ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова

праця на правах рукопису

Меленевич Анастасія Ярославівна

УДК [616.24-007.272-036.12+616.12-008.331.1]-002-005-078-036.8(043.3)

**ДИСЕРТАЦІЯ**

ДІАГНОСТИЧНА ТА ПРОГНОСТИЧНА РОЛЬ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-18 ТА ІНТЕРЛЕЙКІНУ-10 ПРИ ХРОНІЧНОМУ ОБСТРУКТИВНОМУ ЗАХВОРЮВАННІ ЛЕГЕНЬ У ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

14.01.02 – внутрішні хвороби

222 – медицина

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ А. Я. Меленевич

Науковий керівник: Капустник Валерій Андрійович, доктор медичних наук, професор

Харків — 2019

**АНОТАЦІЯ**

***Меленевич А. Я.* Діагностична та прогностична роль інтерлейкіну-18 та інтерлейкіну-10 при хронічному обструктивному захворюванні легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою. — Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 — внутрішні хвороби. — Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2019.

Тривале підтримання системного запалення на тлі хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) є основою прогресування захворювання, особливо за умов коморбідності. Глобальна ініціатива з ХОЗЛ (Global Іnitiative for Obstructive Lung Disease - GOLD, 2018) вказує гіпертонічну хворобу (ГХ) як найчастішу коморбідну патологію у хворих на ХОЗЛ, що чинить несприятливий вплив стосовно майбутнього прогнозу. Різноманітність перебігу захворювання у пацієнтів є основою для виділення хворих на ХОЗЛ зі схожими патофізіологічними механізмами на підставі аналізу біомаркерів. Інтерлейкін (ІЛ)-18 – прозапальний цитокін родини ІЛ-1, який приймає безпосередню участь у формуванні прозапальної відповіді, індукує інші маркери запалення та сприяє руйнівним процесам у легенях при ХОЗЛ. ІЛ-10 є основним протизапальним цитокіном.

У дослідження було залучено 100 хворих на ХОЗЛ професійної етіології GOLD 2, групи B (за рекомендаціями GOLD 2016 року) у періоді ремісії, що характеризувався стабільними клінічними симптомами та показниками функції зовнішнього дихання. В основну групу увійшли 69 пацієнтів із ХОЗЛ у поєднанні з ГХ ІІ стадії, у групу порівняння – 31 хворий на ХОЗЛ. Групу контролю склали 20 практично здорових осіб. Рівень ІЛ-18 та ІЛ-10 визначали методом імуноферментного аналізу.

У дисертаційній роботі визначено, що у пацієнтів на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ порівняно до ізольованого ХОЗЛ відрізняється перебіг захворювання – загострення трапляються частіше (φ=2,77; р<0,01), знижується толерантність до фізичних навантажень – хворі основної групи у співставленні з групою порівняння пройшли вірогідно меншу відстань у шестихвилинному тесті з ходьбою (6-ХТзХ) – 383,41±14,85 м проти 395,68±18,99 м, р<0,05, а також мали тенденцію до зростання задишки за шкалою G. Borg на тлі ходьби   
(3,86±0,96 балів проти 3,52±0,85 балів, р>0,05). Виявлено вірогідне зниження сатурації кисню (SpO2) після 6-ХТзХ у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ у порівнянні з пацієнтами на ізольоване ХОЗЛ (93,71±1,65% проти 94,52±1,59%, р<0,05). Десатурація, тобто зниження SpO2 під час 6-ХТзХ більше ніж на 4% від початкового значення або нижче 90%, достовірно частіше траплялась при коморбідній патології порівняно до ізольованого ХОЗЛ (4,14±1,44% проти 3,39±1,31%, р<0,05).

Встановлено, що результати оцінки якості життя (ЯЖ) за обома   
анкетами – COPD Assessment Test (CAT) та Clinical COPD Questionnaire (CCQ) добре співвідносяться з клініко-функціональними показниками хворих. Позитивною рисою обох опитувальників є зручність та простота в заповненні. Однак, більш інформативною з клінічної точки зору та предиктивно спроможною щодо перебігу захворювання у хворих на ХОЗЛ помірного ступеня у поєднанні з ГХ є анкета CCQ, яка дає можливість оцінити не лише вираженість симптомів, а також функціональний та психічний стан хворих. Крім того, на підставі аналізу кореляційних зв’язків між клініко-функціональними показниками хворих та результатами за анкетами CAT та СCQ сильні достовірні кореляційні зв’язки встановлено лише для опитувальника СCQ. А саме, сильну вірогідну пряму кореляцію виявлено між балом СCQ за доменом «функціональний стан» та десатурацією у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ (r=0,77; p<0,05). Також встановлено сильну достовірну зворотню кореляцію між балом СCQ за доменом «функціональний стан» та пройденою відстанню у 6-ХТзХ у хворих основної групи (r=-0,75; p<0,05).

Аналіз структурно-функціональних параметрів міокарда показав, що коморбідний перебіг супроводжується вірогідним підвищенням несприятливих форм ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) - концентричної та ексцентричної гіпертрофії (φ=5,75; p<0,01), збільшенням розміру правого передсердя (ПП) (p<0,05), тенденцією до зростання товщини стінки правого шлуночка (ПШ) (p=0,0545) та більш вираженими порушеннями діастолічної функції ЛШ та ПШ. Встановлено тенденцію (χ2=1,14; р=0,285) до більш частого виявлення ознак хронічного легеневого серця (легенева артеріальна гіпертензія, гіпертрофія ПШ, дилатація правих відділів серця та трикуспідальна регургітація) у пацієнтів основної групи (43,48%) на відміну від групи порівняння (29,03%).

Кореляційний аналіз показав зворотні зв’язки між пройденою відстанню у 6-ХТзХ та розміром ПП (r=-0,33; p<0,05), товщиною стінки ПШ (r=-0,25; p<0,05), а також прямі – між десатурацією та розміром ПП (r=0,27; p<0,05), товщиною стінки ПШ (r=0,33; p<0,05) у пацієнтів на поєднану патологію, що свідчить про зниження толерантності до фізичних навантажень та зменшення оксигенації крові зі зростанням ознак перевантаження правих відділів серця. Десатурація на тлі фізичного навантаження у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ вірогідно (p<0,05) асоціювалася зі зростанням ознак перевантаження правих відділів серця.

Дослідження взаємозв’язків показників структурно-функціонального стану правих відділів серця зі спірографічними параметрами у коморбідних пацієнтів виявило зворотні кореляційні зв’язки між співвідношенням об'єму форсованого видиху за першу секунду до форсованої життєвої ємності легень (ОФВ1/ФЖЄЛ) та діаметром порожнини ПШ (r=-0,24; p<0,05), товщиною стінки ПШ (r=-0,42; p<0,05); максимальною об’ємною швидкістю повітря на рівні видиху 50% ФЖЄЛ (МОШ50) та товщиною стінки ПШ (r=-0,33; p<0,05); максимальною об’ємною швидкістю повітря на рівні видиху 75% ФЖЄЛ (МОШ75) та діаметром порожнини ПШ (r=-0,27; p<0,05); середньою об’ємною швидкістю форсованого видиху за період вимірювання від 25% до 75% ФЖЄЛ (СОШ25-75)та діаметром порожнини ПШ (r=-0,24; p<0,05), товщиною стінки ПШ (r=-0,29; p<0,05). Отримані дані підкреслюють зв'язок зростання бронхообструкції, особливо за рахунок зниження швидкісних показників на рівні середніх (МОШ50) та дрібних бронхів (МОШ75), із підвищенням навантаження на праві відділи серця.

Помірні прямі кореляційні взаємозв'язки між результатами аналізу ЯЖ за опитувальниками CAT і СCQ та ехокардіографічними показниками правих відділів серця, що свідчить на користь погіршення ЯЖ хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ на тлі зростання ознак перевантаження правих відділів серця.

Коморбідний перебіг характеризується більш вираженою активністю системного запалення та компенсаторної відповіді зі зростанням ІЛ-18 (2641,28 [2171,34; 3550,16] пг/мл; р<0,01) та ІЛ-10 (77,93 [55,27; 112,34] пг/мл;   
р<0,01). Десатурація на тлі фізичного навантаження асоційована з дисбалансом запальної відповіді зі зростанням прозапального ІЛ-18 (3296,24 [2356,03; 3978,92] пг/мл; р<0,01) та зниженням протизапального ІЛ-10 (61,12 [48,34; 79,63] пг/мл; р<0,01).

При дослідженні кореляційних зв’язків у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ було виявлено прямі взаємозв'язки між ІЛ-18 та десатурацією (r=0,41; p<0,05), ІЛ-18 та результатом СCQ за доменом «функціональний стан» (r=0,29; р<0,05), ІЛ-10 та дистанцією, що пройшли хворі у 6-ХТзХ (r=0,26; р<0,05),   
ІЛ-10 та сатурацією після 6-ХТзХ (r=0,45; р<0,05); зворотні – між ІЛ-18 та дистанцією, що пройшли хворі у 6-ХТзХ (r=-0,26; р<0,05), ІЛ-18 та сатурацією після 6-ХТзХ (r=-0,35; р<0,05), ІЛ-10 та десатурацією (r=-0,44; р<0,05), ІЛ-10 та індексом BODE (r=-0,35; р<0,05), ІЛ-10 та результатом СCQ за доменом «функціональний стан» (r=-0,39; p<0,05), ІЛ-18 та ІЛ-10 (r=-0,46; p<0,05).

Зростання співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 супроводжується погіршенням стану хворих на коморбідну патологію зі зниженням толерантності до фізичних навантажень за результатом 6-ХТзХ (r=-0,29, р<0,05), збільшенням рівня задишки (r=0,44, р<0,01) та десатурацією (r=0,48, р<0,01) при ходьбі, зростанням індексу BODE (r=0,32, р<0,01), зниженням ЯЖ за доменом «функціональний стан» опитувальника СCQ (r=0,38, р<0,01) та структурно-функціональними змінами з перевантаженням правих відділів серця тиском за даними ехокардіографії. Аналіз взаємозв'язків співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 та спірографічних показників у пацієнтів на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ встановив зворотний зв'язок між співвідношенням ІЛ-18/ІЛ-10 та індексом Тіффно   
(r=-0,31; p<0,05), що свідчить про зростання бронхообструкції при підвищенні рівня співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10. Порівнюючи тісноту зв'язків між показниками коморбідних хворих і рівнями співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 та   
ІЛ-18, більшу кількість та силу вірогідних кореляцій встановлено саме для співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10, що підтверджує необхідність врахування цього показника в комплексному оцінюванні стану хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ.

За даними ROC-аналізу встановлено високу прогностичну значущість щодо несприятливого перебігу ХОЗЛ на тлі ГХ з десатурацією при ходьбі, розвитком емфіземи легень та ознаками перевантаження правих відділів серця тиском при рівні ІЛ-18 більше 3162 пг/мл (AUC=0,791) із чутливістю 71,4% та специфічністю 87,8% (p<0,001) та рівні співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 більше 42,66 (AUC=0,822) з чутливістю 82,1% та специфічністю 82,9% (p<0,001). Отже, кращу предиктивну значущість щодо несприятливого перебігу коморбідної патології з наявністю десатурації при ходьбі, емфізематозних змін та ознак перевантаження правих відділів серця тиском виявлено для співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10.

При аналізі предиктивних властивостей опитувальників CAT та CCQ достовірну прогностичну інформативність (p=0,001) щодо несприятливого перебігу ХОЗЛ у поєднанні з ГХ з розвитком емфіземи легень, ознаками перевантаження правих відділів серця тиском та десатурацією на тлі ходьби продемонстрував лише опитувальник CCQ при значенні сумарного балу більше 2,8 з чутливістю 78,6% та специфічністю 61%, площа під ROC-кривою (AUC=0,701).

Наукова новизна полягає в розробці концепції щодо оптимізації діагностики та прогнозування характеру перебігу захворювання у пацієнтів на ХОЗЛ із супутньою ГХ на підставі аналізу рівнів ІЛ-18, ІЛ-10 та співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 з урахуванням клініко-функціональних показників міокарда.

Практичне значення отриманих результатів полягає у використанні рівня співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 в якості прогностичного маркера несприятливого перебігу захворювання у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ. Підвищення рівня співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 супроводжується зростанням задишки, зниженням сатурації при ходьбі, ремоделюванням бронхолегеневої системи у вигляді емфізематозних змін та ознаками перевантаження правих відділів серця тиском. Для опитувальника з оцінювання ЯЖ CCQ встановлено предиктивний потенціал щодо діагностики і прогнозування характеру перебігу ХОЗЛ із супутньою ГХ, що дозволить практичним лікарям підвищити рівень діагностики та прогнозування перебігу поєднаної патології.

**Ключові слова:** хронічне обструктивне захворювання легень, гіпертонічна хвороба, інтерлейкін-18, інтерлейкін-10, діагностика, прогнозування.

**SUMMARY**

***Melenevych A. Ya.* Diagnostic and prognostic role of interleukin-18 and interleukin-10 in chronic obstructive pulmonary disease in combination with hypertension. - Qualification scientific work with the manuscript copyright.**

Thesis for a candidate of medical sciences degree in specialty 14.01.02 - internal diseases. Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2019.

Long-term maintenance of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the basis of disease progression, especially in comorbidity. The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD, 2018) indicates hypertension (HT) as the most common comorbid pathology in COPD patients, which has an adverse impact on future prognosis. The variety of course of the disease is the basis for selection of COPD patients with similar pathophysiological mechanisms based on analysis of biomarkers. Interleukin (IL)-18 is an proinflammatory cytokine IL-1 family that is directly involved in the formation of inflammatory response, induces other markers of inflammation and promotes the destructive processes in the lungs in COPD. IL-10 is a major anti-inflammatory cytokine.

The study involved 100 patients with COPD occupational etiology GOLD 2, group B (following the recommendations of GOLD 2016) in remission phase, that characterized by stable clinical symptoms and respiratory function. The main group included 69 patients with COPD in combination with HT II stage, the comparison group – 31 patients with COPD. The control group included 20 practically healthy persons. IL-18 and IL-10 levels were determined by enzyme-linked immunosorbent assay.

In the dissertation it is determined that patients with COPD in combination with HT compared to the isolated COPD differs in the course of the disease – exacerbations occur frequently (φ=2,77; p<0,01), decreased tolerance to physical activity – patients of the main group in comparison with the comparison group passed shorter distance in the six-minute walking test (6MWT) – 383,41±14,85 m vs. 395,68±18,99 m, p<0,05, and also tended to increase breathlessness on the G. Borg scale when walking (3,86±0,96 points vs. 3,52±0,85 points, p>0.05). Significant reduction in oxygen saturation (SpO2) after 6MWT in COPD patients in combination with HT compared with isolated COPD patients (93,71±1,65% vs. 94,52±1,59%, р<0,05) was found. Desaturation, i.e. decrease SpO2 during 6MWT more than 4% from baseline or below 90%, occurred significantly more frequently in comorbid pathology compared to isolated COPD (4,14±1,44% vs. 3,39±1,31%, р<0,05).

It was found that the results of the evaluation of quality of life (QOL) in both questionnaires – COPD Assessment Test (CAT) and the Clinical COPD Questionnaire (CCQ) are well correlated with clinical and functional parameters of patients. A positive feature of both questionnaires is the convenience and ease of filling. However, the CCQ questionnaire, which makes it possible to assess not only the severity of symptoms but also the functional and mental state of the patients, is more informative from the clinical point of view and predictive capacity for disease course in patients with moderate COPD in combination with HT. In addition, based on the analysis of correlations between clinical and functional parameters of patients and the results from CAT and CCQ questionnaires, strong reliable correlation relationships were established only for the CCQ questionnaire. Strong direct correlation was found between the CCQ score in the domain "functional status" and desaturation in patients with COPD with concomitant HT (r=0,77; p<0,05). Also, a strong inverse correlation was found between the CQQ score in the domain "functional status" and the distance walked in 6MWT in patients of the main group (r=-0,75; p<0,05).

Combined course is characterized by more pronounced structural-functional heart disorders. A significant prevalence of adverse forms of left ventricular remodeling – concentric and eccentric hypertrophy (φ=5,75; p<0,01), an increase in the size of the right atrium (RA) (p<0,05), a tendency to increase the wall thickness of the right ventricle (RV) (p=0,0545) and more pronounced signs of the diastolic function of the left and right ventricles in patients with COPD in combination with HT was revealed. A tendency (χ2=1,14; p=0,285) to more frequent signs of cor pulmonale (pulmonary arterial hypertension, RV hypertrophy, dilatation of the right heart chambers and tricuspid regurgitation) was observed in patients of the main group (43,48%) as opposed to comparison group (29,03%).

Correlation analysis in comorbid patients demonstrated an inverse correlation between the distance passed in the 6MWT and the size of the RA (r=-0,33; p<0,05), the RV wall thickness (r=-0,25; p<0,05); a direct correlation – between the desaturation and the size of the RA (r=0,27; p<0,05), the RV wall thickness (r=0,33; p<0,05). All this indicates a decreasing in exercise tolerance and a reduction in blood oxygenation with an increasing signs of overload of the right heart. Comorbid patients with desaturation during the 6MWT showed significant (p<0,05) changes in the right heart chambers, indicating an increase in their overload.

Analysis of the relationship between structural-functional parameters of the right heart and spirographic data revealed an inverse correlation between the ratio of forced expiratory volume in 1 second to forced vital lung capacity (FEV1/FVC) and the RV diameter (r=-0,24; p<0,05), the RV wall thickness (r=-0,42; p<0,05); the forced expiratory flow at 50% of the VC (FEF50) and the RV wall thickness (r=-0,33; p<0,05); the forced expiratory flow at 75% of the VC (FEF75) and the RV diameter (r=-0,27; p<0,05); the forced expiratory flow from 25% to 75% of the vital capacity (FEF25-75) and the RV diameter (r=-0,24; p<0,05), the RV wall thickness (r=-0,29; p<0,05). All this indicates an increase in the load on the right heart with an increase in bronchial obstruction, especially due to a decrease in speed indicators at the level of medium (FEF50) and small bronchi (FEF75).

Moderate direct correlation between the results of the analysis of QOL and echocardiographic parameters of the right heart was established, which indicates a deterioration in QOL of patients with comorbid pathology with increasing signs of overload of the right heart.

Comorbid course is characterized by more pronounced activity of systemic inflammation and compensatory response with increasing IL-18 (2641,28 [2171,34; 3550,16] pg/ml; р<0,01) and IL-10 (77,93 [55,27; 112,34] pg/ml; р<0,01). Desaturation during physical activity is associated with an imbalance of inflammatory response with increasing proinflammatory IL-18 (3296,24 [2356,03; 3978,92] pg/ml; р<0,01) and decreasing anti-inflammatory IL-10 (61,12 [48,34; 79,63] pg/ml; р<0,01).

