *
	≥2			3 (13,6%)	12 (54,5%) *	11 (50,0%) *	12 (54,5%) *	14 (63,6%) *
Тривалість захворювання, ліжко-дні				10,00 [9,00; 11,00]	10,00 [9,00; 11,00]	12,00 [10,00; 14,00] *	10,00 [9,00; 12,00] ***	10,00 [10,00; 12,00]

Продовження таблиці 2.1

Клінічні параметри		Хворі на ХКС та ожиріння (n=22) (група 1)	Хворі на ХОЗЛ та нормальним ІМТ (n=22) (група 2)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та нормальним ІМТ (n=22) (група 3)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та надмірною масою тіла (n=22) (група 4)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння (n=22) (група 5)
ЦД 2 типу, n (%)	так	2 (9,1%)	-	4 (18,2%)	6 (27,3%)	8 (36,4%) */**
	ні	20 (90,1%)	22 (100,0%)	18 (81,8%)	16 (72,7%)	14 (63,6%) */**
Ожиріння	I ступінь	18 (81,8%)	-	-	-	14 (63,6%)
	II ступінь	4 (18,2%)	-	-	-	8 (36,4%)

Примітки:

1. n (%) – абсолютна (відносна) кількість учасників;
2. усі дані наведені у вигляді Me [Q<sub>25</sub>;Q<sub>75</sub>], де Me – медіана, а [Q<sub>25</sub>;Q<sub>75</sub>] – інтерквартильний розмах;
3. \* – вірогідність відмінностей при порівнянні з першою групою;
4. \*\* – вірогідність відмінностей порівняно з другою групою;
5. \*\*\* – вірогідність відмінностей при порівнянні з третьою групою;
6. \*\*\*\* – вірогідність відмінностей порівняно з четвертою групою.

При міжгруповому порівнянні кількості курців, курців у минулому та тих, які ніколи не курили, суттєвої різниці виявлено не було ( $p > 0,05$ ).

У 1-й групі 90,9% та 9,1% пацієнтів мали стабільну стенокардію II та III ФК, у 3-й – 86,4% та 13,6%, у 4-й – 86,4% та 13,6% та у 5-й – 90,9% та 9,1% відповідно, при цьому міжгрупової різниці при порівнянні цих даних виявлено не було ( $p > 0,05$ ).

Наявність СН I ФК I відмічалася у 50% пацієнтів з ХКС та ожирінням, у 45,5% хворих на ХКС, ХОЗЛ та нормальною масою тіла, у 40,9% учасників з ХКС, ХОЗЛ та надлишковою масою тіла та у 40,9% обстежуваних з ХКС, ХОЗЛ та ожирінням. СН I ФК II спостерігалася у 22,7% учасників у 1-й, у 18,2% – 3-й, у 31,8% – 4-й та у 22,7% – 5-й групах відповідно. Наявність СН ІІА ФК ІІІ відмічалася у 22,7% хворих першої, у 22,7% – третьої, у 18,2% – четвертої та у 31,8% - п'ятої груп відповідно. Відсутність СН була характерною для 4,6% учасників 1-ї, 13,6% – 3-ї, 9,1% – 4-ї та 4,6% – 5-ї груп відповідно. Міжгрупової різниці при порівнянні кількості пацієнтів з СН встановлено не було ( $p>0,05$ ).

АГ I стадії спостерігалася тільки у 36,4% учасників першої групи, а II – у 22,7% пацієнтів 1-ї, 68,2% – 3-ї, у 72,7% – 4-ї та у 72,7% 5-ї груп. В учасників усіх п'яти груп АГ на момент дослідження була I ступеня. Наявність АГ не відмічалася у 40,9% пацієнтів першої, у 31,8% – третьої, у 27,3% – четвертої та у 27,3% п'ятої груп відповідно. Вірогідної міжгрупової різниці щодо кількості учасників з різними стадіями АГ встановлено не було ( $p>0,05$ ).

За класифікацією GOLD у другій групі було 7 (31,8%) хворих з II стадією, 12 (54,6%) – з III стадією та 3 (13,6%) – з IV стадією відповідно. У хворих на ХКС, ХОЗЛ та нормальну масу тіла з II стадією було 5 (22,7%) учасників, з III – 13 (59,1%) та з IV – 4 (18,2%). У пацієнтів четвертої групи з II стадією було 6 (27,3%) пацієнтів, з III – 14 (63,6%) та з IV – 2 (9,1%) відповідно. У хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння у 6 (27,3%) учасників було встановлено II стадію, у 14 (63,6%) – III та у 2 (9,1%) – IV відповідно. Міжгрупової різниці за класифікацією GOLD встановлено не було ( $p>0,05$ ).

При оцінці ризику загострень та симптомів ХОЗЛ у другій групі 7 (31,8%) пацієнтів було віднесено у групу B, 10 (45,5%) у групу C та 5 (22,7%) у групу D. У хворих на ХКС, ХОЗЛ та нормальною масою тіла групу B склали 5 (22,7%), групу C 11 (50%) та групу D 6 (27,3%) учасників відповідно. У пацієнтів четвертої групи 6 (27,3%) хворих було віднесено у групу B, 12 (54,6%) у групу C та 4 (18,1%) у групу D. Серед пацієнтів п'ятої групи групу

В склали 6 (27,3%) хворих, групу С – 11 (50,0%) та групу D – 5 (22,7%) відповідно. При міжгруповому порівнянні кількості учасників з групами В, С та D суттєвої різниці виявлено не було ( $p > 0,05$ ).

Найбільша кількість випадків загострень ( $\geq 2$  впродовж року) відмічалася у 14 (63,6%) хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння, при цьому найменша кількість у 3 (13,6%) пацієнтів з ХКС та ожирінням. Було встановлено більш часті загострення у хворих другої, третьої, четвертої та п'ятої груп при порівнянні з першою ( $p < 0,05$ ).

Тривалість ліжко-днів у 1-й групі складала 10,00 [9,00;11,00], у 2-й – 10,00 [9,00;11,00], у 3-й – 12,00 [10,00;14,00], у 4-й – 10,00 [9,00;12,00] та у 5-й – 10,00 [10,00;12,00] відповідно. У пацієнтів третьої групи час перебування у стаціонарі був на 21,7% ( $p < 0,05$ ) вірогідно вищим порівняно з учасниками першої групи, а також суттєво нижчим на 14,8% ( $p < 0,05$ ) у хворих на ХКС, ХОЗЛ та надлишкову масу тіла при порівнянні з пацієнтами з ХКС, ХОЗЛ та нормальною масою тіла.

Найбільш часто (у 36,4% випадках) ЦД 2 типу зустрічався серед пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та ожирінням, при цьому кількість хворих на дане захворювання у п'ятій групі була вірогідно вищою, ніж в учасників першої та другої груп відповідно ( $p < 0,05$ ).

Ожиріння I ступеня спостерігалось у 81,8% хворих на ХКС та ожиріння та у 63,6% учасників п'ятої груп, а II ступеня – у 18,2% та 36,4% випадках відповідно.

Хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння було поділено на дві підгрупи: першу (контрольну) – 11 пацієнтам призначали стандартну терапію, другу (основну) – 11 хворим до складу базового лікування додавали ранолазин у дозі 500 мг 2 рази на добу протягом 1 місяця.

Протягом 1 місяця пацієнти контрольної групи отримували базисну терапію ХКС (згідно з настановами ESC 2019 року [204]), яка включала: блокатори кальцієвих каналів дигідропіридинового ряду (амлодипін у дозі 5 мг 1р/д), нітрати (нітрогліцерин у дозі 0,5 мг сублінгвально при нападі

стенокардії), антиагреганти (ацетилсаліцилова кислота у дозі 75 мг 1 р/д), статини (розувастатин по 10 мг 1р/д). Згідно з наказом МОЗ України № 555 від 27 червня 2013 року, змінами до наказу № 270 від 16.04.2014 [55] та GOLD 2021 р. [178] хворим на ХОЗЛ при стабільному перебігу захворювання призначали початкове фармакологічне лікування залежно від попереднього розподілу за клінічними групами. У групу В відносили пацієнтів, в яких відмічалось  $\leq 1$  загострення протягом року, що не потребувало госпіталізації при результатах мМДР  $\geq 2$  та ТОХ  $\geq 10$ , у групу С – хворих, в яких спостерігалось  $\geq 1$  загострення за рік, яке супроводжувалося госпіталізацією чи  $\geq 2$  загострень, які не потребували стаціонарного лікування, при даних мМДР 0-1, ТОХ  $< 10$  та у групу D – учасників, в яких відмічалось  $\geq 1$  загострення за рік, яке потребувало госпіталізації чи  $\geq 2$  загострень, що не вимагали стаціонарного лікування при результатах мМДР  $\geq 2$  та ТОХ  $\geq 10$ .

Первинно пацієнтам групи В призначали БАТД (формотерол шляхом 1 інгаляції (12 мкг) 2 р/добу) або АХТД (тіотропію бромід (2,5 мкг) 1 р/добу інгаляційно), хворим групи С – АХТД, учасникам групи D – АХТД або АХТД у поєднанні з БАТД (при дуже виражених симптомах (ТОХ  $\geq 20$ ) або ІКС у комбінації з БАТД (беклометазон/формотерол 100 мкг/6 мкг шляхом 1 інгаляції 2 р/добу) (у випадку, коли рівень еозинофілів в крові складав  $\geq 300$  кл./мкл).

В подальшому проводилася модифікація терапії залежно від наростання вираженості симптомів задишки чи збільшення кількості загострень.

При загостреннях використовували бронхолітики (БАКД (фенотерол (100 мкг)) чи / і АХКД (іпратропію бромід (20 мкг)) по схемі 1 вдих кожену годину (2-3рази) з наступним переходом 1 раз у 2-3 години), ГКС (преднізолон 40 мг на добу) та антибіотикотерапію при посиленні задишки, збільшенню кількості мокроти та зміні його характеру.

Порівняння отриманих результатів проводилося через 30 днів після терапії у хворих обох підгруп шляхом оцінки загального стану хворих (частоти нападів стабільної стенокардії напруги та кількості прийнятих таблеток

нітрогліцерину, ступеня вираженості задишки (за шкалою мМДР), перебігу ХОЗЛ (за даними тесту ТОХ), толерантності до фізичних навантажень з використанням тесту з 6-хвилинною ходьбою, якості життя шляхом оцінки результатів опитувальника SGRQ, індексу BODE та модифікованого індексу BODE, загального аналізу крові (абсолютної кількості еозинофілів, %), біохімічних параметрів (показників ліпідного профілю, маркерів ендотеліальної дисфункції, оксидантно-антиоксидантної системи, фібринолізу, протеолізу, гемостазу та рівня NT-proBNP, даних ЕКГ у спокої, ехокардіографії (ЕхоКГ), спірометрії та біоімпедансометрії.

## 2.2.Методи дослідження

У рамках дисертаційної роботи використані такі методи дослідження: збір анамнезу, фізикальне обстеження, лабораторні (загальний аналіз крові та сечі, біохімічні аналізи, спектрофотометричні (ліпідний спектр крові), колориметричні (рівень сумарних стабільних метаболітів NO), імуноферментні (СРБ, рівень ендотеліну-1 (ЕТ-1), sVCAM-1, NT-proBNP, Д-димеру), інструментальні (ЕКГ, ЕхоКГ, спірометрія, біоімпедансометрія) та статистичні методи дослідження.

Дослідження проводилося на базах лабораторій кафедри внутрішньої медицини та навчально-наукової лабораторії Буковинського державного медичного університету, а також ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня».

### 2.2.1. Клінічні методи дослідження

Клінічне обстеження хворого полягало в оцінці скарг пацієнта, ретельному зборі анамнезу із врахуванням стажу паління, частоти загострень та в цілому тривалості захворювання.



Для оцінки куріння як фактора ризику захворювань визначався індекс пачко-років, який обчислювався за формулою: (к-сть сигарет, яку пацієнт викурював за день \* стаж куріння (роки)) / 20. Паління визначалося як вірогідний фактор ризику розвитку патологій серцево-судинної та дихальної систем у випадку якщо індекс пачко-років складав більше ніж 10 пачко-років.

З метою об'єктивної оцінки стану хворого та впливу ХОЗЛ на життя пацієнта використовували ТОХ, згідно з яким наявність 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 [178].

Ступінь вираженості задишки оцінювали в балах шляхом використання шкали мМДР. Поява задишки при дуже інтенсивному фізичному навантаженні оцінювалася в 0 балів, при швидкому підйомі на поверх або ходьбу у гору – в 1 бал, коли пацієнт відмічав необхідність сповільнення темпу ходьби чи потребу у зупинці при ходьбі у власному темпі по рівній місцевості – у 2 бали, у випадку коли хворий зупинявся при ходьбі на відстані до 100 метрів або через декілька хвилин ходьби по рівній місцевості – в 3 бали та при умові коли задишка виникала при одяганні чи роздяганні або робила неможливим вихід хворого за межі власного будинку – в 4 бали.

Для оцінки якості життя пацієнтів з ХОЗЛ використовувався респіраторний опитувальник SGRQ, який містить 76 запитань з чотирьох основних категорій («симптоми», «активність», «вплив» та «загальна оцінка»), які відображають суб'єктивну оцінку хворим виразності клінічних проявів ХОЗЛ, вплив захворювання на фізичну активність, психологічні та соціальні проблеми та на стан здоров'я в цілому. Оцінка тесту проводилася по 100 бальній системі, згідно з якою вищий бал свідчив про більш виражений вплив ХОЗЛ на якість життя пацієнтів порівняно з нижчим балом.

### Тест з оцінки ХОЗЛ (ТОХ)

Як проходить Ваше хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ)? Пройдіть тест оцінки ХОЗЛ (COPD Assessment Test (CAT))

Ця анкета допоможе Вам та Вашому лікарю визначити вплив ХОЗЛ на Ваше благополуччя й щоденне життя. Ваші відповіді та загальна кількість балів можуть бути використані Вами або Вашим лікарем для того, щоб вдосконалити терапію ХОЗЛ та забезпечити найбільшу користь від лікування.

Приклад:

Я дуже щасливий(-а)  Мені дуже сумно

### БАЛИ

Я взагалі не кашляю	0	1	2	3	4	5	Я кашляю постійно
У мене в грудях зовсім немає харкотиння (слизу)	0	1	2	3	4	5	Мої груди повністю заповнені харкотинням (слизом)
Мені зовсім не тисне в грудях	0	1	2	3	4	5	Мені дуже сильно тисне в грудях
Коли я йду під гору або підіймаюся сходами на один марш, я не відчуваю задишки	0	1	2	3	4	5	Коли я йду під гору або підіймаюся сходами на один марш, я відчуваю дуже сильну задишку
Я займаюся будь-якими домашніми справами без обмежень	0	1	2	3	4	5	Я займаюся домашніми справами з великими обмеженнями
Виходячи з дому, я почувуюся впевнено, незважаючи на захворювання легень	0	1	2	3	4	5	Виходячи з дому, я почувуюся невпевнено через захворювання легень
Я міцно сплю	0	1	2	3	4	5	Я погано сплю через захворювання легень
У мене багато енергії	0	1	2	3	4	5	У мене зовсім немає енергії

Рис. 2.1 - Тест з оцінки ХОЗЛ

Для визначення толерантності до фізичного навантаження та ознак ішемії використовували тест з 6-хвилинною ходьбою. Методика даного дослідження полягала у ходьбі пацієнта по попередньо виміряній дистанції у власному темпі, при цьому дозволялося робити зупинки та відпочивати при потребі. Перед початком тесту та в його кінці оцінювали ступінь вираженості задишки за шкалою Борга, ЧСС, рівень АТ, ступінь насичення крові киснем

(SpO<sub>2</sub>) та реєстрували ЕКГ у 12 відведеннях. Поява стенокардичних болей в серці, вираженої задишки, головокружіння слугували критеріями для припинення проведення проби з фізичним навантаженням. У період відновлення, який тривав протягом перших 6-8 хвилин після проби чи до моменту повного відновлення самопочуття пацієнта, проводився ретельний контроль АТ, ЧСС та транзиторних змін на ЕКГ. За довжиною дистанції пройденої у метрах визначали функціональний клас серцевої недостатності.

Таблиця 2.2 – Оцінка ступеня тяжкості ХОЗЛ за результатами інтегрального індексу BODE

Показники		Кількість балів			
		0	1	2	3
body-mass index	ІМТ	>21	≤21		
obstruction	ОФВ <sub>1</sub> , % від належного значення	>65	50-64	36-49	≤35
dyspnea	Шкала задишки мМДР, бали	0-1	2	3	4
exercise capacity	Відстань пройдена хворим за 6 хвилин, м	>350	250-349	150-249	≤149

Комплексна оцінка ступеня тяжкості ХОЗЛ та ефективність базисної терапії проводилася з використанням інтегрального індексу BODE (табл. 2.1). Крім того, обчислювали також модифікований індекс BODE, який додатково враховував ІМТ у пацієнтів з надлишковою масою тіла та ожирінням та дані біоімпедансометрії (% жирової маси, м'язова маса та рівень вісцерального жиру).

Хворий також самостійно підраховував чисельність епізодів стенокардичного болю в грудній клітці, які з'являлися після фізичного навантаження, та кількість попередньо прийнятих таблеток нітрогліцерину з метою полегшення болю в серці.

### 2.2.2 Інструментальні методи дослідження

Реєстрацію ЕКГ проводили за допомогою 12-канального електрокардіографа ЮКАРД-200 (UTAS, Україна). Дослідження проводилося у стані спокою, після тесту з 6-хвилинною ходьбою та через 6-8 хвилин після проби з фізичним навантаженням або до моменту відновлення самопочуття хворого та змін на ЕКГ.

ЕхоКГ проводили за допомогою апарату “EnVisor C HD” (Philips, США) у М- та В-режимах та доплерехокардіографії в імпульсному режимі з вимірюванням співвідношення швидкостей піку раннього та пізнього діастолічного наповнення лівого шлуночка в систолу передсердь (Е/А). Визначали розміри ЛП (см), ДА (см), КСР ЛШ (см), КДР ЛШ (см), КДО (мл); кінцево-систолічного об’єму ЛШ (КСО) (мл), товщини задньої стінки ЛШ та міжшлуночкової перегородки в систолу та діастолу (ТЗСЛШс; ТЗСЛШд; ТМШПс; ТМШПд) та ПШ. ФВ обчислювали за формулою:  $ФВ = (КДО - КСО) / КДО * 100$  [33]. Систолічний тиск в легеневій артерії (СТЛА) вимірювали доплерографічним методом та розраховували додаючи  $4V^2$ , де V – швидкість потоку трикуспідальної регургітації в постійно-хвильовому режимі, м/с до значень тиску у правому передсерді (мм. рт. ст.) [35].

Оцінку ФЗД проводили після бронходилатаційного тесту з  $\beta_2$ -агоністом короткої дії (сальбутамолом у дозі 400 мкг) за допомогою комп’ютерного спірографа «BTL – Spiro Pro» (Великобританія). Результати дослідження аналізували до та після проби з бронхолітиком, при цьому враховували форму кривої «потік-об’єм» та зворотність обструкції. Після завершення обстеження оцінювали основні форсовані (ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЄЛ, співвідношення ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ, ПОШ<sub>вид</sub>, МОШ<sub>25</sub>, МОШ<sub>50</sub>, МОШ<sub>75</sub>, СОШ<sub>25-75</sub>) та статичні (ЖЄЛ, максимальна вентиляція легень (МВЛ)) показники ФЗД.

Оцінку складу тіла проводили за допомогою портативного апарату BC-601 (TANITA, Японія) з визначенням маси тіла, ІМТ, м’язової маси, відсотку

жирової маси, рівня вісцерального жиру, добової потреби в калоріях, % води в організмі та метаболічного віку.

Пульсоксиметр (Pulse Oximeter CMS50D, China) використовували для аналізу ступеня насиченості крові киснем.

### 2.2.3 Лабораторні методи дослідження

Вивчення ліпідного спектра плазми крові ЗХ, тригліцеролів (ТГ), ХЛ ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ) проводили з використанням діагностичних наборів реагентів (PZ Cormay S.A., Польща).

Методика визначення загального ХС полягала у впливі ХС-естерази на розщеплення ефірів ХС та утворення холестеролу і вільних жирних кислот (ВЖК) та подальшого окиснення ХС-оксидазою з утворенням 4-холестенону та  $H_2O_2$ , який за наявності фенолу під впливом пероксидази перетворюється на хінон рожевого кольору. Вміст ТГ визначався методом їх розщеплення ліпопротеїнліпазою з наступним утворенням гліцеролу і ВЖК. Під впливом гліцеролкінази гліцерол розщеплюється з формуванням гліцерол-3-фосфату, який окиснюється під впливом гліцерол-3-фосфат-оксидази із його наступним перетворенням під дією пероксидази та за наявності 4-хлорфенолу до хіноніміну, інтенсивність забарвлення якого є прямопропорційна концентрації ТГ. В умовах кімнатної температури методом преципітації ХС ЛПДНЩ та ХС ЛПНЩ іонами вольфраму фосфору та магnezії з наступним центрифугуванням зі швидкістю 4000 об/хв протягом 10 хвилин отримували супернатант, в якому визначали ХС ЛПВЩ вищезазначеним методом. ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ визначали за формулами Friedewald W.T. et al. (1972):  $ХС\ ЛПНЩ = ЗХС - (0,45 * ТГ) - ХС\ ЛПВЩ$ ,  $ХС\ ЛПДНЩ = ТГ / 2,2$  [171]. Індекс атерогенності (ІА) обчислювали за формулою Клімова А.Н. и др. (1999):  $(ЗХС - ХС\ ЛПВЩ) / ХС\ ЛПВЩ$  [31]. Аналіз показників ліпідного спектра плазми крові проводився згідно з настановами Українського товариства з атеросклерозу асоціації

кардіологів України (2017) [23] та Європейського товариства кардіологів з лікування дисліпідемії (2019) [229].

Стан оксидантно-протиоксидантної системи вивчався шляхом визначення рівня МДА в плазмі крові та еритроцитах, вмісту ВГ в крові за методом О.В. Травіною [104] у модифікації І.Ф. Мецишена та І.В. Петрової [51], активність глутатіонпероксидази (ГП) – за І.Ф. Мецишеним [49], глутатіон-S-трансферази (ГТ) – за І.Ф. Мецишеним [50].

Функціональний стан ендотелію оцінювали шляхом визначення вмісту у крові стабільних метаболітів NO (нітритів/нітратів) методом L.C. Green et al. (1982) [180], кількості циркулюючих ендотеліоцитів методом J. Hladovec (1978) [188] у модифікації Н.Н. Петрищева та ін. (2001) [75], sVCAM- 1 та рівня ET-1 у сироватці крові за допомогою імуноферментного аналізу із використанням реактивів «Bender MedSystems» (Австрія) та «Biomedica Medizinprodukte GmbH and Co KG» (Австрія) відповідно.

Рівень NT-proBNP та СРБ вивчали імуноферментним методом з використанням набору реактивів фірми Ruilai Biological Engineering (Шэньчжэнь) Лтд.

Оцінку протеолітичної активності плазми крові проводили за лізисом азоальбуміну (деградацією низькомолекулярних білків), азоказеїну (лізисом високомолекулярних білків) і азоколу (деградацією колагену) [9]. Фібринолітичну активність плазми крові (сумарна фібринолітична активність (СФА), ферментативна фібринолітична активність (ФФА) та неферментативна фібринолітична активність (НФА)), протромбіновий час (ПЧ), ПІ, АПТЧ, активність фактора XIII (Ф XIII), рівень фібриногену в плазмі крові, активність АТ ПІ вивчали за стандартними методиками [102]. Д-димер в плазмі крові визначали імуноферментним методом ELISA за допомогою набору реактивів «Technoclone» (Австрія).

Методом С. Tannert et al. [294] у модифікації З.Д. Федорової та М.О. Котовщикової [110] та М.Ю. Коломойцем та В.М. Ходоровського [37] вивчали індекс деформабельності еритроцитів (ІДЕ), а методом О.Ф. Пирогової, В.Д.

Джорджикія (1963) в модифікації З.Д. Федорової, М.О. Котовщикової [110] – відносно в'язкість еритроцитарної суспензії (ВВЕС).

#### 2.2.4 Методи статистичного аналізу результатів дослідження.

Математичну та статистичну обробку отриманих результатів дослідження проводили з використанням програми STATISTICA 10.0. та бази даних у системі Microsoft Excel 2010. Кількісні дані представлені у вигляді медіани ( $Me$ ) та інтерквартильного розмаху ( $Q_{25}-Q_{75}$ ). Перевірку на нормальність розподілу вибірки проводили за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Було встановлено ненормальний розподіл даних, тому для подальших підрахунків використовували непараметричний U-критерій Манна-Уїтні. Для оцінки вірогідної різниці між 3 і більше групами використовували дисперсійний аналіз з застосуванням критерію Краскела-Уолліса. Для оцінки кількісних змін у динаміці лікування використовували непараметричний парний T-критерій Вілкоксона. Аналіз якісних ознак проводився з використанням одно та двостороннього точного критерію Фішера.

Для проведення кореляційного аналізу при ненормальному розподілі вибірки використовували непараметричний коефіцієнт кореляції рангів Спірмена. Різниця між групами вважалася вірогідною у випадку, коли рівень значущості ( $p$ ) складав менше, ніж 0,05.

## РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ КОМОРБІДНОГО ПОЄДНАННЯ  
ХРОНІЧНОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ, ХРОНІЧНОГО  
ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА ОЖИРІННЯ

3.1. Характеристика клінічних проявів захворювання, частоти порушень ритму та провідності за даними ЕКГ, якості життя та толерантності до фізичних навантажень при коморбідному поєднанні ХКС, ХОЗЛ та ожиріння

З метою встановлення клінічних міжгрупових відмінностей проводився детальний аналіз найбільш типових скарг для кожної з досліджуваних груп пацієнтів, який наведений у табл. 3.1.

Таблиця 3.1 – Клінічна характеристика груп хворих залежно від коморбідної патології

Характерні клінічні ознаки		Хворі на ХКС та ожиріння (n=22) (група 1)	Хворі на ХОЗЛ та нормальним ІМТ (n=22) (група 2)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та нормальним ІМТ (n=22) (група 3)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та надмірною масою тіла (n=22) (група 4)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння (n=22) (група 5)
Стискаючий біль у грудній клітці	у спокої	-	-	-	-	-
	при незначному навантаженні	2 (9,1%)	-	3 (13,6%)	3 (13,6%)	2 (9,1%)
	при звичайному фізичному навантаженні	20 (90,9%)	-	9 (41,0%)	8 (36,4%)	6 (27,3%)



Продовження таблиці 3.1

Характерні клінічні ознаки		Хворі на ХКС та ожиріння (n=22) (група 1)	Хворі на ХОЗЛ та нормальним ІМТ (n=22) (група 2)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та нормальним ІМТ (n=22) (група 3)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та надмірною масою тіла (n=22) (група 4)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння (n=22) (група 5)
Біль у серці відсутній		-	22 (100,0%)	10 (45,4%) *	11 (50,0%) *	14 (63,6%) *
Кількість спожитих таблеток нітрогліцерину за добу		2,00 [1,00; 2,00]	-	1,00 [1,00; 2,00] *	1,00 [1,00; 2,00] *	1,00 [0,00; 2,00] *
Посилене серцебиття		5 (22,7%) **	-	6 (27,3%) **	7 (31,8%) **	14 (63,6%) */*/*/*/*/ ****
Перебої у роботі серця		2 (9,1%)	-	3 (13,6%)	2 (9,1%)	3 (13,6%)
Задишка	при незначному фізичному навантаженні	-	3 (13,6%) *	5 (22,7%) *	4 (18,2%) *	8 (36,4%) *
	при фізичному навантаженні	16 (72,7%)	19 (86,4%)	17 (77,3%)	18 (81,8%)	14 (63,6%)
	задишка відсутня	6 (27,3%)	-	-	-	-
Хронічний кашель	сухий	3 (13,6%)	3 (13,6%)	2 (9,1%)	4 (18,2%)	2 (9,1%)
	продуктивний	-	19 (86,4%) *	20 (90,9%) *	18 (81,8%) *	20 (90,9%) *
	кашель відсутній	19 (86,4%)	-	-	-	-

Продовження таблиці 3.1

Характерні клінічні ознаки		Хворі на ХКС та ожиріння (n=22) (група 1)	Хворі на ХОЗЛ з нормальним ІМТ (n=22) (група 2)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ з нормальним ІМТ (n=22) (група 3)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та надмірною масою тіла (n=22) (група 4)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння (n=22) (група 5)
Хрипи	сухі свистячі	-	20 (90,9%) *	19 (86,4%) *	20 (90,9%) *	19 (86,4%) *
	вологі	-	2 (9,1%)	3 (13,6%)	2 (9,1%)	3 (13,6%)
	хрипи відсутні	22 (100,0%)	-	-	-	-
Підвищення температури тіла		-	8 (36,4%)	10 (45,4%)	9 (41,0%)	11 (50,0%)
Порушення сну		2 (9,1%)	6 (27,3%)	8 (36,4%)	6 (27,3%)	8 (36,4%)
Зниження працездатності		5 (22,7%)	17 (77,3%) *	19 (86,4%) *	17 (77,3%) *	19 (86,4%) *
Акроціаноз		-	4 (18,2%)	6 (27,3%)	4 (18,2%)	5 (22,7%)
Набухання яремних вен		-	2 (9,1%)	4 (18,2%)	2 (9,1%)	3 (13,6%)
Акцент II тону над легеневою артерією		-	5 (22,7%)	8 (36,4%)	6 (27,3%)	7 (31,8%)
Кількість балів за ТОХ		-	13,00 [9,00; 17,00]	14,00 [9,00; 20,00]	13,00 [9,00; 18,00]	14,00 [9,00; 21,00]
SGRQ «симптоми»		-	53,43 [47,59; 58,27]	56,76 [53,06; 64,99]	56,14 [53,71; 56,68]	56,98 [48,91; 64,26]
SGRQ «активність»		-	42,52 [40,15; 49,15]	48,86 [40,89; 52,89]	42,12 [37,12; 47,69]	56,85 [49,15; 63,12] **/**/ ****

Продовження таблиці 3.1

Характерні клінічні ознаки	Хворі на ХКС та ожиріння (n=22) (група 1)	Хворі на ХОЗЛ з нормальним ІМТ (n=22) (група 2)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ з нормальним ІМТ (n=22) (група 3)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та надмірною масою тіла (n=22) (група 4)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння (n=22) (група 5)
SGRQ «вплив»	-	28,89 [28,89; 40,07]	41,49 [33,79; 58,34] **	42,91 [34,32; 48,84] **	44,08 [33,17; 55,45] **
SGRQ «загальна оцінка»	-	40,67 [36,10; 45,73]	46,45 [44,00; 54,37] **	40,87 [38,90; 42,07] ***	50,71 [45,00; 58,57] **/ ****
Сатурація (SpO <sub>2</sub> ), %	97,00 [97,00; 98,00]	96,00 [95,00; 97,00] *	94,00 [93,00; 96,00] */**	95,00 [94,00; 96,00] *	95,00 [93,00; 96,00] *
6-хвилинний тест, м	430,34 [380,45; 450,56]	280,00 [260,00; 350,20] *	270,00 [206,40; 300,00] *	315,00 [250,50; 340,00] */***	250,00 [221,90; 269,80] */**/ ****
мМДР, бали	-	2,00 [1,00; 2,00]	2,00 [1,00; 3,00]	2,00 [1,00; 2,00]	2,00 [1,00; 3,00]

Примітки:

1. n (%) – абсолютна (відносна) кількість учасників;
2. усі дані представлені у вигляді Me [Q<sub>25</sub>;Q<sub>75</sub>], де Me – медіана, а [Q<sub>25</sub>;Q<sub>75</sub>] – інтерквартильний розмах;
3. \* – вірогідність відмінностей при порівнянні з першою групою;
4. \*\* – вірогідність відмінностей порівняно з другою групою;
5. \*\*\* – вірогідність відмінностей при порівнянні з третьою групою;
6. \*\*\*\* – вірогідність відмінностей порівняно з четвертою групою.

Встановлено, що стискаючий біль у ділянці серця при незначному та звичайному фізичному навантаженні відмічався у 100,0% пацієнтів з ХКС та ожирінням. У хворих третьої, четвертої та п'ятої клінічних груп напади стенокардитичного болю були у 1,8 рази ( $p < 0,01$ ), у 2,0 рази ( $p < 0,01$ ) та у 2,8 рази ( $p < 0,01$ ) рідшими порівняно з хворими першої групи. Кількість спожитих таблеток нітрогліцерину була вірогідно нижчою у 1,5 рази ( $p < 0,05$ ), у 1,7 рази ( $p < 0,05$ ) та у 1,9 рази ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів 3-ї, 4-ї та 5-ї груп при порівнянні з хворими на ХКС та ожиріння.

Посилене серцебиття відмічалось у 14 (63,6%) хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння та було у 2,8 рази ( $p < 0,05$ ), у 2,3 рази ( $p < 0,05$ ) та у 2,0 рази ( $p < 0,05$ ) частішим порівняно з пацієнтами з ХКС та ожирінням, обстежуваними з ХКС, ХОЗЛ з нормальною масою тіла та хворими на ХКС, ХОЗЛ з надлишковою масою тіла.

У хворих на ХКС та ожиріння задишка при фізичному навантаженні спостерігалася у 16 (72,7%) пацієнтів та була відсутньою у 6 (27,3%) учасників. Задишка у спокої спостерігалася у 3 (13,6%) хворих на ХОЗЛ та нормальну масу тіла, у 5 (22,7%) пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та нормальною масою тіла, у 4 (18,2%) учасників з ХКС, ХОЗЛ та надлишковою масою тіла та у 8 (36,4%) хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння, а при фізичному навантаженні у 19 (86,4%) пацієнтів 2-ї, у 17 (77,3%) – 3-ї, у 18 (81,8%) – 4-ї та 14 (63,6%) – 5-ї груп відповідно. Задишка спостерігалася у 1,4 рази частіше у хворих другої, третьої, четвертої та п'ятої груп при порівнянні з пацієнтами з ХКС та ожирінням ( $p < 0,05$ ).

Сухий кашель відмічався у 3 (13,6%) пацієнтів з ХКС та ожирінням, у 3 (13,6%) хворих на ХОЗЛ та нормальною масою тіла, у 2 (9,1%) учасників з ХКС, ХОЗЛ та нормальною масою тіла, у 4 (18,2%) обстежуваних з ХКС, ХОЗЛ та надлишковою масою тіла та у 2 (9,1%) пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та ожирінням. 19 (86,4%) учасників першої групи скарг на кашель не пред'являли. Продуктивний кашель спостерігався у 19 (86,4%) хворих 2-ї, у 20 (90,9%) – 3-ї, у 18 (81,8%) – 4-ї та у 20 (90,9%) – 5-ї груп. Кашель частіше

відмічався в учасників 2-ї, 3-ї, 4-ї та 5-ї груп при порівнянні з пацієнтами 1-ї групи ( $p < 0,05$ ).

Наявність сухих свистячих хрипів вислуховувалася у 20 (90,9%) пацієнтів 2-ї, у 19 (86,4%) – 3-ї, у 20 (90,9%) – 4-ї та у 19 (86,4%) – 5-ї груп, а вологих – у 2 (9,1%) хворих другої, у 3 (13,6%) – третьої, у 2 (9,1%) – четвертої та у 3 (13,6%) – п'ятої груп відповідно. Хрипи були відсутніми у 22 (100,0%) пацієнтів 1-ї групи та частіше аускультативно вислуховувалися у обстежуваних 2-ї, 3-ї, 4-ї та 5-ї груп ( $p < 0,05$ ).

Підвищення температури тіла найбільш часто спостерігалось у хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожирінням та було характерним для 11 (50,0%) пацієнтів даної групи.

Більш виражене порушення сну відмічалось у 8 (36,4%) хворих як 3-ї, так і 5-ї груп.

Зниження працездатності спостерігалось у 3,4 раза ( $p < 0,05$ ) частіше у 2-й, 4-й групах та у 3,8 раза ( $p < 0,05$ ) у 3-й, 5-й групах при порівнянні з першою групою хворих.

Більш виражені ознаки акроціанозу, набухання яремних вен та акцент II тону над легеневою артерією траплялися у хворих 3-ї групи (у 27,3%, 18,2% та 36,4% випадках відповідно).

Кількість балів за ТОХ становила 13,00 [9,00;17,00] у 2-й, 14,00 [9,00;20,00] – у 3-й, 13,00 [9,00;18,00] – у 4-й та 14,00 [9,00;21,00] – у 5-й групах, при цьому вірогідної різниці між групами виявлено не було ( $p > 0,05$ ).

При оцінці «симптомів» SGRQ у балах кількість балів у другій групі складала 53,43 [47,59;58,27], у третій – 56,76 [53,06;64,99], у четвертій – 56,14 [53,71;56,68], у п'ятій – 56,98 [48,91;64,26]. При міжгруповому порівнянні даного показника вірогідної різниці не спостерігалось ( $p > 0,05$ ).

Бали «активності» за даними SGRQ були вірогідно вищими на 29,0% ( $p < 0,05$ ), на 23,0% ( $p < 0,05$ ), на 29,9% ( $p < 0,05$ ) у 5-й групі порівняно з 2-ю, 3-ю та 4-ю групами.

При оцінці «впливу» за даними SGRQ спостерігалось зростання даного показника на 33,0% ( $p < 0,05$ ), на 20,4% ( $p < 0,05$ ) та на 36,2% ( $p < 0,05$ ) у хворих 3-ї, 4-ї та 5-ї груп при порівнянні з 2-ю.

В сумарному «загальна оцінка» за даними SGRQ виявилася на 20,8% ( $p < 0,05$ ), на 26,6% ( $p < 0,05$ ) вищою у хворих 3-ї та 5-ї груп, ніж у пацієнтів 2-ї групи, та на 14,5% ( $p < 0,05$ ) нижчою у хворих на ХКС, ХОЗЛ з надлишковою масою тіла порівняно з учасниками з ХКС, ХОЗЛ та нормальною масою тіла. Крім того, відмічалось зростання даного показника опитувальника SGRQ на 22,6% ( $p < 0,05$ ) у хворих 5-ї групи при порівнянні з 4-ю.

Ступінь насичення крові киснем був вірогідно нижчим на 1,7% ( $p < 0,05$ ) у 2-й, на 3,4% ( $p < 0,05$ ) у 3-й, на 2,6% ( $p < 0,05$ ) у 4-й та на 2,7% ( $p < 0,05$ ) у 5-й групах ( $p < 0,05$ ) порівняно з 1-ю, та на 1,7% ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та нормальною масою тіла у порівнянні з хворими на ХОЗЛ та нормальною масою тіла.

Результати 6-хвилинного тесту були суттєво нижчими на 29,6% ( $p < 0,05$ ) у 2-й, на 39,6% ( $p < 0,05$ ) у 3-й, на 27,1% ( $p < 0,05$ ) у 4-й та на 40,7% ( $p < 0,05$ ) у 5-й групах порівняно з 1-ю, та на 15,9% ( $p < 0,05$ ), на 18,8% ( $p < 0,05$ ) у хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння при порівнянні з пацієнтами з ХОЗЛ та нормальною масою тіла та хворими на ХКС, ХОЗЛ та надлишковою масою тіла. Крім того, толерантність до фізичного навантаження була вищою на 20,7% ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів четвертої групи при порівнянні з третьою.

Міжгрупової різниці щодо вираженості задишки за шкалою мМДР між групами виявлено не було ( $p > 0,05$ ).

В результаті аналізу порушень ритму та провідності у дослідних групах (табл. 3.2) було встановлено, що найбільш часто синусова тахікардія зустрічалася у хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння, при цьому її частота була у 4,5 рази ( $p < 0,05$ ) вищою у даній групі пацієнтів при порівнянні з групою учасників з ХОЗЛ та нормальною масою тіла. Відмічалася також тенденція до вищої частоти шлуночкових екстрасистол у групі хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння.

Таблиця 3.2 – Аналіз порушень ритму та провідності (за даними ЕКГ) у хворих залежно від коморбідної патології

Ознака	Хворі на ХКС та ожиріння (n=22) (група 1)	Хворі на ХОЗЛ з нормальним ІМТ (n=22) (група 2)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ з нормальним ІМТ (n=22) (група 3)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та надмірною масою тіла (n=22) (група 4)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння (n=22) (група 5)
<b>Виявлені порушення ритму</b>					
Синусова тахікардія	6 (27,3%)	2 (9,1%)	8 (36,4%)	7 (31,8%)	9 (41,0%) **
Суправентрикулярна екстрасистоля	1 (4,5%)	1 (4,5%)	4 (18,2%)	3 (13,6%)	6 (27,3%)
Шлуночкова екстрасистоля	1 (4,5%)	-	3 (13,6%)	2 (9,1%)	8 (36,4%)
ФП	2 (9,1%)	-	3 (13,6%)	1 (4,5%)	2 (9,1%)
<b>Виявлені порушення провідності</b>					
Блокада правої ніжки пучка Гісса (БПНПГ)	-	2 (9,1%)	2 (9,1%)	4 (18,2%)	3 (13,6%)
Неповна блокада лівої ніжки пучка Гісса (НБЛНПГ)	4 (18,2%)	-	4 (18,2%)	1 (4,5%)	2 (9,1%)
AV-блокади	-	1 (4,5%)	-	1 (4,5%)	-

Примітки:

1. \* – вірогідність відмінностей при порівнянні з першою групою;
2. \*\* – вірогідність відмінностей порівняно з другою групою;
3. \*\*\* – вірогідність відмінностей при порівнянні з третьою групою;
4. \*\*\*\* – вірогідність відмінностей порівняно з четвертою групою.

### 3.2. Показники ФЗД та даних біоімпедансометрії у хворих залежно від коморбідної патології

Характеристика основних показників спірометрії наведена у табл. 3.3.

Рівень  $ОФВ_1$  до бронходилатації виявився вищим у 2,3 раза ( $p<0,05$ ), у 2,2 раза ( $p<0,05$ ), у 1,9 раза ( $p<0,05$ ) та у 2,0 раза ( $p<0,05$ ) у пацієнтів з ХКС та ожирінням порівняно з 2-ю, 3-ю, 4-ю та 5-ю дослідними групами. Крім того, у хворих на ХКС, ХОЗЛ та надмірною масою тіла  $ОФВ_1$  був на 20,1% ( $p<0,05$ ), на 17,0% ( $p<0,05$ ) вищим порівняно з другою та третьою групами до бронходилатаційного тесту, та на 16,6% ( $p<0,05$ ), на 19,3% ( $p<0,05$ ), ніж в обстежуваних з ХОЗЛ та нормальною масою тіла та пацієнтами з ХКС, ХОЗЛ та нормальною масою тіла після його проведення.