Correlation analysis in COPD patients in combination with HT demonstrated a direct correlation between IL-18 and desaturation (r=0,41; p<0,05), IL-18 and the CCQ score in the domain "functional status" (r=0,29; р<0,05), IL-10 and the distance walked in 6MWT (r=0,26; р<0,05), IL-10 and saturation after 6MWT (r=0,45; р<0,05); an inverse correlation – between IL-18 and the distance walked in 6MWT (r=-0,26; р<0,05), IL-18 and saturation after 6MWT (r=-0,35; р<0,05), IL-10 and desaturation (r=-0,44; р<0,05), IL-10 and the BODE index (r=-0,35; р<0,05), IL-10 and the CQQ score in the domain "functional status" (r=-0,39; p<0,05), IL-18 and   
IL-10 (r=-0,46; p<0,05).

The growth of IL-18/IL-10 ratio is associated with the worsening of patients with comorbid pathology with exercise intolerance (r=-0,29, р<0,05), increasing breathlessness (r=0,44, р<0,01), desaturation during walking (r=0,48, р<0,01), increasing the BODE index (r=0,32, р<0,01), decreasing of QOL in the domain "functional status" of the CCQ questionnaire (r=0,38, р<0,01), and structural-functional changes with overload right heart by pressure according to echocardiography. Analysis of the relationship between IL-18/IL-10 and spirographic parameters in COPD patients in combination with HT found an inverse relationship between the ratio of IL-18/IL-10 and the Tiffeneau index (r=-0,31; p<0,05), that indicate the growth of bronchial obstruction with increasing levels of the IL-18/IL-10 ratio. Comparing the closeness of links between parameters of comorbid patients and correlation levels of IL-18/IL-10 and IL-18, greater number and strength of probable correlations were found for the IL-18/IL-10 ratio, that confirms the need to consider this indicator in a comprehensive assessment of patients with COPD in combination with HT.

ROC analysis showed significantly prognostic significance IL-18 and   
IL-18/IL-10 ratio in unfavorable course of COPD combined with HT. Unfavorable course of COPD is determined based on the presence of emphysema on chest X-ray, desaturation during walking and pressure overload of the right ventricle. IL-18 with a specificity of 87,8% and a sensitivity of 71,4% demonstrated the significant predictive power (p<0,001) at a level greater than 3162 pg/ml, the AUC was 0,791. IL-18/IL-10 ratio with a specificity of 82,9% and a sensitivity of 82,1% demonstrated the significant predictive power (p<0,001) at a level greater than 42,66, the AUC was 0,822. Therefore, better predictive significance regarding adverse course of comorbid pathology with the presence of desaturation during walking, remodeling bronchopulmonary system as emphysematous changes, signs of overload right heart by pressure was found for the IL-18/IL-10 ratio.

Analysis of the predictive potential of the quality of QOL showed reliable prognostic informativeness (p=0,001) regarding the unfavorable course of COPD in combination with HT only for the CCQ questionnaire with a total score of more than 2,8 with a sensitivity of 78.6% and a specificity of 61%, the AUC was 0,701.

The scientific novelty is developing the concept for optimizing the diagnosis and prediction of course of the disease in patients with COPD and concomitant HT, based on the analysis of IL-18, IL-10 and the IL-18/IL-10 ratio levels, taking into account clinical and functional parameters of the myocardium.

The practical significance of the results is using the IL-18/IL-10 ratio as a prognostic marker of adverse disease course in COPD patients in combination with HT. Increasing the level of the IL-18/IL-10 ratio is accompanied by increased dyspnea, decreased saturation during walking, remodeling bronchopulmonary system as emphysematous changes and signs of overload right heart by pressure. Predictive potential for diagnosis and prognosis of the course of COPD with concomitant HT was determined for CCQ questionnaire of QOL, which allows general practitioners to increase the level of diagnosis and prognosis of combined pathology.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, primary hypertension, interleukin-18, interleukin-10, diagnosis, prognosis.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

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

1. Меленевич А. Я. Прогностичний потенціал фенотипування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень професійної етіології у поєднанні з гіпертонічною хворобою / А. Я. Меленевич // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2017. – № 4. – С.91-97.

2. Меленевич А. Я. Роль інтерлейкіну-18 та інтерлейкіну-10 у формуванні структурно-функціональних змін міокарду при хронічному обструктивному захворюванні легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою/   
І. Ф. Костюк, А. Я. Меленевич // Медицина сьогодні і завтра. – 2017. – №. 3 (76) – С. 48-54. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів).*

3. Меленевич А. Я. Клінічне значення інтерлейкіну-18 та інтерлейкіну-10 у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою/ А. Я. Меленевич // Запорізький медичний журнал. – 2018. – Том 20, № 5(110) – С. 623-627.

4. Меленевич А. Я. Структурно-функціональні зміни міокарда у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою / В. А. Капустник, О. Г. Мельник, А. Я. Меленевич, К. І. Саніна // Міжнародний медичний журнал. – 2018. – № 2. – С. 12-15. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів).*

5. Меленевич А. Я. Залежність цитокінемії від клінічного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою / В. А. Капустник, І. Ф. Костюк, А. Я. Меленевич // Медичні перспективи. – 2018. – № 3. – С. 41-46. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів).*

6. Melenevych A. Ya. Interleukin-18/interleukin-10 ratio in predicting the further course of chronic obstructive pulmonary disease combined with hypertension / V. A. Kapustnyk, I. F. Kostyuk, A. Ya. Melenevych // General medicine. – 2019. –   
№ 1. – С. 3-6. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів).*

7. Пат. № 127410, Україна, МПК G01N 33/50 (2006.01). Спосіб прогнозування ремоделювання бронхо-легеневої системи у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень професійної етіології у поєднанні з гіпертонічною хворобою / В. А. Капустник, І. Ф. Костюк, А. Я. Меленевич; Харківський національний медичний університет. – № u201802922; заявл. 22.03.2018; опубл. 25.07.2018, Бюл. № 14. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення заявки на патент).*

8. Пат. № 129494, Україна, МПК G01N 33/48 (2006.01). Спосіб прогнозування ризику несприятливих кардіоваскулярних подій у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень середньої тяжкості у поєднанні з гіпертонічною хворобою ІІ стадії на підставі розрахунку модифікованого індексу BODE / В. А. Капустник, І. Ф. Костюк, А. Я. Меленевич; Харківський національний медичний університет. — № u201806556; заявл. 11.06.2018; опубл. 25.10.2018, Бюл. № 20. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення заявки на патент).*

**Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

9. Меленевич А. Я. Роль цитокінів при хронічному обструктивному захворюванні легень у сполученні з гіпертонічною хворобою / А. Я. Меленевич // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання: профілактика неінфекційних захворювань на перехресті терапевтичних наук», 21 квітня 2016 р. – Харків. – 2016. – С. 212.

10. Melenevych A. Ya. Phenotype-based management in chronic obstructive pulmonary disease / A. Ya. Melenevych // Матеріали ІІ міжнародної науково-практичної конференції «Терапевтичні читання: сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів», 6-7 жовтня 2016 р. – Івано-Франківськ-Яремче. – 2016. – С. 307-309.

11. Меленевич А. Я. Прогнозування майбутніх несприятливих подій у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень на підставі аналізу сучасних оціночних тестів / А. Я. Меленевич // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я», 9 грудня 2016 р. – Полтава. – 2016. – С. 42-43.

12. Melenevych A. Ya. Phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease in combination with hypertension / A. Ya. Melenevych // Матеріали XVIII Національного конгресу кардіологів України, 20–22 вересня 2017 р. – Київ. – 2017. – C. 42.

13. Melenevych A. Ya. The risk of adverse outcomes of occupational chronic obstructive pulmonary disease, depending on the presence or absence of hypertension / A. Ya. Melenevych, К. I. Sanina // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Креативні напрямки в діагностиці, патогенезі та лікуванні внутрішніх і професійних хвороб», 12-13 квітня 2018 р. – Запоріжжя. – 2018. – С. 19-20. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*

14. Melenevych A. Ya. IL-18 and IL-10 in patients with occupational COPD, depending on the presence or absence of hypertension / A. Ya. Melenevych // European Respiratory Journal. Матеріали 28-го міжнародного конгресу Європейського респіраторного товариства, 15-19 вересня 2018 р. – Париж. – 2018. – Vol. 52: DOI: 10.1183/13993003.congress-2018. PA4080.

15. Melenevych A. Ya. Results of the BODE index for evaluating chronic obstructive pulmonary disease outcomes, depending on the presence or absence of hypertension / A. Ya. Melenevych // Матеріали XIX Національного конгресу кардіологів України, 26–28 вересня 2018 р. – Київ. – 2018. – C. 40-41.

16. Меленевич А. Я. Рівень інтерлейкіну-18 та інтерлейкіну-10 за умов коморбідності хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби / А. Я. Меленевич, О. В. Меленевич // Український пульмонологічний журнал. Матеріали І Національного конгресу пульмонологів України, Київ, 18–19 жовтня 2018 р. – 2018. – № 3. Додаток. – С. 73. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*

17. Melenevych A. Diastolic heart failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with hypertension / A. Melenevych // European Journal of Heart Failure. Матеріали 6-го всесвітнього конгресу з серцевої недостатності, 25-28 травня 2019 р. – Афіни. – 2019. – Vol. 21. – P. 208-209. P922.

ЗМІСТ

|  |  |
| --- | --- |
| АНОТАЦІЯ …………………………………………………………………...... | 2 |
| SUMMARY …………………………………………………………………….. | 7 |
| СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ ………. | 12 |
| ЗМІСТ …………………………………………………………………………... | 16 |
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ………………………………………… | 19 |
| ВСТУП ………………………………………………………………………...... | 23 |
| РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ……………………………………………. | 32 |
| 1.1. Патогенетичні аспекти розвитку хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою ……... | 32 |
| 1.2. Концепція запалення згідно теорії інфламасом ………………… | 37 |
| 1.3. Значення інтерлейкіну-18 та інтерлейкіну-10 у підтриманні системного запалення при хронічному обструктивному захворюванні легень та підвишенні кардіоваскулярного ризику на тлі гіпертонічної хвороби ……………………………………………...  1.4. Прогнозування майбутніх несприятливих подій у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень на підставі аналізу сучасних оціночних тестів. Внесок оцінки якості життя у прогнозування подальшого перебігу захворювання…………………. | 40  42 |
| 1.5. Фенотипування та ендотипування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. Персоніфікований патогенетичнозаснований підхід до ведення хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з гіпертонічною хворобою …… | 50 |
| РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ………………….. | 56 |
| 2.1. Клінічна характеристика хворих ………………………………… | 56 |
| 2.2. Методи дослідження ……………………………………………… | 63 |
| РОЗДІЛ 3. АНАЛІЗ ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ, ТОЛЕРАНТНОСТІ ДО ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕНЬ ТА ЯКОСТІ ЖИТТЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ У ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ …………………………..  3.1. Клінічна характеристика хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою та результати 6-хвилинного тесту з ходьбою із аналізом ступеня задишки та сатурації до та після тестування …………………………  3.2. Визначення якості життя хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою за респіраторними опитувальниками – COPD Assessment Test (CAT) та Clinical COPD Questionnaire (CCQ) ………………………………...  3.3. Прогностичний потенціал BODE індексу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою ………………………………………………………………..  РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН МІОКАРДА У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ У ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ …………………………………………………..…….................. | 74  74  82  100  108 |
|  |  |
| РОЗДІЛ 5. РІВНІ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-18 ТА ІНТЕРЛЕЙКІНУ-10 У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ У ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ………………………......  РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ РІВНЕЙ СПІВВІДНОШЕННЯ ІЛ-18/ІЛ-10 В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ОСОБЛИВОСТЕЙ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ, ТОЛЕРАНТНОСТІ ДО ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕНЬ, ЯКОСТІ ЖИТТЯ ТА ПОКАЗНИКІВ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ІЗ СУПУТНЬОЮ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ …………………………………………….. | 137  155 |
| РОЗДІЛ 7. ПРОГНОСТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-18 ТА СПІВВІДНОШЕННЯ ІЛ-18/ІЛ-10, А ТАКОЖ ОПИТУВАЛЬНИКІВ CAT ТА CCQ ЩОДО ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ У ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ …………………………………………………………………… | 169 |
| РОЗДІЛ 8. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.. | 180 |
| ВИСНОВКИ ……………………………………………………………………. | 188 |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ………………………………………………. | 190 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ……………………………………... | 191 |
| ДОДАТОК А …………………………………………………………………… | 232 |

|  |  |
| --- | --- |
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ | |
| А | – діаметр аорти |
| АГ | – артеріальна гіпертензія |
| АТ | – артеріальний тиск |
| БА | – бронхіальна астма |
| ВООЗ | – Всесвітня організація охорони здоров’я |
| ГХ | – гіпертонічна хвороба |
| ДД | – діастолічна дисфункція |
| ДСЛА | – діаметр стовбура легеневої артерії |

|  |  |
| --- | --- |
| ДФ | – діастолічна функція |
| ЕГ | – ексцентрична гіпертрофія |
| ЕД | – ендотеліальна дисфункція |
| ЕКГ | – електрокардіографія |
| ЕхоКГ | – ехокардіографія |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ЖЄЛ | – життєва ємність легень | |
| ЗСд | – діастолічна величина товщини задньої стінки лівого шлуночка | |
| ІВТС | – індекс відносної товщини стінок лівого шлуночка | |
| ІГКС | – інгаляційні кортикостероїди | |
| ІЛ | | – інтерлейкін | |
| ІЛ-10 | | – інтерлейкін-10 | |
| ІЛ-18 | | – інтерлейкін-18 | |
| ІММЛШ | | – індекс маси міокарда лівого шлуночка | |
| ІМТ | | – індекс маси тіла | |
| Індекс BODE | | – прогностичний індекс, який включає оцінку індексу маси тіла (body mass index - В), ОФВ1 (obstruction - О), тяжкості задишки (dyspnea - D) та результатів 6-ХТзХ (exercise capacity index - Е) | |
| ІФН-γ | | – інтерферон-γ | |
| ІХС | | – ішемічна хвороба серця | |
| КГ | | – концентрична гіпертрофія | |
| КДО | | – кінцевий діастолічний об'єм лівого шлуночка | |
| КДР | | – кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка | |
| КР | | – концентричне ремоделювання | |
| КСО | | – кінцевий систолічний об'єм лівого шлуночка | |
| КСР | | – кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка | |
| ЛГ | | – легенева гіпертензія | |
| ЛН | | – легенева недостатність | |

|  |  |
| --- | --- |
| ЛП | – ліве передсердя |
| ЛШ | – лівий шлуночок |

|  |  |
| --- | --- |
| МОШ25  МОШ50  МОШ75 | – максимальна об’ємна швидкість повітря на рівні видиху 25% ФЖЄЛ  – максимальна об’ємна швидкість повітря на рівні видиху 50% ФЖЄЛ  – максимальна об’ємна швидкість повітря на рівні видиху 75% ФЖЄЛ |
| МШПд | – діастолічна величина товщини міжшлуночкової перетинки |
| НГ | – нормальна геометрія |

|  |  |
| --- | --- |
| ОГК | – органи грудної клітки |
| ОП | – окружність плеча |
| ОТ | – окружність талії |

|  |  |
| --- | --- |
| ОФВ1 | – об'єм форсованого видиху за першу секунду |
| ОФВ1/ФЖЕЛ | – модифікований індекс Тіффно |
| ПОШ | – пікова об'ємна швидкість видиху |

|  |  |
| --- | --- |
| ПП | – праве передсердя |
| ПШ | – правий шлуночок |
| СН | –серцева недостатність |

|  |  |
| --- | --- |
| СОШ25-75 | – середня об’ємна швидкість форсованого видиху за певний період вимірювання від 25 до 75% ФЖЄЛ |
| СРБ | – С-реактивний білок |
| СТЛА | – середній тиск у легеневій артерії |
| ФВ | – фракція викиду лівого шлуночка |
| ФЖЄЛ | – форсована життєва ємність легень |
| ФНП-α | – фактор некрозу пухлин-α |
| ФП | – фібриляція передсердь |
| ХОЗЛ | – хронічне обструктивне захворювання легень |
| ЦД | – цукровий діабет |
| ЯЖ | – якість життя |
| Е | – максимальна швидкість раннього наповнення лівого шлуночка |
| Е' | – максимальна швидкість раннього наповнення правого шлуночка |
| А | – максимальна швидкість пізнього наповнення лівого шлуночка |
| А' | – максимальна швидкість пізнього наповнення правого шлуночка |
| Е/А | – співвідношення максимальних швидкостей раннього та пізнього наповнень лівого шлуночка |
| Е'/А' | – співвідношення максимальних швидкостей раннього та пізнього наповнень правого шлуночка |

|  |  |
| --- | --- |
| CAT | – COPD Assessment Test |
| CCQ | – Clinical COPD Questionnaire |
| DТ | – час уповільнення кровотоку раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка |
| DТ' | – час уповільнення кровотоку раннього діастолічного наповнення правого шлуночка |
| GOLD | – Global Іnitiative for Obstructive Lung Disease |
| IVRT | – тривалість фази ізоволюметричного розслаблення лівого шлуночка |
| IVRT' | – тривалість фази ізоволюметричного розслаблення правого шлуночка |

|  |  |
| --- | --- |
| mMRC | – модифікована шкала медичної дослідницької ради для оцінки важкості задишки - modified Medical Research Council |
| NOS | – NO-синтетаза |

|  |  |
| --- | --- |
| SpO2 | –киснева сатурація |
| 6-ХТзХ | – шестихвилинний тест з ходьбою |

ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Проблема поєднаного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та гіпертонічної хвороби (ГХ) належить до найбільш актуальних у зв'язку з ростом захворюваності, важкістю ускладнень, тенденцією до підвищення смертності та стійкої втрати працездатності. У середньому від 8 до 22% дорослих у віці 40 років і старше страждають ХОЗЛ [1]. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров’я (ВООЗ) 2016 року, близько 251 млн осіб хворіють на ХОЗЛ. Ці дані не можуть відображати дійсну розповсюдженість ХОЗЛ, бо початкові стадії захворювання залишаються недіагностованими, оскільки хворі звертаються за медичною допомогою на пізніх стадіях захворювання з вираженими клінічними проявами – задишкою та кашлем, що заважають повсякденній діяльності [2-6]. ВООЗ відмічає неухильне зростання поширеності ХОЗЛ. Доля професійного ХОЗЛ складає 19% [7]. Згідно з прогнозом, до 2020 року захворюваність на ХОЗЛ посідатиме п’яте місце у світі за поширеністю і п’яте місце за соціальноекономічними збитками (за композитним показником DALY — Disability-Adjusted Life Years – тривалість непрацездатності) серед усіх захворювань у світі після ішемічної хвороби серця (ІХС), депресії, наслідків дорожньо-транспортних пригод та цереброваскулярних захворювань [8].