Таблиця 3.3 – Показники ФЗД у хворих залежно від коморбідної патології

Параметри спірометрії	Хворі на ХКС та ожиріння (n=22) (група 1)	Хворі на ХОЗЛ з нормальним ІМТ (n=22) (група 2)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ з нормальним ІМТ (n=22) (група 3)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та надмірною масою тіла (n=22) (група 4)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння (n=22) (група 5)
$ОФВ_1$ , % від належного значення до проведення проби з бронхолітиком	96,00 [82,69; 99,00]	37,44 [33,09; 48,59] *	39,50 [30,50; 49,05] *	47,00 [43,20; 54,00] **/**/**	45,78 [43,09; 51,60] *
$ОФВ_1$ , % від належного значення після проведення проби з бронхолітиком	-	43,47 [35,69; 51,66]	45,02 [33,88; 52,42]	49,62 [46,76; 57,70] **/**	49,00 [45,08; 55,10]



Продовження таблиці 3.3

Параметри спірометрії	Хворі на ХКС та ожиріння (n=22) (група 1)	Хворі на ХОЗЛ з нормальним ІМТ (n=22) (група 2)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ з нормальним ІМТ (n=22) (група 3)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та надмірною масою тіла (n=22) (група 4)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння (n=22) (група 5)
ФЖЄЛ, % від належного значення до проведення проби з бронхолітиком	92,65 [89,90; 96,00]	62,64 [56,76; 68,78] *	66,75 [63,70; 77,47] *	77,00 [67,00; 82,00] **/**/**	73,35 [63,00; 80,00] *
ФЖЄЛ, % від належного значення після проведення проби з бронхолітиком	-	65,97 [62,00; 74,03]	69,73 [63,05; 77,08]	80,00 [70,00; 89,00] **/**	75,30 [65,09; 81,60]
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЄЛ, % від належного значення до проведення проби з бронхолітиком	96,56 [91,75; 107,37]	61,50 [55,00; 68,00] *	59,71 [55,40; 65,26] *	64,92 [60,26; 68,42] *	63,60 [59,00; 69,00] *
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЄЛ, % від належного значення після проведення проби з бронхолітиком	-	65,50 [58,00; 68,00]	63,06 [56,46; 65,33]	67,24 [62,03; 69,52] ***	65,00 [60,51; 68,70]
ПОШ <sub>вид</sub> , % від належного значення до проведення проби з бронхолітиком	89,00 [84,82; 98,00]	37,86 [32,40; 45,30] *	32,79 [29,60; 36,21] **/**	39,27 [35,24; 41,00] **/**	38,69 [32,45; 42,18] **/**

Продовження таблиці 3.3

Параметри спірометрії	Хворі на ХКС та ожиріння (n=22) (група 1)	Хворі на ХОЗЛ з нормальним ІМТ (n=22) (група 2)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ з нормальним ІМТ (n=22) (група 3)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та надмірною масою тіла (n=22) (група 4)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння (n=22) (група 5)
ПОШ <sub>вид</sub> , % від належного значення після проведення проби з бронхолітиком	-	41,54 [36,98; 48,87]	34,46 [30,68; 39,75] **	41,74 [39,50; 43,34] ***	40,45 [37,37; 42,3] ***
МОШ <sub>25%</sub> , % від належного значення до проведення проби з бронхолітиком	101,50 [90,94; 110,36]	32,18 [18,78; 44,57] *	25,66 [12,50; 43,91] *	42,00 [34,00; 50,53] **/**/**	35,85 [20,00; 47,74] *
МОШ <sub>25%</sub> , % від належного значення після проведення проби з бронхолітиком	-	34,70 [25,60; 46,78]	32,30 [13,44; 43,00]	45,92 [35,20; 54,00] **/**	38,66 [28,80; 57,36] ***
МОШ <sub>50%</sub> , % від належного значення до проведення проби з бронхолітиком	100,05 [87,00; 111,00]	33,50 [19,00; 45,00] *	18,61 [15,00; 31,00] **/**	37,00 [34,00; 51,85] **/**	30,75 [22,26; 46,91] **/**
МОШ <sub>50%</sub> , % від належного значення після проведення проби з бронхолітиком	-	35,67 [19,40; 40,57]	24,57 [16,30; 29,87]	42,50 [38,00; 56,00] **/**	35,80 [24,04; 48,87] ***

Продовження таблиці 3.3

Параметри спірометрії	Хворі на ХКС та ожиріння (n=22) (група 1)	Хворі на ХОЗЛ з нормальним ІМТ (n=22) (група 2)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ з нормальним ІМТ (n=22) (група 3)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та надмірною масою тіла (n=22) (група 4)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння (n=22) (група 5)
МОШ <sub>75%</sub> , % від належного значення до проведення проби з бронхолітиком	95,50 [90,00; 100,09]	30,00 [18,70; 49,32] *	22,55 [16,56; 30,78] *	37,50 [34,00; 46,00] */***	36,08 [18,90; 48,84] */***
МОШ <sub>75%</sub> , % від належного значення після проведення проби з бронхолітиком	-	33,72 [21,80; 47,33]	22,86 [18,22; 28,31]	42,00 [39,00; 54,16] ***	42,12 [22,27; 53,33] ***
СОШ <sub>25-75%</sub> , % від належного значення до проведення проби з бронхолітиком	101,14 [90,33; 105,07]	32,79 [24,00; 47,67] *	22,04 [15,03; 35,84] *	37,88 [34,33; 50,00] */***	34,20 [25,50; 51,30] */***
СОШ <sub>25-75%</sub> , % від належного значення після проведення проби з бронхолітиком	-	36,6 [22,91; 48,90]	26,67 [16,60; 30,99]	42,33 [39,33; 56,00] **/**	39,30 [27,78; 56,07] ***
ЖЄЛ, % від належного значення	86,48 [79,65; 97,50]	55,45 [45,72; 61,23] *	50,33 [34,82; 65,88] *	59,87 [44,98; 68,07] *	51,25 [42,31; 62,17] *
Повільна ЖЕЛ, % від належного значення	87,00 [78,91; 102,00]	46,08 [43,43; 56,65] *	44,67 [35,66; 58,73] *	58,00 [48,30; 65,38] */***	52,14 [46,05; 60,23] *

Продовження таблиці 3.3

Параметри спірометрії	Хворі на ХКС та ожиріння (n=22) (група 1)	Хворі на ХОЗЛ з нормальним ІМТ (n=22) (група 2)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ з нормальним ІМТ (n=22) (група 3)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та надмірною масою тіла (n=22) (група 4)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння (n=22) (група 5)
МВЛ, % від належного значення	80,68 [76,00; 84,50]	37,20 [28,52; 54,00] *	31,85 [20,06; 35,87] *	33,73 [29,00; 44,80] *	34,45 [25,05; 51,30] *

Примітки:

1. \* – вірогідність відмінностей при порівнянні з першою групою;
2. \*\* – вірогідність відмінностей порівняно з другою групою;
3. \*\*\* – вірогідність відмінностей при порівнянні з третьою групою;
4. \*\*\*\* – вірогідність відмінностей порівняно з четвертою групою.

ФЖЄЛ до бронходилатації було вищою на 30,7% ( $p<0,05$ ), на 26,2% ( $p<0,05$ ), на 19,4% ( $p<0,05$ ) та на 23,0% ( $p<0,05$ ) у пацієнтів з ХКС та ожирінням порівняно з 2-ю, 3-ю, 4-ю та 5-ю дослідними групами. У хворих на ХКС, ХОЗЛ та надмірну масу тіла ФЖЄЛ була на 16,2% ( $p<0,05$ ) і на 9,3% ( $p<0,05$ ) вищою порівняно з другою та третьою групами до бронходилатації, та на 15,0% ( $p<0,05$ ), на 12,0% ( $p<0,05$ ) відповідно, ніж у хворих з ХОЗЛ та нормальною масою тіла та пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та нормальною масою тіла після тесту з бронхолітиком.

Співвідношення ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ спостерігалось вищим на 38,7% ( $p<0,05$ ), на 40,7% ( $p<0,05$ ), на 35,5% ( $p<0,05$ ), та на 36,4% ( $p<0,05$ ) у обстежуваних з ХКС та ожирінням порівняно з 2-ю, 3-ю, 4-ю та 5-ю дослідними групами до бронходилатації та на 9,5% ( $p<0,05$ ) вищим у пацієнтів четвертої групи порівняно з третьою після бронходилатаційного тесту.

ПОШ<sub>вид</sub> до тесту з бронхолітиком була нижчою у 2,2 раза ( $p < 0,05$ ), у 2,7 раза ( $p < 0,05$ ), у 2,3 раза ( $p < 0,05$ ), та 2,4 раза ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів 2-ї, 3-ї, 4-ї та 5-ї дослідних груп порівняно з пацієнтами з ХКС та ожирінням. ПОШ<sub>вид</sub> була вищою на 16,0% ( $p < 0,05$ ) і на 12,5% ( $p < 0,05$ ) в обстежуваних з ХКС, ХОЗЛ та надмірною масою тіла та хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння до бронходилатації порівняно з пацієнтами з ХКС, ХОЗЛ та нормальною масою тіла, та на 16,8% ( $p < 0,05$ ) і на 11,1% ( $p < 0,05$ ) відповідно після її проведення. ПОШ<sub>вид</sub> спостерігалася нижчою на 19,4% ( $p < 0,05$ ) до і на 20,7% ( $p < 0,05$ ) після бронходилатаційного тесту у третій групі порівняно з другою.

Значення МОШ<sub>25</sub> оцінене до проведення бронходилатаційного тесту виявилось у 3,2 раза ( $p < 0,05$ ), у 3,8 раза ( $p < 0,05$ ), у 2,5 раза ( $p < 0,05$ ), та у 2,9 раза ( $p < 0,05$ ) вищим у пацієнтів з ХКС та ожирінням порівняно з 2-ю, 3-ю, 4-ю та 5-ю дослідними групами та на 28,1% ( $p < 0,05$ ), на 37,9% ( $p < 0,05$ ) вищим у пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та надмірною масою тіла порівняно з другою та третьою групами відповідно, а також на 31,2% ( $p < 0,05$ ), у 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) вищим, ніж у хворих на ХОЗЛ та нормальну масу тіла та пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та нормальною масою тіла після його проведення. Значення МОШ<sub>25</sub> після тесту з бронхолітиком виявилось на 36,7% ( $p < 0,05$ ) вищим у пацієнтів п'ятої групи у порівнянні з третьою.

Значення МОШ<sub>50</sub> до проведення бронходилатаційного тесту виявилось у 3,1 раза ( $p < 0,05$ ), у 4,2 раза ( $p < 0,05$ ), у 2,5 раза ( $p < 0,05$ ), та у 2,8 раза ( $p < 0,05$ ) вищим у пацієнтів з ХКС та ожирінням порівняно з 2-ю, 3-ю, 4-ю та 5-ю дослідними групами. Показник МОШ<sub>50</sub> до бронходилатації був у 1,7 раза ( $p < 0,05$ ) і у 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) вищим у хворих четвертої та п'ятої груп порівняно з третьою та у 1,6 раза ( $p < 0,05$ ), на 34,4% ( $p < 0,05$ ) після його проведення. Значення МОШ<sub>50</sub> до тесту з бронхолітиком було на 25,6% ( $p < 0,05$ ) нижчим у третій групі порівняно з другою та на 27,7% ( $p < 0,05$ ) вищим у четвертій групі при порівнянні з другою після бронходилатації.

Показник МОШ<sub>75</sub> до бронходилатації спостерігався у 2,9 раза ( $p < 0,05$ ), у 3,7 раза ( $p < 0,05$ ), у 2,4 раза ( $p < 0,05$ ) та у 2,6 раза ( $p < 0,05$ ) вищим у пацієнтів

з ХКС та ожирінням порівняно з 2-ю, 3-ю, 4-ю та 5-ю дослідними групами та у 1,5 раза ( $p < 0,05$ ), у 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) вищим у хворих четвертої та п'ятої групи порівняно з третьою, а також у 1,6 раза ( $p < 0,05$ ), у 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) після тесту з бронхолітиком.

Значення  $СОШ_{25-75}$  до бронходилатації відмічалось у 3,0 раза ( $p < 0,05$ ), у 4,0 раза ( $p < 0,05$ ), у 2,5 раза ( $p < 0,05$ ), у 2,8 раза ( $p < 0,05$ ) вищим у пацієнтів з ХКС та ожирінням порівняно з 2-ю, 3-ю, 4-ю та 5-ю групами та у 1,6 раза ( $p < 0,05$ ) і у 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) вищим у хворих четвертої та п'ятої груп порівняно з третьою, а також у 1,6 раза ( $p < 0,05$ ) і у 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) після його проведення. Значення  $СОШ_{25-75}$  після тесту з бронхолітиком було на 22,2% ( $p < 0,05$ ) вищим у четвертій групі порівняно з другою.

ЖЕЛ була вірогідно вищою у пацієнтів з ХКС та ожирінням на 39,0% ( $p < 0,05$ ), на 43,5% ( $p < 0,05$ ), на 37,5% ( $p < 0,05$ ), та на 39,7% ( $p < 0,05$ ) порівняно з 2-ю, 3-ю, 4-ю та 5-ю групами. Значення повільної ЖЕЛ було на 42,3% ( $p < 0,05$ ), на 44,6% ( $p < 0,05$ ), на 33,7% ( $p < 0,05$ ), та на 37,0% ( $p < 0,05$ ) вищим у пацієнтів першої групи порівняно з 2-ю, 3-ю, 4-ю та 5-ю групами та на 19,3% ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та надмірною масою тіла у порівнянні з хворими на ХКС, ХОЗЛ з нормальною масою тіла.

МВЛ відзначалася у 1,9 раза ( $p < 0,05$ ), у 2,5 раза ( $p < 0,05$ ), у 2,2 раза ( $p < 0,05$ ), та у 2,1 раза ( $p < 0,05$ ) вищою у пацієнтів з ХКС та ожирінням порівняно з 2-ю, 3-ю, 4-ю та 5-ю групами дослідження.

### 3.3 Антропометричні дані та показники біоімпедансометрії у хворих залежно від коморбідної патології

Дані табл. 3.4 свідчать про те, що маса тіла була на 26,6% ( $p < 0,05$ ), на 31,0% ( $p < 0,05$ ), на 12,6% ( $p < 0,05$ ) нижчою у пацієнтів 2-ї, 3-ї та 4-ї груп та на 6,2% ( $p < 0,05$ ) вищою у хворих 5-ї групи при порівнянні з 1-ю, а також вищою на 19,2% ( $p < 0,05$ ), на 26,6% ( $p < 0,05$ ) в учасників четвертої та у 1,5 раза ( $p < 0,05$ ), на 21,5% ( $p < 0,05$ ) у хворих п'ятої груп порівняно з другою та третьою

групами відповідно. У хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння маса тіла була на 21,5% вищою, ніж в учасників з ХКС, ХОЗЛ та надлишковою масою тіла.

Таблиця 3.4 – Антропометричні дані та показники біоімпедансометрії у хворих залежно від коморбідної патології

Показники біоімпедансометрії	Хворі на ХКС та ожиріння (n=22) (група 1)	Хворі на ХОЗЛ з нормальним ІМТ (n=22) (група 2)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ з нормальним ІМТ (n=22) (група 3)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ з надмірною масою тіла (n=22) (група 4)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння (n=22) (група 5)
Ріст, см	168,50 [164,00; 175,00]	175,50 [168,00; 177,00]	170,00 [168,00; 175,00]	169,00 [164,00; 176,00]	168,00 [166,00; 173,00]
Маса тіла, кг	96,20 [90,00; 101,70]	70,70 [60,00; 78,00] *	67,60 [61,50; 70,00] *	83,75 [77,40; 89,50] **/**/**	101,20 [97,35; 105,10] **/**/ **/**/**
Співвідношення ОТ/ОС	0,88 [0,86; 0,91]	0,70 [0,70; 0,78] *	0,70 [0,69; 0,78] *	0,85 [0,84; 0,89] **/**	0,99 [0,92; 1,1] **/**/ **/**/**
ІМТ кг/м <sup>2</sup>	33,43 [31,35; 35,16]	24,26 [21,60; 24,90] *	22,89 [21,60; 23,60] *	29,03 [28,20; 29,40] **/**/**	34,73 [34,37; 35,95] **/**/**/ ****
% вмісту жиру в організмі	30,05 [25,40; 32,00]	20,40 [14,00; 22,50] *	14,15 [10,00; 25,40] *	28,80 [24,20; 32,90] **/**	33,10 [30,60; 35,60] **/**/**/ ****

Продовження таблиці 3.4

Показники біоімпедансо-метрії	Хворі на ХКС та ожиріння (n=22) (група 1)	Хворі на ХОЗЛ з нормальним ІМТ (n=22) (група 2)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ з нормальним ІМТ (n=22) (група 3)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ з надмірною масою тіла (n=22) (група 4)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння (n=22) (група 5)
Рівень вісцерального жиру	13,50 [12,00; 15,00]	8,00 [8,00; 10,00] *	8,00 [7,00; 10,00] *	12,00 [10,00; 13,00] **/**/**	16,00 [15,00; 17,00] **/**/** /****
М'язова маса, кг	52,35 [47,20; 59,50]	55,30 [48,80; 64,00]	50,70 [45,00; 56,40] **	55,40 [47,70; 64,40]	58,25 [51,40; 64,70] ***
% води в організмі	48,45 [44,70; 56,40]	56,65 [54,30; 63,40] *	59,15 [53,00; 65,60] *	47,95 [44,80; 57,10] **/**/**	48,00 [44,00; 52,20] **/**/**
Метаболічний вік, роки	58,00 [55,00; 71,00]	48,00 [45,00; 54,00] *	57,00 [53,00; 66,00] **	64,50 [48,00; 77,00] **	66,00 [60,00; 71,00] **/**/**
Добова потреба в калоріях	2705,50 [2317,00; 3900,34]	3301,24 [2548,65; 3814,10]	2895,50 [2653,00; 3250,00]	2901,10 [2260,25; 3766,40]	3029,50 [2567,30; 4185,30]

Примітки:

1. \* – вірогідність відмінностей при порівнянні з першою групою;
2. \*\* – вірогідність відмінностей порівняно з другою групою;
3. \*\*\* – вірогідність відмінностей при порівнянні з третьою групою;
4. \*\*\*\* – вірогідність відмінностей порівняно з четвертою групою.

Співвідношення ОТ/ОС виявилось нижчим на 14,8% ( $p < 0,05$ ), на 19,3% ( $p < 0,05$ ) у хворих 2-ї та 3-ї груп та вищим на 11,4% ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів 5-ї групи порівняно з хворими першої групи, а також на 13,7% ( $p < 0,05$ ) та на 30,7% ( $p < 0,05$ ) вищим у хворих 4-ї та 5-ї груп порівняно з другою та на 19,7%



( $p < 0,05$ ), на 38,0% ( $p < 0,05$ ) при порівнянні з учасниками третьої групи відповідно. Співвідношення ОТ/ОС було на 15,3% ( $p < 0,05$ ) вищим у хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння порівняно з хворими на ХКС, ХОЗЛ та надлишковою масою тіла.

ІМТ був нижчим у 1,4 раза ( $p < 0,05$ ), у 1,5 раза ( $p < 0,05$ ), на 12,3% у хворих 2-ї, 3-ї та 4-ї груп та вищим на 5,6% ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів 5-ї групи порівняно з хворими першої групи, а також у 1,3 раза ( $p < 0,05$ ) та у 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) вищим у хворих 4-ї та 5-ї груп порівняно з другою та у 1,3 раза ( $p < 0,05$ ), у 1,6 раза ( $p < 0,05$ ) при порівнянні з учасниками третьої групи відповідно. ІМТ був вищим на 20,6% ( $p < 0,05$ ) у хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння порівняно з хворими на ХКС, ХОЗЛ та надлишковою масою тіла.

При аналізі даних біоімпедансометрії (табл. 3.4) встановлено вірогідно нижчий відсоток жирової маси на 34,8% ( $p < 0,05$ ), на 38,2% ( $p < 0,05$ ) в обстежуваних другої, третьої груп та на 14,3% ( $p < 0,05$ ) вищий у п'ятій групі порівняно з першою, а також у 1,8 раза ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та надлишковою масою тіла, у 1,9 раза ( $p < 0,05$ ) у хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння порівняно з учасниками з ХОЗЛ та нормальною масою тіла та у 1,5 раза ( $p < 0,05$ ), у 1,9 раза ( $p < 0,05$ ) відповідно при порівнянні з обстежуваними третьої групи. Крім того, відсоток жиру в організмі виявився на 18,4% ( $p < 0,05$ ) вищим у хворих 5-ї групи порівняно з 4-ю.

Рівень вісцерального жиру виявився вірогідно нижчим на 35,4% ( $p < 0,05$ ), у 1,5 раза ( $p < 0,05$ ), на 11,2% ( $p < 0,05$ ) у другій, третій та четвертій групах та вищим на 15,7% ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів п'ятої групи порівняно з першою, а також у 1,4 раза ( $p < 0,05$ ), у 1,8 раза ( $p < 0,05$ ) вищим у пацієнтів четвертої та п'ятої груп порівняно з учасниками другої групи, а також у 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) та у 1,8 раза ( $p < 0,05$ ) вищим при порівнянні з пацієнтами третьої групи. У хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння спостерігався у 1,3 раза ( $p < 0,05$ ) вищий рівень вісцерального жиру, ніж у хворих на ХКС, ХОЗЛ з надлишковою масою тіла.

М'язова маса була найбільш вираженою у пацієнтів п'ятої групи та була на 16,5% ( $p < 0,05$ ) вищою порівняно з пацієнтами третьої групи, а у хворих на ХКС, ХОЗЛ з нормальною масою тіла виявилася на 10,6% ( $p < 0,05$ ) нижчою при порівнянні з пацієнтами другої групи. Тенденція до вищого рівня м'язової маси відмічалася у обстежуваних з ХКС, ХОЗЛ та надлишковою масою тіла при порівнянні з хворими на ХКС, ХОЗЛ з нормальною масою тіла ( $p = 0,07$ ).

Відсоток води в організмі був вірогідно вищим на 16,7% ( $p < 0,05$ ), на 14,7% ( $p < 0,05$ ) у хворих другої та третьої груп при порівнянні з учасниками з ХКС та ожирінням. Крім того, % води спостерігався нижчим на 14,4% ( $p < 0,05$ ), на 19,1% ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів четвертої та п'ятої груп порівняно з учасниками другої та на 13,0% ( $p < 0,05$ ), на 18,2% ( $p < 0,05$ ) при порівнянні з пацієнтами третьої групи ( $p < 0,05$ ).

Метаболічний вік відмічався вищим на 26,0% ( $p < 0,05$ ) у першій, на 21,7% ( $p < 0,05$ ) у третій, на 27,8% ( $p < 0,05$ ) у четвертій, на 31,4% ( $p < 0,05$ ) у п'ятій групах порівняно з другою, а також на 8,0% ( $p < 0,05$ ) у хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння порівняно з пацієнтами з ХКС, ХОЗЛ та нормальною масою тіла.

Вірогідної різниці у добовій потребі у калоріях між групами дослідження встановлено не було ( $p > 0,05$ ).

3.4. Значення індексу BODE та модифікованого індексу BODE в оцінці тяжкості перебігу хронічного обструктивного захворювання легень у хворих залежно від коморбідної патології

Як зазначають сучасні літературні джерела [201, 245], визначення індексу BODE у пацієнтів з ХОЗЛ має важливе прогностичне значення, оскільки дозволяє оцінити тяжкість перебігу та ефективність терапії. Використання модифікованого індексу BODE дозволяє провести оцінку з урахуванням ІМТ.

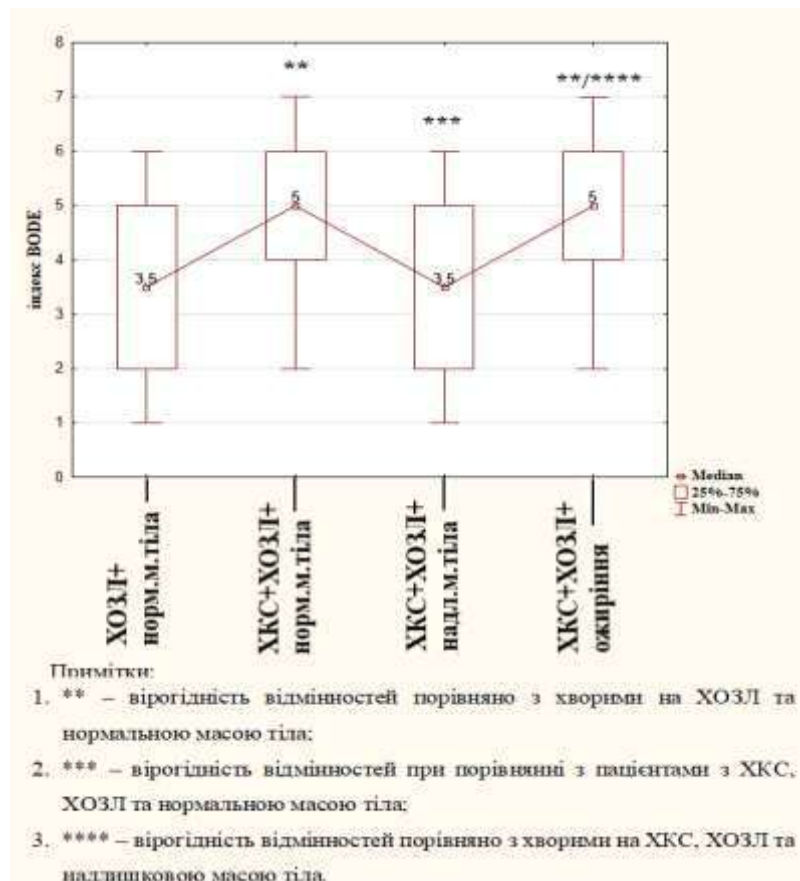


Рис. 3.1 – Індекс BODE у хворих на ХОЗЛ залежно від коморбідної патології

При підрахунку індексу BODE (рис. 3.1) та модифікованого індексу BODE (рис. 3.2) виявлено на 30,1% ( $p < 0,05$ ) та на 34,2% ( $p < 0,05$ ) вірогідно вищі бали у пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та ожирінням та у хворих на ХКС, ХОЗЛ та нормальну масу тіла порівняно з хворими на ХОЗЛ та нормальною масою тіла та на 31,5% ( $p < 0,05$ ), на 35,7% ( $p < 0,05$ ) при порівнянні з учасниками з ХКС, ХОЗЛ та надлишковою масою тіла.

Модифікований індекс BODE виявився вищим на 41,6% ( $p < 0,05$ ), у 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) у хворих 3-ї та 5-ї груп відповідно при порівнянні з 2-ю, а також вищим на 26,6% ( $p < 0,05$ ) у хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння при порівнянні з ХКС, ХОЗЛ та надлишковою масою тіла.

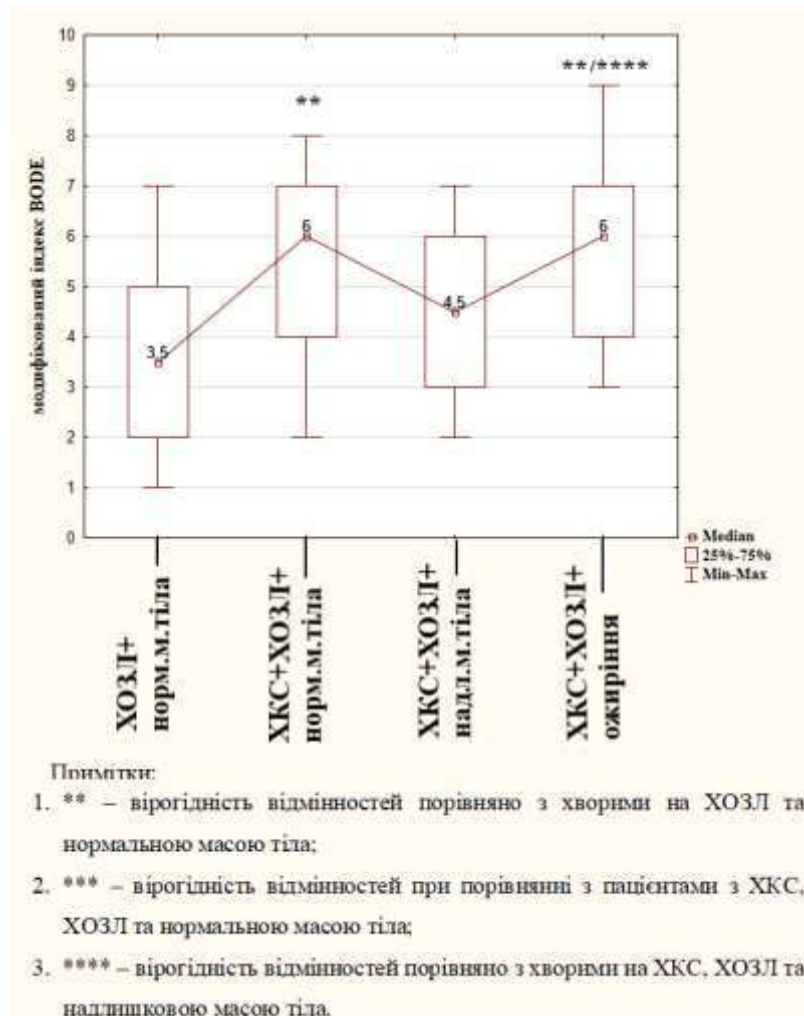


Рис. 3.2 – Модифікований індекс BODE у хворих на ХОЗЛ залежно від коморбідної патології

### 3.5. Структурно-функціональні зміни міокарда залежно від коморбідної патології

Характерні структурно-функціональні зміни міокарда у 5-х групах хворих зазначені у табл. 3.5.

У результаті проведення ЕхоКГ встановлено збільшення розмірів ЛП у трьох досліджуваних групах: у 1-й – на 14,7% ( $p < 0,05$ ), у 2-й – на 11,8% ( $p < 0,05$ ), у 3-й – на 18,5% ( $p < 0,05$ ), у 4-й – на 20,8% ( $p < 0,05$ ) та 5-й – на 25,7% ( $p < 0,05$ ) порівняно з контрольною. Вищі значення розмірів ЛП спостерігалися на 3,3% ( $p < 0,05$ ) у третій, на 5,3% ( $p < 0,05$ ) у четвертій та на 9,6% ( $p < 0,05$ ) у п'ятій групах ( $p < 0,05$ ) порівняно з першою, та на 5,9% ( $p < 0,05$ ), на 8,0%

( $p < 0,05$ ), на 12,4% ( $p < 0,05$ ) у 3-й, 4-й та 5-й групах при порівнянні з другою. У пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та ожирінням відзначалося вірогідне збільшення розмірів ЛП на 6,1% ( $p < 0,05$ ) та на 4,1% ( $p < 0,05$ ) порівняно з хворими на ХКС, ХОЗЛ з нормальною масою тіла та пацієнтами з ХКС, ХОЗЛ та надлишковою масою тіла.

Таблиця 3.5 – Структурно-функціональні зміни міокарда за коморбідного поєднання ХКС, ХОЗЛ та ожиріння

Параметри	ПЗО (контрольна група) (n=20)	Хворі на ХКС та ожиріння (група 1) (n=22)	Хворі на ХОЗЛ та нормальною масою тіла (група 2) (n=22)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та нормальною масою тіла (група 3) (n=22)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та надлишковою масою тіла (група 4) (n=22)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння (група 5) (n=22)
ЛП, см	3,45 [3,30; 3,60]	3,97 [3,86; 4,10] #	3,85 [3,80; 4,00] #	4,15 [4,00; 4,22] #/*/**	4,23 [4,00; 4,35] #/*/**	4,41 [4,29; 4,54] #/*/**/ ***/****
ДА, см	3,14 [2,89; 3,40]	3,46 [3,38; 3,55] #	3,40 [3,34; 3,50] #	3,52 [3,37; 3,58] #	3,54 [3,44; 3,62] #	3,58 [3,47; 3,68] #/*/**/ ***
КДР, см	5,00 [4,90; 5,10]	5,39 [5,27; 5,44] #	5,34 [5,24; 5,45] #	5,50 [5,40; 5,64] #/*/**	5,56 [5,50; 5,62] #/*/**	5,59 [5,45; 5,72] #/*/**
КСР, см	3,17 [3,10; 3,40]	3,58 [3,54; 3,63] #	3,50 [3,45; 3,56] #	3,79 [3,59; 3,89] #/*/**	3,87 [3,83; 3,94] #/*/**	3,93 [3,76; 4,11] #/*/**/ ***

Продовження таблиці 3.5

Параметри	ПЗО (контрольна група) (n=20)	Хворі на ХКС та ожиріння (група 1) (n=22)	Хворі на ХОЗЛ та нормальною масою тіла (група 2) (n=22)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та нормальною масою тіла (група 3) (n=22)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та надлишковою масою тіла (група 4) (n=22)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння (група 5) (n=22)
КДО, мл	118,00 [112,00; 119,00]	147,00 [145,00; 150,50] #	148,00 [145,00; 150,00] #	147,00 [141,00; 160,00] #	151,00 [145,00; 160,00] #	154,00 [151,50; 165,00] #/**
КСО, мл	42,00 [40,00; 47,00]	59,00 [58,00; 60,00] #	58,50 [58,00; 60,00] #	61,00 [56,50; 65,00] #	60,00 [58,00; 64,00] #	63,00 [62,00; 67,50] #/**
ФВ, %	63,00 [62,00; 64,00]	60,00 [59,00; 60,00] #	60,00 [59,00; 60,00] #	59,00 [58,00; 60,00] #	60,00 [59,00; 60,00] #	59,00 [58,00; 60,00] #
ТЗСЛШД, см	1,07 [1,04; 1,10]	1,195 [1,14; 1,23] #	1,18 [1,16; 1,19] #	1,21 [1,20; 1,27] #/**	1,20 [1,20; 1,30] #/**	1,23 [1,20; 1,25] #/**
ТЗСЛШс, см	1,51 [1,45; 1,52]	1,55 [1,50; 1,59] #	1,54 [1,50; 1,56]	1,58 [1,52; 1,60] #	1,60 [1,57; 1,64] #/**	1,62 [1,59; 1,675] #/**/** ***
ТМШПД, см	1,05 [1,01; 1,10]	1,19 [1,13; 1,22] #	1,195 [1,18; 1,21] #	1,22 [1,20; 1,38] #/**	1,29 [1,26; 1,30] #/**	1,30 [1,24; 1,34] #/**
ТМШПс, см	1,16 [1,10; 1,18]	1,35 [1,28; 1,44] #	1,35 [1,2;1,4] #	1,45 [1,40; 1,50] #/**	1,38 [1,30; 1,49] #	1,44 [1,35; 1,48] #/**

Продовження таблиці 3.5

Параметри	ПЗО (контрольна група) (n=20)	Хворі на ХКС та ожиріння (група 1) (n=22)	Хворі на ХОЗЛ та нормальною масою тіла (група 2) (n=22)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та нормальною масою тіла (група 3) (n=22)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та надлишковою масою тіла (група 4) (n=22)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння (група 5) (n=22)
ПШ, см	2,2 [2,20; 2,40]	2,30 [2,25; 2,40]	2,77 [2,70; 2,87] #/*	2,80 [2,70; 2,90] #/*	2,80 [2,76; 2,88] #/*	2,89 [2,55; 3,25] #/*
СТЛА, мм рт.ст.	17,00 [17,00; 18,00]	19,50 [18,00; 20,00] #	27,00 [26,00; 28,00] #/*	27,50 [26,00; 30,00] #/*	28,00 [25,00; 28,00] #/*	30,50 [29,00; 32,00] #/*/**/ ***/ ****
Е/А	1,38 [1,38; 1,40]	1,03 [0,985; 1,05] #	1,07 [1,04; 1,09] #	0,82 [0,82; 0,84] #/*/**	0,83 [0,82; 0,85] #/*/**	0,82 [0,79; 0,82] #/*/**/ ***/ ****

Примітки:

1. # – вірогідність відмінностей при порівнянні з групою ПЗО;
2. \* – вірогідність відмінностей при порівнянні з першою групою;
3. \*\* – вірогідність відмінностей порівняно з другою групою;
4. \*\*\* – вірогідність відмінностей при порівнянні з третьою групою;
5. \*\*\*\* – вірогідність відмінностей порівняно з четвертою групою.

Спостерігався вищий ДА на 9,6% ( $p < 0,05$ ) у 1-й групі, на 8,3% ( $p < 0,05$ ) – у 2-й, на 10,5% ( $p < 0,05$ ) – у 3-й, на 12,1% ( $p < 0,05$ ) – у 4-й та 13,7% ( $p < 0,05$ ) – у 5-й групах ( $p < 0,05$ ) порівняно з контрольною та на 3,7% ( $p < 0,05$ ), на 5,0%

( $p < 0,05$ ), на 3,0% ( $p < 0,05$ ) у хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння при порівнянні з учасниками 1-ї, 2-ї та 3-ї груп.

Вищий КДР ЛШ на 7,2% ( $p < 0,05$ ), на 6,0% ( $p < 0,05$ ), на 10,4% ( $p < 0,05$ ), на 11,2% ( $p < 0,05$ ) та на 15,4% ( $p < 0,05$ ) відмічався в учасників першої, другої, третьої, четвертої та п'ятої груп при порівнянні зі здоровими учасниками, а також на 3,0% ( $p < 0,05$ ), на 3,7% ( $p < 0,05$ ), на 7,6% ( $p < 0,05$ ) у хворих 3-ї, 4-ї та 5-ї груп при порівнянні з пацієнтами першої групи та на 4,2% ( $p < 0,05$ ), на 4,9% ( $p < 0,05$ ), на 8,9% ( $p < 0,05$ ) порівняно з хворими на ХОЗЛ та нормальною масою тіла.

Вищий КСР спостерігався на 13,3% ( $p < 0,05$ ) у 1-й групі, на 10,8% ( $p < 0,05$ ) у 2-й, на 17,6% ( $p < 0,05$ ) у 3-й, на 22,0% ( $p < 0,05$ ) у 4-й та на 27,2% ( $p < 0,05$ ) у 5-й групах ( $p < 0,05$ ) порівняно з контрольною та на 3,8% ( $p < 0,05$ ), на 7,6% ( $p < 0,05$ ) на 12,3% ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів 3-ї, 4-ї та 5-ї груп порівняно з першою групою, а також на 6,1% ( $p < 0,05$ ), на 10,0% ( $p < 0,05$ ), на 14,8% ( $p < 0,05$ ) при порівнянні з пацієнтами з ХОЗЛ та нормальною масою тіла. В учасників 5-ї групи спостерігалися вищі значення КСР на 8,2% ( $p < 0,05$ ), ніж у хворих третьої групи.

Спостерігався більший КДО на 26,0% ( $p < 0,05$ ), на 26,8% ( $p < 0,05$ ), на 29,4% ( $p < 0,05$ ), на 30,2% ( $p < 0,05$ ) та на 35,5% ( $p < 0,05$ ) у 1-ї, 2-ї, 3-ї, 4-ї та 5-ї групах ( $p < 0,05$ ) порівняно з контролем та на 7,5% ( $p < 0,05$ ), на 6,8% ( $p < 0,05$ ) в учасників з ХКС, ХОЗЛ та ожирінням при порівнянні з хворими на ХКС та ожиріння та пацієнтами з ХОЗЛ та нормальною масою тіла.

Встановлено більший КСО на 36,7% ( $p < 0,05$ ) у 1-й, на 36,2% ( $p < 0,05$ ) у 2-й, на 41,9% ( $p < 0,05$ ) у 3-й, на 40,9% ( $p < 0,05$ ) – у 4-й та у 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) – у 5-й групі ( $p < 0,05$ ) порівняно з контролем та на 8,8% ( $p < 0,05$ ), на 9,2% ( $p < 0,05$ ) в учасників з ХКС, ХОЗЛ та ожирінням при порівнянні з хворими на ХКС та ожиріння та пацієнтами з ХОЗЛ та нормальною масою тіла.

Нижчу ФВ на 4,9% ( $p < 0,05$ ), на 4,8% ( $p < 0,05$ ), на 6,8% ( $p < 0,05$ ), на 5,0% ( $p < 0,05$ ) та на 6,8% ( $p < 0,05$ ) виявлено у пацієнтів 1-ї, 2-ї, 3-ї, 4-ї та 5-ї груп ( $p < 0,05$ ) порівняно з 1-ю.



Вищу ТЗСЛШД виявлено на 10,7% ( $p < 0,05$ ) у першій, на 9,8% ( $p < 0,05$ ) у другій, на 15,0% ( $p < 0,05$ ) у третій, на 15,8% ( $p < 0,05$ ) у четвертій та на 15,3% ( $p < 0,05$ ) у п'ятій групах порівняно з контрольною, а також на 4,1% ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та нормальною масою тіла та на 4,2% ( $p < 0,05$ ) у хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння при порівнянні з учасниками з ХКС та ожирінням. Вищу ТЗСЛШД виявлено на 4,9% ( $p < 0,05$ ), на 5,5% ( $p < 0,05$ ) та на 5,0% ( $p < 0,05$ ) у хворих 3-ї, 4-ї та 5-ї груп порівняно з пацієнтами з ХОЗЛ та нормальною масою тіла.

Відзначалася вища ТЗСЛШс на 4,0% ( $p < 0,05$ ), на 5,4% ( $p < 0,05$ ), на 7,4% ( $p < 0,05$ ) та на 8,7% ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів першої, третьої, четвертої та п'ятої груп при порівнянні зі здоровими учасниками та на 3,2% ( $p < 0,05$ ), на 4,5% ( $p < 0,05$ ) у хворих 4-ї та 5-ї груп порівняно з учасниками 1-ї групи, а також на 4,6% ( $p < 0,05$ ) та на 5,9% ( $p < 0,05$ ) при порівнянні з пацієнтами 2-ї групи відповідно. Вища ТЗСЛШс на 3,2% ( $p < 0,05$ ) відмічалася у хворих на ХКС, ХОЗЛ з ожиріння ( $p < 0,05$ ) при порівнянні з пацієнтами з ХКС, ХОЗЛ та нормальною масою тіла.

Спостерігалася вища ТМШПД на 13,5% ( $p < 0,05$ ), на 14,9% ( $p < 0,05$ ), на 24,0% ( $p < 0,05$ ), на 23,1% ( $p < 0,05$ ) та на 25,0% ( $p < 0,05$ ) у хворих 1-ї, 2-ї, 3-ї, 4-ї та 5-ї груп при порівнянні з групою здорових осіб та на 9,3% ( $p < 0,05$ ), на 8,5% ( $p < 0,05$ ), на 10,2% ( $p < 0,05$ ) у третій, четвертій та п'ятій групах порівняно з учасниками першої групи та на 8,0% ( $p < 0,05$ ), на 7,1% ( $p < 0,05$ ), на 8,8% ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та нормальною масою тіла, у хворих на ХКС, ХОЗЛ та надлишкову масу тіла та в учасників з ХКС, ХОЗЛ та ожирінням, ніж в пацієнтів з ХОЗЛ та нормальною масою тіла.