За даними ВООЗ у 2015 році від ХОЗЛ померли 3,17 мільйонів чоловік, що склало майже 5% всіх випадків смерті. Згідно ВООЗ смертність від ХОЗЛ в структурі професійної захворюваності складає 40%. Доля ХОЗЛ як однієї з провідних причин смерті постійно збільшується [9-11]. Зростанню смертності від ХОЗЛ сприяє епідемія куріння, зниження смертності від інших поширених причин смерті (наприклад, ІХС, інфекційні захворювання), а також старіння населення світу. Експерти ВООЗ прогнозують, що до 2020 року дана патологія займатиме 3-є місце в світі в структурі загальної смертності. Провідною причиною смерті хворих на ХОЗЛ, є розвиток не термінальної легеневої недостатності (ЛН), а серцево-судинних розладів [12,13].

Поширеність ГХ у світі, за даними 2010 року, становила 1,39 млрд осіб, що склало 31% дорослого населення. Спостерігається зростання розповсюдженості ГХ та її ускладнень у країнах із низьким рівнем життя [14]. До 2025 року очікується підвищення розповсюдженості ГХ до рівня – більш ніж 1,5 млрд осіб у світі [15]. ВООЗ вказує, що підвищений артеріальний тиск (АТ) є провідним фактором ризику смерті у світі. За даними американських епідеміологічних досліджень, артеріальна гіпертензія (АГ) відповідальна за 40,6% серцево-судинної смертності, в той час як куріння – 13,2%, незбалансоване харчування – 11,9%, недостатня фізична активність – 8,8%, підвищення рівня глюкози в плазмі – 8,8%. Встановлено, що смертність від серцево-судинних захворювань та гострого порушення мозкового кровообігу, викликаних підвищеним тиском, подвоюється з підвищенням систолічного АТ на 20 мм рт. ст. та діастолічного – на 10 мм рт. ст. [16]. За даними ВООЗ, ІХС та гостре порушення мозкового кровообігу впродовж останніх 15 років залишаються провідними причинами смерті в світі. В 2016 році вони спричинили 15,2 млн смертей. Одним з визначальних факторів ризику обох захворювань є АГ.

До 90% пацієнтів із ХОЗЛ можуть мати принаймні одну супутню патологію [17]. Більше ніж 50% хворих на ХОЗЛ мають АГ [18]. Згідно Глобальної ініціативи по боротьбі з ХОЗЛ (Global Іnitiative for Obstructive Lung Disease - GOLD) велика увага вчених приділяється системним проявам ХОЗЛ і коморбідним з ним станам, які істотно впливають на прогноз захворювання і його перебіг [19].

Одними із потенційних системних ефектів ХОЗЛ розглядається кардіореспіраторна патологія, в основі якої важливе місце займають ушкодження ендотелію з розвитком ендотеліальної дисфункції (ЕД) периферійних і коронарних артерій, порушення ліпідного спектру крові, дисбаланс у синтезі імунокомпетентними клітинами факторів міжклітинної кооперації (цитокінів), які можуть бути причиною розвитку метаболічної кардіоміопатії, ІХС, АГ чи легеневої гіпертензії (ЛГ) з подальшим розвитком хронічного легеневого серця (ХЛС) [20-23].

При ХОЗЛ запалення підтримується багато років, нерідко і десятиліттями, посилюючись в період загострення хвороби, що призводить до пригнічення адаптаційних реакцій організму, тривалої активації імунної системи [24,25]. Нині з’являється все більше даних про роль імунного запалення у розвитку та прогресуванні ГХ. У хворих на ГХ прозапальні цитокіни можуть призводити до активації симпато-адреналової нервової системи та стимуляції продукції ангіотензину II [26-28].

Таким чином, невирішеними є питання, що стосуються:

- ролі маркерів системного запалення, оксидантного стресу, визначення імунних зрушень, метаболічних, вентиляційно-перфузійних та гемодинамічних розладів при ХОЗЛ у поєднанні з ГХ;

- оцінки цитокінового профілю, показників ендотеліальної функції як ранніх маркерів розвитку та прогресування поєднаної патології;

- виділення підгруп хворих (ендотипів, фенотипів та ін.) на ХОЗЛ, що асоціюються з найвищим ризиком серцево-судинних захворювань, а отже потребують більш ретельної медикаментозної тактики;

- застосування патогенетично обгрунтованої терапії, спрямованої на корекцію виявлених метаболічних, імунозапальних та гемодинамічних порушень.

Необхідним є своєчасне прогнозування перебігу ХОЗЛ, оцінювання майбутнього кардіоваскулярного ризику та розробка алгоритму індивідуального прогнозування перебігу ХОЗЛ із супутньою ГХ на підставі вивчення цитокінового профілю.

Інтерес до ІЛ-18 пов’язаний із відкриттям на початку 21 століття, так званих, інфламасом - мультимірних цитозольних білкових комплексів, збірка яких запускається у відповідь на подразники, наприклад, сигаретний дим, пил, дію активних кисневих радикалів тощо. В свою чергу інфламасоми активують ІЛ-1-перетворюючий фермент, завдяки чому відбувається протеолітична активація ІЛ-18 [29]. ІЛ-18, прозапальний цитокін сімейства ІЛ-1, що був вперше зазначений у 1989 році як інтерферон-γ-індукуючий фактор, клонований у 1995 році, посідає особливе місце серед імунорегуляторних медіаторів [30]. Він один з перших залучається у прозапальну відповідь організму та визначає весь подальший запальний каскад завдяки своїм плейотропним властивостям. Одним із провідних протизапальних цитокінів є ІЛ-10. Фізіологічна функція ІЛ-10 пов’язана із регулюванням процесів запалення та пригніченням надмірного вироблення прозапальних цитокінів, у тому числі цитокінів сімейства ІЛ-1, до якого належить ІЛ-18 [31]. Баланс між про- та протизапальними цитокінами є основою регуляції запальної відповіді, що визначає подальший характер перебігу захворювання. Багато питань щодо ролі ІЛ-18, ІЛ-10 та співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 остаточно не з'ясовані. Відсутність наукових даних з приводу впливу дисбалансу ІЛ-18 та ІЛ-10 на перебіг ХОЗЛ у поєднанні з ГХ є стимулом для подальшого наукового пошуку.

Все вищезазначене свідчить про ряд невирішених питань стосовно проблеми діагностики і прогнозування перебігу ХОЗЛ у хворих з супутньою ГХ та підкреслює її актуальність.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана у відповідності з планом Експертної проблемної комісії «Терапія» МОЗ та НАМН України і є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри внутрішніх та професійних хвороб Харківського національного медичного університету МОЗ України «Удосконалення оцінки кардіоваскулярного ризику при хронічному обструктивному захворюванні легень» (номер державної реєстрації 0116U004989; 2015–2018 рр.). Здобувачем проведено аналіз наукової літератури щодо впливу системного запалення на перебіг ХОЗЛ у поєднанні з ГХ, виконано патентно-інформаційний пошук. Здобувач брала участь у проведенні відбору тематичних хворих, аналізі отриманих результатів дослідження, статистичній обробці, написанні наукових праць та впровадженні результатів дослідження в заклади практичної охорони здоров’я.

**Мета і завдання дослідження.** Метою дослідження є оптимізація ранньої діагностики та прогнозування перебігу ХОЗЛ у поєднанні з ГХ з урахуванням маркерів системного запалення як показників розвитку та прогресування поєднаної патології.

Виходячи з поставленої мети, визначено такі основні завдання дослідження:

1. Вивчити клінічний перебіг, толерантність до фізичних навантажень та якість життя (ЯЖ) пацієнтів на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ.

2. Встановити структурно-функціональні зміни міокарда у хворих із коморбідним перебігом ХОЗЛ та ГХ.

3. Визначити концентрацію ІЛ-18 та ІЛ-10 в сироватці крові хворих на ХОЗЛ із супутньою ГХ.

4. Проаналізувати характер взаємозв'язків між співвідношенням   
ІЛ-18/ІЛ-10 та клінічними проявами, показниками толерантності до фізичних навантажень, ЯЖ і параметрами структурно-функціонального стану серця при ХОЗЛ у поєднанні з ГХ.

5. Дослідити прогностичне значення ІЛ-18 та співвідношення   
ІЛ-18/ІЛ-10 щодо характеру перебігу ХОЗЛ із супутньою ГХ.

*Об’єкт дослідження* **–** ХОЗЛ у поєднанні з ГХ.

*Предмет дослідження* **–** клініко-функціональні показники обстежених пацієнтів, параметри ЯЖ, показники структурно-анатомічного стану серця та функціональні характеристики міокарда, рівні цитокінів – ІЛ-18 та ІЛ-10.

*Методи дослідження.*Загальноклінічні, лабораторні (в т. ч. імуно-ферментні), інструментальні, статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Встановлено роль ІЛ-18 та співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 як прогностичних маркерів характеру перебігу XОЗЛ у поєднанні з ГХ.

Уперше встановлено взаємозв’язок клінічних показників і структурно-функціональних параметрів серця із рівнями ІЛ-18 та ІЛ-10 у пацієнтів на ХОЗЛ із супутньою ГХ. Погіршення стану пацієнтів – збільшення задишки, зниження толерантності до фізичних навантажень, більш виражені структурно-функціональні зміни правих відділів серця – асоціюється з активацією системного запалення, підвищенням ІЛ-18 та зменшенням ІЛ-10, в умовах коморбідності.

Доведено, що десатурація на тлі фізичного навантаження супроводжується дисбалансом у формуванні запальної відповіді зі зростанням прозапального ІЛ-18 та зниженням протизапального ІЛ-10.

Визначено особливості структурно-функціонального стану серця у хворих на ХОЗЛ із супутньою ГХ – частіше зустрічаються глибинні та прогностично несприятливі типи ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ), спостерігаються більш виражені ознаки перевантаження правих відділів серця та порушення діастолічної функції (ДФ) обох шлуночків. Десатурація при ходьбі у пацієнтів з поєднанням ХОЗЛ та ГХ асоціюється зі зростанням ознак перевантаження правих відділів серця.

Виявлено залежність між рівнями ІЛ-18 і ІЛ-10 та результатом ЯЖ за опитувальником Clinical COPD Questionnaire (CCQ), що свідчить про погіршення клініко-функціональних показників, зниження толерантності до фізичних навантажень при більшій активації системного запалення в умовах коморбідності.

Наукова новизна роботи підтверджена патентами України на корисну модель: “Спосіб прогнозування ремоделювання бронхо-легеневої системи у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень професійної етіології у поєднанні з гіпертонічною хворобою” № 127410, UА, МПК G01N 33/50 (2006.01), u 2018 02922 від 25.07.2018, Бюл. № 14; «Спосіб прогнозування ризику несприятливих кардіоваскулярних подій у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою на підставі розрахунку модифікованого індексу BODE» № 129494, UА, МПК G01N 33/48, u 2018 06556 від 25.10.2018, Бюл. № 20.

**Практичне значення отриманих результатів.** Визначення рівня співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 дозволяє лікарю практичних закладів охорони здоров’я підвищити ефективність ранньої діагностики та прогнозування характеру перебігу захворювання у пацієнтів на ХОЗЛ із супутньою ГХ. Зростання співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 більше 42,66 (чутливість – 82,1%, специфічність – 82,9%; p<0,001) асоційовано з несприятливим перебігом коморбідної патології, що супроводжується зниженням толерантності до фізичних навантажень, десатурацією, ремоделюванням бронхолегеневої та серцево-судинної систем у вигляді емфізематозних змін, ознак перевантаження правих відділів серця тиском.

Проведення комплексної оцінки клініко-функціонального стану пацієнтів із визначенням наявності десатурації сприяє покращенню діагностики характеру перебігу захворювання у пацієнтів на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ.

Встановлені особливості структурно-функціональних характеристик міокарда у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ за даними ехокардіографії (ЕхоКГ) дають можливість лікарю загальної практики сімейної медицини, терапевту, пульмонологу та кардіологу своєчасно визначити прогноз щодо подальшого перебігу коморбідної патології.

Для опитувальника з оцінювання ЯЖ CCQ встановлено предиктивний потенціал щодо характеру перебігу ХОЗЛ із супутньою ГХ, що дозволяє лікарю практичної ланки покращити якість діагностики перебігу поєднаної патології. Значення сумарного балу CCQ>2,8 (чутливість – 78,6%, специфічність – 61%; p=0,001) або балу CCQ за доменом «функціональний стан»>2,25 (чутливість – 100%, специфічність – 61%; p<0,001) має предиктивну інформативність щодо несприятливого перебігу захворювання із ознаками перевантаження правих відділів серця тиском, десатурацією на тлі фізичного навантаження та емфізематозними змінами.

Результати дослідження впроваджені в практичну роботу терапевтичних відділень наступних лікувальних закладів: Науково-дослідного інституту гігієни праці та професійних захворювань Харківського національного медичного університету, КНП Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня», Військово-медичний клінічний центр Північного регіону, КНП «Міська клінічна багатопрофільна лікарня № 25» Харківської міської ради, КЗОЗ «Мереф'янська центральна районна лікарня», КНП «Міська поліклініка № 5» Харківської міської ради та у навчальний процес кафедри внутрішніх та професійних хвороб Харківського національного медичного університету.

**Особистий внесок здобувача.** Здобувачем обґрунтовано актуальність дослідження та розроблено його дизайн, сформульовано мету та завдання дисертаційної роботи. Здобувач самостійно виконала клінічний етап дослідження, створила електронну базу даних на персональному комп’ютері, провела статистичний аналіз та інтерпретацію результатів, підготувала матеріали до друку та забезпечила впровадження наукових розробок в практичну роботу закладів охорони здоров’я і навчальний процес.

**Апробація результатів дисертації.** Результати дисертаційної роботи представлено та обговорено на таких наукових форумах: науково-практична конференція з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання: профілактика неінфекційних захворювань на перехресті терапевтичних наук» (Харків, 21 квітня 2016 р.), ІІ міжнародна науково-практична конференція, присвячена пам’яті академіка НАМН України Є. М. Нейка «Терапевтичні читання: сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів» (Івано-Франківськ-Яремче, 6-7 жовтня 2016 р.), Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я» (Полтава, 9 грудня 2016 р.), XVIII Національний конгрес кардіологів України (Київ, 20–22 вересня 2017 р.), Всеукраїнська науково-практична конференція «Креативні напрямки в діагностиці, патогенезі та лікуванні внутрішніх і професійних хвороб» (Запоріжжя, 12-13 квітня 2018 р.), 28-ий міжнародний конгрес Європейського респіраторного товариства (Париж, 15-19 вересня 2018 р.), XIX Національний конгрес кардіологів України (Київ, 26–28 вересня 2018 р.), І Національний конгрес пульмонологів України (Київ, 18–19 жовтня 2018 р.), 6-ий всесвітній конгрес з серцевої недостатності (Афіни, 25-28 травня 2019 р.).

**Публікації.** За результатами дисертаційної роботи опубліковано 17 наукових праць, у тому числі 6 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, з яких 1 стаття в іноземному виданні, 2 – індексовані в міжнародних наукометричних базах Scopus та Web of Science, 2 – у моноавторстві, 2 патенти України на корисну модель та 9 тез доповідей.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 235 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, п’яти розділів власних досліджень, заключення, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та одного додатку. Обсяг основного тексту дисертації складає 148 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 42 рисунками та 50 таблицями. Список використаних джерел містить 322 найменування, з них 101 кирилицею та 221 латиницею.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Патогенетичні аспекти розвитку хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою

Глобальна ініціатива з хронічного обструктивного захворювання легень (GOLD, 2018), вказує ГХ як найчастішу коморбідну патологію у хворих на ХОЗЛ, що чинить несприятливий вплив стосовно майбутнього прогнозу [19].

Сучасна позиція щодо формування поєднання ХОЗЛ та кардіоваскулярних захворювань вказує на патогенетичну взаємозалежність [32-34]. Активація спільних ланок патогенезу створює умови для зростання ушкоджувального впливу та поглиблення патофізіологічних змін. Серед патогенетичних механізмів взаємозв'язку захворювань важливе місце посідають персистуюче системне запалення низької градації, ЕД, гіпоксемія та дисбаланс в системі антиоксиданти-оксиданти. Кровоносні судини є органом-мішенню, що уражується одночасно і при ГХ, і при ХОЗЛ. Гіперактивація симпатичної нервової системи, активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, оксидативний стрес призводять до структурно-функціональної перебудови серцево-судинної системи [35-40]. Хронічна альвеолярна гіпоксія на тлі активації системного запального процесу призводить до зростання активності процесів реконструкції дихальних шляхів, альвеол та судин легень із утворенням фібротичних та емфізематозних змін, що створює передумови формуванню ХЛС. Кардіореспіраторна коморбідність супроводжується синдромом взаємообтяження [41]. Розвиток вторинної ЛГ у хворих на ХОЗЛ зі зростанням навантаження на праві відділи серця та ліве передсердя (ЛП) призводить до погіршення коронарного резерву, что підсилює ішемію міокарда обох шлуночків та сприяє прогресуванню як коронарної недостатності, так і   
ЛН [42].

Тривале підтримання системного запалення на тлі ХОЗЛ є основою прогресування захворювання, особливо за умов коморбідності. Звертає увагу наявність асоціації кардіоваскулярних катастроф з підвищенням рівня медіаторів, що традиційно використовуються для оцінки активності запального процесу, насамперед цитокінів. Оскільки всі цитокіни взаємодіють між собою, утворюючи єдину робочу мережу, то послаблення або посилення продукції окремих цитокінів, особливо тих, що володіють плейотропними властивостями, призводить до дисбалансу всієї цитокінової мережі [43-46]. Відомо, що інтенсивність синтезу цитокінів може бути генетично обумовлена. Доведено, що варіанти генів цитокінів асоційовані з чутливістю макроорганізму до аутоімунних, алергічних та інфекційних захворювань, особливістю та тяжкістю їх перебігу, а також із підвищенним, або, навпаки, зниженим вмістом продукуємих цитокінів. В останній час обговорюються патогенетичні механізми порушення цитокінового статусу у хворих на ХОЗЛ та роль цього дисбалансу в підтриманні хронічного запалення, а також пов'язаного із ним процесу апоптозу, що призводить до розвитку інтерлейкінзалежного вторинного імунодефіцитного стану [47].

У хворих на ХОЗЛ на тлі прогресуючої бронхообструкції та гіпоксії, розвивається персистуюче системне запалення низької градації, що сприяє постійному несприятливому впливу на ендотелій [48,49]. ЕД є одним з перших проявів судинних ускладнень ХОЗЛ. Вже на ранніх стадіях захворювання вона посилює ДН, сприяє прогресуванню гіпоксемії та гіпоксії тканин. Зростаючі бронхообструкція та нерівномірність альвеолярної вентиляції сприяють зміні легеневої гемодинаміки. Хронічна гіпоксемія та зміна вироблення вазоактивних речовин ведуть до потовщення м'язового шару легеневих артерій, мускулярізаціі прекапілярних легеневих судин, проліферації гладком'язових клітин і фібробластів адвентиції, підвищення вмісту колагену та еластину в стінці легеневих судин, що сприяє формуванню гіпертрофії і ремоделюванню судин легень [48,50-54].

Відомо, що ЕД відводиться провідна роль у формуванні ЛГ у хворих на ХОЗЛ [48,50,51,53,54]. Системна запальна реакція та ЕД корелюють з бронхіальним запаленням, що супроводжується збільшенням нейтрофілів і макрофагів у рідині бронхоальвеолярного лаважу, а також з бронхіальною обструкцією, що виявляється зменшенням об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1) [48,52,55-57].

Активація ендотелію відіграє істотну роль у розвитку більшості патологічних процесів. Крім того, відомо, що захворювання, які супроводжуються ЕД, асоціюються зі збільшенням ризику смерті. Пошкодження ендотелію сприяє порушенню механічних властивостей артерій, що призводить до гемодинамічних порушень. ЕД розглядають як предиктор серйозної кардіоваскулярної патології [48,55].

Чимало професійних чинників запускає патогенетичні механізми формування та прогресування загальних захворювань. Виробничо-зумовлена соматична патологія має значні соціальні наслідки, негативно впливає на тривалість життя та смертність, становить основну частину серед захворювань з тимчасовою втратою працездатності. Є дані про високу поширеність серцево-судинних захворювань у робітників «пилових» професій [58].

На виробництві частіше зустрічаються промислові аерозолі змішаного складу, що містять мінеральні, металеві, синтетичні речовини, дим, токсичні гази та ін. Залежно від фізико-хімічних властивостей промислові аерозолі можуть здійснювати на організм фіброгенну, токсичну, алергізуючу, канцерогенну, іонізуючу дію [59]. При пиловій патології широко поширені порушення ліпідного обміну, які проявляються гіперхолестеринемією та підвищенням рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності, що підтверджує теорію атерогенної дії промислових аерозолів [58].

При прогресуванні професійного бронхіту у частини пацієнтів мають місце гемодинамічні порушення: ремоделювання судинного русла, гіперволемія малого кола кровообігу, формування ХЛС [60].

Кардіоваскулярні розлади при ХОЗЛ асоційовані з раннім формуванням ЕД, зміною обміну колагену і еластину в стінках судин, підвищенням симпатичної активності з дисбалансом синтезу катехоламінів, порушенням ролі легень у метаболізмі вазоактивних речовин (оксиду азоту, простагландинів та ін.) [61-63].

Гіпоксія, що формується внаслідок порушення процесів вентиляції і газообміну, сприяє гіперактивації симпатичної нервової системи з посиленою продукцією катехоламінів навіть при стабільній бронхіальної обструкції. Збільшується продукція ангіотензину II, який надає виражений вазоконстрикторний ефект. Разом з цим знижується здатність ендотелію синтезувати і вивільняти ендогенні релаксуючі чинники, такі як простациклін, простагландин E2 та оксид азоту (NO), якому відводять важливу роль у формуванні ЛГ при ХОЗЛ [64-66].

Ендотелій легеневих судин безперервно продукує NO під контролем NO-синтетази (NOS). Розрізняють три ізоформи NOS: ендотеліальна - eNOS, нейрональна - nNOS, індуцібельна (макрофагальна) - iNOS. Концентрацію NO визначають на підставі аналізу в крові його метаболітів - NO2 та NO3 [64,66,67].

В нормі утворення NO у значній мірі відбувається за рахунок eNOS. Активністю саме цієї форми NOS зумовлена дія NO на гладком'язові клітини судинної стінки. Вже на ранній стадії ХОЗЛ має місце компенсаторна гіперпродукція як загального, так і локального (в судинах малого кола кровообігу) NO, що сприяє розслабленню спазмованої гладкої мускулатури бронхів та судин малого кола кровообігу [64,66].

Зі зростанням тяжкості ХОЗЛ відбувається зниження активності eNOS і синтезу NO, що відповідає за вазодилатацію. Порушення рівноваги між вазодилатуючими і вазоконстрикторними механізмами на користь останніх сприяє формуванню ЕД. Подальше вироблення NO відбувається здебільшого вже не під впливом еNOS, а визначається iNOS, активність якої зростає під впливом прозапальних цитокінів та ендотоксинів. NO, синтезований за допомогою iNOS, вже не буде мати вазодилатаційних властивостей. Визначення рівнів метаболітів NO (NO2, NO3) у крові хворих на ХОЗЛ не відображає дійсну кількість «вазодилатующого» NO і не дає можливості визначити концентрації «різних» NO, що утворюються під контролем різних NOS [48,64].

Надлишкове вироблення NO спричиняє пошкоджуючу дію на клітини. Механізм цього пошкодження визначається взаємодією NO із супероксидним аніоном з утворенням пероксінітрітів, які вільно проникають через подвійний ліпідний шар мембрани та мають значно більше хімічних мішеней, аніж NO. Вони пригнічують білки мітохондріального дихального ланцюга, що веде до зниження вироблення АТФ і порушення кальцієвого гомеостазу, знижують активність антиоксидантних ферментів і тим самим стимулюють утворення супероксидного аніону та пероксінітритів. Захист клітин ендотелію від апоптозу опосередковується виробленням eNOS у низьких концентраціях NO, у той час як гіперпродукція NO призводить до накопичення потужного проапоптотичного фактору в клітинах - токсичного пероксінітріту [67]. Надлишкова продукція вільних радикалів в умовах нестачі антиоксидантного захисту призводить до ініціації cвободнорадікального окислення і розвитку так званого оксидантного стресу.

Аномальна запальна реакція дихальних шляхів на вдихувані частки та гази, а також підтримання запалення низької градації сприяють безперервному прогредієнтному перебігу ХОЗЛ [66,68,69].

Ключовими маркерами прогресування запалення в бронхах є   
С-реактивний білок (СРБ), фактор некрозу пухлин-α (ФНП-α), інтерферон-γ   
(ІФН-γ), інтерлейкін (ІЛ)-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-17, ІЛ-18, та ІЛ-32 [48,70-83].

Підвищені рівні циркулюючих запальних медіаторів виявляються при серцевосудинних захворюваннях. Високі концентрації СРБ, ІЛ-6, ІЛ-18, ФНП-α ідентифіковані як незалежні фактори ризику серцево-судинних захворювань і асоціюються із посиленням атеросклерозу і розвитком його ускладнень [84-86].

Крім того, відомо, що у пацієнтів з ГХ визначають підвищені рівні ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-17, які корелюють з АТ у хворих і в експериментальних моделях гіпертензій [87-89].

1.2. Концепція запалення згідно теорії інфламасом

З кожним роком вдосконалюються уявлення щодо механізмів розвитку імунної відповіді. На сьогоднішній день першою і основною ланкою захисту організму вважають саме вроджену імунну систему, яка здатна визначати походження антигену і необхідність розвитку імунної відповіді на нього. Визначення походження антигену ґрунтується на розпізнаванні еволюційно високо консервативних структур, так званих патоген-асоційованих молекулярних патернів мікроорганізмів (pathogen-associated molecular patterns, РAMP). Рецептори вродженої імунної системи, що розпізнають патоген-асоційовані молекулярні патерни мікроорганізмів, мають назву патерн-розпізнаючі рецептори (pattern-recognition receptors, PRR), які включають Toll-подібні рецептори (Toll-like receptors, TLRs), RIG-подібні рецептори (RIG-I-like receptors, RLRs), NОD-подібні рецептори (NОD-like receptors, NLRs) та лектинові рецептори С-типу (C-type lectin receptors, CLRs) [90,91]. Всі класи патерн-розпізнаючих рецепторів широко експресуються клітинами дихальних шляхів та відіграють ключову роль у розвитку запалення та ініціації адаптивної ланки імунної відповіді [92-95]. Цитозольні NОD-подібні разом з мембранними Toll-подібними рецепторами регулюють запальну та апоптотичну відповідь. Ці рецептори експресуються на епітеліальних та ендотеліальних клітинах, лімфоцитах, нейтрофілах, макрофагах, дендритних клітинах та ін. [96-98].

У 2002 році швейцарським вченим Jürg Tschopp та його колегами було відкрито дивовижний феномен, так звані інфламасоми. Вони приймають безпосередню участь у регуляції функціональної активності ефекторних клітин у вогнищі запалення. Завдяки цьому відкриттю, зазнали суттєвих змін не тільки уявлення про механізм формування запалення, але й про регуляцію міжклітинних взаємодій у фізіологічних та патологічних умовах [29,99-101].

Інфламасома – мультимірний цитозольний білковий комплекс, збірка якого запускається під дією різних внутрішніх і зовнішніх факторів, таких як активація мембранних Toll-подібних ти цитозольних NOD-подібних рецепторів, дія активних кисневих радикалів, бактеріальних білків та ін. Інфламасоми вважаються задіяними в розвитку різних захворювань запального генезу, у тому числі ХОЗЛ [101-104].

Виділяють декілька типів інфламасом, що відрізняються за білковим складом. Фактор, дія якого ініціювала збірку інфламасоми, визначає її структуру. Дія сигаретного диму, пилу, бактеріальних токсинів ініціює збірку NLRP3 (NACHTLRR-PYD-containing protein-3) інфламасоми, що активує каспазу 1 (ІЛ-1-перетворюючий фермент), завдяки чому відбувається протеолітична активація прозапальних цитокінів ІЛ-1β та ІЛ-18. Цей каскад подій спричиняє піроптоз, запальну загибель клітин [99,101-103].

Виявлено, що рівні ІЛ-1β можуть регулюватися не лише шляхом активації інфламасом, а й безпосередньою дією на Toll-подібні рецептори. Рівні ІЛ-18 регулюються лише за допомогою інфламасомної активації [105].

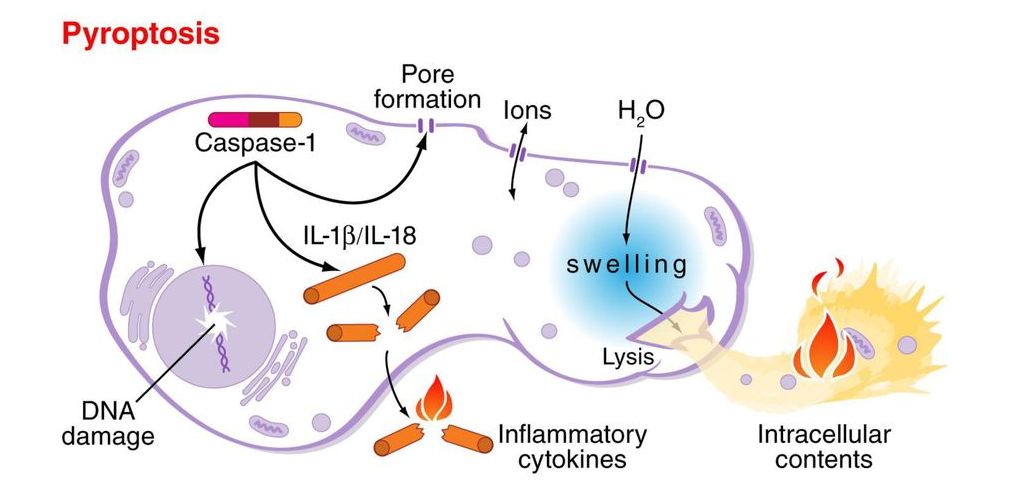


Рис. 1.2.1. Схема прозапальної загибелі клітин – піроптозу

Примітка. Зображення David W. Ehlert та Brad Cookson. Університет Вашингтона (Apoptosis, Pyroptosis, and Necrosis: Mechanistic Description of Dead and Dying Eukaryotic Cells / S.L. Fink, B.T. Cookson // Infection and immunity. – 2005. - Vol. 73, No. 4. - P. 1907–1916.).

Піроптоз – це запрограмована каспаза-1-індукована прозапальна загибель клітин, в основі якої лежить надлишкова продукція активних форм IL-1 (рис.1.2.1.) [106]. Піроптоз – дуже швидкий процес, що викликає фрагментацію ДНК та осмотичний лізис клітини [107]. На клітинно-молекулярному рівні індукція запального процесу (рис.1.2.2.) може бути детермінована порушенням ультраструктури та функціонування важливої клітинної органели – мітохондрії [108-110].

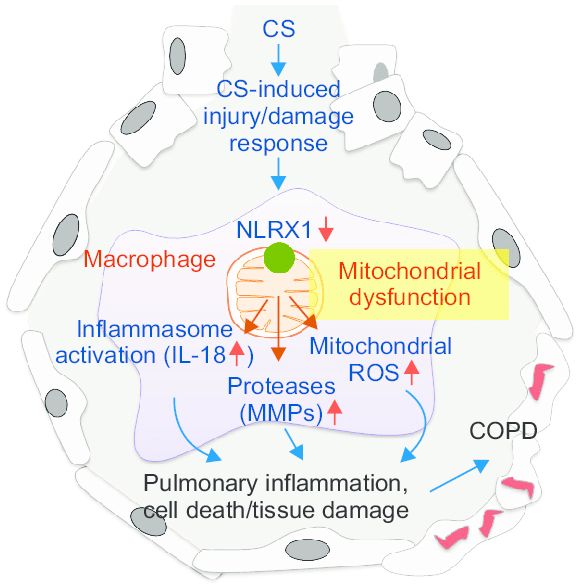


Рис. 1.2.2. Інфламасомна активація з надлишковою продукцією ІЛ-18 під дією сигаретного диму на тлі мітохондріальної дисфункції призводить до формування ХОЗЛ

Примітка. Зображення зі статті «A mitochondrial perspective of chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis» / M.J. Kang, G.S. Shadel // Tuberculosis and Respiratory Diseases. – 2016. - № 79(4). – P. 207-213. Нью-Гейвен (Коннектикут, США)

Прозапальні цитокіни родини ІЛ-1, у тому числі IЛ-1b та IЛ-18, грають центральну роль у процесах, що зумовлюють запалення бронхолегеневої системи [111]. NLRP3 інфламасома займає центральне місце в патогенезі широкого спектра запальних захворювань. У пацієнтів з ХОЗЛ на фоні постійно існуючих факторів, що сприяють клітинному ушкодженню, процес збірки інфламасом і активації прозапальних цитокінів набуває стійкого характеру. Хронічна активація інфламасом призводить до підтримання персистуючого системного запалення та аномальної фіброзної відповіді. ІЛ-10 є регуляторним цитокіном, який пригнічує і контролює запалення. Встановлено, що ІЛ-10 гальмує гіперактивацію інфламасоми NLRP3 в умовах довготривалого запального процесу та сприяє зниженню рівней IЛ-1b та   
IЛ-18 [105,112,113].

1.3. Значення інтерлейкіну-18 та інтерлейкіну-10 у підтриманні системного запалення при хронічному обструктивному захворюванні легень та підвишенні кардіоваскулярного ризику на тлі гіпертонічної хвороби

Інтерлейкін-18 – нещодавно відкритий прозапальний цитокін сімейства ІЛ-1 (вперше зазначений у 1989 році як інтерферон-γ-індукуючий фактор, клонований у 1995 році), що синтезується багатьма клітинами організма, у т.ч. альвеолярними макрофагами та епітеліальними клітинами дихальних шляхів, у вигляді пробілка і перетворюється на зрілий білок під дією ІЛ-1-конвертуючого ензиму. Існують докази на користь участі цього цитокіна у патогенезі ХОЗЛ, емфіземи легень та легеневого фіброзу [30,114,115].

Впливаючи на секрецію ІФН-γ, ІЛ-18 активує клітини моноцитарної/макрофагальної системи, що веде до активації антибактеріальних, антипухлинних і антивірусних реакцій у відповідь. ІЛ-18 індукується стресовими сигналами (нейрогенними або бактерійного походження). Показано, що експресія Fas-ліганда (трансмембранний білок, який належить до сімейства ФНП) CD4+-Th1 і NK-клітинами відбувається під впливом IL-18. З іншого боку, ІФН-γ бере участь в активації експресії самого Fas. Таким чином, IL-18 самостійно (Fas-ліганд) або за допомогою ІФН-γ (Fas) стимулює ініціалізацію процесів апоптозу [116-118].

Рівень ІЛ-18 зворотньо корелює зі значенням ОФВ1 у хворих ХОЗЛ. У закордонних публікаціях показано, що зі збільшенням ступеня тяжкості ХОЗЛ, а також при загостреннях є тенденція до збільшення рівня цього цитокіну [111,119-121].

Високі рівні ІЛ-18 корелюють з підвищеним серцево-судинним ризиком і гіршим прогнозом у пацієнтів з наявними серцево-судинними захворюваннями. Експресія ІЛ-18 підвищена у атеросклеротичних бляшках людини, зібраних при ендартеректомії, та кумуляція цього ІЛ асоційована з дестабілізацією атеросклеротичної бляшки [111,122-125].

Потенційна роль ІЛ-18 у гіпертрофії міокарда була підтверджена в експерименті на мишах, де екзогенне введення ІЛ-18 призводило до гіпертрофії міокарда шлуночків та скоротливої дисфункції [126].

Cеред імунорегуляторних медіаторів ІЛ-18 один з перших залучається у прозапальну відповідь організму та визначає весь подальший запальний каскад завдяки своїм плейотропним властивостям. Він стимулює продукцію великої кількості прозапальних та протизапальних імунорегуляторних медіаторів [79,114]. Рівні ІЛ-18 регулюються лише за допомогою інфламасомної активації, на відміну від ІЛ-1β, рівні якого додатково можуть регулюватися безпосередньою дією на патернрозпізнаючі рецептори [105]. Хронічна активація NLRP3 інфламасом призводить до підтримання персистуючого системного запалення [111]. Баланс між про- та протизапальними цитокінами є основою регуляції запальної відповіді, що визначає подальший характер перебігу захворювання.

Одним із провідних протизапальних цитокінів є ІЛ-10. Фізіологічна функція ІЛ-10 пов’язана із регулюванням процесів запалення, гальмуванням гіперактивації NLRP3 інфламасом в умовах довготривалого запального процесу та пригніченням надмірного вироблення прозапальних цитокінів, у тому числі цитокінів сімейства ІЛ-1, до якого належить ІЛ-18 [31,105].

1.4. Прогнозування майбутніх несприятливих подій у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень на підставі аналізу сучасних оціночних тестів. Внесок оцінки якості життя у прогнозування подальшого перебігу захворювання

Серед провісників подальшого перебігу ХОЗЛ окрім ОФВ1, розглядають гіперреактивність дихальних шляхів, гіпоксемію, гіперкапнію, гіперінфляцію легень, ЛГ, гіпотрофію, зниження толерантності до фізичних навантажень, зниження ЯЖ, анемію, коморбідну патологію та інші [127].