Вищу ТМШПс виявлено на 16,5% ( $p < 0,05$ ) у першій, на 11,8% ( $p < 0,05$ ) у другій, на 21,6% ( $p < 0,05$ ) у третій, на 18,9% ( $p < 0,05$ ) у четвертій та на 21,0% ( $p < 0,05$ ) у п'ятій групах порівняно з контрольною та на 4,4% ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та нормальною масою тіла при порівнянні з учасниками з ХКС та ожирінням, а також на 8,7% ( $p < 0,05$ ), на 8,2% ( $p < 0,05$ ) у хворих 3-ї та 5-ї груп, ніж в учасників 2-ї групи.

При обстеженні правих відділів серця встановлено більші розміри ПШ на 22,4% ( $p < 0,05$ ) у другій, на 22,8% ( $p < 0,05$ ) у третій, на 23,0% ( $p < 0,05$ ) у четвертій та на 38,8% ( $p < 0,05$ ) у п'ятій групах порівняно з групою здорових осіб та на 19,6% ( $p < 0,05$ ) у 2-й, на 19,9% ( $p < 0,05$ ) у 3-й, на 20,0% ( $p < 0,05$ ) у 4-й та на 36,0% ( $p < 0,05$ ) у 5-й групах при порівнянні з пацієнтами з ХКС та ожирінням.

СТЛА був вищим на 12,0% ( $p < 0,05$ ) у 1-й, у 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) у 2-й, у 1,6 раза ( $p < 0,05$ ) у 3-й, у 1,57 раза ( $p < 0,05$ ) у 4-й та у 1,8 раза ( $p < 0,05$ ) у 5-й групах порівняно з здоровими особами та на 36,5% ( $p < 0,05$ ) у другій, у 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) у третій, на 40,1% ( $p < 0,05$ ) у четвертій та у 1,6 раза ( $p < 0,05$ ) у п'ятій групах при порівнянні з хворими на ХКС та ожиріння. У пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та ожирінням СТЛА був на 15,6% ( $p < 0,05$ ), на 10,7% ( $p < 0,05$ ), на 12,7% ( $p < 0,05$ ) вищим, ніж у хворих 2-ї, 3-ї та 4-ї груп.

Встановлено вірогідно нижче співвідношення швидкостей піку раннього та пізнього діастолічного наповнення лівого шлуночка в систолу передсердь (E/A) на 25,4% ( $p < 0,05$ ), на 22,5% ( $p < 0,05$ ), на 40,6% ( $p < 0,05$ ), на 39,9% ( $p < 0,05$ ) та на 42,0% ( $p < 0,05$ ) у хворих першої, другої, третьої, четвертої та п'ятої груп порівняно з здоровими особами та на 20,4% ( $p < 0,05$ ) у 3-й, на 19,0% ( $p < 0,05$ ) у 4-й, на 22,3% ( $p < 0,05$ ) у 5-й групах ( $p < 0,05$ ) порівняно з першою групою, а також на 23,4% ( $p < 0,05$ ) у хворих на ХКС, ХОЗЛ та нормальною масою тіла, на 22,1% ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та надлишковою масою тіла, на 25,2% ( $p < 0,05$ ) в учасників з ХКС, ХОЗЛ та ожирінням порівняно з пацієнтами з ХОЗЛ та нормальною масою тіла. Спостерігалось вірогідне нижче співвідношення E/A на 2,5% ( $p < 0,05$ ), на 4,1% ( $p < 0,05$ ) в учасників 5-ї групи при порівнянні з пацієнтами 3-ї та 4-ї груп.

### **Резюме.**

Поєднання ХКС з ХОЗЛ незалежно від ІМТ характеризувалося більш частими скаргами пацієнтів на зниження працездатності та наявність задишки, рідшими нападами ангінозного болю, нижчою потребою у нітратах, порівняно

з пацієнтами з ХКС та ожирінням. У пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та ожирінням спостерігалось більш виражене серцебиття, обмеження фізичної активності за даними шкали «активності» опитувальника SGRQ, а також зниження толерантності до фізичного навантаження. Найменш виражене зниження працездатності спостерігалось у хворих на ХКС та ожиріння. Найнижчі бали «впливу» та «загальної оцінки» за даними SGRQ відмічалися у хворих на ХОЗЛ та нормальну масу тіла. «Загальна оцінка» за даними SGRQ була найвищою у хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння, а також у пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та нормальною масою тіла. Найвища толерантність до фізичних навантажень та ступінь насичення крові киснем відмічалися у хворих на ХКС та ожиріння.

При порівнянні порушень ритму та провідності за даними ЕКГ у пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та ожирінням синусова тахікардія спостерігалась частіше, ніж у хворих на ХОЗЛ та нормальною масою тіла.

При поєднанні ХКС та ХОЗЛ такі показники спірометрії як  $МОШ_{25}$  та  $СОШ_{25-75}$  виявилися вищими у хворих за поєданого перебігу ХКС з ХОЗЛ та надмірної маси тіла, а також при ожиріння, порівняно з хворими на ХКС, ХОЗЛ та нормальним ІМТ. Показники  $ОФВ_1$ ,  $ФЖЄЛ$ ,  $МОШ_{25}$ ,  $МОШ_{50}$ ,  $СОШ_{25-75}$  були найвищими у хворих на ХКС та ХОЗЛ та надлишкову масу тіла.

У результаті оцінки показників біоімпедансометрії було виявлено, що у хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння спостерігався найвищий ІМТ, відсоток жиру в організмі, рівень вісцерального жиру та співвідношення ОТ/ОС при вищих показниках м'язової маси порівняно з хворими на ХКС, ХОЗЛ та нормальною масою тіла. Найнижчий відсоток жиру та найвищий відсоток води спостерігався у хворих на ХОЗЛ та нормальною масою тіла та у пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та нормальною масою тіла. Найнижчий метаболічний вік у роках відмічався у пацієнтів з ХОЗЛ та нормальною масою тіла.

Тяжчий перебіг і гірший прогноз (за індексом BODE) спостерігався у хворих на ХКС, ХОЗЛ та нормальним ІМТ та у пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та ожирінням.

Крім того, встановлено більш виражені структурно-функціональні зміни розмірів ЛП, співвідношення Е/А та СТЛА у хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння.

Матеріали розділу 3 висвітлено в наукових працях [60, 63, 66, 67, 246, 247, 248, 249, 250].

## РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ ЛІПІДОГРАМИ, МАРКЕРІВ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ  
ДИСФУНКЦІЇ, ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ, СИСТЕМНОГО  
ЗАПАЛЕННЯ, СТАНУ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ ТА  
МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЕРИТРОЦИТІВ ЗА  
КОМОРБІДНОГО ПОЄДНАННЯ ХРОНІЧНОГО КОРОНАРНОГО  
СИНДРОМУ, ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ  
ЛЕГЕНЬ ТА ОЖИРІННЯ

4.1. Показники ліпідного спектра плазми крові залежно від коморбідної патології

Результати порівняння основних показників ліпідограми представлені у табл. 4.1.

Таблиця 4.1 – Показники ліпідного спектра плазми крові у хворих залежно від коморбідної патології

Показники ліпідограми	ПЗО (контрольна група) (n=20)	Хворі на ХКС та ожиріння (група 1) (n=22)	Хворі на ХОЗЛ та нормальною масою тіла (група 2) (n=22)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та нормальною масою тіла (група 3) (n=22)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та надлишковою масою тіла (група 4) (n=22)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння (група 5) (n=22)
ЗХ, ммоль/л	4,90 [4,40; 5,10]	5,70 [5,40; 6,00] #	5,20 [4,80; 5,70]	5,30 [5,00; 5,60] #	5,90 [5,70; 6,60] #/**/**	6,70 [6,40; 7,30] #/**/** ***
ТГ, ммоль/л	1,66 [1,18; 1,75]	2,05 [1,92; 2,13] #	1,80 [1,65; 1,83]	1,97 [1,93; 2,09] #	2,65 [2,53; 3,44] #/**/** ***	3,47 [3,25; 4,49] #/**/** ***

Продовження таблиці 4.1

Показники ліпідограми	ПЗО (контрольна група) (n=20)	Хворі на ХКС та ожиріння (група 1) (n=22)	Хворі на ХОЗЛ та нормальною масою тіла (група 2) (n=22)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та нормальною масою тіла (група 3) (n=22)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та надлишковою масою тіла (група 4) (n=22)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння (група 5) (n=22)
ХС ЛПНЩ ммоль/л	2,47 [1,83; 2,50]	2,90 [2,65; 3,05] #	2,32 [2,04; 2,47]	2,68 [1,87; 2,78]	3,30 [3,17; 4,00] #/**/***	4,27 [2,84; 4,46] #/**/***
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,27 [1,22; 1,41]	1,12 [1,00; 1,17] #	1,24 [1,19; 1,34]	1,17 [1,13; 1,32]	1,04 [1,02; 1,10] #/**/***	1,02 [0,98; 1,09] #/**/***
КА	2,54 [2,25; 3,26]	4,04 [3,72; 4,50] #	3,19 [2,43; 3,75]	3,53 [3,10; 4,02] #	4,67 [4,18; 5,47] #/**/***	5,54 [5,39; 6,04] #/**/*** ***

## Примітки:

1. # – вірогідність відмінностей при порівнянні з групою ПЗО;
2. \* – вірогідність відмінностей при порівнянні з першою групою;
3. \*\* – вірогідність відмінностей порівняно з другою групою;
4. \*\*\* – вірогідність відмінностей при порівнянні з третьою групою;
5. \*\*\*\* – вірогідність відмінностей порівняно з четвертою групою.

Рівень ЗХ виявився на 23,3% ( $p < 0,05$ ), на 14,2% ( $p < 0,05$ ), на 32,3% ( $p < 0,05$ ) та у 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) вищим у 1-й, 3-й, 4-й та 5-й групах при порівнянні з ПЗО. У хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння відзначався вищий рівень даного показника на 20,0% ( $p < 0,05$ ) порівняно з пацієнтами з ХКС та ожирінням. Крім того, рівень ЗХ був вищим на 18,1% ( $p < 0,05$ ), на 15,9%

( $p < 0,05$ ) у 4-й та на 31,9% ( $p < 0,05$ ), на 29,4% ( $p < 0,05$ ) у 5-й групах, ніж у 2-й та 3-й групах відповідно.

При аналізі рівня ТГ було встановлено його вищий рівень на 47,9% ( $p < 0,05$ ), на 33,3% ( $p < 0,05$ ), у 2,0 раза ( $p < 0,05$ ), у 2,7 раза ( $p < 0,05$ ) у 1-й, 3-й, 4-й та 5-й групах при порівнянні з групою ПЗО. Рівень даного показника ліпідограми був вищим на 37,0% ( $p < 0,05$ ), у 1,7 раза ( $p < 0,05$ ), у 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та надлишковою масою тіла та на 1,9 раза ( $p < 0,05$ ), у 2,2 раза ( $p < 0,05$ ), у 2,1 раза ( $p < 0,05$ ) у хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння, ніж в учасників першої, другої та третьої груп відповідно.

ХС ЛПНЩ виявився вищим у 1,3 раза ( $p < 0,05$ ), у 1,6 раза ( $p < 0,05$ ), у 1,7 раза ( $p < 0,05$ ) у учасників 1-ї, 4-ї та 5 груп при порівнянні з групою ПЗО та у 1,5 раза ( $p < 0,05$ ), на 45,8% ( $p < 0,05$ ) у хворих на ХКС, ХОЗЛ та надлишкову масу тіла й у 1,7 раза ( $p < 0,05$ ), у 1,6 раза ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та ожирінням порівняно з 2-ю та 3-ю групами.

Вірогідно нижчі значення ХС ЛПВЩ на 17,0% ( $p < 0,05$ ), на 20,8% ( $p < 0,05$ ), на 23,1% ( $p < 0,05$ ) відмічалися у хворих першої, четвертої та п'ятої груп при порівнянні зі здоровими учасниками. Крім того, нижчі значення даного показника ліпідограми спостерігалися на 17,6% ( $p < 0,05$ ), на 14,9% ( $p < 0,05$ ) у хворих на ХКС, ХОЗЛ та надлишкову масу тіла та на 20,0% ( $p < 0,05$ ), 17,4% ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та ожирінням при порівнянні з учасниками 2-ї та 3-ї груп.

КА був у 1,6 раза ( $p < 0,05$ ), у 1,4 раза ( $p < 0,05$ ), у 1,9 раза ( $p < 0,05$ ), у 2,2 раза ( $p < 0,05$ ) вищим у першій, третій, четвертій та п'ятій групах при порівнянні зі здоровими учасниками. Крім того, значення даного показника було вищим у 1,6 раза ( $p < 0,05$ ), у 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) у 4-й групі при порівнянні з хворими 2-ї та 3-ї груп, а також у 1,3 раза ( $p < 0,05$ ), у 1,8 раза ( $p < 0,05$ ), у 1,6 раза ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та ожирінням порівняно з хворими на ХКС та ожиріння, пацієнтами з ХОЗЛ та нормальною масою тіла та учасниками з ХКС, ХОЗЛ та нормальною масою тіла.

4.2. Маркери ендотеліальної дисфункції, показники оксидантно-протиоксидантного гомеостазу та рівень С-реактивного білка у хворих залежно від коморбідної патології

Аналіз рівня нітратів, нітритів, їх сумарного вмісту та показників оксидантно-протиоксидантного гомеостазу у 5-ти групах представлений у табл. 4.2.

Вміст стабільних метаболітів NO був вірогідно нижчим у 1,3 раза ( $p < 0,05$ ), у 1,4 раза ( $p < 0,05$ ), у 1,5 раза ( $p < 0,05$ ), у 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) та у 1,6 раза ( $p < 0,05$ ) у хворих першої, другої, третьої, четвертої та п'ятої груп порівняно з ПЗО.

Рівень NO<sub>2</sub> виявився у 1,4 раза ( $p < 0,05$ ), у 1,5 раза ( $p < 0,05$ ), у 1,6 раза ( $p < 0,05$ ), у 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) та у 1,7 раза ( $p < 0,05$ ) нижчим в пацієнтів 1-ї, 2-ї, 3-ї, 4-ї та 5-ї груп, ніж в контрольній групі.

Вірогідно нижчі значення NO<sub>3</sub> у 1,3 раза ( $p < 0,05$ ), у 1,4 раза ( $p < 0,05$ ), у 1,5 раза ( $p < 0,05$ ), у 1,46 раза ( $p < 0,05$ ), та у 1,7 раза ( $p < 0,05$ ) спостерігалися у хворих першої, другої, третьої, четвертої та п'ятої груп у порівнянні з практично здоровими учасниками. Відзначалося нижче значення рівня NO<sub>3</sub> на 20,8% ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та ожирінням порівняно з хворими на ХКС та ожиріння.

Рівень ET-1 виявився вищим у 3 раза ( $p < 0,05$ ), у 3,1 раза ( $p < 0,05$ ), у 3,2 раза ( $p < 0,05$ ), у 4,1 раза ( $p < 0,05$ ) та у 5,3 раза ( $p < 0,05$ ) у хворих 1-ї, 2-ї, 3-ї, 4-ї та 5-ї груп, ніж у здорових учасників, та у 1,4 раза ( $p < 0,05$ ), у 1,8 раза ( $p < 0,05$ ) у хворих четвертої та п'ятої груп порівняно з 1-ю, а також у 1,3 раза ( $p < 0,05$ ), у 1,7 раза ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів 4-ї та 5-ї груп при порівнянні з 2-ю. Крім того, ET-1 був вищий у 1,3 раза ( $p < 0,05$ ) та у 1,6 раза ( $p < 0,05$ ) у хворих на ХКС, ХОЗЛ та надлишкову масу тіла та у пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та ожирінням порівняно з учасниками третьої групи.



Таблиця 4.2 – Маркери ендотеліальної дисфункції, показники оксидантно-протиоксидантного гомеостазу та рівень СРБ у хворих залежно від коморбідної патології

Параметри	ПЗО (конт- рольна група)  (n=20)	Хворі на ХКС та ожи- ріння (група 1)  (n=22)	Хворі на ХОЗЛ та норма- льною масою тіла (група 2)  (n=22)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та норма- льною масою тіла (група 3)  (n=22)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та надли- шковою масою тіла (група 4)  (n=22)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та ожи- ріння (група 5)  (n=22)
Вміст стабі- льних мета- болітів NO, мкмоль/л	27,00 [25,00; 28,00]	20,00 [17,00; 23,00] #	19,00 [16,00; 23,00] #	19,00 [14,50; 22,00] #	19,50 [16,00; 22,00] #	19,50 [11,50;2 1,00] #
NO <sub>2</sub> , мкмоль/л	11,50 [9,00; 12,00]	6,50 [6,00; 9,00] #	6,50 [6,00; 8,00] #	7,00 [6,00; 7,00] #	6,50 [5,00; 10,00] #	6,00 [4,00; 8,00] #
NO <sub>3</sub> , мкмоль/л	15,50 [14,00; 19,00]	14,00 [10,00; 15,50] #	13,00 [10,00; 14,00] #	12,00 [8,50; 15,00] #	12,50 [10,00; 14,00] #	9,75 [8,50; 12,00] #/*
ЕТ-1, пмоль/л	0,033 [0,016; 0,042]	0,112 [0,105; 0,119] #	0,119 [0,108; 0,120] #	0,120 [0,119; 0,121] #	0,142 [0,134; 0,145] #/*/**/ ***	0,198 [0,188; 0,204] #/*/**/ ***
Кількість циркулю- ючих злущених ендоте- ліоцитів, 10 <sup>4</sup> /л	5,00 [4,00; 5,50]	10,50 [9,00; 11,00] #	10,50 [9,50; 11,50] #	13,50 [13,00; 15,00] #/*/**	15,00 [14,00; 15,00] #/*/**	19,00 [18,00;2 1,00] #/*/**/ ***/ ****
sVCAM-1, нг/мл	480,00 [450,00 ; 525,00]	1295,00 [1245,00; 1345,00] #	1310,00 [1270,00; 1370,00] #	1367,50 [1310,00 1435,00] #	1430,00 [1370,00 1500,00] #/*	2742,50 [2500,00 3000,00] #/*/**/ ***

Продовження таблиці 4.2

Параметри	ПЗО (контрольна група)  (n=20)	Хворі на ХКС та ожиріння (група 1)  (n=22)	Хворі на ХОЗЛ та нормальною масою тіла (група 2)  (n=22)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та нормальною масою тіла (група 3)  (n=22)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та надлишковою масою тіла (група 4)  (n=22)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння (група 5)  (n=22)
МДА в плазмі, мкмоль/л	2,72 [2,13; 2,76]	3,69 [3,36; 3,80] #	3,89 [3,84; 4,24] #	4,21 [3,36; 4,32] #	3,73 [3,53; 3,98] #	4,45 [3,80; 4,86] #/*****
МДА в еритроцитах, мкмоль/л	5,78 [5,61; 6,46]	7,46 [6,73; 7,61] #	7,35 [7,34; 7,49] #	8,53 [8,38; 9,07] #/***	7,82 [7,32; 8,16] #***	9,43 [9,03; 10,57] #/***/ ****
ВГ, ммоль/л	0,90 [0,89; 0,93]	0,78 [0,75; 0,81] #	0,70 [0,68; 0,72] #/*	0,67 [0,67; 0,70] #/*	0,75 [0,68; 0,80] #	0,72 [0,52; 0,78] #/*
ГП, нмоль ГВ на 1 г гемоглобіну (Hb) за 1 хв	160,30 [153,16; 161,74]	175,95 [171,40; 183,13] #	181,60 [178,57; 188,53] #	188,43 [183,10; 190,12] #	180,30 [172,30; 188,76] #	188,76 [181,40; 205,70] #/*
ГТ, нмоль ГТ на 1 г Hb за 1 хв	124,26 [120,66; 126,20]	134,99 [128,85; 141,03] #	140,56 [134,82; 142,69] #	151,48 [144,72; 153,80] #/*	150,30 [135,25; 156,28] #	155,06 [146,23; 160,41] #/***
СРБ, мг/дл	0,24 [0,08; 0,27]	0,55 [0,42; 0,59] #	0,50 [0,47; 0,60] #	0,67 [0,57; 0,76] #/*	0,64 [0,62; 0,65] #/*	0,75 [0,69; 0,81] #/***/ ****

## Примітки:

1. # – вірогідність відмінностей при порівнянні з групою ПЗО;
2. \* – вірогідність відмінностей при порівнянні з першою групою;
3. \*\* – вірогідність відмінностей порівняно з другою групою;
4. \*\*\* – вірогідність відмінностей при порівнянні з третьою групою;
5. \*\*\*\* – вірогідність відмінностей порівняно з четвертою групою.

Кількість циркулюючих злуцених ендотеліоцитів спостерігалася вищою у 2,1 раза ( $p < 0,05$ ) у 1-й, у 2,2 раза ( $p < 0,05$ ) у 2-й, у 2,8 раза ( $p < 0,05$ ) у 3-й, у 3,1 раза ( $p < 0,05$ ) у 4-й та у 4,0 раза ( $p < 0,05$ ) у 5-й групах при порівнянні з групою здорових індивідумів та у 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) у третій, у 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) у четвертій та у 1,9 раза ( $p < 0,05$ ) у п'ятій групах порівняно з хворими на ХКС та ожиріння, а також у 1,3 раза ( $p < 0,05$ ) у третій, у 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) у четвертій та у 1,8 раза ( $p < 0,05$ ) у п'ятій групах порівняно з пацієнтами з ХОЗЛ та нормальною масою тіла. Крім того, у хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння відмічалася вища кількість циркулюючих злуцених ендотеліоцитів у 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) та у 1,3 раза ( $p < 0,05$ ) при порівнянні з хворими третьої та четвертої груп.

Рівень sVCAM-1 виявився вищим у 2,6 раза ( $p < 0,05$ ) у першій, у 2,7 раза ( $p < 0,05$ ) у другій, у 2,8 раза ( $p < 0,05$ ) у третій, у 3,6 раза ( $p < 0,05$ ) у четвертій та у 5,7 раза ( $p < 0,05$ ) у п'ятій групах при порівнянні зі здоровими учасниками та у 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) у хворих 4-ї та у 2,1 раза ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів 5-ї групи при порівнянні з хворими на ХКС та ожиріння. Крім того, рівень sVCAM-1 виявився вищим у 2 рази ( $p < 0,05$ ) та у 1,6 раза ( $p < 0,05$ ) в обстежуваних з ХКС, ХОЗЛ та ожирінням, ніж в учасників 2-ї та 3-ї груп.

Результати аналізу рівня МДА в плазмі свідчили про його статистично значуще зростання у 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) у 1-й, у 1,58 раза ( $p < 0,05$ ) у 2-й, у 1,6 раза ( $p < 0,05$ ) у 3-й, у 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) у 4-й та у 1,8 раза ( $p < 0,05$ ) у 5-й групах ( $p < 0,05$ ) порівняно з групою ПЗО. Крім того, у хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння спостерігався вищий рівень МДА у плазмі на 18,8% ( $p < 0,05$ ) та на 7,8% ( $p < 0,05$ ) при порівнянні з першою та четвертою групами відповідно.

Рівень МДА в еритроцитах був вірогідно вищим на 24,0% ( $p < 0,05$ ), на 28,1% ( $p < 0,05$ ), у 1,5 раза ( $p < 0,05$ ), на 29,8% ( $p < 0,05$ ), та у 1,6 раза ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів першої, другої, третьої, четвертої та п'ятої груп порівняно з групою ПЗО. Вищий рівень МДА в еритроцитах відмічався на 18,4% ( $p < 0,05$ ) та на 14,5% ( $p < 0,05$ ) у хворих на ХКС, ХОЗЛ з нормальною масою тіла порівняно з пацієнтами з ХКС та ожирінням та з хворими на ХОЗЛ з нормальним ІМТ

відповідно. Вірогідно нижчий рівень МДА в еритроцитах на 11,5% ( $p < 0,05$ ) відмічався у хворих 4-ї групи порівняно з 3-ю. Крім того, значення МДА в еритроцитах було вищим на 31,4% ( $p < 0,05$ ), на 27,0% ( $p < 0,05$ ), на 25,4% ( $p < 0,05$ ) у хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння, ніж у пацієнтів 1-ї, 2-ї та 4-ї груп відповідно.

Вірогідно нижчий рівень ВГ на 14,4% ( $p < 0,05$ ), на 22,7% ( $p < 0,05$ ), на 23,6% ( $p < 0,05$ ), на 16,7% ( $p < 0,05$ ) та на 27,2% ( $p < 0,05$ ) відмічався у пацієнтів 1-ї, 2-ї, 3-ї, 4-ї та 5-ї груп при порівнянні з групою ПЗО. Значення ВГ було вірогідно нижчим на 10,3% ( $p < 0,05$ ) у хворих на ХОЗЛ з нормальним ІМТ, на 11,3% ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та нормальною масою тіла та на 15,6% ( $p < 0,05$ ) в обстежуваних з ХКС, ХОЗЛ та ожирінням, ніж у групі учасників з ХКС та ожирінням.

Рівень ГП був вірогідно вищим на 11,8% ( $p < 0,05$ ), на 15,9% ( $p < 0,05$ ), на 17,5% ( $p < 0,05$ ), на 15,6% ( $p < 0,05$ ) та на 22,7% ( $p < 0,05$ ) в учасників 1-ї, 2-ї, 3-ї, 4-ї та 5-ї груп, ніж в здорових обстежуваних. Вище значення ГП на 9,7% ( $p < 0,05$ ) спостерігалось у пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та ожирінням, ніж у хворих на ХКС та ожиріння.

Значення ГТ було на 10,8% ( $p < 0,05$ ), на 12,0% ( $p < 0,05$ ), на 20,0% ( $p < 0,05$ ), на 19,7% ( $p < 0,05$ ) та на 25,8% ( $p < 0,05$ ) вищим у хворих 1-ї, 2-ї, 3-ї, 4-ї та 5-ї груп при порівнянні з групою ПЗО. Крім того, рівень ГТ був на 8,3% ( $p < 0,05$ ) вищим у хворих на ХКС, ХОЗЛ з нормальною масою тіла, ніж у пацієнтів з ХКС та ожирінням. У обстежуваних 5-ї групи відмічався вищий рівень ГТ на 13,5% ( $p < 0,05$ ) та на 12,3% ( $p < 0,05$ ) порівняно з учасниками 1-ї та 2-ї груп.

Рівень СРБ виявився вищим у 3,0 раза ( $p < 0,05$ ), у 3,1 раза ( $p < 0,05$ ), у 3,8 раза ( $p < 0,05$ ), у 3,7 раза ( $p < 0,05$ ) та у 4,4 раза ( $p < 0,05$ ) у 1-й, 2-й, 3-й, 4-й та 5-й групах при порівнянні зі здоровими ідивідуумами, при цьому зростання даного показника на 26,8% ( $p < 0,05$ ), на 23,6% ( $p < 0,05$ ) та у 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) відмічалось також у хворих третьої, четвертої та п'ятої груп порівняно з хворими на ХКС та ожиріння. Крім того, значення СРБ було у 1,4 раза ( $p < 0,05$ )

та на 19,1% ( $p < 0,05$ ) вищим у пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та ожирінням при порівнянні з хворими на ХОЗЛ та нормальною масою тіла та учасниками з ХКС, ХОЗЛ та надлишковою масою тіла.

4.3. Оцінка фібринолітичної та протеолітичної активностей плазми крові, стану системи гемостазу та морфофункціональних властивостей еритроцитів залежно від коморбідної патології

Оцінка стану системи гемостазу наведена у табл. 4.3.

Таблиця 4.3 – Стан системи гемостазу в обраних групах хворих

Параметри	ПЗО (контроль- льна група) (n=20)	Хворі на ХКС та ожирі- ння (група 1) (n=22)	Хворі на ХОЗЛ та норма- льною масою тіла (група 2) (n=22)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та норма- льною масою тіла (група 3) (n=22)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та надли- шковою масою тіла (група 4) (n=22)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та ожи- ріння (група 5) (n=22)
ПЧ, с	21,00 [19,00; 23,00]	19,00 [17,00; 20,00] #	18,00 [14,00; 20,00] #	16,00 [14,00; 16,00] #/*	17,00 [16,00; 17,00] #/*	16,00 [14,00; 16,00] #/*
ПТІ, %	98,50 [98,00; 100,00]	102,00 [101,00; 103,00] #	104,00 [103,00; 105,00] #/*	105,00 [104,00; 105,50] #/*/**	105,00 [103,00; 105,00] #/*	105,00 [104,00; 106,00] #/*/**
АПТЧ, с	37,50 [35,00; 45,00]	30,00 [28,00; 35,00] #	30,00 [26,00; 32,00] #	28,00 [28,00; 29,00] #	30,00 [28,00; 34,00] #	30,00 [27,00; 32,00] #
Ф XIII, %	97,50 [95,63; 98,00]	92,50 [88,75; 94,50] #	88,75 [86,25; 90,50] #/*	83,13 [82,63; 85,60] #/*/**	85,50 [84,00; 88,13] #/*	81,88 [76,88; 83,75] #/*/**/ ****

Продовження таблиці 4.3

Параметри	ПЗО (контроль- льна група) (n=20)	Хворі на ХКС та ожирі- ння (група 1) (n=22)	Хворі на ХОЗЛ та норма- льною масою тіла (група 2)  (n=22)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та норма- льною масою тіла (група 3) (n=22)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та надли- шковою масою тіла (група 4) (n=22)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та ожирі- ння (група 5) (n=22)
Вміст фібрино- гену у плазмі крові, г/л	3,25 [2,80; 3,30]	3,80 [3,40; 4,00] #	4,40 [3,60; 5,00] #	4,44 [4,33; 5,00] #/*	4,00 [3,90; 4,80] #	5,20 [4,40; 5,24] #/*/ ****
АТ Ш, %	98,50 [98,00; 101,00]	92,00 [91,00; 96,50] #	93,00 [90,00; 96,00] #	84,50 [84,00; 88,00] #/*/**	88,00 [86,00; 89,00] #/*/**/ ***	82,50 [81,00; 84,00] #/*/**/ ***/ ****
Д-димер, мкг/мл	0,15 [0,12; 0,17]	0,19 [0,18; 0,22] #	0,20 [0,19; 0,23] #	0,25 [0,23; 0,27] #/*/**	0,22 [0,20; 0,25] #/*/ ***	0,26 [0,23; 0,27] #/ */**/ *****
СФА, Е <sub>440</sub> /мл/год	1,46 [1,40; 1,60]	1,40 [1,20; 1,60]	1,30 [1,00; 1,40] #	1,20 [1,18; 1,25] #/*	1,20 [1,20; 1,30] #/*	1,10 [1,00; 1,30] #/*
НФА, Е <sub>440</sub> /мл/год	0,43 [0,40; 0,50]	0,60 [0,40; 0,60]	0,60 [0,50; 0,60] #	0,60 [0,50; 0,65] #	0,60 [0,50; 0,60] #	0,60 [0,50; 0,70] #
ФФА, Е <sub>440</sub> /мл/год	1,05 [0,90; 1,15]	0,80 [0,80; 1,00] #	0,70 [0,60; 0,80] #	0,63 [0,50; 0,68] #/*	0,60 [0,60; 0,70] #/*	0,50 [0,40; 0,65] #/*/**

Примітки:

1. # – вірогідність відмінностей при порівнянні з групою ПЗО;
2. \* – вірогідність відмінностей при порівнянні з першою групою;
3. \*\* – вірогідність відмінностей порівняно з другою групою;

4. \*\*\* – вірогідність відмінностей при порівнянні з третьою групою;
5. \*\*\*\* – вірогідність відмінностей порівняно з четвертою групою.

Спостерігалось нижче значення ПЧ на 10,6% ( $p < 0,05$ ), на 16,5% ( $p < 0,05$ ), на 25,6% ( $p < 0,05$ ), на 19,6% ( $p < 0,05$ ) та на 25,9% ( $p < 0,05$ ) у 1-й, 2-й, 3-й, 4-й, та 5-й групах, при порівнянні з групою ПЗО, та на 16,8% ( $p < 0,05$ ), на 10,1% ( $p < 0,05$ ) та на 17,1% ( $p < 0,05$ ) у хворих на ХКС, ХОЗЛ з нормальним ІМТ, пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та надлишковою масою тіла та в обстежуваних з ХКС, ХОЗЛ та ожирінням, ніж в учасників з ХКС та ожирінням.

ПТІ виявився вищим на 3,1% ( $p < 0,05$ ), на 4,8% ( $p < 0,05$ ), на 6,2% ( $p < 0,05$ ), на 5,2% ( $p < 0,05$ ) та на 6,3% ( $p < 0,05$ ) у хворих 1-ї, 2-ї, 3-ї, 4-ї та 5-ї груп при порівнянні з ПЗО та на 1,7% ( $p < 0,05$ ), на 3,0% ( $p < 0,05$ ), на 2,0% ( $p < 0,05$ ), на 3,2% ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів другої, третьої четвертої та п'ятої груп порівняно з хворими на ХКС та ожиріння. Вищий ПТІ на 1,3% ( $p < 0,05$ ) та на 1,5% ( $p < 0,05$ ) відмічався у пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та нормальною масою тіла та у обстежуваних з ХКС, ХОЗЛ та ожирінням при порівнянні з учасниками з ХОЗЛ та нормальною масою тіла.

Вірогідно нижчий АПТЧ на 21,9% ( $p < 0,05$ ), на 24,2% ( $p < 0,05$ ), на 27,8% ( $p < 0,05$ ), на 19,9% ( $p < 0,05$ ) та на 23,7% ( $p < 0,05$ ) спостерігався у хворих 1-ї, 2-ї, 3-ї, 4-ї та 5-ї груп порівняно з групою ПЗО.

Рівень Ф XIII був на 5,4% ( $p < 0,05$ ), на 8,9% ( $p < 0,05$ ), на 13,7% ( $p < 0,05$ ), на 11,5% ( $p < 0,05$ ) та на 16,8% ( $p < 0,05$ ) нижчим у 1-й, 2-й, 3-й, 4-й, та 5-й групах при порівнянні з контролем, та на 3,7% ( $p < 0,05$ ), на 8,8% ( $p < 0,05$ ), на 6,5% ( $p < 0,05$ ), на 12,1% ( $p < 0,05$ ) нижчим у 2-й, 3-й, 4-й та 5-й групах, ніж в учасників з ХКС та ожирінням, а також на 5,3% ( $p < 0,05$ ), на 8,7% ( $p < 0,05$ ) нижчим у пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та нормальною масою тіла та обстежуваних з ХКС, ХОЗЛ та ожирінням порівняно з учасниками з ХОЗЛ та нормальним ІМТ. Крім того, вірогідно нижчий Ф XIII на 6,0% ( $p < 0,05$ ) спостерігався в обстежуваних з ХКС, ХОЗЛ та ожирінням, ніж в учасників з ХКС, ХОЗЛ та надлишковою масою тіла.

Спостерігався вірогідно вищий рівень фібриногену на 24,5% ( $p < 0,05$ ), у 1,45 рази ( $p < 0,05$ ), у 1,48 рази ( $p < 0,05$ ), у 1,37 рази ( $p < 0,05$ ) та у 1,6 рази ( $p < 0,05$ ) у 1-й, 2-й, 3-й, 4-й та 5-й групах порівняно зі здоровими учасниками, та на 18,8% ( $p < 0,05$ ) й на 27,4% ( $p < 0,05$ ) у хворих на ХКС, ХОЗЛ з нормальним ІМТ та у пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та ожирінням, ніж в обстежуваних з ХКС та ожирінням. Крім того, у хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння рівень фібриногену був вірогідно вищим на 15,7% ( $p < 0,05$ ) при порівнянні з учасниками з ХКС, ХОЗЛ та надлишковою масою тіла.

Рівень АТ III виявився нижчим на 6,2% ( $p < 0,05$ ), на 5,9% ( $p < 0,05$ ), на 13,6% ( $p < 0,05$ ), на 11,5% ( $p < 0,05$ ) та на 16,9% ( $p < 0,05$ ) у хворих 1-ї, 2-ї, 3-ї, 4-ї та 5-ї груп при порівнянні з практично здоровими учасниками та на 7,9% ( $p < 0,05$ ), на 5,67% ( $p < 0,05$ ) та на 11,5% ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів третьої, четвертої та п'ятої груп порівняно з учасниками першої групи, а також на 8,2% ( $p < 0,05$ ), на 5,9% ( $p < 0,05$ ) та на 11,7% ( $p < 0,05$ ) у хворих 3-ї, 4-ї та 5-ї груп при порівнянні з пацієнтами з ХОЗЛ та нормальною масою тіла. Значення АТ III виявилось вищим на 2,5% ( $p < 0,05$ ) у хворих на ХКС, ХОЗЛ та надлишкову масу тіла та нижчим на 3,9% ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та ожирінням при порівнянні з учасниками 3-ї групи. Крім того, значення даного показника виявилось нижчим на 6,2% ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів 5-ї групи порівняно з 4-ю.

Д-димер спостерігався вищим у 1,35 рази ( $p < 0,05$ ), у 1,4 рази ( $p < 0,05$ ), у 1,7 рази ( $p < 0,05$ ), у 1,5 рази ( $p < 0,05$ ) та у 1,8 рази ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів 1-ї, 2-ї, 3-ї, 4-ї та 5-ї груп при порівнянні з практично здоровими учасниками та на 28,2% ( $p < 0,05$ ), на 12,8% ( $p < 0,05$ ), на 29,2% ( $p < 0,05$ ) у хворих третьої, четвертої та п'ятої груп порівняно з хворими на ХКС а ожиріння, а також на 25,0% ( $p < 0,05$ ), на 26,0% ( $p < 0,05$ ) в учасників з ХКС, ХОЗЛ та нормальною масою тіла та у обстежуваних з ХКС, ХОЗЛ та ожирінням при порівнянні з обстежуваними з ХОЗЛ та нормальною масою тіла. Д-димер виявився на 12,0% нижчим ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів четвертої групи порівняно з хворими третьої групи, а також вищим на 14,5% ( $p < 0,05$ ) у обстежуваних з ХКС, ХОЗЛ та ожирінням при порівнянні з пацієнтами з ХКС, ХОЗЛ та надлишковою масою тіла.



СФА виявилася на 16,9% ( $p < 0,05$ ), на 21,6% ( $p < 0,05$ ), на 18,9% ( $p < 0,05$ ) та на 25,0% ( $p < 0,05$ ) нижчою у хворих 2-ї, 3-ї, 4-ї та 5-ї груп порівняно зі здоровими учасниками та на 17,7% ( $p < 0,05$ ), на 14,9% ( $p < 0,05$ ), на 21,3% ( $p < 0,05$ ) у хворих на ХКС, ХОЗЛ з нормальним ІМТ, пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та надлишковою масою тіла та в учасників з ХКС, ХОЗЛ та ожирінням при порівнянні з пацієнтами з ХКС та ожирінням.

У 2-й, 3-й, 4-й та 5-й групах НФА відмічалася на 20,0% ( $p < 0,05$ ), на 27,8% ( $p < 0,05$ ), на 24,4% ( $p < 0,05$ ) та на 28,2% ( $p < 0,05$ ) вищою, ніж у здорових учасників.

ФФА була у 1,3 раза ( $p < 0,05$ ), у 1,5 раза ( $p < 0,05$ ), у 1,8 раза ( $p < 0,05$ ), у 1,6 раза ( $p < 0,05$ ) та у 2 рази ( $p < 0,05$ ) нижчою у 1-й, 2-й, 3-й, 4-й та 5-й групах порівняно з контролем, та на 28,3% ( $p < 0,05$ ), на 22,2% ( $p < 0,05$ ), у 1,6 раза ( $p < 0,05$ ) нижчою у хворих на ХКС, ХОЗЛ з нормальним ІМТ, пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та надлишковою масою тіла та в обстежуваних з ХКС, ХОЗЛ та ожирінням при порівнянні з учасниками з ХКС та ожирінням. Крім того, відзначався нижчий рівень ФФА на 23,8% ( $p < 0,05$ ) у хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння при порівнянні з пацієнтами з ХОЗЛ та нормальним ІМТ.

Результати оцінки стану системи протеолізу наведені у табл. 4.4.

Спостерігалось вище значення лізису азоальбуміну у 2,0 раза ( $p < 0,05$ ), у 2,2 раза ( $p < 0,05$ ), у 2,7 раза ( $p < 0,05$ ), у 2,1 раза ( $p < 0,05$ ) та у 3,1 раза ( $p < 0,05$ ) у 1-й, 2-й, 3-й, 4-й та 5-й групах порівняно з групою ПЗО. Крім того, у пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та ожирінням відзначався найбільш виражений лізис азоальбуміну та був на 50,5% ( $p < 0,05$ ), на 43,3% ( $p < 0,05$ ) та на 43,8% ( $p < 0,05$ ) вищим, ніж у першій, другій та четвертій групах.

Вищий лізис азоказеїну у 1,6 раза ( $p < 0,05$ ), у 1,9 раза ( $p < 0,05$ ), у 2,1 раза ( $p < 0,05$ ), у 1,8 раза ( $p < 0,05$ ) та у 2,1 раза ( $p < 0,05$ ) відмічався у 1-й, 2-й, 3-й, 4-й та 5-й групах при порівнянні з практично здоровими учасниками дослідження. Крім того, лізис азоказеїну був вищим у 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та ожирінням, ніж в учасників з ХКС та ожирінням.

Таблиця 4.4 – Система протеолізу в обраних групах пацієнтів

Параметри	ПЗО (контроль- льна група) (n=20)	Хворі на ХКС та ожирі- ння (група 1) (n=22)	Хворі на ХОЗЛ та норма- льною масою тіла (група 2) (n=22)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та норма- льною масою тіла (група 3) (n=22)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та надли- шковою масою тіла (група 4) (n=22)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та ожирі- ння (група 5) (n=22)
Лізис азоальбу- міну, Е <sub>440</sub> /мл/год	1,40 [1,20; 1,60]	2,80 [1,80; 3,60] #	2,80 [2,00; 4,00] #	3,80 [3,00; 4,00] #	2,90 [2,40; 3,20] #	4,00 [3,40; 5,00] #/*/**/ ****
Лізис азоказеїну, Е <sub>440</sub> /мл/год	1,80 [1,60; 2,40]	3,20 [2,00; 3,80] #	3,20 [2,40; 4,40] #	3,60 [3,60; 4,40] #	3,30 [3,00; 3,80] #	3,80 [3,40; 5,00] #/*
Лізис азоколу, Е <sub>440</sub> /мл/год	0,80 [0,40; 0,80]	1,00 [0,80; 1,20] #	1,20 [1,00; 1,30] #	1,20 [1,00; 1,50] #	1,15 [1,00; 1,40] #	1,40 [1,30; 1,50] #/*/**/ ****

## Примітки:

1. # – вірогідність відмінностей при порівнянні з групою ПЗО;
2. \* – вірогідність відмінностей при порівнянні з першою групою;
3. \*\* – вірогідність відмінностей порівняно з другою групою;
4. \*\*\* – вірогідність відмінностей при порівнянні з третьою групою;
5. \*\*\*\* – вірогідність відмінностей порівняно з четвертою групою.