Ще у 2004 році Celli B.R. та колеги запропонували прогностичний індекс BODE, що включає індекс маси тіла (ІМТ), вираженість обструкції, тяжкість задишки, толерантність до фізичних навантажень. Шкала оцінки індексу BODE 10-бальна – чим вище індекс, тим важче прогноз (а саме підвищується ризик смерті). Автори індексу підтвердили валідність запропонованого ними тесту в проспективному дослідженні за участю 625 хворих на ХОЗЛ, з яких 162 померли протягом періоду спостереження від респіраторних та інших причин. Всі учасники дослідження були розподілені на 4 квартилі за кількістю балів індексу BODE (1 квартиль – від 0 до 2 балів, 2 – від 3 до 4 балів, 3 – від 5 до 6 балів, 4 – від 7 до 10 балів). Серед хворих 4 квартилю смертність досягла 80% за 52 місяця. Також визначено, що результат BODE ≥7 пов'язаний з 30% 2-річною смертністю, 5-6 пов'язаний з 15% 2-річною смертністю, а якщо результат індексу BODE ˂ 5, 2-річна смертність становить менше 10%. Індекс BODE може зменшуватись під впливом реабілітаційних та лікувальних заходів, що дозволяє його використовувати в якості критерію оцінки ефективності терапії [128].

Індекс HADO, запропонований Esteban C. та колегами, у 2006 році, включає оцінку загального самопочуття за опитувальниками ЯЖ, рівень фізичної активності, тяжкість задишки та вираженість обструкції. Знову ж за цим індексом оцінювали смертність від усіх причин, але на відміну від BODE, HADO краще прогнозував ризики у хворих з середньою тяжкістю обструкції, BODE ж зарекомендував себе ліпше у хворих з ОФВ1 <50% [129].

Briggs A. та колеги у 2008 році представили новий прогностичний індекс для ХОЗЛ - CPI (prognostic index for COPD), який здатний передбачати не тільки смертність, а й майбутні загострення та госпіталізації. CPI є комплексним, і включає ЯЖ, ступінь бронхообструкції, вік хворого, ІМТ, загострення та серцевосудинні захворювання. Цей індекс досить простий, більш практичний для використання у закладах первинної медичної допомоги. CPI прогнозує смертність від усіх причин [130].

Kostianev S.S. та колеги у 2008 році запропонували індекс DOREMI BOX, до складу якого входять задишка, обструкція, частота загострень, толерантність до фізичних навантажень, ІМТ, порушення оксигенації крові. Індекс мав хорошу прогностичну здатність щодо смертності в невеликій когорті протягом тривалого періоду спостереження [131].

Puhan M.A. та колеги у 2009 році запропонували для прогнозування несприятливих подій у майбутньому індекс ADO, який включає вік хворого, тяжкість задишки та вираженість обструкції. Валідність індексу ADO була підтверджена авторами в 2012 році на підставі аналізу результатів масштабного міжнародного дослідження за участю 13914 хворих на ХОЗЛ (10 європейських та американських когорт), спостереження за якими тривало 3 роки. В результаті отримана 15-бальна шкала з прогнозування ризику 3-річної смертності [132].

Новий провісник майбутніх несприятливих подій у хворих на ХОЗЛ був запропонований також у 2009 році Jones R.C. та колегами. Індекс DOSE включає тяжкість задишки, вираженість обструкції, куріння та частоту загострень. Індекс був затверджений на підставі проспективних досліджень у різних медичних закладах Голландії, Японії та Великобританії. 8-бальна шкала оцінки індексу DOSE відображає важкість перебігу ХОЗЛ та прогнозує майбутні загострення [133].

Супутні захворювання суттєво впливають на прогноз хворих ХОЗЛ, що призвело до створення прогностичних індексів, що поряд із загальноприйнятими критеріями тяжкості, включають коморбідну патологію. У 2012 році Divo M. та колеги представили результати свого проспективного багатоцентрового дослідження, яке тривало у середньому 51 місяць, та його метою був пошук найбільш прогностично несприятливих супутніх ХОЗЛ захворювань. Дослідження проводилось у п’яти центрах, де спостерігали за 1664 хворими на ХОЗЛ з 79 коморбідними захворюваннями. Для візуалізації отриманих результатів було побудовано бульбашкову діаграму -"comorbidome", що об’єднує комплекс коморбідних патології при ХОЗЛ та надає інформацію щодо поширеності коморбідних захворювань у хворих на ХОЗЛ та відображає їх вплив на зростання смертності. Розміри бульбашок на рисунку відображають розповсюдженість коморбідної патології, а відстань до центру зворотньо пропорційна силі асоціації захворювання зі смертністю хворих на ХОЗЛ. Коморбідні захворювання, що пов'язані зі статистично вірогідним збільшенням смертності, повністю знаходяться всередині пунктирного кола (рис. 1.4.1.) [18].

За допомогою багатовимірного аналізу, виходячи з супутніх захворювань, які збільшують ризик смерті, розраховано індекс коморбідності ХОЗЛ (COPD-specific co-morbidity test (COTE)). Для 12 супутніх захворювань з 79 встановлено вірогідне збільшення смертності, та частота їх виявлення становила понад 10% в загальній популяції хворих на ХОЗЛ. Із найбільшою смертністю асоційовані онкологічні (рак легень, підшлункової залози, стравоходу та молочних залоз), легеневі (легеневий фіброз), кардіологічні (фібриляція передсердь (ФП), застійна серцева недостатність (СН) та ІХС), гастроінтестинальні (виразка шлунка або дванадцятипалої кишки, цироз печінки), ендокринні (цукровий діабет (ЦД) з нейропатією), та психіатричні (тривожність) захворювання. Ці 12 захворювань і були включені в індекс COTE, який доповнює індекс BODE та підвищує його прогностичну цінність у прогнозуванні смертності хворих на ХОЗЛ.

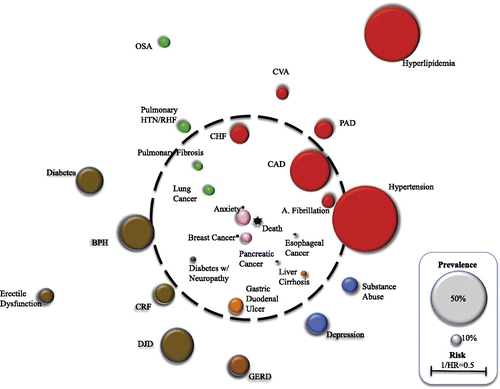


Рис. 1.4.1. "Comorbidome" ХОЗЛ – графічне зображення супутніх захворювань, що найчастіше зустрічаються у хворих на ХОЗЛ

Примітка. Зображення зі статті «Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease» / M. Divo, C. Cote, J.P. Torres et al. // Am J Respir Crit Care Med. – 2012. – Vol. 186 (2). – P. 155–161. США, Іспанія.

Хоча ГХ та гіперліпідемія є найпоширенішими супутніми захворюваннямм у хворих на ХОЗЛ, їх вірогідну пряму асоціацію зі смертністю не було встановлено. Однак, добре відомо, що вони є одними з основних факторів ризику формування ІХС, СН та ФП, які пов’язані зі значною смертністю у пацієнтів з ХОЗЛ [18].

Almagro P. та колеги у 2014 році представили індекс CODEX, що включає коморбідну патологію, вираженість обструкції, тяжкість задишки та попередні тяжкі загострення. Вплив коморбідної патології на прогноз хворих оцінюється за індексом Чарлсона. За результатами досліджень, CODEX є корисним для коротко- та середньострокового прогнозуванні загострень, госпіталізації та смертності у хворих на ХОЗЛ [134].

Для оцінки прогнозу пацієнтів із загостренням ХОЗЛ, госпіталізованих у стаціонар, Steer J. та колеги у 2012 році запропонували шкалу DECAF, яка містить такі показники, як задишка, еозинопенія – еозинофіли ˂ 0,05×109/л, консолідація, ацидоз – pH крові ˂ 7,3 та ФП. Шкала DECAF – простий та ефективний предиктор смертності серед хворих на ХОЗЛ, госпіталізованних з загостренням, та має не тільки прогностичний потенціал, а й допомагає лікарю вирішити питання інтенсивності і місця лікування [135].

Таким чином, хоча ОФВ1 залишається найважливішим показником ступеня тяжкості при ХОЗЛ, є також інші маркери смертності у хворих на ХОЗЛ, що дедалі стають більш влучними. Головними серед провісників смертності є задишка, толерантність до фізичних навантажень та ІМТ. Докази на користь несприятливого прогнозу у хворих на ХОЗЛ мають також ЛГ та гіперінфляція легень. Індекси з прогнозування наслідків ХОЗЛ, що є в арсеналі на сьогоднішній день, корисні не лише у передбаченні майбутніх несприятливих подій, а й в оцінці впливу лікування та реабілітації. Найбільш перевіреним у багатомасштабних проспективних дослідженнях є індекс BODE. Перспектива майбутніх досліджень полягає у розробці найбільш прогностичнозначущих критеріїв на підставі всебічної оцінки ХОЗЛ з урахуванням коморбідної патології та впровадженні оціночних тестів у практичну діяльність лікарів [127].

Із сучасною тенденцією до зростання тривалості життя збільшилась кількість хворих на коморбідну патологію, що суттєво погіршує ЯЖ. Проблема своєчасної раціональної діагностично-лікувальної тактики із всебічною оцінкою ЯЖ хворого та можливістю подальшого прогнозування перебігу захворювання є запорукою успішного максимально ефективного ведення пацієнтів [136].

Якість життя – це показник сприйняття хворим стану свого здоров'я, включаючи фізичний та психологічний компоненти, а також окремі складові сприйняття рівня здоров'я. Аналіз ЯЖ дозволяє здійснити індивідуальну оцінку фізичного та психо-емоційного стану пацієнта, що допомагає більш коректно та ефективно підібрати схему лікування конкретному хворому. Ризик порушення ЯЖ найвищий у хворих із коморбідною патологією, тому детальний аналіз ЯЖ має суттєве значення саме у цих пацієнтів [137].

Хворі на ХОЗЛ тривалий час не приділяють належну увагу скаргам на періодичний кашель, задишку при фізичних навантаженнях, та звертаються за медичною допомогою лише при загостреннях або при істотному зниженні толерантності до фізичних навантажень. Це чинить несприятливий вплив на своєчасну діагностику та проведення раціональних лікувально-профілактичних заходів щодо прогресування захворювання.

Хронічний системний запальний процес призводить до дисфункції периферичних скелетних м’язів, що значним чином впливає на зниження толерантності до фізичних навантажень. Дефіцит маси тіла, тобто зниження ІМТ нижче 21 кг/м2, пов'язаний з вищим ризиком смерті у хворих на ХОЗЛ. Виявлено цікавий феномен, що вказує на нижчий ризик смертності при надмірній масі тіла та ожирінні у хворих на ХОЗЛ із вираженою бронхообструкцією в порівнянні з пацієнтами на дефіцит маси тіла та нормальну вагу, який було названо «парадоксом ожиріння» [138,139]. На противагу цьому, встановлено підвищення серцево-судинного ризику на ранніх стадіях ХОЗЛ у пацієнтів з ожирінням на тлі існующого системного запалення та стану інсулінорезистентності. З огляду на те, що саме низька маса скелетних м'язів є незалежним предиктором щодо прогнозування тяжкості перебігу ХОЗЛ, перевагу надають аналізу співвідношення жирової та м’язової маси. Саме безжирова маса є незалежним критерієм оцінки толерантності до фізичних навантаженнь у хворих на ХОЗЛ [140-142].

Рекомендації GOLD пропонують оцінювати тяжкість ХОЗЛ комплексно, спираючись на аналіз рівня симптомів та ризиків майбутніх несприятливих подій (загострень, госпіталізацій, смерті), з урахуванням ступеня бронхообструкції, частоти загострень в анамнезі продовж останніх 12 місяців, наявності супутніх захворювань та результатів оцінки ЯЖ. Своєчасна всебічна діагностика ХОЗЛ – запорука успішного лікування. Експерти GOLD для оцінки симптомів пропонують користуватися наступними валідизованими опитувальниками [19]: 1) модифікована шкала медичної дослідницької ради для оцінки важкості задишки - modified Medical Research Council (mMRC);   
2) опитувальник з хронічних респіраторних захворювань - Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ); 3) респіраторний опитувальник госпіталю Св. Георгія - St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ); 4) тест з оцінки ХОЗЛ - COPD Assessment Test (CAT); 5) клінічна анкета відносно ХОЗЛ - Clinical COPD Questionnaire (CCQ).

Оцінка задишки за шкалою mMRC є чутливим інструментом з прогнозування ризику смерті хворих на ХОЗЛ. Результат mMRC ≥ 2 є критичним пунктом для розділення "меншої задишки" від "більшої" [19,143-146].

Найбільш комплексними опитувальниками щодо ЯЖ хворих на ХОЗЛ є опитувальник з хронічних респіраторних захворювань - CRQ та респіраторний опитувальник госпіталю Св. Георгія - SGRQ, однак вони занадто складні для використання в повсякденній клінічній практиці. У клінічній практиці знайшов більш широке застосування тест з оцінки ХОЗЛ - CAT, а останнім часом також клінічний опитувальник з ХОЗЛ - CCQ. Шкала опитувальника CCQ дозволяє об'єктивізувати симптоми як за 1 день, так і за останню неділю, та дати їм всебічну клінічну характеристику [19,145,146].

Опитувальник CAT складається з 8 питань, що охоплюють такі аспекти, як кашель, виділення мокротиння, відчуття стиснення в грудній клітці, активність удома, впевненість при виході з дому, сон та енергійність. Кожна відповідь оцінюється за 5-бальною шкалою. ЯЖ хворого оцінюється сумарною кількістю набраних в ході опитування балів: від 0 до 10 балів - незначний вплив захворювання на життя пацієнта; від 11 до 20 балів - помірний вплив; від 21 до 30 балів - сильний вплив; від 31 до 40 балів - надзвичайно сильний вплив. При використанні опитувальника CAT оцінюються емоційна сфера хворого і толерантність до фізичних навантажень [19,137,144-146].

Анкета CCQ містить 10 пунктів, які поділяються на 3 домена – оцінка симптомів, функціональний стан та психічний стан хворого. Можна оцінювати як сумарну кількість балів CCQ, так і аналізувати бали за кожним з трьох доменів окремо. Діапазон балів кожного з 10-ти пунктів коливається від 0 до 6. Підсумковий бал CCQ розраховується як сума балів, отриманих при відповіді на всі питання, розділена на 10. Чим більше значення підсумкового балу, тим істотніше симптоми чинять небажаний вплив на ЯЖ хворого. Встановлено наступні граничні значення: < 1 - симптоми невиражені, 1,0 - 1,5 – пограничні, ≥ 1,5 – виражені. При використанні опитувальника CCQ оцінюється виражість симптомів захворювання, здатність до самообслуговування, а також емоційна складова [19,137,145,146].

Нещодавно було запропоновано новий прогностично значущий критерій щодо майбутнього перебігу ХОЗЛ, який полягає в аналізі співвідношення діаметру легеневої артерії до діаметру аорти за даними комп’ютерної томографії, та, якщо він більше 1, це ймовірно пов’язано із вищим ризиком небажаних подій, особливо загострень. Збільшення цього співвідношення асоційовано зі зростанням навантаження на праві відділи серця та формуванням ЛГ [147-152].

Увагу вчених щодо предиктивної спроможності також привернув такий показник, як десатурація, тобто зниження сатурації кисню (SpO2) під час   
6-ХТзХ більше ніж на 4% від початкового значення, або вихідна SpO2 нижче 90%. Десатурація пов’язана з більш швидким зниженням функції легень, втратою м'язової маси та вдвічі частішими несприятливими подіями [153,154]. До того ж тяжкість десатурації розглядають у якості кращого предиктора потовщення каротидного комплексу інтима-медіа та небажаних серцево-судинних наслідків [155].

1.5. Фенотипування та ендотипування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. Персоніфікований патогенетичнозаснований підхід до ведення хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з гіпертонічною хворобою

Сьогодні велика частина пацієнтів має незадовільний ефект від лікування, захворювання продовжує прогресувати з усіма небажаними наслідками. Однак, ХОЗЛ і надалі діагностують та лікують, враховуючи лише клініко-спірометричні дані (ступінь обструкції, симптоми та частоту загострень). Першим кроком переходу на персоніфіковану терапію та індивідуальне прогнозування перебігу ХОЗЛ є врахування фенотипів, бо різні за фенотипом хворі демонструють відмінності у характері перебігу захворювання та відповіді на лікування [156-158,160-163].

Під фенотипом розуміють характерну рису або комбінацію рис, які відрізняють хворих на ХОЗЛ та пов’язані з клінічно значущими наслідками (симптоми, загострення, відповідь на терапію, швидкість прогресування та смерть).

Наказ МОЗ України № 555 від 27 червня 2013 року [164] та глобальна ініціатива з ХОЗЛ (GOLD, 2018) [19] поки що не розподіляють хворих на фенотипи. У 2012 році оприлюднені Іспанські рекомендації з ХОЗЛ (GesEPOC), згідно яких виділяють 4 фенотипи: фенотип з нечастими загостреннями, фенотип з частими загостреннями з емфіземою або хронічним бронхітом та змішаний фенотип ХОЗЛ-бронхіальна астма (БА) або синдром перекриття астма - ХОЗЛ (англ. – ACOS (Asthma–COPD overlap syndrome) [165]. В науковій літературі зустрічаються також інші фенотипи ХОЗЛ, а саме ХОЗЛ з еозинофілією, ХОЗЛ із бактеріальною колонізацією нижніх дихальних шляхів, ХОЗЛ зі стрімким падінням ОФВ1, ХОЗЛ з вираженим системним запаленням, ХОЗЛ з коморбідними захворюваннями, ХОЗЛ у жінок, ХОЗЛ, що характеризується ранньою появою симптомів хвороби («молоді хворі»), ХОЗЛ з дефіцитом α1-антитрипсину (генетичний фенотип), ХОЗЛ з бронхоектазами, ХОЗЛ з легеневою кахексією та інші.

У жінок ХОЗЛ характеризується більш вираженою гіперреактивністю дихальних шляхів та більш вираженою задишкою при тих же самих, що й у чоловіків, рівнях бронхіальної обструкції. При одних і тих же функціональних показниках у жінок оксигенація відбувається краще, ніж у чоловіків. Однак у жінок частіше відмічають розвиток загострень, менший ефект фізичних тренувань в реабілітаційних програмах, більш низько оцінюється ЯЖ за даними стандартних анкет [145].

Фенотип ХОЗЛ з частими загостреннями визначається як ХОЗЛ з ≥ 2 середньоважких або важких загострень протягом року, які вимагають лікування системними кортикостероїдами та/або антибиотиками [157,165,166]. Для того щоб відрізнити нове загострення від неефективно вилікуваного попереднього, встановлено, що період між загостреннями повинен становити не менше ніж 4 тижні після одужання від попереднього загострення або не менше 6 тижнів після початку загострення у хворого, який не отримував лікування з цього приводу [157,167]. Фенотип з частими загостреннями підкреслює важливість розпитування хворого про перебіг захворювання і виявлення хворих, що мають показання до протизапальної терапії, окрім бронходилатаційної. Часті загострення можуть бути присутніми в будь-якому з 3 інших фенотипів: емфізематозному, бронхітичному і змішаному фенотипі "ХОЗЛ + БА" [157,165].