Лізис азоколу був вірогідно вищим у 1,5 раза ( $p < 0,05$ ), у 1,8 раза ( $p < 0,05$ ), у 1,77 раза ( $p < 0,05$ ), у 1,72 раза ( $p < 0,05$ ) та у 2,1 раза ( $p < 0,05$ ) у 1-й, 2-й, 3-й, 4-й та 5-й групах порівняно з контрольною. Крім того, у пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та ожирінням спостерігалось вище значення лізису азоколу на 41,7% ( $p < 0,05$ ),

на 13,8% ( $p<0,05$ ) та на 22,1% ( $p<0,05$ ), ніж у першій, другій та четвертій групах.

Аналіз морфофункціональних властивостей еритроцитів у хворих залежно від коморбідної патології наведений у табл. 4.5.

Таблиця 4.5 – Морфофункціональні властивості еритроцитів у хворих залежно від коморбідної патології

Параметри	ПЗО (контрольна група) (n=20)	Хворі на ХКС та ожиріння (група 1) (n=22)	Хворі на ХОЗЛ та нормальною масою тіла (група 2) (n=22)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та нормальною масою тіла (група 3) (n=22)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та надлишковою масою тіла (група 4) (n=22)	Хворі на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння (група 5) (n=22)
Індекс деформабельності еритроцитів (ІДЕ), у.о.	39,30 [38,80; 45,20]	36,00 [31,29; 36,55] #	34,23 [32,86; 35,67] #	30,56 [29,57; 33,56] #/*/**	33,78 [31,88; 35,82] #/**	32,94 [28,90; 34,80] #
Відносна в'язкість еритроцитарної суспензії (ВВЕС), у.о.	1,42 [1,40; 1,46]	1,56 [1,50; 1,65] #	1,60 [1,60; 1,65] #	1,64 [1,64; 1,70] #/*/**	1,58 [1,54; 1,64] #/**	1,62 [1,50; 1,66] #

Примітки:

1. # – вірогідність відмінностей при порівнянні з групою ПЗО;
2. \* – вірогідність відмінностей при порівнянні з першою групою;
3. \*\* – вірогідність відмінностей порівняно з другою групою;
4. \*\*\* – вірогідність відмінностей при порівнянні з третьою групою;
5. \*\*\*\* – вірогідність відмінностей порівняно з четвертою групою.

Вірогідне зменшення ІДЕ на 16,1% ( $p<0,05$ ), на 16,3% ( $p<0,05$ ), на 23,1% ( $p<0,05$ ), на 17,6% ( $p<0,05$ ), на 21,5% ( $p<0,05$ ) виявлено у пацієнтів 1-ї,

2-ї, 3-ї, 4-ї та 5-ї груп порівняно з ПЗО.

Значення ІДЕ було вірогідно нижчим на 9,0% ( $p < 0,05$ ), на 8,8% ( $p < 0,05$ ) у хворих на ХКС, ХОЗЛ та нормальну масу тіла, ніж у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп. Вищий рівень ІДЕ спостерігався на 7,1% ( $p < 0,05$ ) у хворих на ХКС, ХОЗЛ та надлишковою масою тіла порівняно з пацієнтами 3-ї групи.

Значення ВВЕС були на 10,7% ( $p < 0,05$ ), на 13,7% ( $p < 0,05$ ), на 17,2% ( $p < 0,05$ ) та на 10,9% ( $p < 0,05$ ) вищими у пацієнтів 1-ї, 2-ї, 3-ї, 4-ї та 5-ї груп порівняно з ПЗО. У 1-й та 2-й групах ВВЕС була на 5,5% ( $p < 0,05$ ) та на 3,2% ( $p < 0,05$ ) вищою, ніж у хворих на ХКС, ХОЗЛ з нормальною масою тіла. ВВЕС також відзначалося на 4,1% ( $p < 0,05$ ) нижчим у пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та надлишковою масою тіла, ніж в обстежуваних 3-ї групи.

### **Резюме.**

Отже, у хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння спостерігаються найбільш виражені ознаки ендотеліальної дисфункції (вища кількість циркулюючих злущених ендотеліоцитів, вищий рівень sVCAM-1), дисбалансу в системі «оксиданти-антиоксиданти» (вищий МДА в плазмі, МДА в еритроцитах, ГП, ГТ), системного запалення (вищий рівень СРБ та фібриногену), активації протеїназо-інгібіторної системи (вищий лізис азоальбуміну та азоколу), посилення процесів гемокоагуляції (нижчий рівень Ф XIII, АТ III, вищий рівень Д-димеру) та нижча фібринолітична активність плазми крові (нижча ФФА).

При цьому, лізис азоальбуміну був вищим, ніж лізис азоказеїну у групі пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та ожирінням та у хворих на ХКС, ХОЗЛ та нормальною масою тіла. У групі здорових осіб, пацієнтів з ХКС та ожирінням, учасників з ХОЗЛ та нормальною масою тіла та хворих на ХКС, ХОЗЛ та надлишкову масу тіла лізис високомолекулярних білків (азоказеїну) переважав над лізисом низькомолекулярних білків (азоальбуміну).

Матеріали розділу 4 висвітлено в науковій праці [64].

## РОЗДІЛ 5

## ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ ТА РІВНЯ ЕОЗИНОФІЛІВ У ПЕРИФЕРИЧНІЙ КРОВІ ЗА КОМОРБІДНОГО ПОЄДНАННЯ ХРОНІЧНОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ, ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА ОЖИРІННЯ

Відомо, що сьогодні NT-proBNP – діагностично важливий маркер серцевої недостатності, який широко використовується в клінічній практиці [151, 213, 302]. Крім того, опубліковані дані про прогностичну цінність даного показника щодо розвитку ГКС чи наростання систолічної та діастолічної дисфункції у пацієнтів зі стабільною стенокардією напруги [239, 284].

Результати міжгрупового порівняння NT-proBNP у дослідних групах наведено на рис. 5.1.

Зростання NT-proBNP відмічалось у 7,3 раза ( $p < 0,05$ ), у 4,1 раза ( $p < 0,05$ ), у 12,6 раза ( $p < 0,05$ ), у 11,2 раза ( $p < 0,05$ ) та у 11,6 раза ( $p < 0,05$ ) у хворих 1-ї, 2-ї, 3-ї, 4-ї та 5-ї груп порівняно зі здоровими індивідуумами.

Рівень даного показника виявився нижчим на 44% ( $p < 0,05$ ) в учасників другої групи та вищим у 1,7 раза ( $p < 0,05$ ), у 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) та у 1,6 раза ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів третьої, четвертої та п'ятої груп при порівнянні з хворими на ХКС та ожиріння.

Крім того, зростання NT-proBNP відмічалось у 3,1 раза ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та нормальною масою тіла, у 2,8 раза ( $p < 0,05$ ) в учасників з ХКС, ХОЗЛ та налишковою масою тіла та в 2,9 раза ( $p < 0,05$ ) у хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння, ніж в групі пацієнтів з ХОЗЛ та нормальною масою тіла.

Водночас у групі хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння було виявлено кореляційний взаємозв'язок між NT-proBNP та  $ОФВ_1$  після бронходилатації ( $r = -0,546$ ;  $p < 0,05$ ) (рис. 5.2);  $МОШ_{25}$  після бронходилатації ( $r = -0,617$ ;  $p < 0,05$ )

(рис. 5,3); індексом BODE ( $r=0,503$ ;  $p<0,05$ ) (рис. 5.4) та рівнем нітратів/нітритів ( $r=-0,494$ ;  $p<0,05$ ) (рис. 5.5).

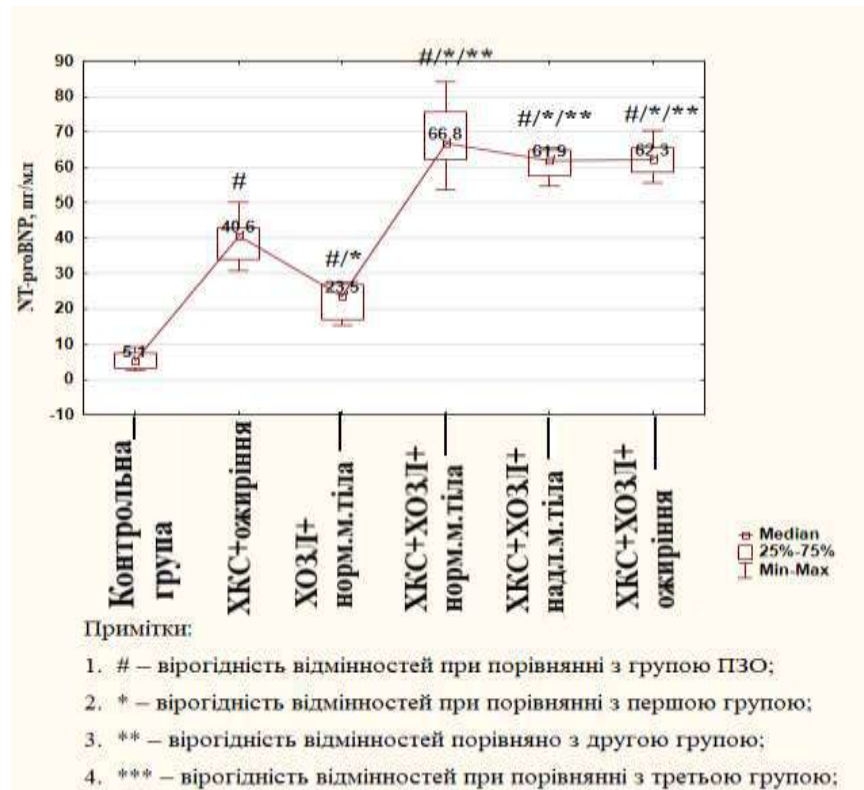


Рис. 5.1 – Порівняльне значення рівня NT-proBNP в учасників дослідних груп

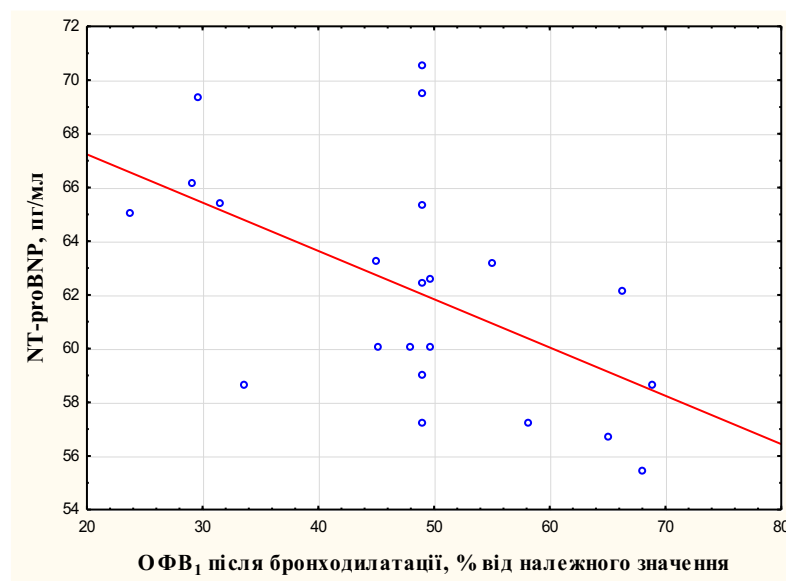


Рис. 5.2 – Кореляційний взаємозв'язок між рівнем NT-proBNP (пг/мл) та ОФВ<sub>1</sub> після бронходилатації (% від належного значення) у групі хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння

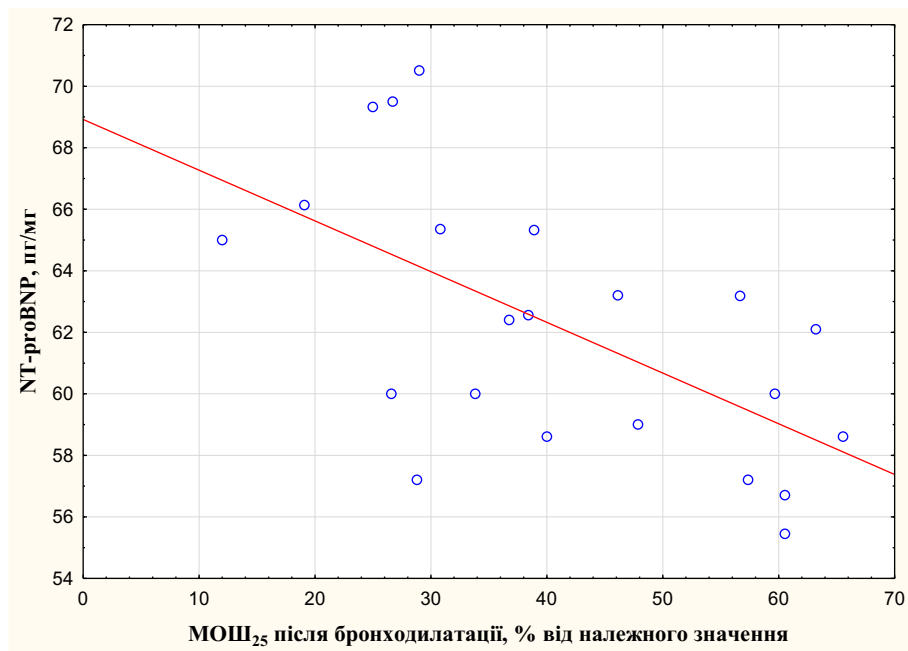


Рис. 5.3 – Кореляційний взаємозв'язок між рівнем NT-proBNP (пг/мл) та МОШ<sub>25</sub> після бронходилатації (% від належного значення) у групі хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння

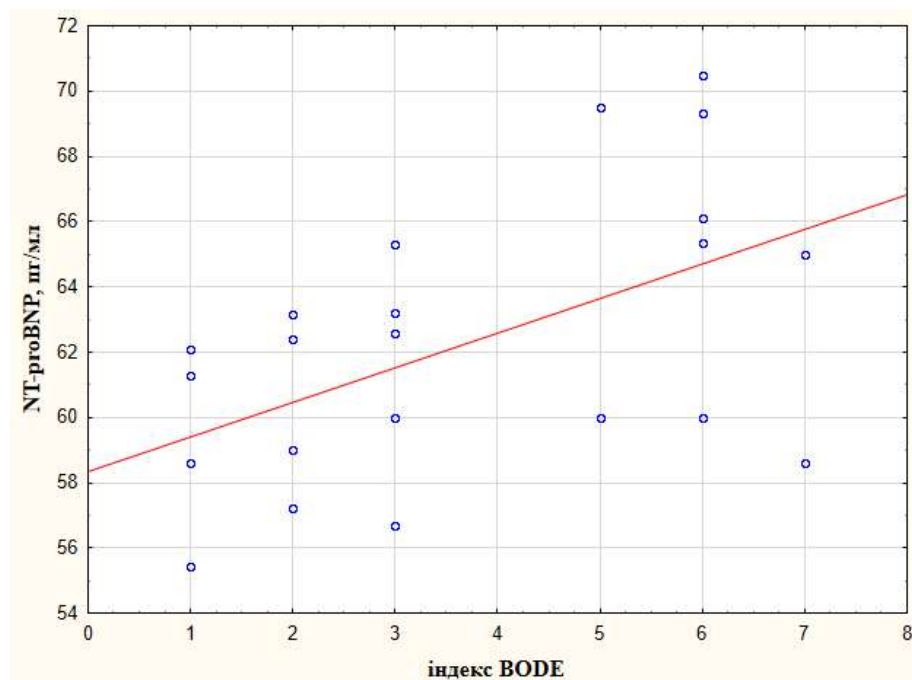


Рис. 5.4 – Кореляційний взаємозв'язок між NT-proBNP (пг/мл) та індексом BODE (у балах) у групі хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння

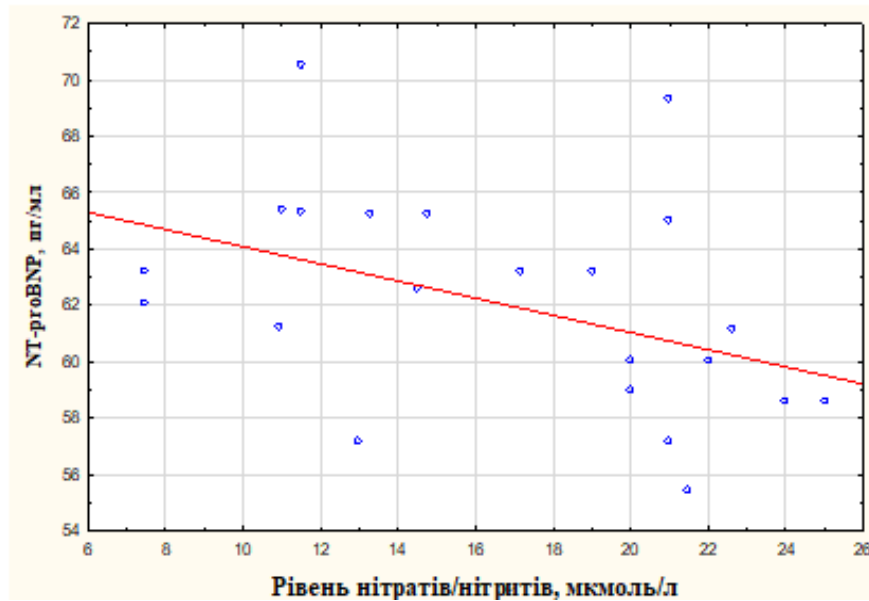


Рис. 5.5 – Кореляційний взаємозв'язок між NT-proBNP (пг/мл) та рівнем нітратів/нітритів (мкмоль/л) у групі хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння

Згідно з даними літератури [131, 144, 147] визначення абсолютної кількості еозинофілів у пацієнтів з ХОЗЛ має вагоме значення у прогностичній оцінці перебігу захворювання та прихильності групи D до ІГКС.

Результати обчислення абсолютної кількості еозинофілів у крові в обстежуваних групах хворих наведені на рис. 5.6.

При порівнянні абсолютної кількості еозинофілів у крові спостерігалось вірогідно вищі значення у 1,7 раза ( $p < 0,05$ ), у 2,0 раза ( $p < 0,05$ ), та у 1,9 раза ( $p < 0,05$ ) у 2-й, 3-й та 5-й групах порівняно з ПЗО та у 1,5 раза ( $p < 0,05$ ), у 1,8 раза ( $p < 0,05$ ) та у 1,7 раза ( $p < 0,05$ ) у другій, третій та п'ятій групах ( $p < 0,05$ ) при порівнянні з хворими на ХКС та ожиріння.

Абсолютна кількість еозинофілів була на 32,5% ( $p < 0,05$ ) нижчою у пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та надлишковою масою тіла, ніж у хворих на ХОЗЛ та нормальну масу тіла. Крім того, у обстежуваних з ХКС, ХОЗЛ та нормальним ІМТ та у пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та ожирінням рівень еозинофілів був у 1,7 раза ( $p < 0,05$ ) та у 1,6 раза ( $p < 0,05$ ) вищим порівняно з хворими на ХКС, ХОЗЛ та надлишковою масою тіла.



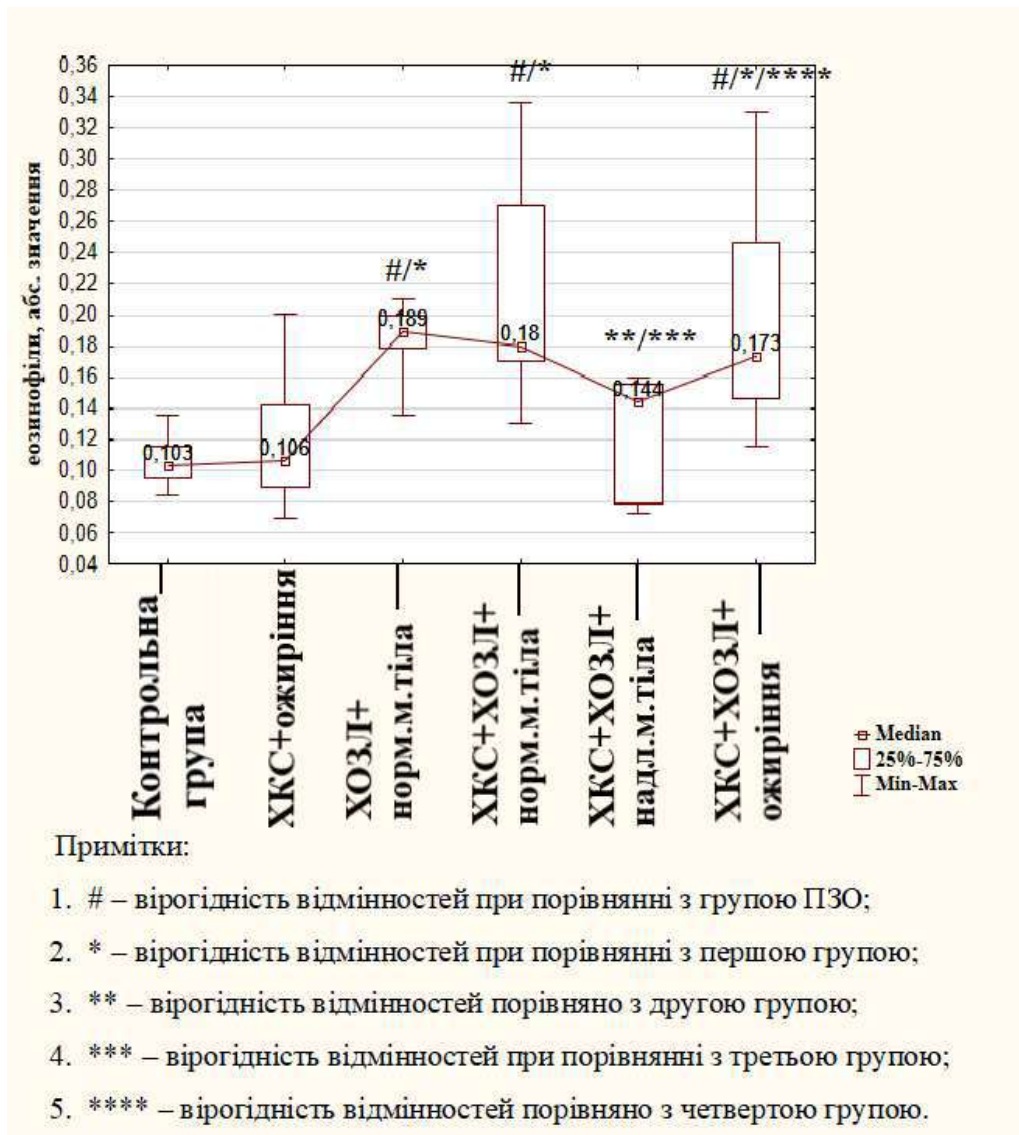


Рис 5.6 – Абсолютна кількість еозинофілів у крові в обстежуваних групах хворих

### Резюме.

Найбільш виражене зростання рівня NT-proBNP відмічалось при коморбідному поєднанні ХКС, ХОЗЛ (у пацієнтів 3-ї, 4-ї та 5-ї груп). У групі хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння було встановлено наявність кореляції між рівнем NT-proBNP та  $ОФВ_1$ ,  $МОШ_{25}$ , сумарним рівнем нітратів/нітритів та індексом BODE.

Найвищі значення абсолютної кількості еозинофілів відмічалися у пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та нормальним ІМТ, в обстежуваних з ХКС, ХОЗЛ та ожирінням та у хворих на ХОЗЛ та нормальною масою тіла.

## РОЗДІЛ 6

ВПЛИВ РАНОЛАЗИНУ НА КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ, ЛАБОРАТОРНІ  
МАРКЕРИ, ПОКАЗНИКИ ФУНКЦІЇ ЗОВНІШНЬОГО ДИХАННЯ ТА  
СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН МІОКАРДА У ПАЦІЄНТІВ З  
ХРОНІЧНИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ, ХРОНІЧНИМ  
ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ ТА ОЖИРІННЯМ

6.1. Клінічний перебіг захворювання у хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння у динаміці лікування ранолозином

Оцінка динаміки клінічного перебігу захворювання при коморбідному поєднанні ХКС, ХОЗЛ та ожиріння у пацієнтів контрольної групи, які отримували базисну терапію, та у хворих основної групи, яким додатково призначали ранолозин по 500 мг 2 рази на добу, наведена у табл. 6.1.

Таблиця 6.1 – Клінічний перебіг захворювання у хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння у динаміці лікування ранолозином

Характерні клінічні ознаки		Контрольна група (група 1) (n=11)		Основна група (група 2) (n=11)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Стикаючий біль у ділянці серця	при незначному фізичному навантаженні	1 (9,1%)	-	1 (9,1%)	-
	при звичайному фізичному навантаженні	3 (27,3%)	3 (27,3%)	4 (36,4%)	-
	біль у серці відсутній	7 (63,6%)	8 (72,7%)	6 (54,5%)	11 (100,0%) *

Продовження таблиці 6.1

Характерні клінічні ознаки		Контрольна група (група 1) (n=11)		Основна група (група 2) (n=11)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Кількість спожитих таблеток нітрогліцерину за добу		1,00 [0,00; 2,00]	1,00 [0,00; 2,00]	2,00 [1,00; 2,00]	1,00 [0,00; 1,00] *
Посилене серцебиття		9 (81,8%)	5 (45,5%)	5 (45,5%)	1 (9,1%)
Перебої у роботі серця		1 (9,1%)	1 (9,1%)	2 (18,2%)	-
Задишка	у спокої	3 (27,3%)	1 (9,1%)	5 (45,5%)	3 (27,2%)
	при фізичному навантаженні	8 (72,7%)	7 (63,6%)	6 (54,5%)	4 (36,4%)
	задишка відсутня	-	3 (27,3%)	-	4 (36,4%)
Хронічний кашель	сухий	1 (9,1%)	-	1 (9,1%)	-
	продуктивний	10 (90,1%)	6 (54,5%)	10 (90,1%)	4 (18,2%)
	відсутній	-	5 (45,5%)	-	7 (36,4%)
Кількість балів за ТОХ		9,00 [9,00; 23,00]	9,00 [9,00; 17,00]	18,00 [9,00; 23,00]	14,00 [9,00; 19,00] *
SGRQ «симптоми», бали		57,55 [48,91; 68,97]	51,55 [43,91; 54,46] *	58,97 [48,91; 63,71]	39,55 [35,28; 46,40] */**
SGRQ «активність», бали		51,79 [48,57; 55,13]	42,86 [34,42; 50,13]	57,70 [49,15; 65,99]	41,54 [30,42; 45,23]*
SGRQ «вплив», бали		40,07 [33,79; 48,10]	35,07 [27,79; 38,10] *	45,00 [32,55; 53,19]	29,08 [20,55; 34,10] *

Продовження таблиці 6.1

Характерні клінічні ознаки	Контрольна група (група 1) (n=11)		Основна група (група 2) (n=11)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
SGRQ «загальна оцінка», бали	45,75 [39,00; 51,32]	40,75 [35,28; 42,32] *	49,27 [41,88; 54,90]	33,71 [29,23; 39,04] *
Сатурація (SpO <sub>2</sub> ), %	95,00 [94,00; 96,00]	97,00 [95,00; 97,00] *	95,00 [92,00; 97,00]	97,00 [95,00; 98,00] *
6-хвилинний тест, м	280,00 [221,90; 340,10]	310,10 [261,90; 380,00] *	270,10 [240,30; 350,90]	320,10 [280,90; 400,10] *
мМДР, бали	2,00 [1,00; 3,00]	1,00 [0,00; 2,00] *	2,00 [2,00; 3,00]	1,00 [1,00; 2,00] *

Примітки:

1. \* – вірогідність різниці при порівнянні клінічних ознак до та після лікування;
2. \*\* – вірогідність різниці при порівнянні клінічних ознак між основною та контрольною групами після лікування.

У хворих контрольної групи біль у серці до початку лікування відмічався у 4 пацієнтів (36,4%), а після – у 3 (27,3%) ( $p>0,05$ ), а у хворих основної групи – до призначення базової терапії та ранолозину ангінозний біль спостерігався у 5 хворих (45,5%), а після – ніхто з пацієнтів не пред'являв скарги на біль у серці ( $p<0,05$ ). У першій групі кількість спожитих таблеток нітрогліцерину пацієнтами вірогідно не відрізнялася до та після лікування, проте у другій групі – потреба у прийомі нітратів була у 2,6 раза нижчою через 1 місяць після отримання базисної терапії у поєднанні з ранолозином ( $p<0,05$ ).

При порівнянні скарг пацієнтів на посилене серцебиття, перебої в роботі серця, хронічний кашель та задишку вірогідної різниці між клінічними ознаками до та після лікування у хворих контрольної та основної груп встановлено не було ( $p > 0,05$ ).

Через 1 місяць лікування результати ТОХ були на 19,5% вірогідно нижчими в основній групі ( $p < 0,05$ ), при цьому у контрольній – статистично значущої різниці між балами до та після терапії виявлено не було ( $p > 0,05$ ).

Позитивна динаміка «симптомів» за даними SGRQ відмічалася у двох групах (на 30,9% – в основній та на 15,6% – у контрольній) ( $p < 0,05$ ), при цьому бали за даними опитувальника після лікування були нижчими на 18,4% у пацієнтів другої групи порівняно з першою ( $p_1 < 0,05$ ).

Вірогідне покращення «активності» за даними SGRQ спостерігалось на 32,8% в основній ( $p < 0,05$ ), при цьому у контрольній – статистично значущої різниці між балами до та після терапії виявлено не було ( $p > 0,05$ ).

При порівняльній оцінці «впливу» за даними SGRQ статистично кращі бали після лікування відзначалися в двох групах та були на 21,0% нижчими ( $p < 0,05$ ) у 1-й та на 36,3% – у 2-й групах дослідження ( $p < 0,05$ ).

Позитивна динаміка «загальної оцінки» за даними SGRQ (рис. 5.2) відмічалася у двох групах (на 30,3% – в основній та на 17,7% – у контрольній) ( $p < 0,05$ ).

Через 1 місяць лікування рівень  $SpO_2$  був вищим на 2,1% ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів, які додатково отримували ранолазин, та на 1,7% ( $p < 0,05$ ) – в учасників, які приймали базисну терапію.

Після 30-денного лікування відстань пройдена у метрах була вірогідно вищою на 14,5% ( $p < 0,05$ ) у основній та на 12,2% ( $p < 0,05$ ) – у контрольній групах, а бали за шкалою мМДР були статистично нижчими у 2 рази ( $p < 0,05$ ) в групі додаткового прийому ранолазану, та у 1,6 рази ( $p < 0,05$ ) в учасників, яким призначали базисну терапію.

При розгляді пацієнтів основної групи з порушеннями ритму та провідності відмічалася позитивна ЕКГ-динаміка (зменшення кількості надшлуночкових екстрасистол у 3 пацієнтів та шлуночкових – у 4 хворих).

## 6.2 Оцінка впливу ранолазину на показники спірометрії та біоімпедансометрії у хворих основної групи

Результати спірометрії у основній та контрольній групах наведені у табл. 6.2.

Таблиця 6.2 – Показники спірометрії у пацієнтів контрольної та основної груп у динаміці лікування

Показники спірометрії	Контрольна група (група 1) (n=11)		Основна група (група 2) (n=11)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ОФВ <sub>1</sub> , % від належного значення після проведення проби з бронхолітиком	47,23 [45,34; 58,28]	47,14 [45,23; 55,21]	49,00 [33,67; 56,65]	57,00 [43,43; 62,00] *
ФЖЄЛ, % від належного значення після проведення проби з бронхолітиком	72,60 [65,10; 80,47]	73,00 [65,23; 79,00]	75,6 [56,50; 81,60]	82,00 [65,82; 85,00] *
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЄЛ, % від належного значення після проведення проби з бронхолітиком	65,40 [62,30; 68,70]	66,00 [63,01; 69,00]	65,00 [57,66; 69,00]	65,69 [58,24; 69,00]
ПОШ <sub>вид</sub> , % від належного значення після проведення проби з бронхолітиком	40,05 [31,40; 41,20]	41,00 [34,50; 43,40] *	42,19 [39,19; 43,16]	44,56 [42,40; 45,60] **/**

## Продовження таблиці 6.2

Показники спірометрії	Контрольна група (група 1) (n=11)		Основна група (група 2) (n=11)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
МОШ <sub>25%</sub> , % від належного значення після проведення проби з бронхолітиком	36,75 [29,00; 57,36]	38,00 [29,10; 58,24]	39,00 [26,70; 60,54]	40,25 [28,50; 61,04]
МОШ <sub>50%</sub> , % від належного значення після проведення проби з бронхолітиком	35,17 [19,06; 53,35]	36,60 [20,05; 54,24]	41,44 [24,31; 53,35]	42,35 [26,13; 54,24]
МОШ <sub>75%</sub> , % від належного значення після проведення проби з бронхолітиком	43,23 [22,27; 54,20]	42,00 [23,12; 54,20]	40,60 [22,11; 46,02]	42,00 [23,14; 47,24]
СОШ <sub>25-75%</sub> , % від належного значення після проведення проби з бронхолітиком	38,38 [23,58; 55,07]	38,87 [24,67; 56,33]	40,35 [24,35; 53,24]	41,53 [25,92; 54,17]
ЖЄЛ, % від належного значення	51,00 [42,31; 58,33]	52,00 [42,55; 62,39] *	58,39 [34,55; 61,49]	62,39 [48,00; 70,10] *
Повільна ЖЄЛ, % від належного значення	52,86 [46,05; 60,00]	54,45 [50,00; 64,00] *	58,25 [52,06; 65,78]	67,51 [60,00; 73,09] */**
МВЛ, % від належного значення	30,46 [22,76; 44,49]	34,50 [25,28; 46,49] *	37,25 [25,05; 55,46]	39,25 [24,46; 55,30] *

Примітки:

1. \* – вірогідність різниці при порівнянні результатів спірометрії до та після лікування;
2. \*\* – вірогідність різниці при порівнянні результатів спірометрії між основною та контрольною групами після лікування.



Після 30-денного лікування рівень  $ОФВ_1$  був на 10,8% вищим в основній групі ( $p < 0,05$ ), при цьому у контрольній – вірогідного зростання даного показника не відмічалось ( $p > 0,05$ ).

Після лікування ФЖЄЛ в основній групі виявився вищим на 13,4% ( $p < 0,05$ ), а у контрольній – покращення даного показника не спостерігалось ( $p > 0,05$ ).

При порівнянні співвідношення  $ОФВ_1/ФЖЄЛ$  до та після терапії статистично значущої різниці не було виявлено у двох групах ( $p > 0,05$ ).

Після 30-денного лікування покращення  $ПОШ_{вид}$  спостерігалось в обох групах (на 7,8% – в основній та на 5,1% – в контрольній) ( $p < 0,05$ ) та на 10,2% у 2-й групі порівняно з 1-ю ( $p < 0,05$ ).

При порівнянні  $МОШ_{25}$ ,  $МОШ_{50}$ ,  $МОШ_{75}$ ,  $СОШ_{25-75}$  до та після терапії у контрольній та основній групах статистично значущої різниці виявлено не було ( $p > 0,05$ ).

Вірогідно кращі показники ЖЕЛ після проведеної терапії відзначалися в обох групах (на 13,5% в основній та на 2,5% в контрольній) ( $p < 0,05$ ). Після лікування у 2-й групі спостерігалось зростання повільної ЖЄЛ на 20,9% ( $p < 0,05$ ) та на 5,4% – у 1-й ( $p < 0,05$ ). Крім того, результати міжгрупового порівняння обох груп після терапії свідчать про збільшення повільної ЖЕЛ на 18,2% у основній групі, ніж у контрольній ( $p < 0,05$ ).

Статистично вищі значення МВЛ після проведеного лікування спостерігалися в обох групах (на 8% – в основній та на 4,7% – в контрольній) ( $p < 0,05$ ).

### 6.3 Оцінка впливу ранолазину на антропометричні параметри та показники біоімпедансометрії у хворих основної групи

Результати аналізу антропометричних параметрів та показників біоімпедансометрії у пацієнтів основної та контрольної груп наведені у табл. 6.3.

Таблиця 6.3 – Антропометричні параметри та показники біоімпедансометрії у пацієнтів контрольної та основної груп у динаміці лікування

Антропометричні дані та результати біоімпедансометрії	Контрольна група (група 1) (n=11)		Основна група (група 2) (n=11)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Маса тіла, кг	99,20 [95,10; 104,10]	99,30 [94,25; 104,00]	102,10 [97,24; 106,20]	101,05 [96,20; 105,10]
Співвідношення ОТ/ОС	0,97 [0,92;1,10]	0,97 [0,90;1,05]	0,99 [0,92;1,09]	0,94 [0,85;1,05]*
ІМТ кг/м <sup>2</sup>	34,60 [32,37; 35,43]	34,75 [32,37; 35,35]	36,84 [33,31; 38,42]	36,75 [33,36; 38,38]
% вмісту жиру в організмі	34,80 [32,50; 38,30]	34,60 [32,40; 38,30]	30,60 [29,98; 34,40]	29,00 [27,30; 32,70]*
Рівень вісцерального жиру	17,00 [16,00; 18,00]	17,00 [16,00; 18,00]	15,00 [15,00; 16,00]	14,00 [13,00; 15,00]*
М'язова маса, кг	56,70 [46,50; 63,80]	56,70 [46,50; 63,80]	59,80 [54,10; 64,00]	60,80 [56,50; 65,00]*
% води в організмі	45,60 [40,30; 52,20]	46,60 [39,60; 51,50]	48,00 [45,00; 53,70]	48,00 [46,00; 54,40]
Метаболічний вік, роки	68,00 [62,00; 77,00]	69,00 [61,00; 76,00]	65,00 [45,00; 68,00]	65,00 [44,00; 67,00]
Добова потреба в калоріях	3000,20 [2309,54; 3184,00]	3000,20 [2310,50; 3178,10]	2989,45 [2567,22; 3959,14]	2996,34 [2707,25; 3963,34]*

Примітки:

- \* – вірогідність різниці при порівнянні антропометричних параметрів та показників біоімпедансометрії до та після лікування;
- \*\* – вірогідність різниці при порівнянні антропометричних параметрів та показників біоімпедансометрії між основною та контрольною групами після лікування.

При порівнянні маси тіла до та після терапії в обох групах статистично значущої різниці виявлено не було ( $p>0,05$ ).

Після 30-денного лікування співвідношення ОТ/ОС було на 5,1% ( $p<0,05$ ) нижчим в основній групі при порівнянні з контрольною, в якій вірогідного зниження даного показника не відмічалось ( $p>0,05$ ).

При порівнянні ІМТ до та після лікування в обох групах вірогідних змін виявлено не було ( $p>0,05$ ).

Після лікування відмічалось зниження відсотку жирової маси на 5,5 % ( $p<0,05$ ) у основній групі порівняно з контрольною, в якій вірогідних змін даного показника не спостерігалось ( $p>0,05$ ).

Після 30-денного лікування рівень вісцерального жиру був на 7,1% ( $p<0,05$ ) нижчим у пацієнтів, які додатково отримували ранолазин, при порівнянні з групою хворих, які приймали базисну терапію ( $p>0,05$ ).

Через 1 місяць після лікування м'язова маса була вищою на 4,2% ( $p<0,05$ ) у 2-й групі при порівнянні з 1-ю ( $p>0,05$ ).

При порівнянні відсотку води в організмі та метаболічного віку в роках до та після лікування вірогідних змін не відмічалось у обох групах ( $p>0,05$ ).

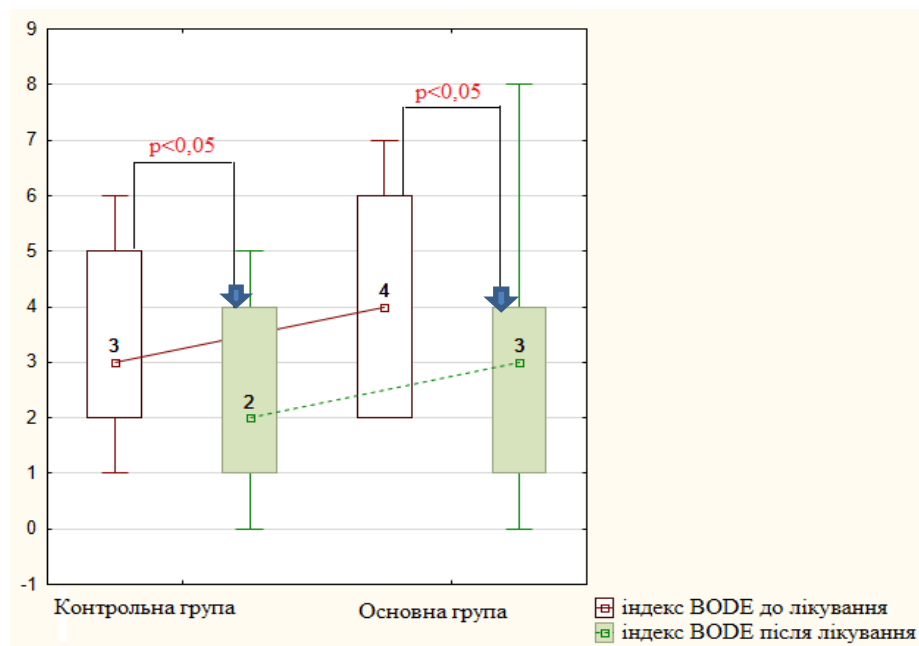


Рис. 6.1 – Індекс BODE у хворих контрольної та основної груп у динаміці лікування

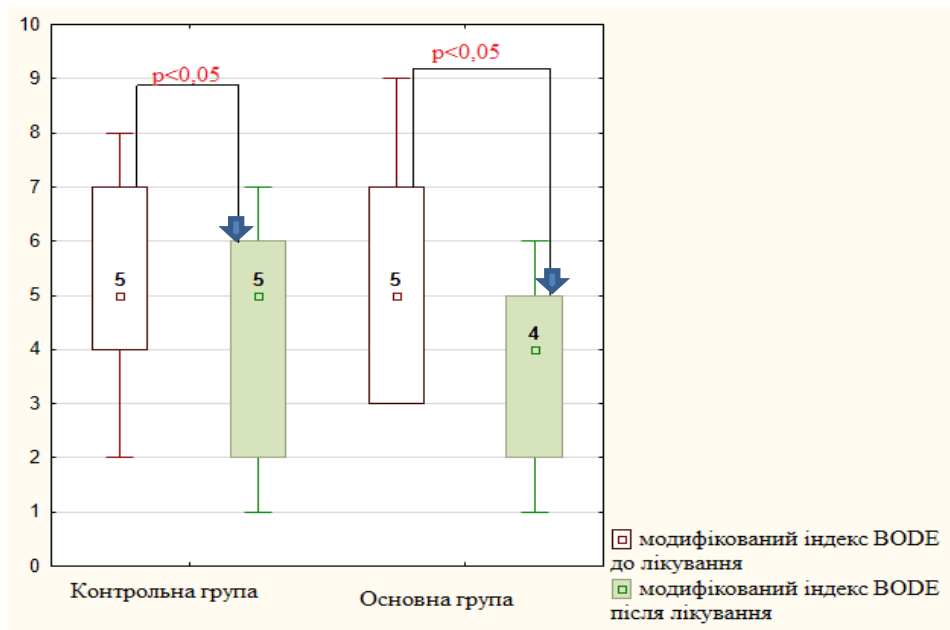


Рис. 6.2 –Модифікований індекс BODE у хворих контрольної та основної груп у динаміці лікування

Після лікування добова потреба у калоріях зросла на 2,1% ( $p < 0,05$ ) у 2-й групі порівняно з 1-ю, в якій не спостерігалось статистично значущої різниці між показниками ( $p > 0,05$ ).