Змішаний ХОЗЛ-БА фенотип діагностують при виявленні у хворого 2 великих критеріїв або 1 великого та 2 малих. До великих критеріїв відносять виражену зворотність бронхіальної обструкції в бронходилатаційному тесті (збільшення ОФВ1 > 15% та > 400 мл), еозинофілію мокротиння, БА в анамнезі. До малих критеріїв належать високий рівень загального IgE, атопія в анамнезі, позитивний бронходилатаційний тест як мінімум при 2 різних дослідженнях (збільшення ОФВ1> 12% та > 200 мл) [157,168].

Емфізематозний фенотип включає хворих на ХОЗЛ з клініко-рентгенологічним діагнозом емфізема та переважанням у клінічній симптоматиці задишки зі зниженою переносимості фізичних навантажень. Хворі з емфізематозним фенотипом, як правило, мають більш низький ІМТ. Діагностика емфізематозного фенотипу не повинна ґрунтуватися лише на наявності емфіземи, яка може спостерігатися при будь-якому фенотипі. Хворі з емфізематозним фенотипом зазвичай мають менше загострень, ніж хворі з хронічним бронхітом, але в той же час хворі з емфіземою теж можуть мати фенотип з частими загостреннями, особливо при важких формах захворювання. Важка емфізема має несприятливий прогноз, оскільки супроводжується більш швидким щорічним зниженням ОФВ1 [157,169,170].

Хронічний бронхіт діагностують за наявності продуктивного кашлю або відхаркуванні мокротиння протягом більш ніж 3 місяці продовж року не менше 2 років поспіль. Бронхітичний фенотип включає хворих на ХОЗЛ, у яких хронічний бронхіт є превалюючим проявом захворювання. Бронхіальна гіперсекреція при ХОЗЛ супроводжується більш вираженим запаленням у дихальних шляхах і більш високим ризиком респіраторних інфекцій. Хронічна продукція мокротиння сприяє загостренням хронічного бронхіту [157,171-173].

Часто трапляються випадки, коли важко віднести хворого до одного з описаних фенотипів. У таких ситуаціях слід звертати увагу на найбільш виражений синдром.

Незважаючи на те, що фенотипи, як правило, стабільні, вони можуть змінювати свої прояви або спонтанно, або під впливом лікування. Наприклад, у хворого з частими загостреннями ХОЗЛ загострення можуть припинитися або у хворого зі змішаним фенотипом терапія може призвести до зникнення позитивної реакції на бронходилататори і зменшити еозинофільне запалення [174].

Кожен фенотип ХОЗЛ потребує певної терапевтичної стратегії. Хворі, що мають часті загострення ХОЗЛ потребують призначення протизапальної терапії, у випадках інфекційних загострень обов’язковим є використання антибактеріальних препаратів. Основу лікування стабільного ХОЗЛ становлять пролонговані бронходилататори. Інші препарати, що додаються до бронходилататорів тривалої дії, залежать від фенотипу ХОЗЛ. Лікування фенотипів з нечастими загостреннями, як з емфіземою, так і з хронічним бронхітом, засноване на комбінації різних пролонгованих бронходилататорів (холінолітиків та β2-агоністів). Лікування змішаного фенотипу засноване на комбінації бронходилататорів тривалої дії з інгаляційними кортикостероїдами (ІГКС). Лікування фенотипів з емфіземою і частими загостреннями засноване на додаванні ІГКС і теофіліну (в залежності від ступеня тяжкості) до бронходилататорів тривалої дії. Лікування бронхітичного фенотипу з частими загостреннями засноване на додаванні ІГКС, інгібіторів фосфодіестерази-4 (рофлуміласт) та муколитиків (в залежності від ступеня тяжкості) до пролонгованих бронходилататорів. Особливу увагу слід приділяти супутнім захворюванням та їх максимальному контролю [157,165,174-178].

Тенденція виокремлювати нові фенотипи захворювання триває й надалі. Не дивлячись на це, проблема лікування хворих на ХОЗЛ залишається невирішеною, бо багато пацієнтів мають ознаки декількох фенотипів, та проблематичним є призначити максимально ефективне лікування конкретному хворому та отримати бажану терапевтичну відповідь із стабілізацією стану пацієнта та зниженням ризику майбутніх небажаних подій.

Спираючись на сучасні уявлення про складність патогенезу ХОЗЛ та аналізуючи різноманітність перебігу захворювання у пацієнтів, доцільно враховувати особливості патобіологічних механізмів формування хвороби у кожному конкретному випадку. Russell D.W. та колеги (2016 р.) пропонують розглядати ХОЗЛ як гетерогенну патологію, що включає декілька форм захворювання з різними патофізіологічними механізмами, тобто ендотипів. Лікування хворих на ХОЗЛ повинно базуватися на біологічному підгрунті формування конкретного ендотипу [179]. Agusti A. та колеги (2017 р.) також наполягають на виділенні підгруп хворих, ідентифікованних за допомогою перевірених біомаркерів [180].

Проблема коморбідності є однією з найскладніших для лікаря-практика. Наявність двох та більше нозологій у хворого супроводжується дещо іншими клінічними особливостями перебігу наявних хвороб, що може значно ускладнювати ситуацію, викликати торпідність до терапії та погіршувати прогноз. Врахування коморбідних станів є обов'язковим компонентом оцінки стану хворих на ХОЗЛ [18,181,182].

Серцево-судинні захворювання (ГХ, ІХС, аритмії та серцева недостатність (СН)) у хворих на ХОЗЛ є найчастішими коморбідними станами у клініці внутрішніх хвороб. Пацієнти на ХОЗЛ із супутнім кардіоваскулярним захворюванням характеризуються більш високим ризиком серцево-судинних ускладнень і більш частим розвитком ураження нирок при порівнянні з хворими на аналогічне ізольоване серцево-судинне захворювання. Підвищення артеріального тиску (АТ) у пацієнтів із ХОЗЛ характеризується більш ранньої маніфестацією, більш високим ступенем підвищення АТ, супроводжується в більшості випадків ураженням органів-мішеней, що в цілому сприяє збільшенню ризику серцево-судинних ускладнень. Існує дві точки зору на поєднання АГ і ХОЗЛ: 1) наявність двох незалежних захворювань у хворих похилого віку; 2) ХОЗЛ є причиною розвитку АГ, що дає підставу розглядати АГ у цьому випадку як симптоматичну та позначати її пульмогенною АГ (за аналогією з нефрогенною, ендокринною та ін.). У будь-якому випадку, враховуючи дві точки зору взаємного співіснування АГ та ХОЗЛ, наявність гіпоксії, системного запалення, ЕД та окислювального стресу при ХОЗЛ погіршує перебіг і сприяє прогресуванню вже існуючої АГ, або сприяє становленню симптоматичної АГ [32,183].

На сьогоднішній день все частіше в контексті коморбідної патології вживають поняття «синтропія». Цей термін має грецьке походження (приставка син- надає значення спільності дії, об'єднання; корінь -троп- в перекладі - спрямованість, напрямок). Вперше термін «синтропія» в 1921 році використали німецькі педіатри Мейнгард Пфаундлер та Луїза фон Зехт, які назвали синтропією «взаємну схильність, тяжіння двох хвороб, що прагнуть об’єднатися або готують підґрунтя одна для іншої», на противагу дистропіі, тобто «взаємного відштовхування». Основою синтропії є патогенетична взаємозалежність співіснуючих хвороб [184].

З поглибленням знань про особливості формування ХОЗЛ вчені все більше переконуються в тому, що ХОЗЛ – це складне та гетерогенне захворювання як на клінічному, так і на біологічному рівні [180,185,186]. Схожі, на перший погляд, хворі на ХОЗЛ мають відмінності в перебігу захворювання, ускладненнях, супутніх захворюваннях. Серцево-судинні захворювання, метаболічні розлади, ЦД, остеопороз та психологічні розлади часто зустрічаються у пацієнтів з ХОЗЛ. Бронхітичний варіант ХОЗЛ частіше асоціюється із ГХ, ожирінням, ЦД 2-го типу, а емфізематозний – остеопорозом, депресією, кахексією [165,187-191]. Крім того аналіз причин смерті пацієнтів із ХОЗЛ демонструє значні розбіжності. Найчастішими причинами смерті пацієнтів з ХОЗЛ є ЛН, серцево-судинні та онкологічні захворювання. Кожні 10% зниження ОФВ1 призводять до зростання смертності від серцево-судинних захворювань на 28% і до збільшення частоти нефатальних коронарних подій на 20%. Більшість пацієнтів із легким і середньотяжким перебігом ХОЗЛ помирають не від ЛН, а від кардіоваскулярної патології. Хворі з переважанням емфізематозних змін та зі швидким падінням ОФВ1 частіше помирають від ЛН. Бронхітичний фенотип ХОЗЛ часто поєднується з метаболічним синдромом, кардіоваскулярними захворюваннями, що призводить до більшої частоти несприятливих кардіоваскулярних подій. Рівень смертності вище серед хворих із частими загостреннями [192,193]. Глибинні витоки цих відмінностей криються в особливостях патофізіологічних механізмів формування захворювання у конкретного хворого. Таким чином актуальним є виокремлення хворих на ХОЗЛ із подібними патобіологічними механізмами захворювання на підставі аналізу прогностичнозначущих біомаркерів та виділення ендотипів ХОЗЛ.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика хворих

Дослідження проводилось на базі клініки НДІ гігієни праці та професійних захворювань Харківського національного медичного університету впродовж 2015 — 2018 рр. В дослідженні прийняли участь 100 хворих на ХОЗЛ професійної етіології GOLD 2, групи B (згідно рекомендацій GOLD 2016 року) у періоді ремісії, що характеризувався стабільними клінічними симптомами та показниками функції зовнішнього дихання. З них 69 пацієнтів мали супутню ГХ ІІ стадії та склали основну групу, а 31 - мали ізольоване ХОЗЛ та увійшли у групу порівняння. Групу контролю склали 20 практично здорових осіб. На рисунку 2.1.1 представлений розподіл обстежених на клінічні групи.

Рис. 2.1.1. Розподіл обстежених за клінічними групами

Критеріями включення хворих в дослідження:були: 1) підписана інформована згода на участь у дослідженні; 2) хворі на ХОЗЛ професійної етіології GOLD 2, групи B (згідно рекомендацій GOLD 2016) у періоді ремісії в поєднанні з ГХ ІІ стадії; 3) хворі на ізольоване ХОЗЛ професійної етіології GOLD 2, групи B (згідно рекомендацій GOLD 2016) у періоді ремісії.

Критеріями виключення були:

1. наявність гострих запальних процесів або загострення хронічних;
2. дифузні захворювання сполучної тканини, саркоїдоз, туберкульоз, гематологічні, онкологічні та ендокринні захворювання;
3. супутні захворювання органів дихання (БА, пневмоконіоз та ін.);
4. симптоматичні гіпертензії;
5. ГХ III стадії;
6. ІМТ≥36 кг/м2;
7. декомпенсація кровообігу (ІІБ та ІІІ стадії хронічної СН);
8. наявність психічних захворюваннь, наркоманії чи алкоголізму.

Від кожної людини отримано письмову згоду на проведення дослідження, згідно з рекомендаціями етичних комітетів з питань біомедичних досліджень, законодавства України про охорону здоров’я та Гельсінської декларації 2000 р., директиви Європейського товариства 86/609 стосовно участі людей у медико-біологічних дослідженнях.

Діагноз ХОЗЛ та його ступінь тяжкості встановлювали згідно до Наказу № 555 МОЗ України від 27 червня 2013 року та рекомендацій GOLD 2016 року. Діагноз ХОЗЛ GOLD 2, групи B встановлювали на підставі наявності помірного ступеня бронхообструкції (ОФВ1 після прийому бронхолітика – 50 - 79%) та більш виражених симптомів (результат mMRC ≥ 2 балів або CAT ≥ 10 балів). Верифікація діагнозу ГХ ІІ стадії здійснювалась за допомогою Наказу № 384 МОЗ України від 24 травня 2012 року. Діагноз ГХ ІІ стадії встановлювали при наявності об'єктивних ознак ушкодження органів-мішеней (наявність гіпертрофії ЛШ за даними електрокардіографії (ЕКГ), ЕхоКГ, генералізованого звуження артерій сітківки, мікроальбумінурії та ін.) без симптомів з їх боку чи порушення функції (перенесений інфаркт міокарда, стан після порушення мозкового кровообігу та ін.).

Всі пацієнти отримували стандартну базову терапію згідно стадії захворювання.

Вік усіх учасників дослідження варіював від 36 до 68 років. Середній вік хворих основної групи склав 55,80±5,51 років, групи порівняння – 51,35±6,72 років, групи контролю – 44,35±6,91 років. Розподіл пацієнтів основної групи та групи порівняння за віком представлено у таблиці 2.1.1.

*Таблиця 2.1.1*

**Розподіл пацієнтів основної групи та групи порівняння за віком**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Група обстежених | Вік, років | | | |
| 45 та менше | 46-50 | 51-55 | більше 55 |
| Абсолютна кількість (%) | | | |
| Основна група (n=69) | 3 (4,4%) | 7 (10,1%) | 19 (27,5%) | 40 (58,0%) |
| Група порівняння (n=31) | 6 (19,35%) | 6 (19,35%) | 8 (25,8%) | 11 (35,5%) |
| Усього (n=100) | 9 (9%) | 13 (13%) | 27 (27%) | 51 (51%) |

Серед обстежених хворих було 79 чоловіків та 21 жінка. В групі контролю було 12 чоловіків та 8 жінок. Розподіл пацієнтів основної групи та групи порівняння за статтю наведено у таблиці 2.1.2.

*Таблиця 2.1.2*

**Розподіл пацієнтів основної групи та групи порівняння за статтю**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Група обстежених | Стать | |
| Чоловіки | Жінки |
| Абсолютна кількість (%) | |
| Основна група (n=69) | 57 (82,6%) | 12 (17,4%) |
| Група порівняння (n=31) | 22 (71,0%) | 9 (29,0%) |
| Усього (n=100) | 79 (79%) | 21 (21%) |

На підставі аналізу розподілу хворих за віком і статтю виявлено тенденцію до збільшення віку та кількості чоловіків у основній групі, що пояснюється загальновизнаними відомостями щодо підвищення ризику виникнення ГХ у чоловіків порівняно з жінками зі зростанням віку.

Усі обстежені пацієнти тривалий час зазнавали впливу високого рівня забруднення повітря робочої зони пилом та токсичними речовинами. Враховуючи цей факт було проаналізовано пиловий стаж хворих. Середній пиловий стаж пацієнтів основної групи складав 25,36±7,65 років, групи порівняння - 21,00±7,47 років. Хворі основної групи вірогідно триваліше зазнавали впливу пилового фактору на відміну від групи порівняння (р<0,05). Розподіл пацієнтів основної групи та групи порівняння за тривалістю пилового стажу представлено у таблиці 2.1.3.

*Таблиця 2.1.3*

**Розподіл пацієнтів основної групи та групи порівняння за тривалістю пилового стажу**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Група обстежених | Пиловий стаж, років | | | |
| <15,0 | ≥15,0 – ≤20,0 | ≥21,0 – ≤30,0 | >30,0 |
| Абсолютна кількість (%) | | | |
| Основна група (n=69) | 5 (7,25%) | 16 (23,19%) | 27 (39,13%) | 21 (30,43%) |
| Група порівняння (n=31) | 9 (29,03%) | 7 (22,58%) | 12 (38,71%) | 3 (9,68%) |
| Усього (n=100) | 14 (14%) | 23 (23%) | 39 (39%) | 24 (24%) |

Клінічна характеристика обстежених пацієнтів представлена в таблиці 2.1.4. У пацієнтів основної групи було виявлено вірогідне зростання ІМТ, окружності талії (ОТ) та окружності плеча (ОП). Більшість хворих основної групи мали незначну надлишкову масу тіла, що напевно пов’язано із метаболічними змінами на фоні коморбідної патології – ХОЗЛ та ГХ. Пацієнти основної групи пройшли вірогідно меншу відстань, а також мали тенденцію до зростання задишки впродовж усього дослідження, що вказує на зниження толерантності до фізичних навантажень. Рівень сатурації кисню (SpO2) у обстежених пацієнтів до 6-ХТзХ був у межах нормальних значень та статистично не відрізнявся між основною групою та групою порівняння. Однак виявлено вірогідне зниження рівня SpO2 після 6-ХТзХ у хворих основної групи. Десатурація, тобто зниження SpO2 під час 6-ХТзХ більше ніж на 4% від початкового значення або нижче 90%, достовірно частіше траплялась в основній групі. Десатурація асоціюється із прискоренням зниження легеневої функції та вдвічі частішими небажаними подіями [154,194].

*Таблиця 2.1.4*

**Клінічна характеристика хворих на ХОЗЛ за наявності та відсутності ГХ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | Основна група (ХОЗЛ+ГХ) n=69 | Група порівняння (ХОЗЛ) n=31 |
| ІМТ, кг/м2 | 28,36±3,73\* | 25,45±3,14 |
| ОТ, см | 93,39±11,52\* | 84,52±8,75 |
| ОП, см | 32,17±2,35\* | 30,03±3,66 |
| Середній систолічний АТ | 143,86±5,80\* | 120,54±3,92 |
| Середній діастолічний АТ | 88,93±3,52\* | 76,00±5,04 |
| 6-ХТзХ, м | 383,41±14,85\* | 395,68±18,99 |
| Ступінь задишки за шкалою G. Borg до 6-ХТзХ, бали | 3,04±0,74 | 2,87±0,67 |
| Ступінь задишки за шкалою G. Borg після 6-ХТзХ, бали | 3,86±0,96 | 3,52±0,85 |
| SpO2 до 6-ХТзХ, % | 97,86±0,62 | 97,90±0,54 |
| SpO2 після 6-ХТзХ, % | 93,71±1,65\* | 94,52±1,59 |
| Десатурація, % | 4,14±1,44\* | 3,39±1,31 |
| Вираженість кашлю, бали | 2,75±1,81 | 2,19±1,71 |
| Вираженість втомлюваності, бали | 3,42±1,18 | 3,13±1,09 |
| Ступінь задишки за шкалою mMRC, бали | 1,83±0,38\* | 1,10±0,30 |

*Продовж. табл.* *2.1.4*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ОФВ1, % | 56,87±3,41 | 57,16±4,15 |
| BODE індекс, бали | 1,84±0,41\* | 1,10±0,47 |
| Часті загострення за анамнезом, абс. ч. (%) | 6 (8,7%) | - |
| Емфізема на рентгено-графії ОГК, абс. ч. (%) | 51 (73,9%) | 23 (74,2%) |

Примітка: \* – відмінності з групою порівняння (ХОЗЛ) р<0,05).

Основними провісниками перебігу ХОЗЛ є ОФВ1, задишка, толерантність до фізичних навантажень та ІМТ. Усі ці показники входять до складу найбільш перевіреного у багатомасштабних проспективних дослідженнях індексу BODE. Шкала оцінки індексу 10-бальна – чим вище значення, тим важче прогноз (підвищується ризик смерті). Усі обстежені хворі мали стабільний помірний перебіг ХОЗЛ, знаходились у фазі ремісії, тому загалом прогностичне значення індексу BODE у нашому випадку було сприятливим. Однак все ж таки індекс BODE був вірогідно більшим у хворих основної групи.

Дані спірографічного дослідження обстежених хворих представлені в таблиці 2.1.5. Відсутність вірогідних відмінностей за показниками функції зовнішнього дихання пов’язана з тим, що в дослідження включалися лише пацієнти на ХОЗЛ із помірним ступенем бронхообструкції (50 ≤ ОФВ1 < 80) у періоді ремісії.

*Таблиця 2.1.5*

**Результати спірографії хворих на ХОЗЛ за наявності та відсутності ГХ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | Основна група  (ХОЗЛ+ГХ) (n=69) | Група порівняння  (ХОЗЛ) (n=31) |
| ФЖЄЛ, % | 65,04±2,71 | 65,81±2,89 |
| ОФВ1, % | 56,87±3,41 | 57,16±4,15 |

*Продовж. табл.* *2.1.5*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Індекс Тіффно (ОФВ1/ЖЄЛ), % | 69,52±3,35 | 69,53±3,53 |
| ОФВ1/ФЖЄЛ (%) | 71,20±2,78 | 71,07±3,26 |
| ПОШ, % | 51,81±3,41 | 52,55±2,41 |
| МОШ25, % | 50,86±4,88 | 50,97±3,11 |
| МОШ50, % | 29,51±5,03 | 29,97±6,34 |
| МОШ75, % | 37,55±4,94 | 38,06±4,91 |
| СОШ25-75, % | 36,55±4,21 | 36,74±5,32 |
| Приріст ОФВ1, % | 3,74±1,64 | 3,13±1,35 |

На рентгенографії органів грудної клітки (ОГК) у обстежених хворих виявлено посилення та деформацію легеневого малюнка (99%), розширення та фіброзні зміни кореней легень (93%), потовщення стінок бронхів (4%), підвищення прозорості легень (74%), низьке розташування та сплощення купола діафрагми (36%), звуження тіні серця та його вертикальна позиція (6%). Розподіл хворих основної групи та групи порівняння за змінами на рентгенографії ОГК представлено в таблиці 2.1.6. Таким чином у пацієнтів обох груп було виявлено ознаки пневмофіброзу та емфіземи легень.

*Таблиця 2.1.6*

**Розподіл хворих основної групи та групи порівняння за змінами на рентгенографії ОГК**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник,  абсолютна кількість (%) | Основна група  (n=69) | Група порівняння  (n=31) |
| Посилення та деформація легеневого малюнка | 69 (100%) | 30 (96,8%) |
| Розширення та фіброзні зміни кореней легень | 66 (95,7%) | 27 (87,1%) |

*Продовж. табл.* *2.1.6*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Потовщення стінок бронхів | 3 (4,3%) | 1 (3,2%) |
| Підвищення прозорості легень | 51 (73,9%) | 23 (74,2%) |
| Низьке розташування та сплощення купола діафрагми | 23 (33,3%) | 13 (41,9%) |
| Звуження тіні серця та його вертикальна позиція | 3 (4,3%) | 3 (9,7%) |

Отже, на підставі вищевикладеного встановлено, що у пацієнтів ХОЗЛ однакового ступеня тяжкості та однієї клінічної групи в фазі ремісії в залежності від наявності або відсутності ГХ відрізняється перебіг   
захворювання – загострення трапляються частіше, знижується толерантність до фізичних навантажень, посилюється задишка та знижується SpO2 при ходьбі. Пояснення цього обтяжуючого впливу ГХ на перебіг ХОЗЛ криється в особливостях патогенезу формування коморбідної патології.

2.2. Методи дослідження

Всім пацієнтам проводились наступні дослідження: загальноклінічні, оцінка ЯЖ, лабораторні (загальний аналіз крові, сечі та мокротиння, біохімічний аналіз крові, визначення ІЛ-18 та ІЛ-10 у сироватці крові імуноферментним методом), інструментальні (пульсоксиметрія, спірографія, ЕКГ, ЕхоКГ та рентгенографія ОГК) та статистичні.

Загальноклінічне обстеження хворих проводилось згідно до наказу № 555 МОЗ України від 27 червня 2013 року та включало детальний збір скарг і анамнезу, в тому числі аналіз професійного маршруту, та фізикальне обстеження. Вираженість задишки оцінювали за шкалою mMRC, за допомогою візуально-аналогових шкал оцінювали вираженість таких симптомів як, кашель, виділення мокротиння, втомлюваність. Толерантність до фізичних навантажень оцінювалась за допомогою 6-ХТзХ, що проводився за стандартною методикою [195-197]. Перед проведенням тестування пацієнтів було детально проінструктовано щодо мети дослідження. Пацієнтам пропонували ходити по виміряному коридору у зручному темпі, намагаючись пройти якомога більшу відстань впродовж шести хвилин. Під час тесту дозволялося уповільнювати темп ходьби, зупинятись та відпочивати і, при можливості, відновлювати ходьбу. Перед початком та після тестування оцінювали задишку за 10-бальною шкалою G. Borg, частоту серцевих скорочень, частоту дихання, рівень SpO2. Пацієнти припиняли тест при виникненні істотної задишки, запаморочення, болю у грудній клітці та (або) ногах, а також при зниженні SaO2 до 80-86%. Для оцінки тяжкості та прогнузування подальшого перебігу ХОЗЛ використовували класичний індекс BODE, запропонований Celli B.R. та колегами у 2004 році [198]. Шкалу оцінки тяжкості стану хворих на ХОЗЛ за класичним індексом BODE представлено в таблиці 2.2.1.

*Таблиця 2.2.1*

**Шкала оцінки тяжкості стану хворих на ХОЗЛ за класичним індексом BODE**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | | Кількість балів | | | |
| 0 | 1 | 2 | 3 |
| Body-mass index | ІМТ, кг/м2 | >21 | ≤21 |  |  |
| Obstruction | ОФВ1, % від належного значення | ≥65 | 50-64 | 34-49 | <35 |
| Dyspnea | Задишка, шкала mMRC, бали | 0-1 | 2 | 3 | 4 |
| Exercise capacity | Відстань пройдена хворим за 6 хвилин, м | ≥350 | 250-349 | 150-249 | <149 |

Вивчення ЯЖ проводилось із використанням опитувальників CAT (таблиця 2.2.2) та CCQ за останні 24 години (таблиця 2.2.3). Опитувальник CAT складається з 8 питань, відповідь на які оцінюється за 5-бальною шкалою. ЯЖ хворого за анкетою CAT оцінюється сумарною кількістю набраних в ході опитування балів: від 0 до 10 балів - незначний вплив захворювання на життя пацієнта; від 11 до 20 балів - помірний вплив; від 21 до 30 балів - сильний вплив; від 31 до 40 балів - надзвичайно сильний вплив.

Анкета CCQ містить 10 пунктів, які поділяються на 3 домена – оцінка симптомів (пункти 1, 2, 5 та 6), функціональний стан (пункти 7, 8, 9 та 10) та психічний стан хворого (пункти 3 і 4). Діапазон балів кожного з 10-ти пунктів коливається від 0 до 6. Підсумковий бал CCQ розраховується як сума балів, отриманих при відповіді на всі питання, розділена на 10. Чим більше значення підсумкового балу, тим істотніше симптоми чинять небажаний вплив хворого. Встановлено наступні граничні значення: < 1 - симптоми невиражені, 1,0 - 1,5 – пограничні, ≥ 1,5 – виражені. Також можна окремо аналізувати кожний домен (симптоми, функціональний стан та психічний стан хворого). Бал CCQ за доменом «симптоми» розраховується як сума отриманих балів за пунктами 1, 2, 5 та 6, розділена на 4. Бал CCQ за доменом «функціональний стан» розраховується як сума отриманих балів за пунктами 7, 8, 9 та 10, розділена на 4. Бал CCQ за доменом «психічний стан» розраховується як сума отриманих балів за пунктами 3 і 4, розділена на 2.

*Таблиця 2.2.2*

**Тест з оцінки ХОЗЛ (COPD Assessment Test (CAT))**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Я взагалі не кашляю | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Я кашляю постійно |
| У мене в грудях зовсім немає мокротиння (слизу) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Мої груди повністю заповнені мокротинням (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 |

*Продовж. табл.* *2.2.2*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 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 почуваюся впевнено, незважаючи на захворювання легень | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Виходячи з дому, я почуваюся 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 |

*Таблиця 2.2.3*

**Клінічна анкета відносно ХОЗЛ (Clinical COPD Questionnaire (CCQ))**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Як часто в середньому за останні 24 години ви відчували: | ніколи | майже ніколи | інколи | кілька разів | багато разів | дуже багато разів | майже весь час |
| 1. задишку у стані покою? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 2. задишку під час фізичного навантаження? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 3. занепокоєння через можливість застуди чи погіршення дихання? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 4. пригніченість через проблеми з диханням? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Як часто в середньому за останні 24 години: |  | | | | | | |
| 5. Ви кашляли? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 6. у Вас було мокротиння? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |

*Продовж. табл.* *2.2.3*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Наскільки сильно у середньому за останні 24 години Ви відчували обмеження через проблеми з диханням: | жоднихобмежень узагалі | дуже незначні обмеження | незначні обмеження | помірні обмеження | сильні обмеження | дуже сильні обмеження | повне обмеження чи неспроможність |
| 7. при сильному фізичному навантаженні (наприклад, піднімаючись сходами, поспішаючи, займаючись спортом)? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 8. при помірному фізичному навантаженні (наприклад, під час ходьби, виконання хатньої роботи, перенесення речей)? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 9. при виконанні повсякденних дій удома (наприклад, одягання, вмивання)? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 10. при спілкуванні (наприклад, під час розмови, проведення часу з дітьми, відвідуванні друзів чи родичів)? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |

Для проведення лaборaторних досліджень одноразово набирали кров з ліктьової вени зранку натще в стані спокою у кількості до 10 мл у пробірку з антикоагулянтом етилендіамінтетраоцтовою кислотою. Далі кров центрифугували при 3000 об/хв. Отриману сироватку переносили в пробірки типу «Епіндорф» та зберігали в морозильній камері при - 30°С до виконання аналізу.

Визначення вмісту ІЛ-18 та ІЛ-10 проводили у біохімічному відділі центральної науково-дослідної лабораторії Харківського національного медичного університету МОЗ України на аналізаторі «Labline–90» (Австрія) з використанням комерційних тест-систем згідно прикладених до них інструкцій.

Визначали вміст ІЛ-18 в сироватці периферичної крові за допомогою набору «Human IL-18 Platinum ELISA», кат. № BMS267/2 / BMS267/2TEN, виробництво “Bender MedSystems, GmbH» (Австрія). Набір реагентів призначено для імуноферментного визначення концентрації людського ІЛ-18 у біологічних рідинах людини. Методика дослідження базується на твердофазному "сендвіч"-варіанті імуноферментного аналізу. Специфічними реагентами набору є моноклональні антитіла до ІЛ-18, що сорбовані на поверхні лунок планшета, кон’югат поліклональних антитіл до ІЛ-18 з біотином та калібровочні зразки, що містять ІЛ-18.

ІЛ-10 визначали в сироватці периферичної крові за допомогою набору «Human IL-10 Platinum ELISA», кат. № BMS215/2 / BMS215/2TEN, виробництво “Bender MedSystems, GmbH» (Австрія). Набір реагентів призначено для імуноферментного визначення концентрації людського ІЛ-10 у біологічних рідинах людини. Методика була аналогічною до методики визначення ІЛ-18.

Визначення периферичної кисневої сатурації (SpO2), тобто насичення гемоглобіну киснем, визначали пульсоксиметром «Heaco CMS 50C» (Великобританія) перед та після 6-ХТзХ. Пульсоксиметр являє собою спеціальний датчик, що закріплюється на пальці хворого, і пов'язаний з комп'ютеризованим електронним блоком. На дисплеї приладу вказується значення SpO2, частота серцевих скорочень та графічне зображення об'ємного кровотоку (пульсова хвиля). Принцип роботи пульсоксиметру заснований на різниці в поглинанні гемоглобіном світла двох різних за довжиною хвиль в залежності від насичення його киснем, а саме оксигемоглобін (яскраво-червоного кольору) здатен більшою мірою поглинати хвилі інфрачервоного діапазону, в той час як дезоксигемоглобін (темно-червоного кольору) в більшій мірі поглинає хвилі червоного діапазону. Крім того, світловий сигнал при проходженні через тканини набуває пульсуючого характеру внаслідок змін об’єму артеріальної крові (і отже, рівень оксигемоглобіну) при кожному серцевому скороченні.

Рівень десатурації, що вимірюється у відсотках, розраховували за формулою:

десатурація = SpO2 до 6-ХТзХ - SpO2 після 6-ХТзХ (2.2.1)

Функцію зовнішнього дихання оцінювали на спірографічному комплексі Спіроком. Визначали наступні показники: ЖЄЛ – життєва ємність легень; ФЖЄЛ – форсована життєва ємність легень; ОФВ1 – об'єм форсованого видиху за першу секунду; ОФВ1/ЖЄЛ –індекс Тіффно; ПОШ – пікова об'ємна швидкість видиху; МОШ25, МОШ50, МОШ75 – максимальна об’ємна швидкість повітря на рівні видиху 25%, 50%, 75% ФЖЄЛ; СОШ25-75 – середня об’ємна швидкість форсованого видиху за певний період вимірювання від 25 до 75% ФЖЄЛ. Отримані фактичні значення показників зіставляли з належними та визначали відсоток відхилення від належних значень.

Електрокардіографічне дослідження виконували у 12-ти відведеннях за загальноприйнятою методикою на електрокардіографі Heart Mirror.

Трансторакальну ЕхоКГ проводили за загальноприйнятими методиками на ультразвуковому апараті RADMIR (Ultima PA) (Харків, Україна), в одномірному (М-) і двомірному (В-) режимах [199,200,201,202,203,204]. Ехокардіографічне дослідження проводилось вранці натще після 30-хвилинного відпочинку пацієнтів за відсутності тахікардії, що заважає візуалізації, при частоті серцевих скорочень не більше 80 ударів за хвилину. Визначали діаметр аорти (А) на рівні кореня та на рівні висхідного відділу (мм), діастолічний розмір ЛП (мм), кінцевий діастолічний розмір ЛШ (КДР) (см), кінцевий систолічний розмір ЛШ (КСР) (см), діастолічні величини товщини між-шлуночкової перетинки (МШПд) (см) і задньої стінки ЛШ (ЗСд) (см), розмір правого передсердя (ПП) (мм), діаметр порожнини правого шлуночка (ПШ) (мм), товщину стінки ПШ (мм), діаметр стовбура легеневої артерії (ДСЛА) (мм). Також визначали середній тиск у легеневій артерії (СТЛА) (мм рт. ст.).

Розраховували співвідношення ДСЛА до А. Збільшення співвідношення більше 1 асоційовано зі зростанням навантаження на праві відділи серця та формуванням ЛГ [147-150].

Кінцеві діастолічний (КДО, мл) та систолічний (КСО, мл) об'єми ЛШ обчислювали методом Simpson і за формулами L. Teichnolz:

КДО = 7: [ (2,4 + КДР) × КДР3], (2.2.2)

КСО = 7: [ (2,4 + КСР) × КСР3]. (2.2.3)

Фракцію викиду (ФВ, %) ЛШ обчислювали за формулою:

ФВ = [(КДО-КСО) / КДО] × 100 %. (2.2.4)

Масу міокарда ЛШ (г) розраховували за формулою:

Маса міокарда ЛШ=1,04×([МШПд + КДР + ЗСд]3 - [КДР]3) - 13,6. (2.2.5)

Індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ, г/м2) розраховували як відношення маси міокарда до площі поверхні тіла.

Площа поверхні тіла обчислювалася за формулою Дю Буа:

Площа поверхні тіла = зріст (см)0,725 × маса (кг)0,425 × 0,007184. (2.2.6)

Індекс відносної товщини стінок ЛШ (ІВТС) розраховували за формулою:

ІВТС = (МШПд+ЗСд)/КДР. (2.2.7)

Типи геометрії ЛШ оцінювали відповідно до класифікації A. Ganau за співвідношенням ІММЛШ та ІВТС: 1) нормальна геометрія ЛШ: ІММЛШ < N, ІВТС < 0,42; 2) концентричне ремоделювання ЛШ: ІММЛШ < Ν, ІВТС > 0,42; 3) концентрична гіпертрофія ЛШ: ІММЛШ > Ν, ІВТС > 0,42; 4) ексцентрична гіпертрофія ЛШ: ІММЛШ > Ν, ІВТС < 0,42. Згідно європейським рекомендаціям щодо ведення хворих із АГ 2013 року - перевищення ІММЛШ понад 115 г/м2 для чоловіків і понад 95 г/м2 для жінок за даними ультразвукового обстеження є критерієм субклінічного ураження серця та наявності високого ризику серцево-судинних ускладнень [205,206].

Вивчення стану ДФ ЛШ та ПШ проводилось за допомогою допплер-ЕхоКГ в імпульсному режимі. ДФ ЛШ визначали шляхом реєстрації трансмітрального діастолічного потоку. Визначали максимальні швидкості раннього та пізнього наповнення ЛШ (Е і А, см/с), їх співвідношення (Е/А, ум.од), тривалість фази ізоволюметричного розслаблення ЛШ (IVRT) (мс) і час уповільнення кровотоку раннього діастолічного наповнення ЛШ (DТ) (мс). Характер діастолічного наповнення ЛШ класифікували відповідно до традиційних критеріїв [207-210]. Можливі варіанти діастолічного наповнення ЛШ представлено в таблиці 2.2.4.

*Таблиця 2.2.4*

**Варіанти діастолічного наповнення ЛШ**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Норма | Порушення релаксації  (Тип І) | Псевдонорма-лізація  (Тип ІІ) | Рестриктивний(Тип ІІІ) |
| Е/А (ум. од) | >1 | <1 | 1-2 | ≥2 |
| DT (мс) | 160-220 | >220 | 150-200 | <150 |
| IVRT (мс) | 70-90 | >95 | 60-95 | <60 |

При виявленні нормальних значень ДФ додатково проводили пробу Вальсальви для визначення псевдонормального типу ДД. Пробу вважали позитивною при зменшенні співвідношення Е/А ≥ 50% і відновленням Е/А<1 [209-211]. Аналіз ступеня вираженості порушень ДФ проводили з урахуванням вікових коливань.