Після 30-денної терапії відмічалось зниження індексу BODE на 31,1% ( $p < 0,05$ ) у 2-й та на 23,1% ( $p < 0,05$ ) у 1-й групах (рис. 6.1) та модифікованого індексу BODE на 28,9% ( $p < 0,05$ ) в основній та на 20,3% ( $p < 0,05$ ) в контрольній групах ( $p < 0,05$ ) (рис. 6.2).

#### 6.4 Оцінка впливу ранолазину на структурно-функціональні зміни міокарда у хворих основної групи

Структурно-функціональні зміни міокарда у хворих основної та контрольної груп наведені у табл. 6.4.

Після 30-денного лікування тенденція до зменшення діаметра аорти відмічалась у пацієнтів основної групи ( $p = 0,68$ ) порівняно з контрольною.

Таблиця 6.4 – Структурно-функціональні зміни міокарда у пацієнтів основної та контрольної груп

Параметри	Контрольна група (група 1) (n=11)		Основна група (група 2) (n=11)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ЛП, см	4,40 [4,29;4,50]	4,40 [4,30;4,50]	4,38 [4,32;4,48]	4,38 [4,32;4,47]
ДА, см	3,58 [3,47;3,68]	3,58 [3,46;3,68]	3,56 [3,42;3,66]	3,56 [3,42;3,65]
КДР, см	5,56 [5,45;5,70]	5,56 [5,43;5,70]	5,59 [5,45;5,74]	5,59 [5,42;5,69] *
КСР, см	3,92 [3,75;4,10]	3,92 [3,75;4,10]	3,93 [3,76;4,11]	3,93 [3,76;4,11]
КДО, мл	154,10 [151,50; 165,00]	154,10 [151,50; 165,00]	155,10 [153,00; 168,00]	153,10 [150,00; 166,00] *
КСО, мл	63,00 [62,50; 67,50]	63,00 [62,40; 67,50]	63,00 [61,50; 67,00]	63,00 [61,50; 66,50]
ФВ, %	59,00 [58,00;60,00]	59,00 [58,00; 60,00]	59,00 [58,00;60,00]	59,00 [58,00;60,00]
ТЗСЛШД, см	1,20 [1,20;1,23]	1,20 [1,20;1,23]	1,20 [1,20;1,21]	1,20 [1,20;1,21]
ТЗСЛШс, см	1,61 [1,58;1,65]	1,61 [1,58;1,64]	1,62 [1,59;1,67]	1,62 [1,59;1,66]
ТМШПД, см	1,26 [1,20;1,29]	1,26 [1,20;1,29]	1,24 [1,20;1,3]	1,24 [1,20;1,3]
ТМШПс, см	1,40 [1,32;1,49]	1,40 [1,32;1,49]	1,40 [1,31;1,4]	1,40 [1,31;1,4]
ПШ, см	2,88 [2,70;3,08]	2,88 [2,70;3,08]	2,80 [2,76;3,10]	2,80 [2,76;3,10]
СТЛА, мм рт.ст.	28,00 [28,00; 29,00]	29,00 [28,00; 31,00]	30,00 [27,00;32,00]	30,00 [27,00; 32,00]
Співвідношення Е/А	0,814 [0,789; 0,821]	0,816 [0,789; 0,822]	0,816 [0,795; 0,828]	0,817 [0,798; 0,834] *

Примітки:

1. \* – вірогідність різниці при порівнянні структурно-функціональних змін міокарда до та після лікування;
2. \*\* – вірогідність різниці при порівнянні структурно-функціональних змін міокарда між основною та контрольною групами після лікування.

Через 1 місяць КДР зменшився на 0,5% ( $p < 0,05$ ) в 2-й групі, при цьому у 1-й – вірогідних змін даного показника не відмічалось ( $p > 0,05$ ).

Після 30 днів лікування КДО зменшився на 1,3% ( $p < 0,05$ ) у основній групі, проте у контрольній статистично значимої динаміки параметра ЕхоКГ не спостерігалось ( $p > 0,05$ ).

Крім того, співвідношення Е/А після терапії зросло ( $p < 0,05$ ) у групі прийому ранолозину у порівнянні з пацієнтами, яким призначали базисну терапію ( $p > 0,05$ ).

Вірогідної різниці між значенням ЛП, КСР, КСО, ФВ, ТЗСЛШд, ТЗСЛШс, ТМШПд, ТМШПс, ПШ, СТЛА до та після лікування не спостерігалось у хворих основної та контрольної груп ( $p > 0,05$ ).

6.5 Оцінка впливу ранолозину на показники ліпідного спектра плазми крові, маркери ендотеліальної дисфункції, показники оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, С-реактивного білка, фібринолітичну та протеолітичну активності плазми крові, стан системи гемостазу та морфофункціональні властивості еритроцитів у хворих основної групи.

Показники ліпідного спектра плазми крові у хворих основної та контрольної груп наведені у табл. 6.5.

Після 30-денного лікування відмічалось вірогідне зниження ЗХ на 14,6% ( $p < 0,05$ ) та на 4,9% ( $p < 0,05$ ) у хворих основної та контрольної групи відповідно, при цьому значення даного показника виявилось на 10,1% ( $p < 0,05$ ) нижчим у групі поєднаного прийому базисної терапії та ранолозину при порівнянні з особами, які приймали тільки стандартну терапію.

Через 1 місяць рівень ТГ знизився на 15,7% ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів основної та на 10,2% ( $p < 0,05$ ) – у осіб контрольної групи. Після 30-денного лікування ХС ЛПНЩ виявився на 14,3% ( $p < 0,05$ ) та на 8,1% ( $p < 0,05$ ) нижчим, а ХС ЛПВЩ на 4,8% ( $p < 0,05$ ) та на 2,0% ( $p < 0,05$ ) вищим в учасників 2-ї та 1-ї груп відповідно.

Таблиця 6.5 – Показники ліпідного спектра плазми крові у хворих основної та контрольної груп у динаміці лікування

Показники	ПЗО (контроль- льна група) (n=20)	Контрольна група (група 1) (n=11)		Основна група (група 2) (n=11)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ЗХ, ммоль/л	4,90 [4,40;5,10]	6,90 [6,60; 7,20]	6,40 [6,30; 7,00] *	7,00 [6,40; 7,20]	6,10 [5,40; 6,40] */**
ТГ, ммоль/л	1,66 [1,18; 1,75]	3,44 [3,44; 3,93]	3,24 [3,00; 3,63] *	3,40 [3,25; 3,95]	2,90 [2,50; 3,25] *
ХС ЛПНЩ ммоль/л	2,47 [1,83;2,50]	3,90 [3,00; 4,19]	3,70 [2,67; 3,80] *	3,50 [3,00; 4,38]	3,00 [2,50; 4,00] *
ХС ЛПВЩ ммоль/л	1,27 [1,22; 1,41]	1,02 [0,98; 1,04]	1,05 [1,00; 1,07] *	1,00 [0,98; 1,13]	1,09 [1,00; 1,18] *
КА	2,54 [2,25;3,26]	5,61 [5,47; 6,04]	5,20 [5,10; 5,67] *	5,55 [5,30; 6,00]	4,80 [4,40; 4,93] */**

Примітки:

1. \* – вірогідність різниці при порівнянні даних ліпідограми до та після лікування;
2. \*\* – вірогідність різниці при порівнянні даних ліпідограми між основною та контрольною групами після лікування.

Після 30-денного лікування спостерігалось вірогідне зниження КА на 20,9% ( $p < 0,05$ ) та на 7,9% ( $p < 0,05$ ) у хворих основної та контрольної групи відповідно, при цьому значення даного показника виявилось на 16,4% ( $p < 0,05$ ) нижчим у групі поєднаного прийому базисної терапії та ранолозину при порівнянні з учасниками, які приймали тільки стандартну терапію.

Маркери ендотеліальної дисфункції, показники оксидантно-протиоксидантного гомеостазу та рівень СРБ у пацієнтів основної та контрольної груп у динаміці лікування наведені у табл. 6.6.

Таблиця 6.6 – Маркери ендотеліальної дисфункції, показники оксидантно-протиоксидантного гомеостазу та рівень СРБ у пацієнтів основної та контрольної груп у динаміці лікування

Параметри	ПЗО (контроль- льна група) (n=20)	Контрольна група (група 1) (n=11)		Основна група (група 2) (n=11)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Вміст стабільних метаболітів NO, мкмоль/л	27,00 [25,00; 28,00]	20,00 [13,00; 21,00]	21,00 [11,50; 22,00]	11,50 [10,50; 21,50]	15,00 [14,00; 24,00] *
NO <sub>2</sub> , мкмоль/л	11,50 [9,00; 12,00]	7,00 [4,00; 8,00]	7,00 [4,00; 9,00]	5,00 [3,00; 10,00]	6,00 [4,00; 11,00]
NO <sub>3</sub> , мкмоль/л	15,50 [14,00; 19,00]	12,00 [9,00; 14,00]	13,00 [9,00; 15,00]	8,50 [6,00; 9,50]	11,00 [8,00; 12,00] *
ЕТ-1, пмоль/л	0,033 [0,016; 0,042]	0,19 [0,187; 0,204]	0,196 [0,186; 0,202]	0,193 [0,182; 0,200]	0,188 [0,173; 0,200] *
Кількість циркулюючих злущених ендотеліоцитів, 10 <sup>4</sup> /л	5,00 [4,00; 5,50]	20,00 [18,00; 21,00]	20,00 [18,00; 21,00]	19,00 [18,00; 21,00]	19,00 [18,00; 21,00]
sVCAM-1, нг/мл	480,00 [450,00; 525,00]	2860,00 [2550,00; 3000,00]	2860,00 [2560,00; 2998,00]	2760,00 [2700,00; 3000,00]	2756,00 [2715,00; 3000,00]
МДА у плазмі, мкмоль/л	2,72 [2,13;2,76]	3,86 [3,76;4,69]	4,18 [3,79; 4,78]	4,86 [4,08; 4,98]	4,14 [3,68; 4,70] *



Продовження таблиці 6.6

Параметри	ПЗО (контроль- льна група) (n=20)	Контрольна група (група 1) (n=11)		Основна група (група 2) (n=11)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
МДА в еритроцитах, мкмоль/л	5,78 [5,61;6,46]	9,31 [8,83; 10,03]	9,81 [9,19; 10,76]	10,14 [9,11; 10,59]	9,51 [8,42; 9,60] *
ВГ, ммоль/л	0,90 [0,89;0,93]	0,75 [0,61;0,82]	0,71 [0,57; 0,80]	0,60 [0,49; 0,75]	0,62 [0,55; 0,73]
ГП, нмоль ГВ на 1 г Нв за 1хв	160,30 [153,16; 161,74]	187,66 [180,93; 199,50]	188,35 [180,00; 213,05]	188,76 [185,70; 218,40]	188,76 [184,70; 225,40]
ГТ, нмоль ГТ на 1 г Нв за 1хв	124,26 [120,66; 126,20]	158,12 [151,17; 163,33]	158,63 [151,34; 164,40]	150,97 [144,91; 156,28]	140,23 [138,91; 146,28] *
СРБ, мг/дл	0,24 [0,08; 0,27]	0,73 [0,69; 0,82]	0,72 [0,63; 0,82]	0,74 [0,69; 0,81]	0,58 [0,50; 0,70] **

Примітки:

1. \* – вірогідність різниці при порівнянні маркерів ендотеліальної дисфункції, показників оксидантно-протиоксидантного гомеостазу та рівня СРБ до та після лікування;
2. \*\* – вірогідність різниці при порівнянні маркерів ендотеліальної дисфункції, показників оксидантно-протиоксидантного гомеостазу та рівня СРБ між основною та контрольною групами після лікування.

Після 30-денного лікування у хворих основної групи відмічалось зменшення ознак ендотеліальної дисфункції (зростання на 22,9% рівня нітратів/нітритів, на 29,9% ( $p<0,05$ )  $\text{NO}_3$ , зниження на 3,1% ( $p<0,05$ ) ET-1), зменшення вираженості дисбалансу в системі «оксидантни-антиоксиданти» (зниження на 9,4% ( $p<0,05$ ) вмісту МДА у плазмі, на 6,8% ( $p<0,05$ ) МДА в

еритроцитах, на 5,7% ( $p < 0,05$ ) ГТ) та зниження на 25,9% ( $p < 0,05$ ) рівня СРБ, в той час, як у контрольній групі статистично значимої різниці між даними показниками не відмічалось ( $p > 0,05$ ).

Значення СРБ виявилось на 22,0% ( $p < 0,05$ ) нижчим у хворих, які поряд з курсом базисної терапії додатково приймали ранолазин, при порівнянні з групою осіб, яким було призначено тільки стандартну терапію ( $p > 0,05$ ). Рівень  $\text{NO}_3$  та ГТ у основній групі наближався до їх значень у групі ПЗО.

Стан системи протеолізу у пацієнтів основної та контрольної груп у динаміці лікування наведений у табл. 6.7.

Таблиця 6.7 – Стан системи протеолізу у пацієнтів основної та контрольної груп у динаміці лікування

Параметри	ПЗО (контроль- на група) (n=20)	Контрольна група (група 1) (n=11)		Основна група (група 2) (n=11)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Лізис азоальбу- міну, $E_{440}/\text{мл}/\text{год}$	1,40 [1,20; 1,60]	3,90 [3,40;5,60]	4,00 [3,50;5,60]	4,00 [3,30; 4,20]	3,30 [3,00; 3,60] */**
Лізис азоказеїну, $E_{440}/\text{мл}/\text{год}$	1,80 [1,60;2,40]	3,80 [3,60;4,60]	3,90 [3,30;4,60]	3,60 [3,45; 4,10]	3,45 [3,25; 3,80] *
Лізис азоколу, $E_{440}/\text{мл}/\text{год}$	0,80 [0,40;0,80]	1,40 [1,20;1,60]	1,40 [1,30;1,50]	1,45 [1,30; 1,50]	1,20 [1,20; 1,30] */**

Примітки:

- \* – вірогідність різниці при порівнянні показників стану системи протеолізу до та після лікування;
- \*\* – вірогідність різниці при порівнянні показників стану системи протеолізу між основною та контрольною групами після лікування.

Через 1 місяць після лікування відмічалось зниження на 14,2% ( $p < 0,05$ ) лізису азоазбуміну, на 7,2% ( $p < 0,05$ ) лізису азоказеїну та на 10,7% ( $p < 0,05$ ) лізису азоколу у хворих основної групи, в той час як у пацієнтів контрольної групи вірогідних змін стану системи протеолізу не спостерігалось ( $p > 0,05$ ). Крім того, у хворих, яким додатково до базисної терапії призначали ранолазин, лізис азоальбуміну був нижчим на 24,6% ( $p < 0,05$ ), а лізис азоколу на 12,6% ( $p < 0,05$ ), порівняно з учасниками, які приймали стандартне лікування, хоча значення даних показників не наближались до відповідного рівня у ПЗО.

Морфофункціональні властивості еритроцитів та стан системи гемостазу у пацієнтів основної та контрольної груп у динаміці лікування наведений у табл. 6.8.

Після 30-денної терапії змін морфофункціональних властивостей еритроцитів (ІДЕ, ВВЕС) не відмічалось у хворих основної та контрольної груп ( $p > 0,05$ ).

При оцінці стану системи гемостазу після лікування в учасників 2-ї та 1-ї груп вірогідних змін ПЧ, ПТІ, АПТЧ, Ф XIII згортання крові, АТ III та Д-димеру виявлено не було ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 6.8 – Морфофункціональні властивості еритроцитів та стан системи гемостазу у пацієнтів основної та контрольної груп у динаміці лікування

Параметри	ПЗО (контроль- льна група) (n=20)	Контрольна група (група 1) (n=11)		Основна група (група 2) (n=11)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ІДЕ, у.о.	39,30 [38,80; 45,20]	32,39 [29,04; 34,53]	32,19 [30,23; 32,84]	33,29 [27,80; 34,80]	32,29 [26,80; 38,80]
ВВЕС, у.о.	1,42 [1,40;1,46]	1,65 [1,60;1,69]	1,62 [1,56;1,69]	1,60 [1,50;1,66]	1,58 [1,45;1,66]

Продовження таблиці 6.8

Параметри	ПЗО (контроль- на група) (n=20)	Контрольна група (група 1) (n=11)		Основна група (група 2) (n=11)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ПЧ, с	21,00 [19,00; 23,00]	16,00 [14,00; 16,00]	16,00 [13,00; 16,00]	17,00 [15,00; 19,00]	17,00 [16,00; 19,00]
ПТІ, %	98,50 [98,00; 100,00]	104,00 [105,00; 106,00]	104,00 [104,00; 106,00]	105,00 [104,00; 106,00]	105,00 [103,00; 106,00]
АПТЧ, с	37,50 [35,00; 45,00]	30,00 [28,00; 31,00]	30,00 [28,00; 30,00]	29,00 [26,00; 34,00]	30,00 [26,00; 34,00]
Ф XIII, %	97,50 [95,63; 98,00]	81,88 [78,12; 83,75]	80,12 [76,12; 83,75]	81,63 [76,88; 82,50]	82,38 [76,88; 85,75]
Фібрино- ген, г/л	3,25 [2,80;3,30]	4,80 [4,40;5,40]	4,80 [4,40;5,20]	5,20 [4,30;5,22]	4,42 [3,90;4,90] *
АТ III, %	98,50 [98,00; 101,00]	82,50 [81,00; 84,00]	83,00 [82,00; 84,00]	82,00 [80,00; 84,00]	83,00 [81,00; 84,00]
Д-димер, мкг/мл	0,15 [0,12; 0,17]	0,26 [0,23; 0,27]	0,26 [0,22; 0,27]	0,25 [0,22; 0,27]	0,25 [0,21; 0,27]
СФА, Е <sub>440</sub> /мл/год	1,46 [1,40;1,60]	1,00 [1,00;1,20]	1,00 [1,00;1,30]	1,3,00 [1,23;1,30]	1,30 [1,30;1,60] */**
НФА, Е <sub>440</sub> /мл/год	0,43 [0,40;0,50]	0,60 [0,40;0,70]	0,60 [0,50;0,70]	0,60 [0,60;0,70]	0,60 [0,50;0,60]
ФФА, Е <sub>440</sub> /мл/год	1,05 [0,90;1,15]	0,50 [0,40;0,60]	0,50 [0,40;0,60]	0,65 [0,40;0,70]	0,70 [0,70;0,90] */**

## Примітки:

- \* – вірогідність різниці при порівнянні морфофункціональних властивостей еритроцитів та стану системи гемостазу до та після лікування;
- \*\* – вірогідність різниці при порівнянні морфофункціональних властивостей еритроцитів та стану системи гемостазу між основною та контрольною групами після лікування.

Через 1 місяць після лікування у хворих основної групи відмічалось зниження на 9,2% ( $p < 0,05$ ) рівня фібриногену, зростання на 11,8% ( $p < 0,05$ ) СФА та на 34,0% ( $p < 0,05$ ) ФФА, проте в учасників контрольної групи – змін вищезазначених параметрів не спостерігалось ( $p > 0,05$ ). При цьому, після 30-денного лікування значення СФА та НФА у групі прийому базисної терапії у поєднанні з ранолозином наближалися до їх відповідного рівня у практично здорових учасників. У другій групі значення СФА та ФФА після лікування було вірогідно вищим на 11,8% ( $p < 0,05$ ) та на 34,0% ( $p < 0,05$ ) відповідно порівняно з даними показниками у першій групі.

Через 1 місяць після лікування відмічалось зниження рівня NT-proBNP на 6,3% ( $p < 0,05$ ) у хворих основної групи порівняно з групою контролю, у якій покращення даного показника не відмічалось ( $p > 0,05$ ) (рис. 6.3).

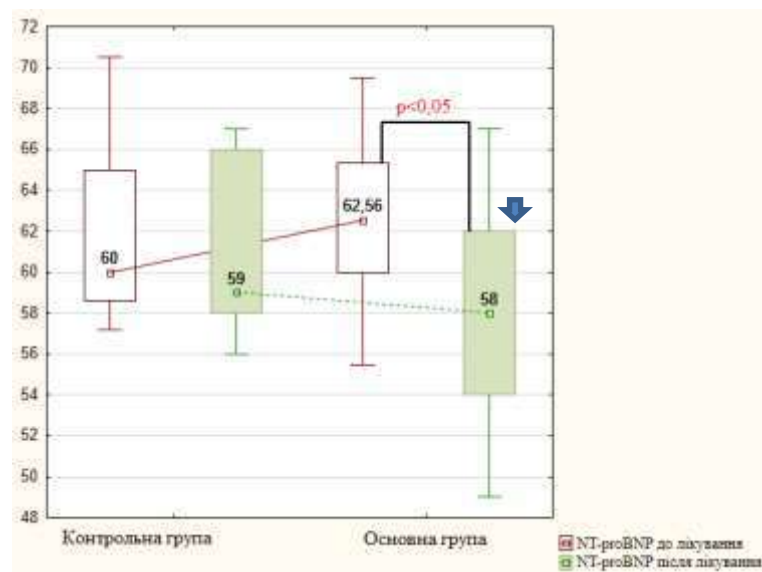


Рис. 6.3 – Рівень NT-proBNP у хворих контрольної та основної груп у динаміці лікування

Після курсу 30-денного лікування вірогідних змін абсолютної кількості еозинофілів у основній та контрольній групах не було встановлено ( $p > 0,05$ ).

### Резюме.

Включення до комплексної терапії ранолозину у хворих на ХКС, ХОЗЛ

та ожиріння призводить до зниження частоти скарг на стискаючий біль у ділянці серця, потреби у прийомі нітратів, суб'єктивного зменшення вираженості клінічних проявів ХОЗЛ та його впливу на фізичну активність (за результатами оцінки «симптомів», «активності» опитувальника SGRQ), а також до покращення якості життя пацієнтів (за даними ТОХ), покращення ФЗД (ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЄЛ, ПОШ<sub>вид</sub> та повільної ЖЄЛ) та зміни складу тіла (зменшення співвідношення ОТ/ОС, зниження % жирової маси, рівня вісцерального жиру та збільшення м'язової маси), покращення структурно-функціональних параметрів міокарда за даними ЕхоКГ (зменшення КДР, КДО та зростання співвідношення Е/А).

Додаткове призначення ранолазину у складі базисної терапії сприяє покращенню ліпідного спектра плазми крові (зниженню рівня ЗХ та КА), функціонального стану ендотелію (підвищенню рівня нітратів/нітритів, NO<sub>3</sub>, зниженню рівня ET-1), зменшенню вираженості оксидативного стресу (зниженню МДА в плазмі, МДА в еритроцитах, ГТ), системного запалення (зниженню рівня СРБ, рівня фібриногену), протеолітичної активності плазми крові (зниженню лізису азоальбуміну, азоказеїну та азоколу), а також покращенню стану системи фібринолізу (підвищенню рівня СФА, ФФА), а також зниженню рівня NT-proBNP.

Матеріали розділу 6 висвітлено в наукових працях [59, 61, 62].

## РОЗДІЛ 7

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Впродовж багатьох років ІХС залишається провідною причиною смерті в усьому світі. Згідно з даними ВООЗ, з 2005 по 2015 рр. Україна входила у перелік країн з найвищими показниками смертності від ІХС з розрахунку 324 чол. на 100 тис. населення серед 5 обраних держав, в яких спостерігалось поступове зниження летальності від ІХС, зменшення поширеності куріння та АГ серед її мешканців, проте відмічалось зростання чисельності населення з ожирінням та ЦД II типу [235]. У одному з нещодавніх досліджень «випадок-контроль» було продемонстровано зростання ризику несприятливих кардіоваскулярних подій під час загострення ХОЗЛ, при цьому особливу увагу автори акцентували на пацієнтах із супутньою СН, електролітним дисбалансом та тахікардією [192].

Вивчення теми коморбідного поєднання ХКС, ХОЗЛ та ожиріння є актуальним у зв'язку з високою поширеністю патологій, великою часткою людей, які палять, та високою ймовірністю переходу стабільних форм ХКС в нестабільну під впливом різноманітних чинників ризику (стресу, куріння, неправильного харчування, наявності коморбідних патологій), що може в кінцевому етапі призводити до декомпенсації захворювання з його небажаними наслідками.

Після попереднього скринінгу ми обстежили 110 хворих, віком від 44 до 79 років. Середній вік пацієнтів становив  $(61,00 \pm 8,97)$  року). Індекс пачко-років становив  $(19,00 \pm 16,38)$ . Залежно від ІМТ, наявності ХКС чи ХОЗЛ усіх хворих було розподілено на такі клінічні групи: 22 пацієнти з ХКС та ожирінням (група 1), 22 хворих з ХОЗЛ та нормальною масою тіла (група 2), 22 обстежуваних з ХКС, ХОЗЛ та нормальною масою тіла (група 3), 22 хворих з ХКС, ХОЗЛ та надмірною масою тіла (група 4) та 22 пацієнти з ХКС, ХОЗЛ та ожирінням (група 5). Контрольну групу склали 20 ПЗО.

Відомо, що провідною клінічною ознакою стабільного ХКС є наявність періодів ішемії, які спричинені дисбалансом між потребою та кровопостачанням міокарда, що супроводжується напади стенокардії, які провокуються фізичними або емоційними навантаженнями чи іншими стресовими ситуаціями, та знімаються прийомом нітрогліцерину [108]. Проте, при коморбідному поєднанні ХКС та ХОЗЛ пацієнти частіше скаржаться на задишку, ніж на за грудинний біль у серці, що обумовлює диференційно-діагностичні труднощі у веденні таких хворих [73, 317]. Крім того, оскільки наявність ожиріння асоціюється з більш вираженим суб'єктивним відчуттям утрудненого дихання, то у пацієнтів з ХОЗЛ та ожирінням задишка повинна була б бути більш вираженою порівняно з хворими на ХОЗЛ та нормальною масою тіла [109, 317]. Проте, у своїх результатах D.A. Rodríguez et al. (2014) показали відсутність впливу ожиріння на суб'єктивне відчуття утрудненого дихання у пацієнтів з ХОЗЛ [265], що, на думку Zewari S. et al. (2017), пов'язано з меншою гіперінфляцією легень у цієї групи хворих [317]. F. García-Río et al. (2014) наводять дані щодо більш вираженої задишки у хворих на ХОЗЛ з ожирінням [173], що окремі автори пояснюють безпосереднім впливом надмірної ваги на посилену роботу органів дихання [317].

Тому одним із завдань нашого дослідження було з'ясувати найбільш характерні скарги у пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та ожирінням I, II ступенів. Результати клінічного обстеження свідчать про те, що поєднання ХКС з ХОЗЛ незалежно від ІМТ характеризувалося більш частими скаргами пацієнтів на зниження працездатності та наявність задишки, рідшими нападами ангінозного болю, нижчою потребою у нітратах, порівняно з пацієнтами з ХКС та ожирінням. Найменш виражене зниження працездатності спостерігалось у хворих на ХКС та ожиріння.

Важливим показником стану здоров'я пацієнтів є їх якість життя, яка залежить від вираженості клінічних симптомів захворювання, рівня фізичної активності та впливу психологічно-соціальних факторів [115, 139, 242, 260, 273]. У одному з досліджень за участю 21 936 учасників спостерігався



негативний вплив відсутності фізичної активності на погіршення показників фізичного та психічного здоров'я у хворих на ІХС [307]. При цьому проведення тесту з 6-хвилинною ходьбою у пацієнтів з ХОЗЛ дозволяє краще спрогнозувати ризик госпіталізації пацієнтів з приводу ССЗ [165]. При наявності супутнього ожиріння II ступеня хворі на ХОЗЛ проходили меншу відстань у метрах порівняно з пацієнтами з нормальним ІМТ [227]. У одному з масштабних досліджень за участю 11577 учасників кращий перебіг захворювання відмічався у хворих з IV стадією ХОЗЛ та ожирінням I ступеня у порівнянні з учасниками з низьким чи нормальним ІМТ. Крім того, у дослідженні було встановлено й те, що наявність ожиріння III ступеня у хворих з IV стадією ХОЗЛ супроводжується гіршою якістю життя даної групи пацієнтів при порівнянні з хворими на ХОЗЛ та нижчим ІМТ [190]. У дослідженні SUMMIT було продемонстровано, що нижча смертність спостерігалася серед пацієнтів з помірним ступенем тяжкості ХОЗЛ та надлишковою масою чи ожирінням I ступеня, однак у пацієнтів з III ступенем ожиріння рівень смертності зростав, що свідчить про те, що феномен «парадоксу ожиріння» не поширюється на пацієнтів з ХОЗЛ та ІМТ  $>40$  кг/м<sup>2</sup> [142].

При оцінці якості життя та толерантності до фізичних навантажень результати нашого дослідження свідчать про те, що у пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та ожирінням спостерігалася більш виражене серцебиття, обмеження фізичної активності за даними шкали «активності» опитувальника SGRQ, а також зниження толерантності до фізичного навантаження. Найнижчі бали «впливу» та «загальної оцінки» за даними SGRQ відмічалися у хворих на ХОЗЛ та нормальну масу тіла. «Загальна оцінка» за даними SGRQ була найвищою у хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння, а також у пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та нормальною масою тіла. Найвища толерантність до фізичних навантажень та ступінь насичення крові киснем відмічалися у хворих на ХКС та ожиріння. При поєднанні ХКС та ХОЗЛ найкращі показники якості життя та

толерантності до фізичного навантаження були за надлишкової маси тіла порівняно з учасниками з нормальною масою тіла чи ожирінням I, II ступенів.

Отримані результати дозволяють припустити наявність «парадоксу ожиріння» у хворих на ХКС, ХОЗЛ та надлишкову масу тіла. На думку, окремих авторів, збільшення ІМТ у хворих на ХОЗЛ з надлишковою масою тіла чи ожирінням I ступеня призводить до відносно меншої гіперінфляції, яка є прогностично несприятливим маркером смертності та клінічних симптомів ХОЗЛ [265, 317]. Гірші показники толерантності до фізичного навантаження та «активності» за даними SGRQ у пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та ожирінням можна пояснити тим, що у дану групу входили пацієнти з II ступенем ожиріння, наявність якого погіршує перебіг коморбідних захворювань [30, 134].

Отримані результати підтверджуються даними P. Stoll et al. (2016), що надлишкова маса тіла є предиктором тривалої виживаності у госпіталізованих з приводу загострення пацієнтів з ХОЗЛ, оскільки у даному дослідженні було продемонстровано краще загальне 5-річне виживання у пацієнтів з  $IMT \geq 25$   $kg/m^2$ , порівняно з хворими з  $IMT < 25$   $kg/m^2$  [289].

Цікавими є дані щодо впливу ожиріння I ступеня та надлишкової маси тіла на ФЗД. Результати метааналізу Y. Sun et al. (2019) підтверджують «парадокс ожиріння» у пацієнтів з ХОЗЛ, оскільки у даної групи пацієнтів низький ІМТ асоціювався з більш швидким зниженням функції легенів порівняно з пацієнтами з ХОЗЛ та вищим ІМТ [293]. Окремі дослідження наводять дані про більш виражений протекторний вплив ожиріння I ступеня на функцію легень у пацієнтів з III-IV стадіями ХОЗЛ у порів'янні з хворими з 1-2 стадіями захворювання [320]. Схожі дані щодо кращих показників ФЗД у пацієнтів з IV стадією ХОЗЛ та ожирінням I ступеня, ніж у хворих на ХОЗЛ з низьким чи нормальним ІМТ, представлені в іншому масштабному дослідженні [190]. Результати дослідження H. Şahin et al. (2017) свідчать про нижчий рівень ЖЄЛ, залишковий об'єм (ЗО),  $PO_{вид}$  та вищі значення  $O_{ФВ_1}/ФЖЄЛ$ , ємності вдиху (ЄВ) у групі пацієнтів з ХОЗЛ та ожирінням I, II

ступенів, ніж у хворих з нормальною чи надлишковою масою тіла [170]. Незалежний від зусиль потік видиху в контексті обсягу легень відображає співвідношення  $МОШ_{25-75}/ФЖЄЛ$ . У дослідженні E. Abston et al. (2017) встановлено, що вищий ІМТ корелював з вищим значенням співвідношення  $МОШ_{25-75}/ФЖЄЛ$ , яке асоціювалося з меншим ризиком загострення ХОЗЛ та смерті. Крім того, під час комп'ютерної томографії (КТ) вищий ІМТ був пов'язаний з менш вираженою емфіземою легень та кількістю «повітряних пасток» [124].

В свою чергу, іншим заданням нашого дослідження було встановити вплив надмірної маси тіла та ожиріння I, II ступенів на ФЗД у пацієнтів з ХКС та ХОЗЛ. При поєднанні ХКС та ХОЗЛ такі показники спірометрії як  $МОШ_{25}$  та  $СОШ_{25-75}$  виявилися вищими у хворих за поєданого перебігу ХКС з ХОЗЛ та ожирінням, а також за надмірної маси тіла порівняно з хворими на ХКС, ХОЗЛ та нормальним ІМТ. При оцінці показників спірометрії після бронходилатації у хворих на ХКС та ХОЗЛ з надлишковою масою тіла показники  $ОФВ_1$ ,  $ФЖЄЛ$ ,  $МОШ_{25}$ ,  $МОШ_{50}$ ,  $СОШ_{25-75}$  та повільної ЖЕЛ були найвищими, що свідчить про вплив надлишкової маси тіла на покращення показників ФЗД у пацієнтів з ХКС та ХОЗЛ.

Для кращого розуміння та трактування отриманих результатів було проведено біоімпедансометрію, головною метою якої було визначення складу тіла пацієнтів з ХКС та ХОЗЛ та різним ІМТ. У нашому дослідженні при оцінці показників біоімпедансометрії було виявлено, що у хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння спостерігалися найвищий ІМТ, відсоток жиру в організмі, рівень вісцерального жиру та співвідношення  $ОТ/ОС$  при вищих показниках м'язової маси порівняно з хворими на ХКС, ХОЗЛ та нормальною масою тіла. Найнижчий відсоток жиру та найвищий відсоток води був у хворих на ХОЗЛ з нормальною масою тіла та у пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та нормальною масою тіла. Найнижчий метаболічний вік у роках був у пацієнтів з ХОЗЛ та нормальною масою тіла. Тенденція до вищих значень м'язової маси відмічалася у хворих на ХКС, ХОЗЛ та надлишковою масою тіла при

порівнянні з пацієнтами з ХКС, ХОЗЛ та нормальною масою тіла, що, можливо, дозволяє пояснити кращі показники ФЗД у цієї групи пацієнтів.

Отримані результати підтверджуються нещодавніми дослідження, в яких особлива увага надається значенню м'язової маси у пацієнтів з ХОЗЛ. Серед 12977 учасників із загостренням ХОЗЛ у 7,4% пацієнтів відмічалася вторинна втрата м'язової маси, яка супроводжувалася вищою внутрішньолікарняною смертністю та тривалістю перебування у стаціонарі порівняно з хворими, в яких втрата м'язів не спостерігалася [128]. Проте, залишається цікавим та невідомим, чи фенотип втрати м'язів передуює розвитку ХОЗЛ, тим самим відокремлюючи певну групу осіб більш сприйнятливих до впливу сигаретного диму, яким слід проводити заходи первинної та вторинної профілактики [106]. У майбутньому слід докласти зусиль для кращого розуміння патофізіологічного процесу, який може призводити до дисфункції скелетних м'язів, оскільки цей фенотип у пацієнтів з ХОЗЛ може потребувати іншого терапевтичного підходу з включенням інших лікарських засобів до рекомендованої інгаляційної терапії [98, 153].

Згідно з даними В. Celli et al. (2020), 1- або 3-х річні зміни частоти загострень, показників системного запалення, значень індексу BODE, результатів опитувальника SGRQ та зниження  $ОФВ_1$  є незалежними маркерами прогресування захворювання при оцінці 8-річної смертності у пацієнтів з ХОЗЛ [154].

Тяжчий перебіг і гірший прогноз (за індексом BODE) спостерігався у хворих на ХКС, ХОЗЛ з нормальним ІМТ та у пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та ожирінням. Найкращий прогноз спостерігався у пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та надлишковою масою тіла та у пацієнтів з ХОЗЛ та нормальною масою тіла, що свідчить про протективну роль надлишкової маси тіла та визначає додатковий негативний вплив ХКС на перебіг захворювання в цілому.

Негативний вплив бронхіальної обструкції та легеневої гіперінфляції на структурно-функціональні параметри серця спостерігався у пацієнтів з ХОЗЛ при відсутності інших ССЗ. Окремі автори вважають, що порушення

діастолічного наповнення ЛШ у хворих на ХОЗЛ виникає внаслідок перерозподілення легеневого кровотоку, зменшення наповнення легеневих вен та переднавантаження на ЛШ в умовах збільшених легеневих об'ємів. В свою чергу, розвиток діастолічної дисфункції ПШ може самотійно сприяти непереносимості фізичних навантажень у пацієнтів з ХОЗЛ середньої тяжкості та тяжким ХОЗЛ та нормальною фракцією викиду ЛШ [164]. У наш час важливе значення сьогодні приділяється проблемі підвищеного ризику розвитку ФП у хворих на ХОЗЛ, який є вищим у пацієнтів з частими загостреннями, збільшеним розміром ЛП та високими показниками системного запалення (СРБ та ІЛ-6) [181]. Крім того, при коморбідному поєднанні ХОЗЛ та ІХС спостерігався більш виражений ступінь ремоделювання лівих відділів серця, розвитку гіпертрофії та дилатації ПШ, легеневої гіпертензії помірного ступеня порівняно з хворими на ХОЗЛ [46]. О. В. Істоміна (2018) у власних результатах дослідження наводить дані про те, що у переважної більшості пацієнтів з ХОЗЛ та гіпертонічною хворобою (у 97,2% випадках) спостерігається І тип діастолічної дисфункції (ДД), а у хворих на ХОЗЛ без ГХ порушення ДД 1 типу зустрічаються у 68% випадках та 2 типу – у 32% випадках [27]. Дані дослідження S. T. Gulen et al. (2019) свідчать про більш виражене зростання КДР та КСР ЛШ за коморбідного перебігу ХОЗЛ та ССЗ при порівнянні з пацієнтами з ХОЗЛ без ССЗ [183]. Негативно впливає на структурно-функціональні параметри міокарда й наявність ожиріння. Окремі автори наводять дані про зростання розмірів ЛП, ТМШП, ТЗСЛШ, КДР та КСР та зниження ФВ при збільшенні ІМТ [20]. Крім того, Р.А. Костарева и др. (2018) наводять дані про те, що у хворих на ХОЗЛ із вищим ІМТ спостерігалось більш виражене ремоделювання ЛП, ніж у пацієнтів з ХОЗЛ та нижчим ІМТ [41].

У нашому дослідженні встановлено більш виражені структурно-функціональні зміни розмірів ЛП, співвідношення Е/А та СТЛА (за даними ЕхоКГ) та наявність синусової тахікардії та тенденції до більш частішої шлуночкової екстрасистоїї (за даними ЕКГ) у хворих на ХКС, ХОЗЛ та

ожиріння, що дозволяє припустити наявність більш вираженого ризику розвитку ФП у цієї групи пацієнтів, що підтверджується даними попередніх досліджень [123, 181, 216].

Дані літератури сьогодні також описують наявність дисбалансу у оксидатно-антиоксидантній системі у хворих на ХОЗЛ [321]. Зокрема, у дослідженні С. В. Шупер (2016) наводяться дані про найбільш виражене зростання рівня дієнових кон'югат (ДК) та МДА разом із зменшенням активності антиоксидатної системи (каталази (КТ) та супероксиддисмутази (СОД)), яка в нормі забезпечує утилізацію стресогенних продуктів пероксидного окислення ліпідів у пацієнтів з ХОЗЛ та ІХС, ніж у хворих на ХОЗЛ чи з ІХС. Крім того, у групі коморбідного поєднання ІХС та ХОЗЛ відмічалася наявність кореляції між рівнем ОФВ<sub>1</sub> та МДА, що, на думку авторів, відображало негативний вплив ІХС на стан бронхіальної прохідності при коморбідному поєднанню з ХОЗЛ [119]. Компанієць К. М. (2014) встановила, що поєднаний перебіг ХОЗЛ та ІХС супроводжувався активацією процесів вільнорадикального окислення ліпідів (МДА та ДК) та пригніченням ферментів антиоксидатного захисту, дисфункцією судинного ендотелію (підвищення концентрації ET-1 та зниження вмісту кінцевих метаболітів NO) та порушенням ліпідного обміну у вигляді дисліпідемії Іа і Ііб типів у зв'язку з виявленим зростанням рівня атерогенних (ХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ) та зниженням концентрації антиатерогенних (ХС ЛПВЩ) ліпідів [38]. Водночас при ХОЗЛ та ожирінні відзначалося зниження вмісту ВГ та підвищення рівня ГП та ГТ у крові, що свідчить про наявні порушення оксидантно-протиоксидантного гомеостазу у цієї групи пацієнтів [94].

Отримані нами результати свідчать про найбільш виражені ознаки ендотеліальної дисфункції (вища кількість циркулюючих злущених ендотеліоцитів, вищий рівень sVCAM-1), дисбалансу в системі «оксиданти-антиоксиданти» (вищий МДА в плазмі, МДА в еритроцитах, ГП, ГТ), системного запалення (вищий рівень С-реактивного білка та фібриногену) у хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння.

Сьогодні відомі дані про зміну протеолітичної та фібринолітичної активності плазми крові у пацієнтів зі стабільною стенокардією напруги II ФК при порівнянні з групою здорових осіб, що, на думку автора, свідчить про наявні порушення гемодинаміки у цієї групи пацієнтів, що негативно впливає на стан мікроциркуляції та на прогноз та перебіг ІХС в цілому [3].

Згідно з результатами іншого дослідження наявність ХОЗЛ супроводжується посиленням протеолізу низько- та високомолекулярних білків, при цьому зміни у системі «протеази-антипротеази» посилювалися при супутньому абдомінальному ожирінні [92]. Крім того, у хворих на ХОЗЛ зі збільшенням ІМТ спостерігалися більш виражені зміни ФФА, а також СФА у групі хворих з ІМТ > 40 кг/м<sup>2</sup>, що, на думку авторів, пов'язано з підвищенням активності швидко- та повільнодіючих антиплазмінів. Тобто, у пацієнтів з ХОЗЛ та ожирінням III ступеня відмічались найбільш виражені розлади гемодинаміки у бік посилення гіперкоагуляції [33]. Дослідження морфофункціональних властивостей еритроцитів має вагоме значення у вивченні наявних порушень мікроциркулярного русла при коморбідному поєднанні ХКС та ХОЗЛ з різним ІМТ. У одному з досліджень встановлено, що у хворих на ХОЗЛ на тлі ожиріння відмічалось зменшення ІДЕ паралельно із збільшенням ВВЕС та відсотком пероксидного гемолізу еритроцитів [95].

Дані дослідження M. Malerba et al. (2017) свідчать про те, при ХОЗЛ хронічне запалення негативно впливає на паренхіму легенів та ендотелій, що супроводжується зменшенням судинорозширювальної здатності судин, посиленням згортання крові та збільшенням активація тромбоцитів, що призводить до більш високого ризику тромбозу у цих пацієнтів. Тому автори вважають, що з метою зменшення ризику розвитку серцево-судинних подій терапію слід спрямовувати на зменшення вираженості ЕД та активацію тромбоцитів [232]. Крім того, у результаті метааналізу R-F. Jia et al. (2020) було показано, що зростання рівня СРБ було пов'язане зі стенокардією напруги, особливо, нестабільною формою, тобто даний маркер є можливим фактором ризику розвитку несприятливих кардіоваскулярних подій [194].

Наші результати доповнюють дані попередніх літературних джерел про те, що найбільш виражена активація протеїназо-інгібіторної системи (вищий лізис азоальбуміну та азоколу), посилення процесів гемокоагуляції (нижчий рівень XIII фактору згортання крові, антитромбіну III, вищий рівень Д-димеру) та нижча фібринолітична активність плазми крові (нижча ФФА) відмічалася у хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння. При цьому, лізис азоальбуміну був вищим, ніж лізис азоказеїну у групі пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та ожирінням та у хворих на ХКС, ХОЗЛ та нормальною масою тіла. У групі здорових осіб, пацієнтів з ХКС та ожирінням, учасників з ХОЗЛ та нормальною масою тіла та хворих на ХКС, ХОЗЛ та надлишкову масу тіла лізис високомолекулярних білків (азоказеїну) переважав над лізисом низькомолекулярних білків (азоальбуміну).

Останніми роками інтерес науковців зріс до прогностичного значення рівня NT-proBNP у пацієнтів зі стабільною стенокардією [99, 151, 302, 100]. Т. Tuxunguli et al. (2014) у результатах своєї роботи наводять дані про те, що вищий рівень NT-proBNP відмічався у хворих на ГКС при порівнянні з пацієнтами зі стабільною стенокардією напруги, що на думку авторів, можливо, свідчить про прогностичне значення даного маркера у ранній діагностиці ГКС [302]. У інших дослідженнях автори також зазначають схожі дані про те, що при обструкції коронарних судин відмічається зростання рівня циркулюючого NT-proBNP за рахунок його посиленого вивільнення з ішемізованих кардіоміоцитів [101, 151]. В.К. Тащук та ін. (2016) у результатах власних досліджень зазначають про предикативне значення визначення рівня NT-proBNP щодо зменшення вираженості гіпертрофії ЛШ та посилення коронарного резерву у хворих зі стабільною стенокардією, навіть при умові збереження систолічної функції ЛШ [100].

Активно обговорюється й значення визначення рівня NT-proBNP при ХОЗЛ. У одному з досліджень виявлено наявність взаємозв'язку між маркером міокардіальної дисфункції – NT-proBNP та структурно-функціональними параметрами легень, незалежно від наявності ХОЗЛ. У аналізі даних



літературних джерел автори також зазначають, що підвищення рівня даного показника при ХОЗЛ може бути обумовлене розвитком дисфункції правого шлуночка, формуванням «повітряних пасток» з наступним розвитком легеневої гіперінфляції, а також наявністю гіпоксії у даних хворих, яка призводить до зростання тиску в легеневій артерії та подальшої дилатації міокарда [77, 214].

Дані дослідження W.W. Labaki et al. (2018) свідчать про те, що у курців з ХОЗЛ у період ремісії спостерігався вищий рівень NT-proBNP, який асоціювався з підвищеним ризиком подальших загострень ХОЗЛ протягом одного року спостереження, незалежно від наявності ССЗ. Автори зазначають про те, що зміни рівня даного маркера у хворих на ХОЗЛ без серцево-судинної патології можуть бути пов'язані з впливом кардіальних (порушенням наповнення ЛШ, легеневою гіпертензією) та легневих (наявністю емфіземи легень) чинників [213]. Окремі автори у результатах власних досліджень також описують роль NT-proBNP у діагностиці прихованої СН у хворих на ХОЗЛ старшого віку [19].

Крім того, Д.В. Лапицкий (2018) вважає, що практично всі пацієнти з ХОЗЛ відносяться до категорії високого серцево-судинного ризику, при цьому, на думку автора, зростання NT-proBNP обумовлене ремоделюванням лівих та правих відділів серця та зниженням сатурації у цих хворих [43]. Інші автори наводять дані про те, що рівень NT-proBNP корелює з вираженістю легеневої гіпертензії, при цьому вищі значення даного показника відмічалися у пацієнтів з ХОЗЛ та тяжкою легеневою гіпертензією. Тому автори зазначали про вагомe значення визначення рівня NT-proBNP у прогнозуванні розвитку та тяжкості легеневої гіпертензії у хворих на ХОЗЛ [2].

У контексті розгляду ХКС увагу також привертає й вивчення ролі еозинофілів та їх прогностичного значення у цієї групи пацієнтів. Зокрема, у дослідженні P. Jiang et al. (2015) наводяться дані про роль еозинофілів у розвитку тромбозу у пацієнтів з ГКС [193].

У одному з досліджень було виявлено, що у пацієнтів з нестабільною стенокардією рівень еозинофілів був вищий порівняно з хворими на гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST та без елевації. Крім того, було встановлено зворотній взаємозв'язок між кількістю еозинофілів у крові та тяжкістю ГКС у літніх пацієнтів. Оскільки підрахунок еозинофілів є економічно вигідним, швидким та простим тестом, підрахунок їх кількості може бути корисним у діагностиці ГКС у літніх людей [278].

У дослідженні M.C. Chan et al. (2020) було встановлено, що протягом 12 місяців спостереження у пацієнтів з рівнем еозинофілів у крові  $\geq 2\%$  відмічалися більш часті загострення, ніж у хворих з рівнем еозинофілами  $< 2\%$ , що, на думку авторів, обумовлено більш тривалим прийомом БАТД та АХТД у групі пацієнтів з високим рівнем еозинофілів [156]. Z. Wu et al. (2018) наводять дані про те, що найвищий рівень еозинофілів відмічався у хворих на ожиріння I ступеня, при порівнянні з пацієнтами з дефіцитом, нормальною чи надлишковою масою тіла [312]. У пацієнтів із ХОЗЛ із рівнем еозинофілів у крові  $\geq 350$  кл/мкл, які не отримували ІГКС, подальші загострення були пов'язані з більш швидкою втратою функції легенів. Тому дослідники вважають, що у цьому випадку застосування ІГКС може запобігти надмірній втраті легеневої функції [199, 228, 279]. Однак, прийом ІГКС у пацієнтів із ХОЗЛ супроводжувався зниженням ризику загострень при умові, якщо рівень еозинофілів у крові був  $\geq 300$  кл/мкл, в той час, як при рівні  $< 300$  кл./мкл – застосування даної групи лікарських засобів характеризувалося зростанням кількості випадків пневмоній серед учасників дослідження [264, 271].

Серед пацієнтів з ХОЗЛ у віці 65 років, у яких кількість еозинофілів становила  $\geq 300$  кл/мкл спостерігалось більш виражене зниження ОФВ<sub>1</sub> при порівнянні з учасниками з рівнем еозинофілів  $< 150$  кл/мкл та пацієнтами з рівнем еозинофілів від 150 до  $< 300$  кл/мкл. Тобто, на думку авторів, рівень еозинофілів у крові  $\geq 300$  кл/мкл є незалежним фактором ризику прискореного зниження функції легенів у літніх людей [295].

У нашому дослідженні було встановлено, що найбільш виражене зростання рівня NT-proBNP відмічалось при коморбідному поєднанні ХКС, ХОЗЛ (у пацієнтів 3-ї, 4-ї та 5-ї груп). У групі хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння було встановлено наявність кореляції між рівнем NT-proBNP та ОФВ<sub>1</sub>, МОШ<sub>25</sub>, сумарним рівнем нітратів/нітритів та індексом BODE, свідчить про можливу прогностичну цінність даного маркера щодо подальших загострень ХОЗЛ у даної групи коморбідних пацієнтів.

Найвищі значення абсолютної кількості еозинофілів відмічалися у пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та нормальним ІМТ, в обстежуваних з ХКС, ХОЗЛ та ожирінням та у хворих на ХОЗЛ з нормальною масою тіла.

Згідно з даними літератури [156], оскільки збільшення кількості еозинофілів супроводжується більш частими загостреннями, то можна припустити те, що при коморбідному поєднанні ХКС та ХОЗЛ найбільша кількість загострень буде у пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та нормальною масою тіла, дещо менша – у пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та ожирінням та найменша – у групі пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та надлишковою масою тіла.

В контексті розгляду спільних патогенетичних взаємозв'язків коморбідного поєднання ХКС, ХОЗЛ та ожиріння важливо обрати правильну терапевтичну тактику ведення цих пацієнтів. На нашу думку, одним із способів підвищення ефективності лікування даної групи хворих є додаткове призначення ранолазину у складі базисної терапії.

Відомо, що надлишок ВЖК на рівні мітохондрій кардіоміоцитів призводить до посилення процесів β-окислення ВЖК, накопичення пірувату і лактату в цитоплазмі, та, як наслідок, пригнічення окисного фосфорилування глюкози і зниження кількості аденозинтрифосфату (АТФ), отриманого в процесі гліколізу. Крім того, накопичення в міокарді проміжних продуктів β-окислення ВЖК (ацил-коензиму А, ацилкарнітину, вільних радикалів, арахідоната і простагландину E<sub>2</sub>) викликає пригнічення кальцієвого насоса саркоплазматичного ретикулулу і посилення продукції циклічного аденозинмонофосфату, що сприяє перевантаженню кардіоміоцитів Ca<sup>2+</sup> та

подальшому зниженню скоротливої діяльності серцевого м'яза, розвитку діастолічної дисфункції та аритмій [88].

Ранолазин – зворотній інгібітор НАДН дегідрогенази в мітохондріях, який підвищує ефективність метаболізму в кардіоміоцитах при ішемії завдяки здатності пригнічувати анаеробний гліколіз і підвищувати споживання кисню в ішемізованому міокарді. Він обмежує використання ВЖК як енергетичного субстрату і сприяє посиленню утилізації глюкози. При ішемії процес окислення глюкози в клітинах менш затратний порівняно з енергоутворення шляхом  $\beta$ -окислення жирних кислот, тобто завдяки даному механізму дії ранолазин забезпечує підтримання належного енергетичного метаболізму в кардіоміоцитах при ішемії. Даний препарат підходить для лікування коронарної недостатності в тих випадках, коли оксигенація міокарда є достатньою для окислення пірувату. Тому інгібітори окислення жирних кислот найбільш ефективні при частковій невідповідності метаболічних потреб міокарда рівню його оксигенації (наприклад, при стенокардії напруги) і менш ефективні при вираженій гіперперфузії (при інфаркті міокарда) [120].

Дані дослідження Н.М. Шуби та ін. (2017) підтверджують результати попередньо проведених плацебо-контрольованих випробувань MARISA, CARISA та ERICA щодо ефективності ранолазину в якості монотерапії чи в комбінації з іншими антиангінальними препаратами в лікуванні стабільної стенокардії напруги, адже його застосування супроводжувалося зменшенням кількості та тривалості ангінозних нападів. Крім того, автори встановили вплив препарату на показники ПОЛ (зниження рівня МДА і підвищення активності системи антиоксидантного захисту), що свідчить про можливу участь ранолазину у захисті клітин від дії шкідливих радикалів. Відмічався також позитивний вплив лікарського засобу на показники ліпідного профілю (зниження вмісту ЗХ, ХС ЛПНГ, підвищення ХС ЛПВЩ) та вираженості системного запалення (зменшення рівня СРБ) [118]. Н.Ю. Осовська (2020) наводить дані щодо позитивного впливу 12-тижневого прийому ранолазину на діастолічну дисфункцію ЛШ у пацієнтів з різними її типами та тенденцію до

зменшення порожнин міокарда та збільшення ФВ ЛШ у пацієнтів зі стабільною стенокардією напруги II-III ФК [70].

У нашому дослідженні включення до складу базисної терапії ранолазину у хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння призвело до зниження частоти скарг на стискаючий біль у ділянці серця, потреби у прийомі нітратів, суб'єктивного зменшення вираженості клінічних проявів ХОЗЛ та його впливу на фізичну активність (за результатами оцінки «симптомів», «активності» опитувальника SGRQ), а також до покращення якості життя пацієнтів (за даними ТОХ), що свідчить про позитивний вплив призначення ранолазину у складі комплексної терапії на клінічний перебіг ХКС, ХОЗЛ та ожиріння.

Додаткове призначення ранолазину сприяло покращенню ФЗД (ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЄЛ, ПОШ<sub>вид</sub> та повільної ЖЄЛ) та зміні складу тіла (зменшенню співвідношення ОТ/ОС, зниженню % жирової маси, рівня вісцерального жиру та збільшенню м'язової маси), а також покращенню структурно-функціональних параметрів міокарда за даними ЕхоКГ (зменшення КДР, КДО та співвідношення E/A).

Призначення ранолазину у складі базисної терапії сприяє покращенню ліпідного спектра плазми крові (зниженню рівня ЗХ та КА), функціонального стану ендотелію (підвищенню рівня нітратів/нітритів, NO<sub>3</sub>, зниженню рівня ET-1), зменшенню вираженості оксидативного стресу (зниженню МДА в плазмі, МДА в еритроцитах, ГТ), системного запалення (зниженню рівня СРБ, рівня фібриногену), протеолітичної активності плазми крові (зниженню лізису азоальбуміну, азоказеїну та азоколу), а також покращенню стану системи фібринолізу (підвищенню рівня СФА, ФФА), а також зниженню рівня NT-proBNP. Прогностично сприйнятливим щодо перебігу ХКС при коморбідному ХОЗЛ та ожиріння є і зниження рівня NT-proBNP у сироватці крові у даної групи пацієнтів.

Однією з причин додаткового призначення ранолазину хворим на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння у нашому дослідженні було віднесення цієї групи хворих до контингенту пацієнтів підвищеного ризику розвитку ФП на основі даних,

отриманих після аналізу структурно-функціональних параметрів міокарда та негативного впливу коморбідного поєднання патологій. Серед основних патофізіологічних механізмів розвитку ФП важливе значення належить порушенню функції іонних каналів, обміну кальцію в клітині, патологічному структурному та електрофізіологічному ремоделюванню серця [34, 70]. При цьому зміни в передсердях продовжують розвиватися й після розвитку ФП. Зокрема, скоротлива здатність передсердь знижується через уповільнене надходження іонів кальцію в клітини та порушення їх вивільнення з внутрішньоклітинних депо, що призводить до порушення обміну енергії в міофібрилах. При цьому, порушення скоротливої здатності передсердь призводить до сповільнення кровотоку та подальшого формування тромбів переважно у вушці ЛП [177]. Крім того, наявність ФП супроводжується зростанням ризику розвитку несприятливих цереброваскулярних подій, що призводять до інвалідазації та смерті таких пацієнтів [286, 291].

Тому профілактика ФП у пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та ожирінням є вкрай важливою. На нашу думку, найбільш доцільним у цьому випадку буде призначення ранолазину, оскільки даний лікарський засіб вибірково блокує селективні натрієві канали передсердь (INa), що призводить до посилення постреполяризаційної рефрактерності передсердь, що може пояснювати пригнічення розвитку ФП [145, 216].

Отже, додаткове призначення ранолазину хворим на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння сприяє зменшенню ангінозних болей та симптомів ХОЗЛ, попередженню розвитку ФП, покращенню ФЗД, структурно-функціональних показників міокарда, показників складу тіла, зменшенню вираженості ендотеліальної дисфункції, оксидативного стресу, системного запалення, покращенню маркерів стану системи протеолізу та фібринолізу, а також якості життя у даної групи пацієнтів.

## ВИСНОВКИ

1. Поєднання ХКС з ХОЗЛ незалежно від ІМТ характеризується вищою частотою задишки (у 1,4 раза), рідшими нападами ангінозного болю (у 1,8-2,8 раза), нижчою потребою у нітратах (у 1,5-1,9 раза) порівняно з пацієнтами з ХКС та ожирінням. У хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння спостерігається більш виражене серцебиття, обмеження фізичної активності (за даними шкали «активності» опитувальника SGRQ), а також зниження толерантності до фізичного навантаження (на 15,9-40,7%) щодо хворих груп порівняння за прогностично сприятливіших показників спірометрії (ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЄЛ, МОШ<sub>25</sub>, МОШ<sub>50</sub>, СОШ<sub>25-75</sub>) у хворих за надлишкової маси тіла.

2. Хворим на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння притаманні більш виражені структурно-функціональні зміни міокарда: розмірів ЛП (на 4,1-12,4% порівняно з хворими інших груп), співвідношення Е/А (нижче на 25,2-33,2%) порівняно з хворими на ХОЗЛ та нормальною масою тіла, а також з хворими на ХКС та ожиріння) та СТЛА (вищий на 10,7-57,8% порівняно з хворими інших груп); найбільший відсоток жиру в організмі, максимальний рівень вісцерального жиру та співвідношення ОТ/ОС за вищих показників м'язової маси порівняно з хворими на ХКС, ХОЗЛ із нормальною масою тіла. Тяжкий перебіг і гірший прогноз спостерігається у хворих на ХКС, ХОЗЛ з нормальним ІМТ та у пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та ожирінням (індекс BODE вищий на 34,2% і 30,1% відповідно – порівняно з хворими на ХОЗЛ за нормальної маси тіла, на 35,7% і 31,5% відповідно – порівняно з пацієнтами з ХКС, ХОЗЛ та надлишковою масою тіла).

3. У хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння спостерігаються ендотеліальна дисфункція, що підтверджується більшою кількістю циркулюючих злуцених ендотеліоцитів (в 1,3-1,9 раза порівняно з хворими інших груп) та вищим рівнем sVCAM-1 у сироватці крові (в 1,6-2,1 раза), істотніші порушення оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, більш виражене системне запалення (на 19,1-47,1% вищий рівень С-реактивного білка порівняно з

хворими інших груп; на 27,4% вищий рівень фібриногену порівняно з хворими на ХКС та ожиріння, на 15,7% – порівняно з пацієнтами з ХКС, ХОЗЛ та надлишковою масою тіла), вищі показники протеолітичної активності плазми крові (лізису азоальбуміну та азоколу – на 43,3-50,5% та на 13,8-41,7% відповідно порівняно з хворими інших груп), підсилення процесів гемокоагуляції, що супроводжується зниженням рівня XIII фактора згортання крові (на 6,0-12,1% порівняно з хворими інших груп), зменшенням активності антитромбіну III (на 3,9-11,7% порівняно з хворими інших груп) та збільшенням вмісту Д-димеру (на 14,5-29,2%) за нижчої ферментативної фібринолітичної активності плазми крові.

4. За коморбідності ХКС та ХОЗЛ відмічається збільшення рівня NT-proBNP порівняно зі здоровими індивідуумами незалежно від ІМТ (в 11,2-12,6 раза). При поєднанні ХКС, ХОЗЛ та ожиріння спостерігається кореляція між рівнем NT-proBNP та  $ОФВ_1$  ( $r=-0,546$ ;  $p<0,05$ ),  $МОШ_{25}$  ( $r=-0,617$ ;  $p<0,05$ ), сумарним рівнем нітратів/нітритів ( $r=-0,494$ ;  $p<0,05$ ) та індексом BODE ( $r=0,503$ ;  $p<0,05$ ). Вищий рівень еозинофілів у крові відмічається у пацієнтів з ХКС, ХОЗЛ та нормальним ІМТ, а також за поєднання ХКС, ХОЗЛ з ожирінням (в 1,7 раза порівняно з хворими на ХКС та ожиріння, у 1,6 раза порівняно з пацієнтами з ХКС, ХОЗЛ та надлишковою масою тіла).

5. Додавання до комплексної терапії ранолазину у хворих на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння призводить до зниження частоти скарг на стискаючий біль у ділянці серця (на 45,5%), потреби у прийомі нітратів (у 2,6 раза), суб'єктивного зменшення вираженості клінічних проявів ХОЗЛ та його впливу на фізичну активність (на 30,9-32,8% – за результатами оцінки «симптомів» та «активності» опитувальника SGRQ), а також до покращення якості життя пацієнтів (на 19,5% – за даними ТОХ), покращання ФЗД ( $ОФВ_1$  (на 10,8%), ФЖЄЛ (на 13,4%),  $ПОШ_{вид}$  (на 10,2%) та повільної ЖЄЛ (на 20,9%)) та зміни складу тіла (зменшення співвідношення ОТ/ОС (на 5,1%), зниження % жирової маси (на 5,5%), рівня вісцерального жиру (на 7,1%) та збільшення м'язової маси (на 4,5%)), покращення структурно-функціональних



параметрів міокарда за даними ЕхоКГ (зменшення КДР, КДО, а також зростання співвідношення Е/А).

6. Призначення ранолозину у складі базисної терапії сприяє покращанню ліпідного спектра крові (зниженню рівня ЗХ та КА – на 14,6-20,9%), функціонального стану ендотелію (підвищенню рівня нітратів/нітритів та зниженню вмісту ЕТ-1), зменшенню вираженості оксидативного стресу та системного запалення (зменшувався вміст СРБ – на 25,9%, знижувався рівень фібриногену – на 9,2%), зниженню лізису азоальбуміну (на 14,2%), лізису азоказеїну (на 7,2%), лізису азоколу (на 10,7%); зростанню фібринолітичної активності крові (СФА – на 11,8%, ФФА – на 34,0%), а також зниженню рівня NT-proBNP (на 6,3%).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендовано хворим на ХКС, ХОЗЛ та ожиріння визначати толерантність до фізичного навантаження за тестом 6-хвилинної ходьби, а також розраховувати індекс BODE для визначення тяжкості перебігу прогнозу зазначеної коморбідності.

2. Як маркер тяжкості та критерій прогнозу перебігу захворювання за коморбідності ХКС, ХОЗЛ та ожиріння слід також використовувати показники рівня NT-proBNP у крові.

3. За поєднання ХКС, ХОЗЛ та ожиріння рекомендовано додавання до комплексної терапії хворих ранолазину у дозі 500 мг двічі на добу з метою зменшення симптомів захворювання, покращення показників ФЗД, складу тіла, структурно-функціональних параметрів міокарда, функціонального стану ендотелію, зменшення вираженості оксидативного стресу, системного запалення, протеолітичної активності плазми крові, покращенню стану системи фібринолізу, а також зниженню рівня NT-proBNP.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Айсанов ЗР, Авдеев СН, Архипов ВВ, Белевский АС, Лещенко ИВ, Овчаренко СИ, Шмелев ЕИ, Чучалин АГ. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений. Пульмонология. 2017;27(1):13-20. doi: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20.
2. Авдеев СН, Гайнитдинова ВВ, Царева НА, Мержоева ЗМ. Натрийуретические пептиды как маркёры развития и прогноза тяжести лёгочной гипертензии у больных хронической обструктивной болезнью лёгких. Клиническая лабораторная диагностика. 2018;63(6):333-37.
3. Амеліна ТМ. Роль показників протеїназо-інгібіторної та фібринолітичної систем крові в ранній діагностиці дестабілізації ішемічної хвороби серця. В: Фадєєнко ГД, редактор. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої пам'яті академіка Л. Т. Малої Щорічні терапевтичні читання: профілактика неінфекційних захворювань на перехресті терапевтичних; 2016 квіт. 21; Харків. Харків; 2016, с. 8.
4. Ахминеева АХ, Полунина ОС, Воронина ЛП, Севостьянова ИВ. Клинико-диагностическое значение исследования маркеров эндотелиальной дисфункции при ишемической болезни сердца. Кубанский научный медицинский вестник. 2014;1(143):29-31.
5. Бельснер МС, Игнатова ГЛ, Блинова ЕВ, Дроздов ИВ, Антонов ВН. Функция внешнего дыхания у больных тяжелой хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ожирением. Уральский медицинский журнал. 2014;4(118):85-87.
6. Бичкова НГ, Бичкова СА. Продукція та рівень прозапальних цитокінів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане з метаболічним синдромом. Медична наука України. 2015;11(3-4):45-49.

7. Будневский АВ, Овсянников ЕС, Лабжания НБ. Сочетание хронической обструктивной болезни легких и метаболического синдрома: патофизиологические и клинические особенности. Терапевтический архив. 2017;89(1):123-27.
8. Васина ЛВ, Петрищев НН, Власов ТД. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры. Регионарн. кровообр. и микроцирк. 2017;16(1):4-15. doi:10.24884/1682-6655-2017-16-1-4-15.
9. Веремеенко КН, Голобородько ОП, Кизим АИ. Протеолиз в норме и при патологии. Киев: Здоровье; 1988. 200 с.
10. Власов ТД, Нестерович ИИ, Шиманьски ДА. Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к «старой парадигме»? Регионарн. кровообр. и микроцирк. 2019;18(2):19-27. doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-19-27.
11. Власов ТД, Петрищев НН, Лазовская ОА. Дисфункция эндотелия. Правильно ли мы понимаем этот термин? Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2020;17(2):76-84. doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-2-76-84.
12. Воробьева ЕН, Воробьев РИ, Шарлаева ЕА, Фомичева МЛ, Соколова ГГ, Казызаева АС, и др. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях: факторы риска, методы диагностики и коррекции. Acta Biologica Sibirica. 2016;2(1):21-40.
13. Гайнитдинова ВВ, Авдеев СН, Неклюдова ГВ, Нуралиева ГС, Байтемерова ИВ. Влияние сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний на течение и прогноз хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2019;29(1):35-42. doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-35-42.
14. Гандзюк ВА. Аналіз захворюваності на ішемічну хворобу серця в Україні. Укр. кардіол. ж. 2014;3:45-52.
15. Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження»

[Интернет].[цитовано 04.04.2020 р.]; [Електронний ресурс]. Доступно на:  
<https://cutt.ly/yeaOReU>.

16. Герич ПР. Коморбідна ІХС у хворих на ХОЗЛ: визначення поняття, сприяючі фактори розвитку, критерії діагностики. Галицький лікарський вісник. 2014; 21(4):20-23.
17. Герич ПР. Спроба корекції ендотеліальної дисфункції у хворих із загостренням хронічного обструктивного захворювання легень III ступеня у поєднанні з ішемічною хворобою серця I—II функціонального класу шляхом застосування рофлуміласту і кверцетину. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2016;1:32-42.
18. Григорьева НЮ, Майорова МВ, Самолюк МО, Илюшина ТП. Роль эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса в формировании сердечно-сосудистой коморбидности у больных хронической бронхолегочной патологией. Неотложная кардиология и кардиооваскулярные риски. 2019;3(2):683–88.
19. Губкина ВА, Трофимов ВИ, Цветкова ЛН, Погода ТЕ, Муморцев ЮИ, Сунцов ДА. Хроническая обструктивная болезнь легких и хроническая сердечная недостаточность у пожилых. Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова. 2016;23(2):11-15. doi.org: 10.24884/1607-4181-2016-23-2-11-15.
20. Дербенева СА, Богданов АР, Феофанова ТБ, Залетова ТС, Голубева АА, Каганов БС, и др. Особенности функционального статуса сердечно-сосудистой системы у больных ожирением. Медицинская наука и образование Урала. 2012;13(1):126-29.
21. Діденко ДВ. Діагностика хронічного обструктивного захворювання легень у пацієнтів з ішемічною хворобою серця в умовах стаціонару. Бук. мед. вісник. 2017;21(2):8-12.
22. Дзюблик ЯО. Сучасні досягнення у профілактиці і лікуванні загострень ХОЗЛ. Український пульмонологічний журнал. 2018;3:49-51.

23. Дисліпідемії: діагностика, профілактика, лікування. Методичні рекомендації Українського товариства з атеросклерозу Асоціації кардіологів України (2017) [Інтернет]. [цитовано 10.11.2020 р.]; [Електронний ресурс]. Доступно на: [https://strazhesko.org.ua/upload/rekomendacii\\_ok.pdf](https://strazhesko.org.ua/upload/rekomendacii_ok.pdf)
24. Європейська база даних статистичної інформації «Здоров'я для всіх» [Інтернет] [цитовано 2019 Бер 2]; [Електронний ресурс]. Доступно на: <http://medstat.gov.ua/ukr/normdoc.html/>
25. Игнатова ГЛ, Антонов ВН. Влияние вакцинации на динамику бронхиального и системного воспаления у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца. Терапевтический архив. 2017;89(3):29-33.
26. Игнатова ГЛ, Антонов ВН. Прогностические индексы и маркеры системного воспаления у пациентов с ХОБЛ и ИБС. Медицинский совет. 2017;4:81-5.
27. Істоміна ОВ. Оптимізація діагностики ендотеліальної дисфункції та прогнозування перебігу хронічного обструктивного захворювання легень в поєднанні з гіпертонічною хворобою [дисертація]. Харків: Харків. нац. мед. ун-т; 2018. 179.
28. Кароли НА, Ребров АП. Маркеры дисфункции эндотелия у больных хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца. Терапевтический архив. 2019;3:22-26. doi: 10.26442/00403660.2019.03.000061.
29. Кароли НА, Ребров АП. Повреждение эндотелия и функциональное состояние сосудистой стенки при хронической обструктивной болезни лёгких. Клиническая медицина. 2018;96(6):527-536.
30. Кытикова ОЮ. Хроническая обструктивная болезнь легких и ожирение. Научный альманах. 2017;2-3(28):355-56.

31. Климов АН, Никульчева НГ. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения (Руководство для врачей) 3-е изд. СПб.: ПитерКом; 1999. 512 с.
32. Клинкова АС, Каменская ОВ, Караськов АМ. Функция внешнего дыхания у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2014;18(2):27-31.
33. Коваленко ВМ, Сичов ОС, Долженко ММ, Іванів ЮА, Деяк СІ, Поташев СВ, та ін. Рекомендації з ехокардіографічної оцінки діастолічної функції лівого шлуночка робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської асоціації фахівців з ехокардіографії [Інтернет]. [цитовано 18.04.2020]; [Електронний ресурс]. Доступно на: <https://www.webcardio.org/rekomendatsiji-z-ekhokardiografichnoji-otsinky-diastolichnoji-funksiji-livogho-shlunochka.aspx>.
34. Коваль СН, Снегурская ИА. Факторы риска фибрилляции предсердий и нерешенные проблемы ее профилактики. Артериальная гипертензия. 2016;5(49):61-69. doi: 10.22141/2224-1485.5.49.2016.83866.
35. Колесник МЮ. Сучасні ехокардіографічні підходи до діагностики легеневої гіпертензії та неінвазивного визначення тиску в легеневій артерії. Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. 2018;(2):5–13. doi: 10.31928/2305-3127-2018.2.513.
36. Колесникова ЕН. Состояние бронхиальной проходимости у больных хроническим обструктивным заболеванием легких в зависимости от коморбидности с ишемической болезнью сердца. Семейная медицина. 2016;5:94-7.
37. Коломоєць МЮ, Ходоровський ВМ, винахідники; Буковинський державний медичний університет, патентовласник. Спосіб визначення індексу деформабельності еритроцитів за М.Ю. Коломойцем-В.М. Ходоровським. Патент України № 12556. 2006 Лют 15.

38. Компанієць КМ, Іванова ЛМ, Сидоренко ЮВ. Метаболічні порушення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у сполученні з ішемічною хворобою серця. Проблеми екологіч. та медич. генетики і клініч. імунології. 2014;4:108-111.
39. Конвенція про захист прав та гідності людини у зв'язку з використанням досягнень біології та медицини [Інтернет]. [цитовано 03.03.2020]; [Електронний ресурс]. Доступно на: <https://cutt.ly/yeaOReU>.
40. Корж НВ. Діагностика та прогнозування розвитку загострень ХОЗЛ у хворих з надмірною вагою. Медичні перспективи. 2018;23(1-1):82-86.
41. Костарева РА, Ховаева ЯБ, Подьянова АИ. Структурно-функциональные особенности ремоделирования левого предсердия у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и разной массой тела. Пермский медицинский журнал. 2018;35(2):37-42. doi: 10.17816/pmj35237-42.
42. Куценко МА, Чучалин АГ. Парадигма коморбидности: синтропия ХОБЛ и ИБС. РМЖ. 2014;22(5), 389-392.
43. Лапицкий ДВ. Стратификация кардиоваскулярного риска у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. 2018;2(2):364-72.
44. Лындина МЛ, Шишкин АН. Клинические особенности эндотелиальной дисфункции при ожирении и роль фактора курения. Регионар. кровообр. и микроцирк. 2018;17(2):20–27. doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-2-18-25.
45. Макаревич АЭ. Современное лечение хронической обструктивной болезни легких. Лечебное дело: науч.-практ. терапевт. журнал. 2019;3(67):5-18.
46. Мамаева МГ, Демко ИВ, Крапошина АЮ, Соловьева ИА, Гордеева НВ, Собко ЕА. Особенности ремоделирования левых и правых отделов сердца у больных ХОБЛ коморбидных с ИБС. Современные проблемы науки и образования [Интернет]. 2016 [Цитируется 2020 Мар 8]; 6: Доступно: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25512>.



47. Мамаева МГ, Демко ИВ, Салмина АБ, Собко ЕА, Малиновская НА, Крапошина АЮ, и др. Клинико-патогенетические особенности формирования эндотелиальной дисфункции и артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких. Клиническая медицина. 2016;94(2):113-20.
48. Мельникова ЮС, Макарова ТП. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. Казанский медицинский журнал. 2015;96(4):659-65.
49. Мещишен ИФ. Влияние этония на гликолиз в печени крыс. Украинский биохимический журнал. 1982;54(4):452-4.
50. Мещишен ИФ. Метод определения активности глутатионтрансферазы в крови. Применение ферментов в медицине. – Симферополь; 1987. 135 с.
51. Мещишен ИФ, Петрова ИВ. Окисление и восстановление глутатиона в органах крыс 304 при введении этония. Украинский биохимический журнал. 1983;55(5):571-3.
52. Міжнародні етичні рекомендації щодо досліджень, пов'язаних із здоров'ям, за участю людей [Інтернет]. [цитовано 12.04.2020 р.]; [Електронний ресурс]. Доступно на: <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2018/12/Final-CIOMS-EthicalGuidelinesUkrainian.pdf>.
53. Мостовой ЮМ, Слєпченко НС, Дмитрієв КД, Сидоров АА. Хронічне обструктивне захворювання легень та серце: здобутки та питання сьогодення. Український пульмонологічний журнал. 2018;4(102):56-61.
54. Мостовой ЮМ. Хронічне обструктивне захворювання легень. Ключові питання. Укр. мед. часопис. 2016;4(114):63-66.
55. Наказ МОЗ України № 555 від 27.06.2013 зі змінами № 270 від 16.04.2014 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації. Хронічне обструктивне захворювання легені» [Інтернет]. [цитовано 16.04.2020 р.]; [Електронний ресурс]. Доступно на: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0555282-13#Text>.

56. Наказ МОЗ України № 639 від 01.10.2015 р «Про внесення змін до Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань» [Інтернет]. [цитовано 20.04.2020 р.]; [Електронний ресурс]. Доступно на: <https://cutt.ly/zeaPqpa>.
57. Наказ МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики [Інтернет]. [цитовано 20.04.2020 р.]; [Електронний ресурс]. Доступно на: <https://cutt.ly/KeaPoJX>.
58. Настанова «Лікарські засоби. Належна виробнича практика. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020» [Інтернет]. [цитовано 2.03.2020 р.]; [Електронний ресурс]. Доступно на: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0095282-09#n4777>.
59. Неміш ІЛ. Ефективність ранолозину у комплексному лікуванні пацієнтів із хронічним коронарним синдромом, хронічним обструктивним захворюванням легень та ожирінням. Укр. мед. часопис. 2022;1(147):64-6. doi: 10.32471/umj.1680-3051.147.226505.
60. Неміш ІЛ. Оцінка якості життя хворих з поєднаним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень, ішемічною хворобою серця та ожирінням на основі використання респіраторного опитувальника клініки святого Георгія (SGRQ). В: Бойчук ТМ, редактор. Мат. VI Міжнар. мед.-фармац. конгресу студентів і молодих вчених; 2019 квіт. 2-5; Чернівці. Чернівці; 2019, с.350.
61. Неміш ІЛ, Ступницька ГЯ. Оцінка впливу ранолозину на показники функції зовнішнього дихання у хворих на хронічний коронарний синдром, хронічне обструктивне захворювання легень та ожиріння. В: Федів ОІ, редактор. Мат. наук.-практ. конф. з міжнародн. участю «Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини», присв. 100-річчю від дня народження проф. О.І. Самсон; 2021 квіт. 15-16; Чернівці. Чернівці; 2021, с. 92-93.

62. Неміш ІЛ, Ступницька ГЯ. Пат. 140756 Україна, МПК А61К 31/00, А61Р 9/00. Спосіб лікування стабільної ішемічної хвороби серця при поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень та ожирінням: № u201908678; заявл. 18.07.2019; опуб. 10.03.2020, бюл. № 5.
63. Неміш ІЛ, Ступницька ГЯ, Федів ОІ. Індекс БОДЕ та функція зовнішнього дихання у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні зі стабільним хронічним коронарним синдромом. Тези учасників міжнародн. наук.-практ. конф. «Міждисциплінарні аспекти скринінгу, профілактики та лікування в роботі лікаря первинної ланки (8-9 квітня 2020 р., м. Ужгород)». Україна. Здоров'я нації. 2020;2:165. doi: 10.24144/2077-6594.2.2020.201481.
64. Неміш ІЛ, Ступницька ГЯ, Федів О.І. Оцінка протеолітичної та фібринолітичної активності плазми крові за коморбідного поєднання хронічного коронарного синдрому, хронічного обструктивного захворювання легень та ожиріння. Клін. та експерим. патол. 2021;20(1):68-73. doi: 10.24061/1727-4338.xx.1.75.2021.10.
65. Неміш ІЛ, Ступницька ГЯ, Федів ОІ. Патогенетичні особливості коморбідного перебігу стабільної ішемічної хвороби серця при поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень та ожирінням (огляд літератури). Вісн. проблем біол. і мед. 2019;3(152):31-5. doi: 10.29254/2077-4214-2019-3-152-31-35.
66. Неміш ІЛ, Ступницька ГЯ, Федів ОІ. Прогностичне значення респіраторного опитувальника клініки святого Георгія (SGRQ) у визначенні ризику загострень у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєданого з ішемічною хворобою серця та ожирінням. В: Матковська НР, Скрипник ЛМ, Чаплинська НВ, редактори. Збір. мат. наук.-практ. конф. з міжнародн. участю «Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів»; 2019 квіт. 11; Івано-Франківськ. Івано-Франківськ; 2019, с. 64.

67. Неміш ІЛ, Ступницька ГЯ, Федів ОІ. Структурно-функціональні зміни міокарда за коморбідного поєднання хронічного коронарного синдрому, хронічного обструктивного захворювання легень та ожиріння. Бук. мед. вісник. 2020;24(3):53-9. doi: 10.24061/2413-0737.XXIV.3.95.2020.72.
68. Овсянников ЕС, Авдеев СН, Будневский АВ. Системное воспаление у больных хронической обструктивной болезнью легких и ожирением. Терапевтический архив. 2020;92(3):13-18.
69. Овчинникова ЕА. Функциональная активность при сочетании ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких у пациентов гериатрического профиля. Мат. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Молодые учёные – от технологий XXI века к практическому здравоохранению»; 2016 окт. 10; Самара. Самара: Самарский гос. мед. ун-т; 2016, с. 62-63.
70. Осовська НЮ. Ранолазин у лікуванні стабільної стенокардії напруги і хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. Здоров'я України. 2020;3:8-10.
71. Островський ММ, Корж НВ. Маркери системного запалення та надмірна маса тіла у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із III ступенем бронхообструкції. Астма и Аллергия. 2019;2:10-16. doi: 10.31655/2307-3373-2019-2-10-16.
72. Островський ММ, Кулинич-Міськів МО, Савеліхіна Ю. Новітні проблеми лікування хронічного обструктивного захворювання легень в пульмологічній практиці. Art of medicine. 2018;2(6):157-165.
73. Павленко ВИ, Нарышкина СВ. Особенности проявления безболевого ишемии миокарда и ее прогностическое значение при сочетанной кардиопульмональной патологии. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2014;(51):44-47.
74. Павлюкова ЕН, Кужель ДА, Матюшин ГВ. Функция левого предсердия: современные методы оценки и клиническое значение. Рациональная

- фармакотерапия в кардиологии. 2017;13(5):75-83. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-675-683.
75. Петрищев НН, Беркевич ОА, Власов ТД, Волкова ЕВ. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток крови. Клин. лаб. диагностика. 2001;(1):50-2.
76. Петрищев НН, Васина ЛВ. Нарушение адгезионной активности как форма эндотелиальной дисфункции. Трансляционная медицина. 2014;(3):5-15. doi: 10.18705/2311-4495-2014-0-3-5-15.
77. Поликутина ОМ, Слепынина ЮС, Баздырев ЕД, Каретникова ВН, Барбараш ОЛ. Связь маркеров миокардиальной дисфункции и системного воспаления со структурно-функциональными показателями легких у пациентов с инфарктом миокарда. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17 (2): 24-8.
78. Полунина ОС, Ахминеева АХ, Воронина ЛП, Севостьянова ИВ, Полунина ЕА. Перекисное окисление липидов при сочетанной респираторно-кардиальной патологии. Астраханский медицинский журнал. 2014;9(2):74-80.
79. Попова МА, Долгополова ДА, Терентьева НН. Особенности эндотелиальной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца, протекающей в коморбидности с хронической обструктивной болезнью легких. Ульяновский медико-биологический журнал. 2016;1:32-39.
80. Провоторов ВМ, Будневский АВ, Семенкова ГГ, Шишкина ЕС. Провоспалительные цитокины при сочетании ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких. Клиническая медицина. 2015;93(2):5-9.
81. Радайкина ОГ, Власов АП, Мышкина НА. Роль эндотелиальной дисфункции в патологии сердечно-сосудистой системы. Ульяновский медико-биологический журнал. 2018;4:8-17.
82. Радченко О., Пилипів, Л. І. Влияние ожирения на функцию внешнего дыхания у больных хронической обструктивной болезнью легких.

Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2017;5(1):593-596.

83. Раик АЛ, Личик ОВ. Особенности течения хронической обструктивной болезни легких в сочетании с ишемической болезнью сердца [Электронный ресурс]. В: Сикорский АВ, Хрыщанович ВЯ, редакторы. Сб. материалов LXXIII междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы современной медицины и фармации»; 2019 апр. 5-17; Минск. Минск: БГМУ; 2019, с. 299-302.
84. Сабурова АМ, Насырджонова ХР, Шарипова ХЁ, Курбанова МБ. Особенности свободнорадикального окисления и метаболической активности эндотелия сосудов у больных с хронической обструктивной болезнью лёгких. Вестник Авиценны. 2019;21(1):38-42.
85. Сауссен БА. Клинико-патогенетический анализ содержания мозгового натрийуретического пептида у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием лёгких. Український пульмонологічний журнал. 2014;1:45-49.
86. Сауссен БА, Комісарова ОС, Кіча НВ, Черкашина ЛВ. Изучение взаимосвязи уровней мозгового натрийуретического пептида с частотой обострений и степенью ограничения воздушного потока у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких. Семейная медицина. 2019;3(83):93-96.
87. Сауссен БА, Комісарова ОС, Кіча НВ, Черкашина ЛВ. Оценка взаимосвязи уровней мозгового натрийуретического пептида с выраженностью клинических симптомов и показателями качества жизни пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких. Семейная медицина. 2019;5-6(85-86):117-120.
88. Стаценко МЕ, Туркина СВ, Толстов СН. Место р-FOX-ингибиторов свободных жирных кислот в комбинированной терапии сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа. Российский кардиологический журнал. 2011;2(88):102-10.

89. Ступницька ГЯ. Ендотеліальна дисфункція у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень залежно від нутритивного статусу. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2014; 14(4): 105-109.
90. Ступницька ГЯ. Морфофункціональні властивості еритроцитів при хронічному обструктивному захворюванні легень, поєднаному з ожирінням. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2014;7:40-42.
91. Ступницька ГЯ. Показники біоімпедансометрії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім ожирінням та толерантність до фізичного навантаження. Бук. мед. вісник. 2013;17(4):148-153. 87.
92. Ступницкая АЯ. Состояние протеиназо-ингибиторной системы крови у больных хронической обструктивной болезнью легких, сочетающейся с абдоминальным ожирением. Universum: Медицина и фармакология [Интернет]. 2014 [цитировано 2021 Июнь 05]; Доступно: [https://7universum.com/pdf/med/1\(2\)/Stupnytska.pdf](https://7universum.com/pdf/med/1(2)/Stupnytska.pdf).
93. Ступницька ГЯ. Хронічне обструктивне захворювання легень та ожиріння: молекулярно-генетичні та клінічно-патогенетичні особливості поєданого перебігу, оптимізація діагностики та лікування [дисертація]. Чернівці: БДМУ; 2016. 383.
94. Ступницька ГЯ, Федів ОІ. Деякі патогенетичні особливості хронічного обструктивного захворювання легень із супутнім ожирінням. В: Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Медицина та практика: актуальні питання»; 2013 груд. 6-7; Вінниця. Херсон: Видавничий дім «Гельветика»; 2013, с. 48-51.
95. Ступницька ГЯ, Федів ОІ. Фібринолітична активність плазми крові у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень, поєднаним з ожирінням. Вісник наукових досліджень. 2014;2:11-13.
96. Ступницька ГЯ, Федів ОІ. Хронічне обструктивне захворювання легень, ожиріння та оксидативний стрес. Бук. мед. вісник. 2013;17(3):180-183

97. Ступницька ГЯ, Федів ОІ, Ігнатюк ТВ, Стратійчук ТМ. Стан ліпідного обміну та рівень цинку в крові у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане із абдомінальним ожирінням. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2013;13(3):277-281.
98. Танченко ОА, Нарышкина СВ. Ожирение, метаболические нарушения и артериальная гипертензия у больных хронической обструктивной болезнью легких: современные представления о коморбидности (обзор литературы). Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2016;59:109-18.
99. Ташук ВК, Мухамед Васек Обейд Аль Салама, Амеліна ТМ. Мозковий натрійуретичний пропептид у прогнозуванні перебігу стабільної стенокардії залежно від змін сечової кислоти. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2016;15(4):11-16. doi: 10.24061/1727-0847.15.4.2016.88.
100. Ташук ВК, Мухамед Васек Обейд Аль Салама, Дінова ОП. Вплив змін рівня сечової кислоти на функціональний стан міокарда, коронарний резерв і біомаркери та гомеостазіологічні показники хворих на стабільну стенокардію. Клін. та експерим. патол. 2016;15(4):112-17.
101. Ташук ВК, Салама МВА, Амеліна ТМ, Маковійчук ІО, Дінова ОП. Клініко-функціональні особливості перебігу стабільної стенокардії різних функціональних класів, враховуючи наявність інфаркту міокарда в анамнезі. Запорозький медичний журнал. 2020;22(6):749-754. doi: 10.14739/2310-1210.2020.6.218300.
102. Тиц НУ (пер. с англ. под ред. Меньшикова ВВ). Энциклопедия клинических лабораторных тестов. М.: Лабинформ; 1997. 960 с.
103. Годоріко ЛД, Петренко ВІ, Шевченко ОС, Сем'янів ІО, Бойко АВ. Хронічне обструктивне захворювання легень: реалії топової проблеми респіраторної медицини з позицій сьогодення. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2018; 4(35): 11-18.



104. Травина ОВ. Руководство по биохимическим методам исследования. М.:Медгиз; 1955. 256 с.
105. Травникова НЮ, Рагино ЮИ, Ковалькова НА, Воевода МИ. Абдоминальное ожирение, метаболический синдром и нарушение функции внешнего дыхания. Сибирский научный медицинский журнал. 2015;35(5):41-46.
106. Трушенко НВ, Сопова МИ, Сопова ВИ. Фенотипы хронической обструктивной болезни легких – путь к персонализированной терапии. Практическая пульмонология. 2019;3:32-39.
107. Треумова СІ, Петров ЄЄ, Бурмак ЮГ, Іваницька ТА. Хронічне обструктивне захворювання легень і ішемічна хвороба серця: проблеми коморбідності (огляд літератури). Вісн. проблем біол. і мед. 2017;4(3):66-72.
108. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця». 2016 бер. 02 [Інтернет] [оновлено 2016 Січ 10; цитовано 2016 Вер 23]; [Електронний ресурс]. Доступно на: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016\\_152\\_akn\\_ihs.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_152_akn_ihs.pdf).
109. Фалетрова СВ, Коршунова ЛВ, Бельских ЭС. Клинико-функциональные особенности хронической обструктивной болезни легких у пациентов с ожирением. Наука молодых – Eruditio Juvenium. 2018;6(3):439-47.
110. Федорова ЗД, Бессмельцев СС, Котовщикова МА. Методы исследования агрегации, вязкости и деформируемости эритроцитов: Метод. рекомендации. Ленинград: НИИ гематол. и переливания крови; 1989. 13 с.
111. Фещенко ЮІ, Островський ММ, Варунків ОІ. Лікування бронхообструктивного синдрому: бета-агоністи. Український пульмонологічний журнал. 2019; 3(105): 32-36.
112. Цветикова ЛН, Черных ЮН, Петренко ОН. Производные гемоглобина и индекс ишемии миокарда у больных ХОБЛ с сопутствующей

- ишемической болезнью сердца. Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке». 2015;17(6):17-23.
113. Цинтар ТП, Федів ОІ, Ступницька ГЯ, Глуговська СВ. Ендотеліальна дисфункція та морфофункціональні властивості еритроцитів при неалкогольному стеатогепатиті, поєднаному з хронічним обструктивним захворюванням легень, у хворих на ожиріння. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2017;13(6):415-419.
114. Чаулин АМ, Дупляков ДВ. Повышение натрийуретических пептидов, не ассоциированное с сердечной недостаточностью. Российский кардиологический журнал. 2020;25(S4):4140. doi:10.15829/1560-4071-2020-4140.
115. Чернецька НВ, Федів ОІ, Ступницька ГЯ. Особливості клінічного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень, поєданого із цукровим діабетом типу 2. Україна. Здоров'я нації. 2020;2(59):167-168.
116. Швед МІ, Припхан ІБ. Особливості клінічних ознак, змін натрійуретичного пропептиду NTproBNP, діастолічної функції лівого шлуночка та варіабельності ритму серця у хворих на стабільну стенокардію навантаження у поєднанні з гіпофункцією щитоподібної залози. Львівський клінічний вісник. 2015;1(9):8-13.
117. Шолкова МВ, Доценко ЭА. Эндотелиальная дисфункция при хронических обструктивных заболеваниях легких. Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. 2019;3(1):539-545.
118. Шуба НМ, Кир'яченко СП, Воронова ТД, Метеньканич ГІ, Залуцька ОС, Лаврентьєва АА. Визначення ефективності ранолазину та його вплив на функцію клітин у хворих з ішемічною хворобою серця. Ліки України. 2017;7(213):53-57.
119. Шупер СВ. Оксидативний стрес та стрес-лімітуючі механізми у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень, поєднаним з ішемічною хворобою серця. Укр. пульмонол. журнал. 2016;4:47-50.

120. Щетинин ПП. Роль метаболической кардиопротекции в фармакотерапии ишемической болезни сердца. Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. 2015;8(2):125-29.
121. Яковлева ВГ. Діагностика та прогнозування порушень судиннотромбоцитарного й коагуляційного гемостазу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [дисертація]. Дніпро: ДЗ «ДМА МОЗ України»; 2019. 219.
122. Ячник АІ, Свінцицький АС, Шупер СВ. Хронічне обструктивне захворювання легень та ішемічна хвороба серця: паралелі і перехрестя коморбідності. Український пульмонологічний журнал. 2014;4:38-42.
123. Abed HS, Samuel CS, Lau DH, Kelly DJ, Royce SG, Alasady M, et al. Obesity results in progressive atrial structural and electrical remodeling: implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2013;10:90–100.
124. Abston E, Comellas A, Reed RM, Kim V, Wise RA, Brower R, et al. Higher BMI is associated with higher expiratory airflow normalised for lung volume (FEF25-75/FVC) in COPD. *BMJ Open Respir Res*. 2017 Oct 13;4(1):e000231. doi: 10.1136/bmjresp-2017-000231.
125. Adrish M, Nannaka VB, Cano EJ, Bajantri B, Diaz-Fuentes G. Significance of NT-pro-BNP in acute exacerbation of COPD patients without underlying left ventricular dysfunction. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017 Apr 13;12:1183-89. doi: 10.2147/COPD.S134953.
126. Altinoz H, Adiguzel N, Salturk C, Gungor G, Mocin O, Berk Takir H, et al. Obesity might be a good prognosis factor for COPD patients using domiciliary noninvasive mechanical ventilation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016 Aug 19;11:1895-901. doi: 10.2147/COPD.S108813.
127. Ambrosino P, Lupoli R, Iervolino S, De Felice A, Pappone N, Storino A, et al. Clinical assessment of endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review with meta-analysis. *Intern Emerg Med*. 2017 Sep;12(6):877-885. doi: 10.1007/s11739-017-1690-0.

128. Attaway AH, Welch N, Hatipoğlu U, Zein JG, Dasarathy S. Muscle loss contributes to higher morbidity and mortality in COPD: An analysis of national trends. *Respirology*. 2021 Jan;26(1):62-71. doi: 10.1111/resp.13877.
129. Azimi A, Charlot MG, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Køber L, Jensen LO, et al. Moderate overweight is beneficial and severe obesity detrimental for patients with documented atherosclerotic heart disease. *Heart*. 2013 May;99(9):655-60. doi: 10.1136/heartjnl-2012-303066.
130. Babalis D, Tritakis V, Floros G, Mouzarou A, Kafkas N, Bampali K, et al. Effects of ranolazine on left ventricular diastolic and systolic function in patients with chronic coronary disease and stable angina. *Hellenic J Cardiol*. 2015 May-Jun;56(3):237-41.
131. Bafadhel M, Greening NJ, Harvey-Dunstan TC, Williams JE, Morgan MD, Brightling CE, et al. Blood Eosinophils and Outcomes in Severe Hospitalized Exacerbations of COPD. *Chest*. 2016 Aug;150(2):320-8. doi: 10.1016/j.chest.2016.01.026.
132. Bafadhel M, Peterson S, De Blas MA, Calverley PM, Rennard SI, Richter K, et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. *Lancet Respir Med*. 2018 Feb;6(2):117-126. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30006-7.
133. Baker JG, Wilcox RG.  $\beta$ -Blockers, heart disease and COPD: current controversies and uncertainties. *Thorax*. 2017 Mar;72(3):271-276. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-208412.
134. Barbarito N, De Mattia E. Grading the severity of obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease and morbid obesity. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2013 Sep-Dec;79(3-4):121-7. doi: 10.4081/monaldi.2013.5210.
135. Barnes NC, Sharma R, Lettis S, Calverley PM. Blood eosinophils as a marker of response to inhaled corticosteroids in COPD. *Eur Respir J*. 2016 May;47(5):1374-82. doi: 10.1183/13993003.01370-2015.

136. Barnes PJ. Oxidative stress-based therapeutics in COPD. *Redox Biol.* 2020 Jun;33:101544. doi: 10.1016/j.redox.2020.101544.
137. Bhatt SP, Dransfield MT. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Transl Res.* 2013 Oct;162(4):237-51. doi: 10.1016/j.trsl.2013.05.001.
138. Biscaglia S, Ruggiero R, Di Cesare A, Serenelli M, Ferrari R. Angina and chronic obstructive pulmonary disease: facing the perfect storm. *Eur Heart J Suppl.* 2019 Apr;21(Suppl C):C17-C20. doi: 10.1093/eurheartj/suz042.
139. Black-Shinn JL, Kinney GL, Wise AL, Regan EA, Make B, Krantz MJ, et al. Cardiovascular disease is associated with COPD severity and reduced functional status and quality of life. *COPD.* 2014 Sep;11(5):546-51. doi: 10.3109/15412555.2014.898029.
140. Bradford E, Jacobson S, Varasteh J, Comellas AP, Woodruff P, O'Neal W, et al. The value of blood cytokines and chemokines in assessing COPD. *Respir Res.* 2017 Oct 24;18(1):180. doi: 10.1186/s12931-017-0662-2.
141. Brassington K, Selemidis S, Bozinovski S, Vlahos R. New frontiers in the treatment of comorbid cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Sci (Lond).* 2019 Apr 12;133(7):885-904. doi: 10.1042/CS20180316.
142. Brigham EP, Anderson JA, Brook RD, Calverley PMA, Celli BR, Cowans NJ, Crim C, Diserens JE, Martinez FJ, McCormack MC, Newby DE, Yates J, Vestbo J, Wu TD, Wise RA. Challenging the obesity paradox: extreme obesity and COPD mortality in the SUMMIT trial. *ERJ Open Res.* 2021 Jul 26;7(3):00902-2020. doi: 10.1183/23120541.00902-2020.
143. Brook RD, Anderson JA, Calverley PM, Celli BR, Crim C, Denvir MA, et al. Cardiovascular outcomes with an inhaled beta2-agonist/corticosteroid in patients with COPD at high cardiovascular risk. *Heart.* 2017 Oct;103(19):1536-1542. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310897.

144. Brusselle G, Pavord ID, Landis S, Pascoe S, Lettis S, Morjaria N, et al. Blood eosinophil levels as a biomarker in COPD. *Respir Med*. 2018 May;138:21-31. doi: 10.1016/j.rmed.2018.03.016.
145. Burashnikov A, Antzelevitch C. Role of late sodium channel current block in the management of atrial fibrillation. *Cardiovasc. Drugs Ther*. 2013;27:79-89.
146. Burkart KM, Manichaikul A, Wilk JB, Ahmed FS, Burke GL, Enright P, et al. APOM and high-density lipoprotein cholesterol are associated with lung function and per cent emphysema. *Eur Respir J*. 2014 Apr;43(4):1003-17. doi: 10.1183/09031936.00147612.
147. Calverley PMA, Tetzlaff K, Vogelmeier C, Fabbri LM, Magnussen H, Wouters EFM, et al. Eosinophilia, Frequent Exacerbations, and Steroid Response in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Nov 1;196(9):1219-1221. doi: 10.1164/rccm.201612-2525LE.
148. Calzetta L, Cazzola M, Matera MG, Rogliani P. Adding a LAMA to ICS/LABA Therapy: A Meta-analysis of Triple Combination Therapy in COPD. *Chest*. 2019 Apr;155(4):758-770. doi: 10.1016/j.chest.2018.12.016.
149. Campo G, Pavasini R, Malagù M, Mascetti S, Biscaglia S, Ceconi C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease comorbidity: overview of mechanisms and clinical management. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2015 Apr;29(2):147-57.
150. Can U, Yerlikaya FH, Yosunkaya S. Role of oxidative stress and serum lipid levels in stable chronic obstructive pulmonary disease. *J Chin Med Assoc*. 2015 Dec;78(12):702-8. doi: 10.1016/j.jcma.2015.08.004.
151. Caselli C, Prontera C, Liga R, De Graaf MA, Gaemperli O, Lorenzoni V, et al. Effect of coronary atherosclerosis and myocardial ischemia on plasma levels of high-sensitivity troponin T and NT-proBNP in patients with stable angina. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016 Apr;36(4):757-64. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.306818.
152. Caspersen NF, Søyseth V, Berge T, Tveit A, Røsjø H, Einvik G. Symptoms of obstructive pulmonary disease in obese adults with normal FEV1/FVC ratio:

- Data from the ACE 1950 study. 2017. ERS International Congress; 2017 Sep 10; Milan; 2017, p.1574.
153. Celli BR. Muscle loss in COPD: An “imploding” phenotype in need of therapies. *Respirology* (Carlton, Vic). 2021 Jan;26(1):8–9. doi: 10.1183/13993003.02146-2017.
  154. 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*. 2020 Dec 10; doi: 10.1183/13993003.01339-2020.
  155. Cerhan JR, Moore SC, Jacobs EJ, Kitahara CM, Rosenberg PS, Adami HO et al. A pooled analysis of waist circumference and mortality in 650,000 adults. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(3):335–345. doi:10.1016/j.mayocp.2013.11.011.
  156. Chan MC, Yeung YC, Yu ELM, Yu WC. Blood Eosinophil and Risk of Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients: A Retrospective Cohort Analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:2869-77. doi: 10.2147/COPD.S268018.
  157. 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 Aug;3(8):631-9. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00241-6.
  158. Clarenbach CF, Sievi NA, Kohler M. Annual progression of endothelial dysfunction in patients with COPD. *Respir Med*. 2017 Nov;132:15-20. doi: 10.1016/j.rmed.2017.09.005.
  159. Çolak Y. Cardiac disease from accelerated FEV1 decline and acute exacerbations: time to rethink comorbidities in COPD. *Eur Respir J*. 2021 Mar 4;57(3):2004008. doi: 10.1183/13993003.04008-2020.
  160. Dhakal N, Lamsal M, Baral N, Shrestha S, Dhakal SS, Bhatta N, et al. Oxidative stress and nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Diagn Res*. 2015 Feb;9(2):BC01-4. doi: 10.7860/JCDR/2015/9426.5511.

161. Doss CRMP, George M, Jena A, Srivatsan V, Sridhar A, Dhandapani VE, et al. Effect of ranolazine on improvement of left ventricular dysfunction in patients with chronic stable angina: A randomized controlled clinical trial. *J Clin Prev Cardiol.* 2018;7(1):17-21. doi: 10.4103/JCPC.JCPC\_23\_17.
162. Duman D, Aksoy E, Agca MC, Kocak ND, Ozmen I, Akturk UA, et al. The utility of inflammatory markers to predict readmissions and mortality in COPD cases with or without eosinophilia. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015 Nov 11;10:2469-78. doi: 10.2147/COPD.S90330.
163. Falconer D, Papageorgiou N, Salem K, Lim WY, Katsargyris A, Avgerinos E, et al. Nitric oxide donors for peripheral artery disease. *Curr Opin Pharmacol.* 2018 Apr;39:77-85. doi: 10.1016/j.coph.2018.02.009.
164. Fenster BE, Holm KE, Weinberger HD, Moreau KL, Meschede K, Crapo JD, et al. Right ventricular diastolic function and exercise capacity in COPD. *Respir Med.* 2015 Oct;109(10):1287-92. doi: 10.1016/j.rmed.2015.09.003.
165. Fermont JM, Fisk M, Bolton CE, MacNee W, Cockcroft JR, Fuld J, et al. Cardiovascular risk prediction using physical performance measures in COPD: results from a multicentre observational study. *BMJ Open.* 2020 Dec;10(12):e038360. doi: 10.1136/bmjopen-2020-038360.
166. Fermont JM, Masconi KL, Jensen MT, Ferrari R, Di Lorenzo VAP, Marott JM, et al. Biomarkers and clinical outcomes in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2019 May;74(5):439-446. doi: 10.1136/thoraxjnl-2018-211855.
167. Ferrari R, Camici PG, Crea F, Danchin N, Fox K, Maggioni AP, et al. Expert consensus document: A 'diamond' approach to personalized treatment of angina. *Nat Rev Cardiol.* 2018 Feb;15(2):120-132. doi: 10.1038/nrcardio.2017.131.
168. Fesenko O, Bogatska K. Safety of nebivolol and bisoprolol in patients (pts) with COPD and stable angina. *Eur Respir J.* 2018;52(suppl 62):PA738. doi: 10.1183/13993003.congress-2018.



169. Fischer BM, Voynow JA, Ghio AJ. COPD: balancing oxidants and antioxidants. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015 Feb 2;10:261-76. doi: 10.2147/COPD.S42414.
170. 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: 568–576.
171. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972 Jun;18(6):499-502.
172. Gallego M, Pomares X, Capilla S, Marcos MA, Suárez D, Monsó E, et al. C-reactive protein in outpatients with acute exacerbation of COPD: its relationship with microbial etiology and severity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016 Oct 21;11:2633-2640. doi: 10.2147/COPD.S117129.
173. García-Río F, Soriano JB, Miravittles M, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sánchez G, et al. Impact of obesity on the clinical profile of a population-based sample with chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*. 2014;9(8):e105220. doi: 10.1371/journal.pone.0105220.
174. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 385: 117–171. pmid:25530442.
175. Gennari M, Gambini E, Bassetti B, Capogrossi M, Pompilio G. Emerging treatment options for refractory angina pectoris: ranolazine, shock wave treatment, and cell-based therapies. *Rev Cardiovasc Med*. 2014;15(1):31-7.
176. George L, Brightling CE. Eosinophilic airway inflammation: role in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Chronic Dis*. 2016 Jan;7(1):34-51. doi: 10.1177/2040622315609251.
177. Ghezelbash S, Molina CE, Dobrev D. Altered Atrial Metabolism: An Underappreciated Contributor to the Initiation and Progression of Atrial Fibrillation. *JAHA*. 2015;4:e001808.

178. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2021 [Internet] [cited 2021 Sep 3]. Available from: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20\\_WMV.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf).
179. Gordon SB, Bruce NG, Grigg J, Hibberd PL, Kurmi OP, Lam KB, et al. Respiratory risks from household air pollution in low and middle income countries. *Lancet Respir Med*. 2014 Oct;2(10):823-60. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70168-7.
180. Green LC, Wagner DA, Glogowski J, Skipper PL, Wishnok JS, Tannenbaum SR. Analysis of nitrate, nitrite, and [15N] nitrate in biological fluids. *Anal Biochem*. 1982 Oct;126(1):131-8. doi: 10.1016/0003-2697(82)90118-x.
181. Grymonprez M, Vakaet V, Kavousi M, Stricker BH, Ikram MA, Heeringa J, Franco OH, Brusselle GG, Lahousse L. Chronic obstructive pulmonary disease and the development of atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2019 Feb 1;276:118-124. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.09.056.
182. Guideline for Good Clinical Practice. ICH Harmonised Guideline Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice E6(R2). International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use [Internet]. 2016 Nov 9 [updated 2016 Nov 9; cited 2019 Mar 2]; [Electronic resource]. Available from: [https://database.ich.org/sites/default/files/E6\\_R2\\_Addendum.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf).
183. Gulen ST, Eryilmaz U, Yilmaz M, Karadag F. Left ventricular dysfunction in relation with systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Korean J Intern Med*. 2019;34(3):569-578. doi:10.3904/kjim.2017.366
184. Guo Y, Zhang T, Wang Z, Yu F, Xu Q, Guo W, et al. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jul;95(28):e4225. doi: 10.1097/MD.0000000000004225.
185. Hamer M, Stamatakis E. Overweight and obese cardiac patients have better prognosis despite reporting worse perceived health and more conventional risk factors. *Prev Med*. 2013 Jul;57(1):12-6. doi: 10.1016/j.ypmed.2013.02.012.

186. Han Y, Forfia PR, Vaidya A, Mazurek JA, Park MH, Ramani G, Chan SY, Waxman AB. Rationale and design of the ranolazine PH-RV study: a multicentred randomised and placebo-controlled study of ranolazine to improve RV function in patients with non-group 2 pulmonary hypertension. *Open Heart*. 2018 Feb 23;5(1):e000736. doi: 10.1136/openhrt-2017-000736.
187. Hastie AT, Martinez FJ, Curtis JL, Doerschuk CM, Hansel NN, Christenson S, et al. Association of sputum and blood eosinophil concentrations with clinical measures of COPD severity: an analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir Med*. 2017 Dec;5(12):956-967. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30432-0.
188. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions. *Physiol. Bohemoslov*. 1978; 27(2): 140–4
189. Huang YS, Feng YC, Zhang J, Bai L, Huang W, Li M, Sun Y. Impact of chronic obstructive pulmonary diseases on left ventricular diastolic function in hospitalized elderly patients. *Clin Interven Aging*. 2015;10:81-7.
190. Huber MB, Kurz C, Kirsch F, Schwarzkopf L, Schramm A, Leidl R. The relationship between body mass index and health-related quality of life in COPD: real-world evidence based on claims and survey data. *Respir Res*. 2020 Nov 3;21(1):291. doi: 10.1186/s12931-020-01556-0.
191. Husebø GR, Gabazza EC, D'Alessandro Gabazza C, Yasuma T, Toda M, Aanerud M, et al. Coagulation markers as predictors for clinical events in COPD. *Respirology*. 2021 Apr;26(4):342-351. doi: 10.1111/resp.13971.
192. Hu W-P, Lhamo T, Zhang F-Y, Hang J-Q, Zuo Y-H, Hua J-L, et al. Predictors of acute cardiovascular events following acute exacerbation period for patients with COPD: a nested case-control study. *BMC cardiovascular disorders*. 2020;20(1):518. doi: 10.1186/s12872-020-01803-8A.
193. Jiang P, Wang DZ, Ren YL, Cai JP, Chen BX. Significance of eosinophil accumulation in the thrombus and decrease in peripheral blood in patients with acute coronary syndrome. *Coron Artery Dis*. 2015 Mar;26(2):101-6. doi: 10.1097/MCA.000000000000186.

194. Jia R-F, Li L, Li H, Cao X-J, Ruan Y, Meng S, et al. Meta-analysis of C-Reactive Protein and Risk of Angina Pectoris. *Am J Cardiol.* 2020 Apr 1;125(7):1039–45. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.01.005.
195. Jing Z, Chun C, Ning S, Hong Z, Bei H, Wan-Zhen Y. Systemic Inflammatory Marker CRP Was Better Predictor of Readmission for AECOPD Than Sputum Inflammatory Markers. *Arch Bronconeumol.* 2016 Mar;52(3):138-44. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2015.01.011.
196. Kang HK, Kim K, Lee H, Jeong BH, Koh WJ, Park HY. COPD assessment test score and serum C-reactive protein levels in stable COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016 Dec 8;11:3137-3143. doi: 10.2147/COPD.S118153.
197. Kannan R, Shakeel Ahmed MA. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and its association with disease severity. *IOSR-JDMS.* 2018;17(10):7-12.
198. Kaźmierczak M, Ciebiada M, Pękała-Wojciechowska A, Pawłowski M, Nielepkowicz-Goździńska A, Antczak A. Evaluation of Markers of Inflammation and Oxidative Stress in COPD Patients with or without Cardiovascular Comorbidities. *Heart Lung Circ.* 2015 Aug;24(8):817-23. doi: 10.1016/j.hlc.2015.01.019.
199. Kerkhof M, Voorham J, Dorinsky P, Cabrera C, Darken P, Kocks JW, et al. Association between COPD exacerbations and lung function decline during maintenance therapy. *Thorax.* 2020 Sep;75(9):744-753. doi: 10.1136/thoraxjnl-2019-214457.
200. Keymel S, Schueller B, Sansone R, Wagstaff R, Steiner S, Kelm M, et al. Oxygen dependence of endothelium-dependent vasodilation: importance in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Med Sci.* 2018 Mar;14(2):297-306. doi: 10.5114/aoms.2016.58854.
201. Khan NA, Daga MK, Ahmad I, Mawari G, Kumar S, Kumar N, et al. Evaluation of BODE index and its relationship with systemic inflammation

- mediated by proinflammatory biomarkers in patients with COPD. *J Inflamm Res.* 2016 Nov 18;9:187-198. doi: 10.2147/JIR.S108783. \
202. Khassawneh BY, Samrah SM, Jarrah MI, Ibdah RK, Ibnian AM, Almistarehi AW, et al. Prevalence of undiagnosed COPD in male patients with coronary artery disease: a cross-sectional study in Jordan. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018 Sep 5;13:2759-2766. doi: 10.2147/COPD.S172679.
203. Kim VL, Coombs NA, Staples KJ, Ostridge KK, Williams NP, Wootton SA, et al. Impact and associations of eosinophilic inflammation in COPD: analysis of the AERIS cohort. *Eur Respir J.* 2017 Oct 12;50(4):1700853. doi: 10.1183/13993003.00853-2017.
204. 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. *Eur Heart J.* 2020 Jan 14;41(3):407-477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
205. Kohlbrenner D, Clarenbach CF, Thiel S, Roeder M, Kohler M, Sievi NA. A few more steps lead to improvements in endothelial function in severe and very severe COPD. *Respir Med.* 2021 Jan;176:106246. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106246.
206. Kolsum U, Damera G, Pham TH, Southworth T, Mason S, Karur P, et al. Pulmonary inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease with higher blood eosinophil counts. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Oct;140(4):1181-1184.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2017.04.027.
207. Kolsum U, Southworth T, Jackson N, Singh D. Blood eosinophil counts in COPD patients compared to controls. *Eur Respir J.* 2019 Oct 24;54(4):1900633. doi: 10.1183/13993003.00633-2019.
208. Krishnan DR, Srihari B. A study on the severity of right ventricular dysfunction in correlation with the severity of lung dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease patients-COPD. *The Ame J Sci. and Med Res.* 2015;1(1):112-9.

209. Krivaja Z. Effects of anti-anginal drugs ranolazine, nicorandil and trimetazidine on inflammation and atherosclerotic plaque progression [diploma thesis]. Vienna: University of Vienna; 2018. 52.
210. Kubota Y, Asai K, Murai K, Tsukada YT, Hayashi H, Saito Y, et al. COPD advances in left ventricular diastolic dysfunction. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2016;11:649–655. doi: 10.2147/COPD.S101082.
211. Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA, Brook RD, Calverley PMA, Celli BR, et al. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and cardiac events: a cohort analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198: 51–557. doi: 10.1164/rccm.201711-2239OC.
212. Kutum US, Deb D, Sarma PC, Deb T, Pujar R. A study on chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients with reference to echocardiographic findings. *JEMDS*. 2015;4(103):16814-21.
213. Labaki WW, Xia M, Murray S, Curtis JL, Barr RG, Bhatt SP, et al. NT-proBNP in stable COPD and future exacerbation risk: Analysis of the SPIROMICS cohort. *Respir Med*. 2018 Jul;140:87-93. doi: 10.1016/j.rmed.2018.06.005.
214. Langer D, Ciavaglia CE, Neder JA, Webb KA, O'Donnell DE. Lung hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease: mechanisms, clinical implications and treatment. *Expert Rev Respir Med*. 2014 Dec;8(6):731-49. doi: 10.1586/17476348.2014.949676.
215. Leap J, Arshad O, Cheema T, Balaan M. Pathophysiology of COPD. *Crit Care Nurs Q*. 2021 Jan/Mar;44(1):2-8. doi: 10.1097/cnq.0000000000000334.
216. Leelapatana P, Thongprayoon C, Prasitlunkum N, Vallabhajosyula S, Cheungpasitporn W, Chokesuwattanaskul R. Role of Ranolazine in the Prevention and Treatment of Atrial Fibrillation in Patients with Left Ventricular Systolic Dysfunction: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Diseases*. 2021 Apr 16;9(2):31. doi: 10.3390/diseases9020031.
217. Leong P, Macdonald MI, Ko BS, Bardin PG. Coexisting chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease in clinical practice: a diagnostic

- and therapeutic challenge. *Med J Aust.* 2019 May;210(9):417-423. doi: 10.5694/mja2.50120.
218. Leurgans TM, Bloksgaard M, Irmukhamedov A, Riber LP, De Mey JGR. Relaxing Responses to Hydrogen Peroxide and Nitric Oxide in Human Pericardial Resistance Arteries Stimulated with Endothelin-1. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2018 Jan;122(1):74-81. doi: 10.1111/bcpt.12843.
219. Leuzzi G, Galeone C, Taverna F, Suatoni P, Morelli D, Pastorino U. C-reactive protein level predicts mortality in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2017 Jan 31;26(143):160070. doi: 10.1183/16000617.0070-2016.
220. Leving M, Wouters H, de la Hoz A, Bosnic-Anticevich S, Dekhuijzen R, Gardev A, et al. Impact of PIF, Inhalation Technique and Medication Adherence on Health Status and Exacerbations in COPD: Protocol of a Real-World Observational Study (PIFotal COPD Study). *Pulm Ther.* 2021 Dec;7(2):591-606. doi: 10.1007/s41030-021-00172-7.
221. Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-Morte D, et al. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging.* 2018 Apr 26;13:757-772. doi: 10.2147/CIA.S158513.
222. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med.* 2018 May 3;378(18):1671-1680. doi: 10.1056/NEJMoa1713901.
223. Lipworth B, Wedzicha J, Devereux G, Vestbo J, Dransfield MT. Beta-blockers in COPD: time for reappraisal. *Eur Respir J.* 2016 Sep;48(3):880-8. doi: 10.1183/13993003.01847-2015.
224. Llontop C, Garcia-Quero C, Castro A, Dalmau R, Casitas R, Galera R, et al. Small airway dysfunction in smokers with stable ischemic heart disease. *PLoS One.* 2017 Aug 28;12(8):e0182858. doi: 10.1371/journal.pone.0182858.
225. López-Campos JL, Tan W, Soriano JB. Global burden of COPD. *Respirology.* 2016 Jan;21(1):14-23. doi: 10.1111/resp.12660.

226. Lortet-Tieulent J, Soerjomataram I, López-Campos JL, Ancochea J, Coebergh JW, Soriano JB. International trends in COPD mortality, 1995-2017. *Eur Respir J*. 2019 Dec 19;54(6):1901791. doi: 10.1183/13993003.01791-2019.
227. Maatman RC, Spruit MA, van Melick PP, Peeters JP, Rutten EP, Vanfleteren LE, et al. Effects of obesity on weight-bearing versus weight-supported exercise testing in patients with COPD. *Respirology*. 2016 Apr;21(3):483-8. doi: 10.1111/resp.12700.
228. MacDonald MI, Osadnik CR, Bulfin L, Hamza K, Leong P, Wong A, et al. Low and High Blood Eosinophil Counts as Biomarkers in Hospitalized Acute Exacerbations of COPD. *Chest*. 2019 Jul;156(1):92-100. doi: 10.1016/j.chest.2019.02.406.
229. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
230. Mafort TT, Rufino R, Costa CH, Lopes AJ. Obesity: systemic and pulmonary complications, biochemical abnormalities, and impairment of lung function. *Multidiscip Respir Med*. 2016 Jul 12;11:28. doi: 10.1186/s40248-016-0066-z.
231. Malerba M, Montuschi P, Radaeli A, Pirisi M. Role of beta-blockers in patients with COPD: current perspective. *Drug Discov Today*. 2015 Jan;20(1):129-35. doi: 10.1016/j.drudis.2014.09.005.
232. Malerba M, Nardin M, Radaeli A, Montuschi P, Carpagnano GE, Clini E. The potential role of endothelial dysfunction and platelet activation in the development of thrombotic risk in COPD patients. *Expert Rev Hematol*. 2017 Sep;10(9):821-32. doi: 10.1080/17474086.2017.1353416.
233. Marginean C, Popescu MS, Vladaia M, Tudorascu D, Pirvu DC, Petrescu F. Involvement of Oxidative Stress in COPD. *Curr Health Sci J*. 2018 Jan-Mar;44(1):48-55. doi: 10.12865/CHSJ.44.01.08.



234. McAuley PA, Beavers KM. Contribution of cardiorespiratory fitness to the obesity paradox. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014 Jan-Feb;56(4):434-40. doi: 10.1016/j.pcad.2013.09.006.
235. McGuinness AJ, Sapey E. Oxidative Stress in COPD: Sources, Markers, and Potential Mechanisms. *J Clin Med*. 2017 Feb 15;6(2):21. doi: 10.3390/jcm6020021.
236. Mendy A, Forno E, Niyonsenga T, Gasana J. Blood biomarkers as predictors of long-term mortality in COPD. *Clin Respir J*. 2018 May;12(5):1891-1899. doi: 10.1111/crj.12752.
237. Milacić N, Milacić B, Milojković M, Ljubisavljević S, Vodopić S, Hasanbegović M, et al. Correlation of c-reactive protein and copd severity. *Acta Clin Croat*. 2016 Mar;55(1):41-8. PMID: 27333717.
238. Miravittles M, Monteagudo M, Solntseva I, Alcázar B. Blood Eosinophil Counts and Their Variability and Risk of Exacerbations in COPD: A Population-Based Study. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2021 Jan;57(1):13-20. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2019.12.015.
239. Mishra RK, Beatty AL, Jaganath R, Regan M, Wu AH, Whooley MA. B-type natriuretic peptides for the prediction of cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease: the Heart and Soul Study. *J Am Heart Assoc*. 2014 Jul 22;3(4):e000907. doi: 10.1161/JAHA.114.000907.
240. Molofsky AB, Nussbaum JC, Liang HE, Van Dyken SJ, Cheng LE, Mohapatra A, et al. Innate lymphoid type 2 cells sustain visceral adipose tissue eosinophils and alternatively activated macrophages. *J Exp Med*. 2013 Mar 11;210(3):535-49. doi: 10.1084/jem.20121964.
241. Morgan AD, Zakeri R, Quint JK. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? *Ther Adv Respir Dis*. 2018 Jan-Dec;12:1753465817750524. doi: 10.1177/1753465817750524.
242. Nagata K, Tomii K, Otsuka K, Tachikawa R, Otsuka K, Takeshita J, et al. Evaluation of the chronic obstructive pulmonary disease assessment test for measurement of health-related quality of life in patients with interstitial lung

- disease. *Respirology*. 2012 Apr;17(3):506-12. doi: 10.1111/j.1440-1843.2012.02131.x.
243. Naghavi M, Abajobir AA, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, Abera SF, et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. 2017;390(10100): 1151-210. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32152-9.
244. Naveena R, Hashilkar NK, Davangeri R, Majagi SI. Effect of anti-inflammatory activity of ranolazine in rat model of inflammation. *Indian J Med Res*. 2018 Dec;148(6):743-747. doi: 10.4103/ijmr.IJMR\_1504\_16.
245. Negewo NA, Gibson PG, McDonald VM. COPD and its comorbidities: Impact, measurement and mechanisms. *Respirology*. 2015 Nov;20(8):1160-71. doi: 10.1111/resp.12642.
246. Nemish IL. The diagnostic value of the copd assessment test and exacerbations frequency in patients with chronic obstructive pulmonary disease, ischemic heart disease and obesity. В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Мат. 101–ї підсумк. наук.-практ. конф. проф.-викл. персоналу ВДНЗ України «БДМУ»; 2020 лют. 10, 12, 17; Чернівці. Чернівці; 2020, с. 135-6.
247. Nemish IL, Stupnytska GYa, Fediv OI. Interaction between copd assessment test and St. George's respiratory questionnaire in life's quality assessment in chronic obstructive pulmonary disease patients with ischemic heart disease and obesity. В: Хухліна ОС, редактор. Матер. наук.-практ. конф. з міжнар. учас-тю «Пульмонологія та коморбідність»; 2019 бер. 28-29; Чернівці. Чернівці; 2019, с. 88-89.
248. Nemish IL, Stupnytska GYa, Fediv OI. «Obesity paradox» in comorbid stable ischemic heart disease and chronic obstructive pulmonary disease patients. *Wiad Lek*. 2021;74(2):278-81. doi: 10.36740/WLek202102119.
249. Nemish IL, Stupnytska GYa, Fediv OI, Nesterovska OA. Correlation between body mass index and spirometry parameters in chronic obstructive pulmonary disease patients with ischemic heart disease and obesity. 29th ERS

- International Congress (28 Sep – 2 Oct 2019, Madrid, Spain). *Eur Respir J*, 2019;54:PA2660. doi: 10.1183/13993003.congress-2019.
250. Nemish IL, Stupnytska GYa, Fediv OI, Nesterovska OA. The diagnostic value of FEV6/FVC in COPD patients with severe bronchial obstruction. 30th ERS International Congress (5 – 9 Sep 2020, Vienna, Austria). *Eur Respir J*, 2020;56:116. doi: 10.1183/13993003.congress-2020.
251. Neves CDC, Lage VKS, Lima LP, Matos MA, Vieira ÉLM, Teixeira AL, et al. Inflammatory and oxidative biomarkers as determinants of functional capacity in patients with COPD assessed by 6-min walk test-derived outcomes. *Exp Gerontol*. 2021 Sep;152:111456. doi: 10.1016/j.exger.2021.111456.
252. Nishimura K, Nishimura T, Onishi K, Oga T, Hasegawa Y, Jones PW. Changes in plasma levels of B-type natriuretic peptide with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014 Feb 5;9:155-62. doi: 10.2147/COPD.S55143.
253. Nowbar AN, Gitto M, Howard JP, Francis DP, Al-Lamee R. Mortality From Ischemic Heart Disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2019 Jun;12(6):e005375. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005375.
254. Onishi K, Yoshimoto D, Hagan GW, Jones PW. Prevalence of airflow limitation in outpatients with cardiovascular diseases in Japan. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014 May 29;9:563-8. doi: 10.2147/COPD.S59962.
255. Ortega FB, Lavie CJ, Blair SN. Obesity and Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2016 May 27;118(11):1752-70. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.
256. Ozben B, Eryuksel E, Tanrikulu AM, Papila N, Ozyigit T, Celikel T, et al. Acute Exacerbation Impairs Right Ventricular Function in COPD Patients. *Hellenic J Cardiol*. 2015 Jul-Aug;56(4):324-31.
257. Quaderi SA, Hurst JR. The unmet global burden of COPD. *Glob Health Epidemiol Genom*. 2018 Apr 6;3:e4. doi: 10.1017/ghg.2018.1.
258. 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.

259. Rafi M, Jaber MM. Study on prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Adv Med* 2019;6:222-6.
260. Rasputina LV, Didenko DV, Ovcharuk MV. Life quality parameters in patients with combination of stable ischemic heart disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Wiad Lek.* 2018;71(8):1560-1565.
261. Ravin KA, Loy M. The eosinophil in infection. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;50(2):214–227. doi: 10.1007/s12016-015-8525-4.
262. Rehberger-Likozar A, Šebeštjen M. Influence of trimetazidine and ranolazine on endothelial function in patients with ischemic heart disease. *Coron Artery Dis.* 2015 Dec;26(8):651-6. doi: 10.1097/MCA.0000000000000272.
263. Rios-Navarro C, Gavara J, Vidal V, Bonanad C, Racugno P, Bayes-Genis A, et al. Characterization and implications of the dynamics of eosinophils in blood and in the infarcted myocardium after coronary reperfusion. *PLoS One.* 2018 Oct 26;13(10):e0206344. doi: 10.1371/journal.pone.0206344.
264. Roche N, Chapman KR, Vogelmeier CF, Herth FJF, Thach C, Fogel R, et al. Blood Eosinophils and Response to Maintenance Chronic Obstructive Pulmonary Disease Treatment. Data from the FLAME Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 May 1;195(9):1189-1197. doi: 10.1164/rccm.201701-0193OC.
265. Rodríguez DA, Garcia-Aymerich J, Valera JL, Sauleda J, Togores B, Galdiz JB, et al. Determinants of exercise capacity in obese and non-obese COPD patients. *Respir Med.* 2014;108(5):745–51. doi: 10.1016/j.rmed.2014.02.004.
266. Rosano GMC, Vitale C, Volterrani M. Pharmacological Management of Chronic Stable Angina: Focus on Ranolazine. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2016 Aug;30(4):393-398. doi: 10.1007/s10557-016-6674-1.
267. Rothnie KJ, Smeeth L, Herrett E, Pearce N, Hemingway H, Wedzicha J, Timmis A, Quint JK. Closing the mortality gap after a myocardial infarction in people with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Heart* 2015;101:1103–1110. doi: 10.1136/heartjnl-2014-307251.

268. 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 Dec 1;194(11):1319-1336. doi: 10.1164/rccm.201604-0690SO.
269. Roversi S, Roversi P, Spadafora G, Rossi R, Fabbri LM. Coronary artery disease concomitant with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Invest*. 2014 Jan;44(1):93-102. doi: 10.1111/eci.12181.
270. Şahin H, Naz İ, Varol Y, Kömürcüoğlu B. The effect of obesity on dyspnea, exercise capacity, walk work and workload in patients with COPD. *Tuberk Toraks*. 2017 Sep;65(3):202-209. English. doi: 10.5578/tt.57228.
271. Saito Z, Yoshida M, Kojima A, Tamura K, Hasegawa T, Kuwano K. Benefits and Risks of Inhaled Corticosteroid Treatment in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Classified by Blood Eosinophil Counts. *Lung*. 2020 Dec;198(6):925-931. doi: 10.1007/s00408-020-00397-4.
272. Salazar CA, Basilio Flores JE, Veramendi Espinoza LE, Mejia Dolores JW, Rey Rodriguez DE, Loza Munárriz C. Ranolazine for stable angina pectoris. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Feb 8;2(2):CD011747. doi: 10.1002/14651858.CD011747.pub2.
273. Sarioglu N, Hismiogullari AA, Bilen C, Erel F. Is the COPD assessment test (CAT) effective in demonstrating the systemic inflammation and other components in COPD? *Rev Port Pneumol (2006)*. 2016 Jan-Feb;22(1):11-7. doi: 10.1016/j.rppnen.2015.08.007.
274. Selthofer- Relatić K. Do we recognize obesity as an important hemodynamic, morphologic and cardiometabolic factor in echocardiographic evaluation?. *Cardiologia Croatica [Internet]*. 2019;14(3-4):70-70. doi: 10.15836/ccar2019.70.
275. Shimokawa H, Godo S. Nitric oxide and endothelium-dependent hyperpolarization mediated by hydrogen peroxide in health and disease. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2020;127:92–101. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13377>.

276. Shnoda M, Gajjar K, Ivanova V. COPD and Cardiovascular Disease: A Review of Association, Interrelationship, and Basic Principles for Integrated Management. *Crit Care Nurs Q*. 2021 Jan/Mar;44(1):91-102. doi: 10.1097/CNQ.0000000000000342.
277. Silva DR, Gazzana MB, Knorst MM. C-reactive protein levels in stable COPD patients: a case-control study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015 Aug 31;10:1719-25. doi: 10.2147/COPD.S87015.
278. Sincer I, Gunes Y, Mansiroglu AK, Aktas G. Differential value of eosinophil count in acute coronary syndrome among elderly patients. *Aging Male*. 2020;23(5):958-61. doi: 10.1080/13685538.2019.1643310.
279. Singh D. Blood Eosinophil Counts in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Biomarker of Inhaled Corticosteroid Effects. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2020 Jul;83(3):185-194. doi: 10.4046/trd.2020.0026.
280. Singh D, Kolsum U, Brightling CE, Locantore N, Agusti A, Tal-Singer R, et al. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *Eur Respir J*. 2014 Dec;44(6):1697-700. doi: 10.1183/09031936.00162414.
281. Singh D, Roche N, Halpin D, Agusti A, Wedzicha JA, Martinez FJ. Current Controversies in the Pharmacological Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Sep 1;194(5):541-9. doi: 10.1164/rccm.201606-1179PP.
282. Singh D, Wedzicha JA, Siddiqui S, de la Hoz A, Xue W, Magnussen H, et al. Blood eosinophils as a biomarker of future COPD exacerbation risk: pooled data from 11 clinical trials. *Respir Res*. 2020 Sep 17;21(1):240. doi: 10.1186/s12931-020-01482-1.
283. Singh S, Verma SK, Kumar S, Ahmad MK, Nischal A, Singh SK, et al. Evaluation of Oxidative Stress and Antioxidant Status in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Scand J Immunol*. 2017 Feb;85(2):130-137. doi: 10.1111/sji.12498.
284. Skrzypek A, Nessler J. Bezobjawowe upośledzenie funkcji serca o etiologii niedokrwiennej z uwzględnieniem zmian echokardiograficznych i stezenia

- peptydu natriuretycznego NT-proBNP w obserwacji dwuletniej [Asymptomatic ischemic heart dysfunction, echocardiographic changes and NT-proBNP during 2-years observation]. *Przeegl Lek.* 2014;71(7):378-83. Polish.
285. Spelta F, Fratta Pasini AM, Cazzoletti L, Ferrari M. Body weight and mortality in COPD: focus on the obesity paradox. *Eat Weight Disord.* 2018 Feb;23(1):15-22.
286. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018 Apr 21;39(16):1330-1393. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136.
287. Steier J, Lunt A, Hart N, Polkey MI, Moxham J. Observational study of the effect of obesity on lung volumes. *Thorax.* 2014 Aug;69(8):752-9. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-205148.
288. Stokes A, Preston SH. Smoking and reverse causation create an obesity paradox in cardiovascular disease. *Obesity (Silver Spring).* 2015 Dec;23(12):2485-90. doi: 10.1002/oby.21239.
289. Stoll P, Foerster S, Virchow JC, Lommatzsch M. Overweight is a predictor of long-term survival in hospitalised patients with exacerbations of COPD. *Respir Med.* 2016 Jul;116:59-62. doi: 10.1016/j.rmed.2016.05.016.
290. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Concurrent use of long-acting bronchodilators in COPD and the risk of adverse cardiovascular events. *Eur Respir J* 2017; 49: 1602245. doi: 10.1183/13993003.02245-2016.
291. Sulzgruber P, Wassmann S, Semb AG, Doehner W, Widimsky P, Gremmel T, et al. Oral anticoagulation in patients with non-valvular atrial fibrillation and a CHA2DS2-VASc score of 1: a current opinion of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and European Society of Cardiology Council on Stroke. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2019 Jul 1;5(3):171-180. doi: 10.1093/ehjcvp/pvz016.

292. Suma KR, Srinath S. Electrocardiographic and echocardiographic changes in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) of different grades of severity. *J Evolution Med Dental Sci.* 2015;4(30):5093-102.
293. Sun Y, Milne S, Jaw JE, Yang CX, Xu F, Li X, et al. BMI is associated with FEV1 decline in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of clinical trials. *Respir Res.* 2019 Oct 29;20(1):236. doi: 10.1186/s12931-019-1209-5.
294. Tannert C, Lux W. Spreading of red blood cell suspensions on paper as simple test of cell deformability. *Acta biologica et medica Germanica.* 1981;40(6):739-42.
295. Tan WC, Bourbeau J, Nadeau G, Wang W, Barnes N, Landis SH, et al. High eosinophil counts predict decline in FEV1: results from the CanCOLD study. *Eur Respir J.* 2021 May 27;57(5):2000838. doi: 10.1183/13993003.00838-2020.
296. Tashkin DP, Wechsler ME. Role of eosinophils in airway inflammation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018 Jan 17;13:335-349. doi: 10.2147/COPD.S152291.
297. Ternushchak TM, Tovt-Korshynska MI. Dyslipidemia as risk factor of atherosclerosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Wiad Lek.* 2019;72(4):617-621.
298. Theodorakopoulou MP, Alexandrou ME, Bakaloudi DR, Pitsiou G, Stanopoulos I, Kontakiotis T, et al. Endothelial dysfunction in COPD: a systematic review and meta-analysis of studies using different functional assessment methods. *ERJ Open Res.* 2021 Jun 28;7(2):00983-2020. doi: 10.1183/23120541.00983-2020.
299. Theodorakopoulou MP, Bakaloudi DR, Dipla K, Zafeiridis A, Boutou AK. Vascular endothelial damage in COPD: current functional assessment methods and future perspectives. *Expert Rev Respir Med.* 2021 Sep;15(9):1121-1133. doi: 10.1080/17476348.2021.1919089.



300. Triest FJJ, Studnicka M, Franssen FME, Vollmer WM, Lamprecht B, Wouters EFM, et al. Airflow Obstruction and Cardio-metabolic Comorbidities. *COPD*. 2019 Apr;16(2):109-117. doi: 10.1080/15412555.2019.
301. Trinkmann F, Saur J, Borggreffe M, Akin I. Cardiovascular Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)-Current Considerations for Clinical Practice. *J Clin Med*. 2019 Jan 10;8(1):69. doi: 10.3390/jcm8010069.
302. Tuxunguli T, Aierken A, Xie X, Dai CF, Yang YN, Li XM, et al. Association study of plasma NT-proBNP levels and severity of acute coronary syndrome. *Genet Mol Res*. 2014 Jul 29;13(3):5754-7. doi: 10.4238/2014.July.29.2.
303. Valladares-Ide D, Bravo MJ, Carvajal A, Araneda OF, Tuesta M, Reyes A, et al. Changes in pulmonary and plasma oxidative stress and inflammation following eccentric and concentric cycling in stable COPD patients. *Eur J Appl Physiol*. 2021 Jun;121(6):1677-1688. doi: 10.1007/s00421-021-04652-1.
304. Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Blood Eosinophils and Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The Copenhagen General Population Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 May 1;193(9):965-74. doi: 10.1164/rccm.201509-1869OC.
305. Vestbo J, Leather D, Diar Bakerly N, New J, Gibson JM, McCorkindale S, et al. Effectiveness of Fluticasone Furoate-Vilanterol for COPD in Clinical Practice. *N Engl J Med*. 2016 Sep 29;375(13):1253-60. doi: 10.1056/NEJMoa1608033.
306. Wang MT, Liou JT, Lin CW, Tsai CL, Wang YH, Hsu YJ, et al. Association of Cardiovascular Risk With Inhaled Long-Acting Bronchodilators in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Nested Case-Control Study. *JAMA Intern Med*. 2018 Feb 1;178(2):229-238. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.7720.
307. Wardoku R, Blair C, Demmer R, Prizment A. Association between physical inactivity and health-related quality of life in adults with coronary heart disease. *Maturitas*. 2019 Oct;128:36-42. doi: 10.1016/j.maturitas.2019.07.005.

308. WHO. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. 2021 Jun 11 [updated 2021 June 11; cited 2021 Sep 3]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)/](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
309. WHO. The top 10 causes of death [Internet]. 2020 Dec 9 [updated 2020 Dec 9; cited 2021 Sep 9]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
310. WHO. Obesity and overweight. [Internet]. 2018 Feb 16 [updated 2018 February 16; cited 2019 Feb 2]. Available from: <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
311. Withers SB, Forman R, Meza-Perez S, Sorobetea D, Sitnik K, Hopwood T, et al. Eosinophils are key regulators of perivascular adipose tissue and vascular functionality. *Sci Rep*. 2017;7:44571. doi: 10.1038/srep44571.
312. Wu Z, Yang D, Ge Z, Yan M, Wu N, Liu Y. Body mass index of patients with chronic obstructive pulmonary disease is associated with pulmonary function and exacerbations: a retrospective real world research. *J Thorac Dis*. 2018 Aug;10(8):5086-5099. doi: 10.21037/jtd.2018.08.67.
313. Yangui F, Touil A, Antit S, Zakhama L, Charfi MR. COPD prevalence in smokers with stable ischemic heart disease: A cross-sectional study in Tunisia. *Respir Med*. 2021 Apr;179:106335. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33621707/> doi: 10.1016/j.rmed.2021.106335.
314. 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 Jun 1;110(6):341-349. doi: 10.1093/qjmed/hcw135.
315. Zeiger RS, Tran TN, Butler RK, Schatz M, Li Q, Khatry DB, et al. Relationship of blood eosinophil count to exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 May – Jun;6(3):944-954.e5. doi: 10.1016/j.jaip.2017.10.004.

316. Zemans RL, Jacobson S, Keene J, Kechris K, Miller BE, Tal-Singer R, et al. Multiple biomarkers predict disease severity, progression and mortality in COPD. *Respir Res.* 2017 Jun 13;18(1):117. doi: 10.1186/s12931-017-0597-7.
317. Zewari S, Vos P, van den Elshout F, Dekhuijzen R, Heijdra Y. Obesity in COPD: Revealed and Unrevealed Issues. *COPD.* 2017 Dec;14(6):663-673. doi: 10.1080/15412555.2017.1383978.
318. Zhang Y, Yang P, Cui R, Zhang M, Li H, Qian C, et al. Eosinophils Reduce Chronic Inflammation in Adipose Tissue by Secreting Th2 Cytokines and Promoting M2 Macrophages Polarization. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:565760. doi: 10.1155/2015/565760.
319. Zhu H, Xu X, Fang X, Zheng J, Zhao Q, Chen T, et al. Effects of the Antianginal Drugs Ranolazine, Nicorandil, and Ivabradine on Coronary Microvascular Function in Patients With Nonobstructive Coronary Artery Disease: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Ther.* 2019 Oct;41(10):2137-2152.e12. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.08.008.
320. Zhu J, Zhao Z, Wu B, Shi Z, Nie Q, Fu Z, et al. Effect of Body Mass Index on Lung Function in Chinese Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Multicenter Cross-Sectional Study. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease.* 2020 Oct 13;15:2477–86. doi: 10.2147/COPD.S265676.
321. Zinellu E, Zinellu A, Fois AG, Carru C, Pirina P. Circulating biomarkers of oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Respir Res.* 2016 Nov 14;17(1):150. doi: 10.1186/s12931-016-0471.
322. Zysman M, Deslee G, Caillaud D, Chanez P, Escamilla R, Court-Fortune I, et al. Relationship between blood eosinophils, clinical characteristics, and mortality in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017 Jun 20;12:1819-24. doi: 10.2147/COPD.S129787.

## ДОДАТОК А

### Список публікацій здобувача

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

1. Неміш ІЛ, Ступницька ГЯ, Федів ОІ. Патогенетичні особливості коморбідного перебігу стабільної ішемічної хвороби серця при поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень та ожирінням (огляд літератури). Вісн. проблем біол. і мед. 2019;3(152):31-5. doi: 10.29254/2077-4214-2019-3-152-31-35. *(Здобувачка провела аналіз сучасних літературних джерел та оформлення статті до друку).*

2. Неміш ІЛ, Ступницька ГЯ, Федів ОІ. Структурно-функціональні зміни міокарда за коморбідного поєднання хронічного коронарного синдрому, хронічного обструктивного захворювання легень та ожиріння. Бук. мед. вісник. 2020;24(3):53-9. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку).*

3. Неміш ІЛ, Ступницька ГЯ, Федів О.І. Оцінка протеолітичної та фібринолітичної активності плазми крові за коморбідного поєднання хронічного коронарного синдрому, хронічного обструктивного захворювання легень та ожиріння. Клін. та експерим. патол. 2021;20(1):68-73. doi: 10.24061/1727-4338.XX.1.75.2021.10. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку).*

4. Nemish IL, Stupnytska GYa, Fediv OI. «Obesity paradox» in comorbid stable ischemic heart disease and chronic obstructive pulmonary disease patients. Wiad Lek. 2021;74(2):278-81. doi: 10.36740/WLek202102119. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку).*

5. Неміш ІЛ. Ефективність ранолазину у комплексному лікуванні пацієнтів із хронічним коронарним синдромом, хронічним обструктивним захворюванням легень та ожирінням. Укр. мед. часопис. 2022;1(147):64-6. doi: 10.32471/umj.1680-3051.147.226505. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення тез до друку).*

*Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*

6. Nemish IL, Stupnytska GYa, Fediv OI. Interaction between copd assessment test and St. George's respiratory questionnaire in life's quality assessment in chronic obstructive pulmonary disease patients with ischemic heart disease and obesity. В: Хухліна ОС, редактор. Матер. наук.-практ. конф. з міжнар. учас-тю «Пульмонологія та коморбідність»; 2019 бер. 28-29; Чернівці. Чернівці; 2019, с. 88-89. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення тез до друку).*

7. Неміш ІЛ. Оцінка якості життя хворих з поєднаним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень, ішемічною хворобою серця та ожирінням на основі використання респіраторного опитувальника клініки святого Георгія (SGRQ). В: Бойчук ТМ, редактор. Мат. VI Міжнар. мед.-фармац. конгресу студентів і молодих вчених; 2019 квіт. 2-5; Чернівці. Чернівці; 2019, с.350. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення тез до друку).*

8. Неміш ІЛ, Ступницька ГЯ, Федів ОІ. Прогностичне значення респіраторного опитувальника клініки святого Георгія (SGRQ) у визначенні ризику загострень у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєданого з ішемічною хворобою серця та ожирінням. В: Матковська НР, Скрипник ЛМ, Чаплинська НВ, редактори. Збір. мат. наук.-практ. конф. з міжнародн. участю «Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів»; 2019 квіт. 11; Івано-Франківськ. Івано-Франківськ; 2019,

с. 64. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення тез до друку).*

9. Nemish IL, Stupnytska GYa, Fediv OI, Nesterovska OA. Correlation between body mass index and spirometry parameters in chronic obstructive pulmonary disease patients with ischemic heart disease and obesity. 29th ERS International Congress (28 Sep – 2 Oct 2019, Madrid, Spain). Eur Respir J, 2019;54:PA2660. doi: 10.1183/13993003.congress-2019. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення тез до друку).*

10. Nemish IL. The diagnostic value of the copd assessment test and exacerbations frequency in patients with chronic obstructive pulmonary disease, ischemic heart disease and obesity. В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Мат. 101-ї підсумк. наук.-практ. конф. проф.-викл. персоналу ВДНЗ України «БДМУ»; 2020 лют. 10, 12, 17; Чернівці. Чернівці; 2020, с. 135-6. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення тез до друку).*

11. Неміш ІЛ, Ступницька ГЯ, Федів ОІ. Індекс БОДЕ та функція зовнішнього дихання у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні зі стабільним хронічним коронарним синдромом. Тези учасників міжнародн. наук.-практ. конф. «Міждисциплінарні аспекти скринінгу, профілактики та лікування в роботі лікаря первинної ланки (8-9 квітня 2020 р., м. Ужгород)». Україна. Здоров'я нації. 2020;2:165. doi: 10.24144/2077-6594.2.2020.201481. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення тез до друку).*

12. Nemish IL, Stupnytska GYa, Fediv OI, Nesterovska OA. The diagnostic value of FEV6/FVC in COPD patients with severe bronchial obstruction. 30th ERS

International Congress (5 – 9 Sep 2020, Vienna, Austria). Eur Respir J, 2020;56:116. doi: 10.1183/13993003.congress-2020. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення тез до друку).*

13. Неміш ІЛ, Ступницька ГЯ. Оцінка впливу ранолазину на показники функції зовнішнього дихання у хворих на хронічний коронарний синдром, хронічне обструктивне захворювання легень та ожиріння. В: Федів ОІ, редактор. Мат. наук.-практ. конф. з міжнародн. участю «Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини», присв. 100-річчю від дня народження проф. О.І. Самсон; 2021 квіт. 15-16; Чернівці. Чернівці; 2021, с. 92-93. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення тез до друку).*

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

14. Неміш ІЛ. Ступницька ГЯ. Пат. 140756 Україна, МПК А61К 31/00, А61Р 9/00. Спосіб лікування стабільної ішемічної хвороби серця при поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень та ожирінням: № u201908678; заявл. 18.07.2019; опуб. 10.03.2020, бюл. № 5. *(Здобувачка провела патентний пошук, збір матеріалів та їх аналіз, сформулювала формулу винаходу та оформила заявку).*

## ДОДАТОК Б

### Відомості про апробацію результатів дисертації

1. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Пульмонологія та коморбідність» (м. Чернівці, 28-29 березня 2019 року) *(доповідь, публікація)*.
2. VI Міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів і молодих вчених (м. Чернівці, 2-5 квітня 2019 року) *(доповідь, публікація)*.
3. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів» (м. Івано-Франківськ, 11 квітня 2019 року) *(доповідь, публікація)*.
4. 29th International Congress of the European Respiratory Society (м. Мадрид, Іспанія, 28 вересня – 2 жовтня 2019 року) *(доповідь, публікація)*.
5. 101–а підсумкова наукова конференція професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «БДМУ» (м. Чернівці, 10, 12, 17 лютого 2020 року) *(доповідь, публікація)*.
6. Міжнародна науково-практична конференція «Міждисциплінарні аспекти скринінгу, профілактики та лікування в роботі лікаря первинної ланки» (м. Ужгород, 8-9 квітня 2020 року) *(публікація)*.
7. 30th International Congress of the European Respiratory Society (м. Відень, Австрія, 5-9 вересня 2020 року) *(доповідь, публікація)*.
8. 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)*.



## ДОДАТОК В 1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

КНП «ГОРДЯЧЕНКІВСЬКА ЦРЛ» в

Наше-Франківській обл.

(назва лікувального закладу)

Косовиче О.В.

(керівник закладу, до якого проведено впровадження)

« 16 » січня 2020 р.

## Акт впровадження

**1. Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб лікування стабільної ішемічної хвороби серця при поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень та ожирінням»

**2. Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002

**3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів:** Неміш Ірина Любомирівна, Ступницька Ганна Ярославівна

**4. Джерело інформації:** Патент на корисну модель № 140756 Україна, А61К 31/00, А61Р 9/00. Спосіб лікування стабільної ішемічної хвороби серця при поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень та ожирінням / Неміш І.Л., Ступницька Г.Я. – № у 2019 08678; дата подання 18.07.2019; опубл. 10.03.2020; бюл. № 5. (Володільць: Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет»).

**5. Назва лікувального закладу:** КНП «ГОРДЯЧЕНКІВСЬКА ЦРЛ» в Наше-Франківській обл.

**6. Термін впровадження:** 07.2020 – 12.2020.

**7. Загальна кількість спостережень:** 40.

**8. Ефективність впровадження:**

Показники	За даними	
	авторів	організації, що впроваджує
Зменшення вираженості задішки за модифікованою шкалою Медичної дослідницької ради (ММДР)	на 33,3 %	на 30 %
Зменшення кількості балів за даними тесту з оцінки ХОЗЛ (ТОХ)	на 28 %	на 26 %
Збільшення пройденої відстані за даними тесту з 6-хвилинною ходьбою	на 14,31 %	на 12 %
Зростання форсованої життєвої ємності легень	на 38,89 %	на 33,2 %
Зростання пікової об'ємної швидкості видиху	на 44,6 %	на 42,6 %
Зростання життєвої ємності легень	на 29,68 %	на 28,4 %

**9. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:** немає

**10. Відповідальний за впровадження**

Завбувакко Ірина Іванівна  
Косовиче

(посада)

(підпис)

« 16 » січня 2020 р.



О.Р. Говриш

## ДОДАТОК В 2



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

*Трушак Ірина Іванівна*  
 (підпис)  
 (підпис)  
 (підпис)

«21» січня 2020 р.

## Акт впровадження

**1. Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб лікування стабільної ішемічної хвороби серця при поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень та ожирінням»

**2. Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002

**3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів:** Неміш Ірина Любомирівна, Ступницька Ганна Ярославівна

**4. Джерело інформації:** Патент на корисну модель № 140756 Україна, А61К 31/00, А61Р 9/00. Спосіб лікування стабільної ішемічної хвороби серця при поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень та ожирінням / Неміш І.Л., Ступницька Г.Я. – № у 2019 08678; дата подання 18.07.2019; опубл. 10.03.2020; бюл. № 5. (Володілець: Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет»).

**5. Назва лікувального закладу:** *КНП «Тлумачська ЦРЛ» в Івано-Франківській обл.*

**6. Термін впровадження:** 07.2020 – 12.2020.

**7. Загальна кількість спостережень:** 40.

**8. Ефективність впровадження:**

Показники	За даними	
	авторів	організації, що впроваджує
Зменшення вираженості задихки за модифікованою шкалою Медичної дослідницької ради (ММДР)	на 33,3 %	на 30 %
Зменшення кількості балів за даними тесту з оцінки ХОЗЛ (ТОХ)	на 28 %	на 28 %
Збільшення пройденої відстані за даними тесту з 6-хвилинною ходьбою	на 14,31 %	на 12 %
Зростання форсованої життєвої ємності легень	на 38,89 %	на 33,2 %
Зростання пікової об'ємної швидкості видиху	на 44,6 %	на 39,6 %
Зростання життєвої ємності легень	на 29,68 %	на 28,4 %

**9. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:** немає

**10. Відповідальний за впровадження**

*Золотушка Тараківщина*  
 (підпис)  
 (підпис)

(посада)

(підпис)

«21» січня 2020 р.



*І. М. Байчук*  
 (підпис)  
 (підпис)

## ДОДАТОК В 3



## Акт впровадження

**1. Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб лікування стабільної ішемічної хвороби серця при поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень та ожирінням»

**2. Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002

**3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів:** Неміш Ірина Любомирівна, Ступницька Ганна Ярославівна

**4. Джерело інформації:** Патент на корисну модель № 140756 Україна, А61К 31/00, А61Р 9/00. Спосіб лікування стабільної ішемічної хвороби серця при поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень та ожирінням / Неміш І.Л., Ступницька Г.Я. – № 2019 08678; дата подання 18.07.2019; опубл. 10.03.2020; бюл. № 5. (Володільці: Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет»).

**5. Назва лікувального закладу:** ЛЦП „Косівська ЦРЛ“

**6. Термін впровадження:** 07.2020 – 12.2020.

**7. Загальна кількість спостережень:** 40.

**8. Ефективність впровадження:**

Показники	За даними	
	авторів	організації, що впроваджує
Зменшення вираженості задихки за модифікованою шкалою Медичної дослідницької ради (ММДР)	на 33,3 %	на 31 %
Зменшення кількості балів за даними тесту з оцінки ХОЗЛ (ТОХ)	на 28 %	на 28 %
Збільшення пройденої відстані за даними тесту з 6-хвилинною ходьбою	на 14,31 %	на 11 %
Зростання форсованої життєвої ємності легень	на 38,89 %	на 33,2 %
Зростання пікової об'ємної швидкості видиху	на 44,6 %	на 41,6 %
Зростання життєвої ємності легень	на 29,68 %	на 28,4 %

**9. Зауваження та пропозиції організації, що впроваджує розробку:** немає

**10. Відповідальний за впровадження**

Зав. лікарів - веру,

(посада)

(підпис)

Ірина Неміш  
(П.І.Б.)

« 23 » січня 2020 р.

## ДОДАТОК В 4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар



## Акт впровадження

**1. Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб лікування стабільної ішемічної хвороби серця при поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень та ожирінням»

**2. Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002

**3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів:** Неміш Ірина Любомирівна, Ступницька Ганна Ярославівна

**3. Джерело інформації:** Патент на корисну модель № 140756 Україна, А61К 31/00, А61Р 9/00. Спосіб лікування стабільної ішемічної хвороби серця при поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень та ожирінням / Неміш І.Л., Ступницька Г.Я. – № u 2019 08678; дата подання 18.07.2019; опубл. 10.03.2020; бюл. № 5. (Володільць: Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет»).

**4. Назва лікувального закладу:** КНП «Буковинський центральний робочий лікарняний заклад»

**5. Термін впровадження:** 07.2020 – 12.2020.

**6. Загальна кількість спостережень:** 50.

**7. Ефективність впровадження:**

Показники	За даними	
	авторів	організації, що впроваджує
Зменшення вираженості задишки за модифікованою шкалою Медичної дослідницької ради (ММДР)	на 33,3%	на 30%
Зменшення кількості балів за даними оцінки тесту з оцінки ХОЗЛ (ТОХ)	на 28 %	на 29%
Збільшення відстані пройденої за даними 6-хвилинного тесту	на 14,31 %	на 15 %
Зростання форсованої життєвої ємкості легень	на 38,89 %	на 39,2 %
Зростання пікової об'ємної швидкості видиху	на 44,6 %	на 45,6 %
Зростання життєвої ємкості легень	на 29,68 %	на 30,4 %

**8. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:** немає

«15» січня 2020 р.

**Особа, відповідальна за впровадження:**

зав. кер. відг. І. Кемпурорак ІІ - 87  
 (посада, П.І.Б., підпис)



## ДОДАТОК В 5

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**  
 Головний лікар  
*Докл. Сергій Бєлік МДЛР*  
 (імя лікувального закладу)  
 (керівник закладу, в якому проведено впровадження)  
 « 01 » 11 2021 р.

## Акт впровадження

**1. Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб лікування стабільної ішемічної хвороби серця при поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень та ожирінням»

**2. Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002

**3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів:** Неміш Ірина Любомирівна, Ступницька Ганна Ярославівна

**4. Джерело інформації:** Патент на корисну модель № 140756 Україна, А61К 31/00, А61Р 9/00. Спосіб лікування стабільної ішемічної хвороби серця при поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень та ожирінням / Неміш І.І., Ступницька Г.Я. – № и 2019 08678; дата подання 18.07.2019; опубл. 10.03.2020; бюл. № 5. (Володілець: Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет»).

**5. Назва лікувального закладу:** *Докл. Сергій Бєлік МДЛР*

**6. Термін впровадження:** 04.2021 – 10.2021.

**7. Загальна кількість спостережень:** 30.

**8. Ефективність впровадження:**

Показники	За даними	
	авторів	організації, що впроваджує
Зменшення вираженості задихки за модифікованою шкалою Медичної дослідницької ради (ММДР)	на 33,3 %	на 29 %
Зменшення кількості балів за даними тесту з оцінки ХОЗЛ (ТОХ)	на 28 %	на 26 %
Збільшення пройденої відстані за даними тесту з 6-хвилинною ходьбою	на 14,31 %	на 12 %
Зростання форсованої життєвої ємності легень	на 38,89 %	на 30,2 %
Зростання пікової об'ємної швидкості видиху	на 44,6 %	на 42,6 %
Зростання життєвої ємності легень	на 29,68 %	на 28,4 %

**9. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:** немає

**10. Відповідальний за впровадження**

*В. А. Я. Сергій Бєлік МДЛР*

(посада)

*Шоко*  
(підпис)

*Боредиско С.О.*  
(П.І.Б.)

« 01 » 11 2021 р.

## ДОДАТОК В 6

Україна
Чернівецька обласна рада
Обласне комунальне некомерційне підприємство
«ЧЕРНІВЕЦЬКИЙ ОБЛАСНИЙ ГОСПІТАЛЬ
ВІТЕРАНІВ ВІЙНИ»
Ідентифікаційний код 43267790
58023, м. Чернівці, вул. Фастівська, 20
« 02 » 11 20 21 р.
№ _____

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В/о генерального директора

Оксана Артемівна Сімонович

Ветеранів війни (назва лікувального закладу)

А.А. Петровська

(керівник закладу, в якому проведено впровадження)

« 02 » 11 2021 р.

## Акт впровадження

**1. Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб лікування стабільної ішемічної хвороби серця при поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень та ожирінням шляхом включення до складу базисної терапії ранолазину у дозі 500 мг 2 рази на добу протягом 30 днів»

**2. Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002

**3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів:** Неміш Ірина Любомирівна, Ступницька Ганна Ярославівна

**4. Джерело інформації:** Патент на корисну модель № 140756 Україна, А61К 31/00, А61Р 9/00. Спосіб лікування стабільної ішемічної хвороби серця при поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень та ожирінням / Неміш І.Л., Ступницька Г.Я. – № у 2019 08678; дата подання 18.07.2019; опубл. 10.03.2020; бюл. № 5. (Володілець: Буковинський державний медичний університет).

**5. Назва лікувального закладу:** ОКНП «Ветеранів війни» обласний госпіталь ветеранів війни

**6. Термін впровадження:** 04.2021 – 10.2021.

**7. Загальна кількість спостережень:** 30.

**8. Ефективність впровадження:**

Показники	За даними	
	авторів	організації, що впроваджує
Зменшення вираженості залишки за модифікованою шкалою Медичної дослідницької ради (ММДР)	на 33,3 %	на 29,6 %
Зменшення кількості балів за даними тесту з оцінки ХОЗЛ (ТОХ)	на 28 %	на 26 %
Збільшення пройденої відстані за даними тесту з 6-хвилинною ходьбою	на 14,31 %	на 12 %
Зростання форсованої життєвої ємності легень	на 38,89 %	на 30 %
Зростання пікової об'ємної швидкості видиху	на 44,6 %	на 40,6 %
Зростання життєвої ємності легень	на 29,68 %	на 28 %

**9. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:** немає

**10. Відповідальний за впровадження**

*Л.В. Сімонович*

(посада)



(підпис)



*Сімонович Л.В.*

(П.І.Б.)

« 02 » \_\_\_\_\_ 2021 р.

## ДОДАТОК В 7



**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**  
 Проректор з науково-педагогічної роботи  
 Буковинського державного медичного університету  
 доц. І. В. Геруш  
 \_\_\_\_\_ 2021 р.

**Акт впровадження**  
 матеріалів дисертаційної роботи Неміш Ірини Любомирівни  
 в науково-педагогічний процес

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб лікування стабільної ішемічної хвороби серця при поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень та ожирінням»
- 2. Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна.
- 3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів:** Неміш Ірина Любомирівна, Ступницька Ганна Ярославівна
- 4. Джерело інформації:** Патент на корисну модель № 140756 Україна, А61К 31/00; А61Р 9/00, Спосіб лікування стабільної ішемічної хвороби серця при поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень та ожирінням / Неміш І.Л., Ступницька Г.Я. – № у 2019 08678; дата подання 18.07.2019; опубл. 10.03.2020; бюл. № 5. (Володілєш: Буковинський державний медичний університет).
- 5. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб
- 6. Термін впровадження:** з 02.09.2021 р по 02.11.2021 р.
- 7. Форма впровадження:** у матеріали лекцій та практичних занять кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб щодо підвищення ефективності лікування стабільної ішемічної хвороби серця при поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень та ожирінням, а також у наукову роботу кафедри.
- 8. Ефективність впровадження:** застосування наукових досліджень Неміш І.Л. в науково-педагогічному процесі дозволяє покращити інформованість студентів-медиків, лікарів-курсантів та лікарів-інтернів щодо підвищення ефективності лікування хворих на стабільну ішемічну хворобу серця, хронічне обструктивне захворювання легень та ожиріння.
- 9. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:** немає

**10. Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб  
 Буковинського державного медичного університету  
 доктор медичних наук, професор

 Т.О. Глашук

« 03 » 11 \_\_\_\_\_ 2021 р.

## ДОДАТОК В 8


 «ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Проректор з науково-педагогічної роботи  
 Буковинського державного медичного університету  
 доц. І. В. Геруш  
 \_\_\_\_\_ 2021 р.

**Акт впровадження**  
 матеріалів дисертаційної роботи Неміш Ірини Любомирівни  
 в науково-педагогічний процес

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб лікування стабільної ішемічної хвороби серця при поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень та ожирінням»
- 2. Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна.
- 3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів:** Неміш Ірина Любомирівна, Ступницька Ганна Ярославівна
- 4. Джерело інформації:** Патент на корисну модель № 140756 Україна, А61К 31/00, А61Р 9/00. Спосіб лікування стабільної ішемічної хвороби серця при поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень та ожирінням / Неміш І.Л., Ступницька Г.Я. – № u 2019 08678; дата подання 18.07.2019; опубл. 10.03.2020; бюл. № 5. (Володілець: Буковинський державний медичний університет).
- 5. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб
- 6. Термін впровадження:** з 02.09.2021 р по 02.11.2021 р.
- 7. Форма впровадження:** у матеріали лекцій та практичних занять кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб щодо підвищення ефективності лікування стабільної ішемічної хвороби серця при поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень та ожирінням, а також у наукову роботу кафедри.
- 8. Ефективність впровадження:** застосування наукових досліджень Неміш І.Л. в науково-педагогічному процесі дозволяє покращити інформованість студентів-медиків, лікарів-курсантів та лікарів-інтернів щодо підвищення ефективності лікування хворих на стабільну ішемічну хворобу серця, хронічне обструктивне захворювання легень та ожиріння.
- 9. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:** немає

**10. Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри внутрішньої медицини,  
 клінічної фармакології та професійних хвороб  
 Буковинського державного медичного університету  
 доктор медичних наук, професор


 О.С. Хухліна

« 03 » 11 \_\_\_\_\_ 2021 р.



## ДОДАТОК В 9

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Професор з науково-педагогічної роботи  
 Буковинського державного медичного університету  
 доц. І. В. Геруш  
 \_\_\_\_\_ 2021 р.



**Акт впровадження**  
 матеріалів дисертаційної роботи Неміш Ірини Любомирівни  
 в науково-педагогічний процес

- 1. Назва пропозицій для впровадження:** «Спосіб лікування стабільної ішемічної хвороби серця при поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень та ожирінням»
- 2. Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна.
- 3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів:** Неміш Ірина Любомирівна, Ступницька Ганна Ярославівна
- 4. Джерело інформації:** Патент на корисну модель № 140756 Україна, А61К 31/00, А61Р 9/00. Спосіб лікування стабільної ішемічної хвороби серця при поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень та ожирінням / Неміш І.Л., Ступницька Г.Я. – № и 2019 08678; дата подання 18.07.2019; опубл. 10.03.2020; бюл. № 5. (Володілець: Буковинський державний медичний університет).
- 5. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра внутрішньої медицини
- 6. Термін впровадження:** з 01.09.2021 р по 01.11.2021 р.
- 7. Форма впровадження:** у матеріали лекцій та практичних занять кафедри внутрішньої медицини щодо підвищення ефективності лікування стабільної ішемічної хвороби серця при поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень та ожирінням, а також у наукову роботу кафедри.
- 8. Ефективність впровадження:** застосування наукових досліджень Неміш І.Л. в науково-педагогічному процесі дозволяє покращити інформованість студентів-медиків, лікарів-курсантів та лікарів-інтернів щодо підвищення ефективності лікування хворих на стабільну ішемічну хворобу серця, хронічне обструктивне захворювання легень та ожиріння.
- 9. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:** немає
- 10. Відповідальний за впровадження:**

Звідувач кафедри внутрішньої медицини  
 Буковинського державного медичного університету  
 доктор медичних наук, професор

O.I. Федів

« 02 » 11 \_\_\_\_\_ 2021 р.

## ДОДАТОК В 10



**Акт впровадження**  
 матеріалів дисертаційної роботи Неміш Ірини Любомирівни  
 в науково-педагогічний процес

**1. Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб лікування стабільної ішемічної хвороби серця при поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень та ожирінням»

**2. Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна.

**3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів:** Неміш Ірина Любомирівна, Ступницька Ганна Ярославівна

**4. Джерело інформації:** Патент на корисну модель № 140756 Україна, А61К 31/00, А61Р 9/00. Спосіб лікування стабільної ішемічної хвороби серця при поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень та ожирінням / Неміш І.Л., Ступницька Г.Я. – № и 2019 08678; дата подання 18.07.2019; опубл. 10.03.2020; бюл. № 5. (Володілець: Буковинський державний медичний університет).

**5. Базова установа, яка проводить впровадження:** *Списаний державний університет кафедра Внутрішньої медицини з чотирма спеціалізаціями*

**6. Термін впровадження:** з 01.09.2021 р по 01.12.2021 р. *Рефлексивні процедури в біофізичній лінії*

**7. Форма впровадження:** у матеріали лекцій та практичних занять *з внутрішньої медицини* щодо підвищення ефективності лікування стабільної ішемічної хвороби серця при поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень та ожирінням, а також у наукову роботу кафедри.

**8. Ефективність впровадження:** застосування наукових досліджень Неміш І.Л. в науково-педагогічному процесі дозволяє покращити інформованість студентів-медиків, лікарів-курсантів та лікарів-інтернів щодо підвищення ефективності лікування хворих на стабільну ішемічну хворобу серця, хронічне обструктивне захворювання легень та ожиріння.

**9. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:** немає

**10. Відповідальний за впровадження:**

*К. мед. н. Формит кафедри  
 Внутрішньої медицини з  
 чотирма спеціалізаціями  
 медицини СумДУ Вулова Т.А.*

« 02 » *зрудня* 2021 р.

## ДОДАТОК В 11

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

КМП СОР СОКА

(назва лікувального закладу)

Тереш В.В.

(оскільки заклад, в якому введено впровадження)

« 1 » листопада 2021р.

## Акт впровадження

**1. Назва пропозицій для впровадження:** «Спосіб лікування стабільної ішемічної хвороби серця при поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень та ожирінням»

**2. Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002

**3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів:** Неміш Ірина Любомирівна, Ступницька Ганна Ярославівна

**4. Джерело інформації:** Патент на корисну модель № 140756 Україна, А61К 31/00, А61Р 9/00. Спосіб лікування стабільної ішемічної хвороби серця при поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень та ожирінням / Неміш І.І., Ступницька Г.Я. – № u 2019 08678; дата подання 18.07.2019; опубл. 10.03.2020; бюл. № 5. (Володілець: Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет»).

**5. Назва лікувального закладу:** КМП СОР СОКА

**6. Термін впровадження:** 04.2021 – 10.2021.

**7. Загальна кількість спостережень:** 30.

**8. Ефективність впровадження:**

Показники	За даними	
	авторів	організації, що впроваджує
Зменшення вираженості задишки за модифікованою шкалою Медичної дослідницької ради (ММДР)	на 33,3 %	на 29,6 %
Зменшення кількості балів за даними тесту з оцінки ХОЗЛ (ТОХ)	на 28 %	на 26 %
Збільшення пройденої відстані за даними тесту з 6-хвилинною ходьбою	на 14,31 %	на 11 %
Зростання форсованої життєвої ємності легень	на 38,89 %	на 30 %
Зростання пікової об'ємної швидкості видиху	на 44,6 %	на 42,6 %
Зростання життєвої ємності легень	на 29,68 %	на 28,2 %

**9. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:** немає

**10. Відповідальний за впровадження**

Зав. відділом лікування  
І.І. Неміш

(посада)

(підпис)

(П.І.Б.)

« 1 » листопада 2021р.