Оцінка ДФ ПШ виконувалась за допомогою імпульсно-хвильового допплера трикуспідального діастолічного потоку. Визначали максимальні швидкості раннього і пізнього наповнення ПШ (Е' і А', см/с), їх співвідношення (Е'/А', ум.од), тривалість фази ізоволюметричного розслаблення ПШ (IVRT') (мс) та час уповільнення кровотоку раннього діастолічного наповнення ПШ (DТ') (мс). Виділяли наступні типи ДД ПШ: І тип - сповільненої релаксації (Е'/А'<1), ІІ тип - псевдонормальний (2>Е'/А'>1) та ІІІ тип - рестриктивний (Е'/А'>2). Характер діастолічного наповнення ПШ аналізували відповідно до традиційних критеріїв [212,213].

З метою виявлення рентгенологічних змін та для виключення наявності інших захворювань бронхолегеневої системи пацієнтам проводилось рентгенографічне дослідження ОГК на рентгенапараті РУМ-20М з ПРЗ.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою пакета програм Statistica 8.0 (ліцензія № STA862D175437Q), Microsoft Excel 2010 (ліцензія № 01631-551-3027986-27852) та MedCalc 18.11.3. Характер розподілу кількісних ознак у більшості груп відрізнявся від нормального, що спонукало статистичний аналіз проводити непараметричними методами. У всіх статистичних розрахунках пороговою величиною рівня значимості р обрано 0,05.

Дані описової статистики представлені у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення (M±SD), у деяких випадках для кращої візуалізації центральної закономірності та варіабельності ознак у групах обстежених осіб обчислювали медіану (Mе) та міжквартильний інтервал із наведенням значень нижнього, 25 % квартиля (LQ) та верхнього, 75 % квартиля (UQ), результат для стислості виражали у вигляді Me (LQ; UQ). Визначення тертилів проведено за 33,3 та 66,6 процентилями. Якісні показники подано у вигляді абсолютних значень і відсотків. Вірогідність відмінностей у незалежних групах оцінювали за допомогою критеріїв Манна-Уітні та Краскела-Уолліса для кількісних показників і критерію χ2 для якісних показників. Аналіз зв’язку показників здійснювали за допомогою рангової кореляції за Спірменом із обчисленням коефіцієнта кореляції r. На рисунках позитивний кореляційний зв’язок зображено безперервною лінією, негативний зв’язок – пунктирною.

Оцінка прогностичних властивостей досліджуваних параметрів проводилась за допомогою ROC (Receiver Operator Characteristic) аналізу з побудовою ROC-кривих на площині чутливість-специфічність та визначенням площі під ROC-кривою - AUC (Area Under Curve).

РОЗДІЛ 3. АНАЛІЗ ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ, ТОЛЕРАНТНОСТІ ДО ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕНЬ ТА ЯКОСТІ ЖИТТЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ У ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

3.1. Клінічна характеристика хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою та результати 6-хвилинного тесту з ходьбою із аналізом ступеня задишки та сатурації до та після тестування

Типові для ХОЗЛ скарги на кашель, продукцію мокротиння та задишку у хворих помірного перебігу захворювання тривалий час залишаються непоміченими. Пацієнти звертаються за медичною допомогою лише в періоди загострень із значною вираженістю симптоматики та погіршенням ЯЖ. Супутні захворювання також чинять небажаний вплив на клінічний перебіг ХОЗЛ.

В нашому дослідженні всі хворі на ХОЗЛ були в періоді ремісії та мали стабільні клінічні симптоми та показники функції зовнішнього дихання. Метою аналізу вираженності клінічної симптоматики у обстежених було з’ясування внеску ГХ у клінічний перебіг ХОЗЛ, а також пошук ознак за даними об’єктивного обстеження та на підставі результатів додаткових лабораторних та інструментальних методів дослідження, що найістотніше впливають на перебіг захворювання.

Всіх обстежених турбували кашель сухий або продуктивний з невеликою кількістю харкотиння, що погано відділяється; задишка при навантаженнях та втомлюваність. Оцінка найпоширеніших симптомів проводилась за допомогою 10-бальних візуально-аналогових шкал. Толерантність до фізичних навантажень визначалась на підставі результатів 6-ХТзХіз аналізом ступеня задишки та SpO2 до та після тестування.

Хворі на коморбідну патологію у порівнянні з пацієнтами на ізольований ХОЗЛ мали тенденцію до збільшення вираженості задишки за шкалою G. Borg до 6-ХТзХ – 3,04±0,74 балів vs. 2,87±0,67 балів (p=0,196) та після 6-ХТзХ - 3,86±0,96 балів vs. 3,52±0,85 балів (p=0,123), кашлю - 2,75±1,81 балів vs. 2,19±1,71 балів (p=0,099), втомлюваності - 3,42±1,18 балів vs. 3,13±1,09 балів (p=0,232). Пацієнти на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ впродовж 6-ХТзХ пройшли вірогідно меншу відстань у порівнянні з хворими на ХОЗЛ - 383,41±14,85 м vs. 395,68±18,99 м (p=0,006), мали схильність до десатурації - 4,14±1,44 % vs. 3,39±1,31 % (p=0,017). Таким чином, хворі із ХОЗЛ у поєднанні з ГХ мали нижчу толерантність до фізичних навантажень порівняно до хворих на ізольоване ХОЗЛ.

Для уточнення взаємозв'язку між вираженістю клінічної симтоматики, антропометричними та функціональними показниками проведено кореляційний аналіз. У пацієнтів основної групи (ХОЗЛ+ГХ) було виявлено наступні кореляційні зв’язки (таблиця 3.1.1):

1. вірогідні прямі взаємозв'язки помірної сили між вираженістю кашлю та ІМТ, ОТ та ОП (r=0,55, r=0,56, r=0,53 відповідно; p<0,05);
2. достовірні зворотні взаємозв'язки помірної сили між вираженістю втомлюваності та ІМТ, ОТ та ОП (r=-0,50, r=-0,40, r=-0,46 відповідно; p<0,05);
3. вірогідні зворотні взаємозв'язки помірної сили між вираженістю задишки після 6-ХТзХ та ІМТ, ОТ та ОП (r=-0,46, r=-0,32, r=-0,47 відповідно; p<0,05);
4. достовірні прямі помірні та слабкі взаємозв'язки між дистанцією, пройденою у 6-ХТзХ, та ІМТ, ОП та ОТ (r=0,33, r=0,36, r=0,26 відповідно; p<0,05);
5. вірогідні прямі взаємозв'язки помірної сили між SpO2 після 6-ХТзХ та ІМТ, ОТ та ОП (r=0,51, r=0,46, r=0,54 відповідно; p<0,05), а також достовірні зворотні взаємозв'язки помірної сили між десатурацією та ІМТ, ОТ та ОП   
   (r=-0,55, r=-0,49, r=-0,53 відповідно; p<0,05);
6. вірогідний прямий взаємозв'язок помірної сили між вираженістю кашлю та дистанцією, пройденою у 6-ХТзХ, (r=0,48; p<0,05);
7. вірогідний зворотний взаємозв'язок між вираженістю втомлюваності та дистанцією, пройденою у 6-ХТзХ, (r=-0,70; p<0,05);
8. достовірні помірні та сильні зворотні взаємозв'язки між дистанцією, пройденою у 6-ХТзХ, і вираженістю задишки до та після 6-ХТзХ (r=-0,57,   
   r=-0,75 відповідно; p<0,05), десатурацією (r=-0,71 p<0,05);
9. вірогідний зворотний взаємозв'язок між вираженістю кашлю та десатурацією (r=-0,74 p<0,05);
10. достовірні сильні та помірні прямі взаємозв'язки між десатурацією та вираженістю втомлюваності, вираженістю задишки до і після 6-ХТзХ (r=0,72, r=0,52, r=0,70 відповідно; p<0,05).

При дослідженні кореляційних зв’язків у групі порівняння (ХОЗЛ) було встановлено (таблиця 3.1.2):

1) вірогідні прямі взаємозв'язки помірної сили між вираженістю кашлю та ІМТ, ОТ та ОП (r=0,69, r=0,67, r=0,76 відповідно; p<0,05);

2) достовірні зворотні взаємозв'язки між вираженістю втомлюваності та ІМТ, ОТ та ОП (r=-0,74, r=-0,66, r=-0,67 відповідно; p<0,05);

3) вірогідні зворотні взаємозв'язки помірної сили між вираженістю задишки після 6-ХТзХ та ІМТ, ОТ та ОП (r=-0,52, r=-0,44, r=-0,58 відповідно; p<0,05);

4) достовірні прямі взаємозв'язки помірної сили між дистанцією, пройденою у 6-ХТзХ, та ІМТ, ОП (r=0,42, r=0,40 відповідно; p<0,05);

5) вірогідні прямі взаємозв'язки помірної сили між SpO2 після 6-ХТзХ та ІМТ, ОТ та ОП (r=0,59, r=0,46, r=0,50 відповідно; p<0,05), а також достовірні зворотні взаємозв'язки помірної сили між десатурацією та ІМТ, ОТ та ОП   
(r=-0,61, r=-0,46, r=-0,49 відповідно; p<0,05);

6) вірогідний прямий взаємозв'язок помірної сили між вираженістю кашлю та дистанцією, пройденою у 6-ХТзХ, (r=0,51; p<0,05);

7) вірогідний зворотний взаємозв'язок помірної сили між вираженістю втомлюваності та дистанцією, пройденою у 6-ХТзХ, (r=-0,66; p<0,05);

*Таблиця 3.1.1*

**Матриця кореляційних зв’язків досліджуваних показників у групі пацієнтів з ХОЗЛ та ГХ**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | ІМТ | ОТ | ОП | Вираженість кашлю | Вираженість втомлюваності | Вираженість задишки до 6-ХТзХ | Вираженість задишки після 6-ХТзХ | Дистанція у  6-ХТзХ | SpO2 до 6-ХТзХ | SpO2 після  6-ХТзХ | Десатурація | ОФВ1 |
| ІМТ | 1,00 | 0,87\* | 0,81\* | 0,55\* | -0,50\* | -0,21 | -0,46\* | 0,33\* | 0,11 | 0,51\* | -0,55\* | -0,08 |
| ОТ | 0,87\* | 1,00 | 0,79\* | 0,56\* | -0,40\* | -0,05 | -0,32\* | 0,26\* | 0,09 | 0,46\* | -0,49\* | -0,03 |
| ОП | 0,81\* | 0,79\* | 1,00 | 0,53\* | -0,46\* | -0,24\* | -0,47\* | 0,36\* | 0,23 | 0,54\* | -0,53\* | 0,02 |
| Вираженість кашлю | 0,55\* | 0,56\* | 0,53\* | 1,00 | -0,41\* | -0,23 | -0,48\* | 0,48\* | 0,34\* | 0,76\* | -0,74\* | -0,22 |
| Вираженість втомлюваності | -0,50\* | -0,40\* | -0,46\* | -0,41\* | 1,00 | 0,62\* | 0,74\* | -0,70\* | -0,28\* | -0,74\* | 0,72\* | -0,01 |
| Вираженість задишки до 6-ХТзХ | -0,21 | -0,05 | -0,24\* | -0,23 | 0,62\* | 1,00 | 0,64\* | -0,57\* | -0,15 | -0,50\* | 0,52\* | -0,09 |
| Вираженість задишки після 6-ХТзХ | -0,46\* | -0,32\* | -0,47\* | -0,48\* | 0,74\* | 0,64\* | 1,00 | -0,75\* | -0,22 | -0,71\* | 0,70\* | -0,11 |
| Дистанція у 6-ХТзХ | 0,33\* | 0,26\* | 0,36\* | 0,48\* | -0,70\* | -0,57\* | -0,75\* | 1,00 | 0,27\* | 0,72\* | -0,71\* | 0,13 |
| SpO2 до 6-ХТзХ | 0,11 | 0,09 | 0,23 | 0,34\* | -0,28\* | -0,15 | -0,22 | 0,27\* | 1,00 | 0,52\* | -0,18 | 0,02 |
| SpO2 після 6-ХТзХ | 0,51\* | 0,46\* | 0,54\* | 0,76\* | -0,74\* | -0,50\* | -0,71\* | 0,72\* | 0,52\* | 1,00 | -0,92\* | -0,07 |
| Десатурація | -0,55\* | -0,49\* | -0,53\* | -0,74\* | 0,72\* | 0,52\* | 0,70\* | -0,71\* | -0,18 | -0,92\* | 1,00 | 0,08 |
| ОФВ1 | -0,08 | -0,03 | 0,02 | -0,22 | -0,01 | -0,09 | -0,11 | 0,13 | 0,02 | -0,07 | 0,08 | 1,00 |

Примітка. \* — коефіцієнт кореляції вірогідний за р<0,05.

*Таблиця 3.1.2*

**Матриця кореляційних зв’язків досліджуваних показників у групі пацієнтів з ХОЗЛ та ГХ**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | ІМТ | ОТ | ОП | Вираженість кашлю | Вираженість втомлюваності | Вираженість задишки до 6-ХТзХ | Вираженість задишки після 6-ХТзХ | Дистанція у  6-ХТзХ | SpO2 до 6-ХТзХ | SpO2 після  6-ХТзХ | Десатурація | ОФВ1 |
| ІМТ | 1,00 | 0,82\* | 0,71\* | 0,69\* | -0,74\* | -0,44\* | -0,52\* | 0,42\* | 0,34 | 0,59\* | -0,61\* | 0,14 |
| ОТ | 0,82\* | 1,00 | 0,83\* | 0,67\* | -0,66\* | -0,33 | -0,44\* | 0,31 | 0,36\* | 0,46\* | -0,46\* | 0,14 |
| ОП | 0,71\* | 0,83\* | 1,00 | 0,76\* | -0,67\* | -0,46\* | -0,58\* | 0,40\* | 0,38\* | 0,50\* | -0,49\* | 0,15 |
| Вираженість кашлю | 0,69\* | 0,67\* | 0,76\* | 1,00 | -0,61\* | -0,34 | -0,50\* | 0,51\* | 0,30 | 0,60\* | -0,62\* | 0,21 |
| Вираженість втомлюваності | -0,74\* | -0,66\* | -0,67\* | -0,61\* | 1,00 | 0,67\* | 0,78\* | -0,66\* | -0,38\* | -0,70\* | 0,72\* | -0,25 |
| Вираженість задишки до 6-ХТзХ | -0,44\* | -0,33 | -0,46\* | -0,34 | 0,67\* | 1,00 | 0,69\* | -0,68\* | -0,45\* | -0,61\* | 0,59\* | -0,17 |
| Вираженість задишки після 6-ХТзХ | -0,52\* | -0,44\* | -0,58\* | -0,50\* | 0,78\* | 0,69\* | 1,00 | -0,63\* | -0,34 | -0,75\* | 0,79\* | -0,33 |
| Дистанція у 6-ХТзХ | 0,42\* | 0,31 | 0,40\* | 0,51\* | -0,66\* | -0,68\* | -0,63\* | 1,00 | 0,64\* | 0,89\* | -0,83\* | 0,19 |
| SpO2 до 6-ХТзХ | 0,34 | 0,36\* | 0,38\* | 0,30 | -0,38\* | -0,45\* | -0,34 | 0,64\* | 1,00 | 0,63\* | -0,39\* | 0,23 |
| SpO2 після 6-ХТзХ | 0,59\* | 0,46\* | 0,50\* | 0,60\* | -0,70\* | -0,61\* | -0,75\* | 0,89\* | 0,63\* | 1,00 | -0,96\* | 0,31 |
| Десатурація | -0,61\* | -0,46\* | -0,49\* | -0,62\* | 0,72\* | 0,59\* | 0,79\* | -0,83\* | -0,39\* | -0,96\* | 1,00 | -0,28 |
| ОФВ1 | 0,14 | 0,14 | 0,15 | 0,21 | -0,25 | -0,17 | -0,33 | 0,19 | 0,23 | 0,31 | -0,28 | 1,00 |

Примітка. \* — коефіцієнт кореляції вірогідний за р<0,05.

8) достовірні помірні та сильні зворотні взаємозв'язки між дистанцією, пройденою у 6-ХТзХ, та вираженістю задишки до та після 6-ХТзХ (r=-0,68,   
r=-0,63 відповідно; p<0,05), десатурацією (r=-0,83 p<0,05);

9) вірогідний зворотний взаємозв'язок помірної сили між вираженістю кашлю та десатурацією (r=-0,62 p<0,05);

10) достовірні прямі сильні та помірні взаємозв'язки між десатурацією та вираженістю втомлюваності, вираженістю задишки до і після 6-ХТзХ (r=0,72, r=0,59, r=0,79 відповідно; p<0,05).

На підставі того, що за вираженістю клінічної симтоматики не було виявлено вірогідних відмінностей між основною групою (ХОЗЛ+ГХ) та групою порівняння (ХОЗЛ) прийнято рішення порівняти вираженість симптомів в залежності від наявності ознак емфіземи на рентгенографії ОГК, а також перевірити наявність емфіземи у якості ознаки, що істотно впливає на клінічний перебіг захворювання. У таблиці 3.1.3 представлена характеристика обстежених в залежності від наявності чи відсутності емфізематозних змін.

*Таблиця 3.1.3*

**Характеристика обстежених в залежності від наявності чи відсутності емфізематозних змін**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Обстежені з ознаками емфіземи на рентгенографії ОГК (n=74) | Обстежені без ознак емфіземи на рентгенографії ОГК (n=26) | p |
| Вираженість кашлю, бали | 2,01±1,57 | 4,19±1,33 | p<0,001 |
| Вираженість втомлюваності, бали | 3,54±1,12 | 2,73±1,04 | p<0,001 |
| Вираженість задишки за шкалою G. Borg до 6-ХТзХ, бали | 2,99±0,71 | 3,00±0,75 | p=0,814 |

*Продовж. табл.* *3.1.3*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Вираженість задишки за шкалою G. Borg після 6-ХТзХ, бали | 3,88±0,92 | 3,38±0,90 | p=0,004 |
| Дистанція у 6-ХТзХ, м | 384,46±16,34 | 395,04±17,17 | p=0,008 |
| SpO2 до 6-ХТзХ, % | 97,76±0,54 | 98,19±0,63 | p=0,002 |
| SpO2 після 6-ХТзХ, % | 93,54±1,61 | 95,15±1,19 | p<0,001 |
| Десатурація, % | 4,22±1,47 | 3,04±0,87 | p<0,001 |
| Наявність ГХ, абс. ч. (%) | 51 (68,9 %) | 18 (69,2 %) | p=0,987 |
| Часті загострення за анамнезом, абс. ч. (%) | 5 (6,8 %) | 1 (3,8 %) | p=0,602 |
| ОФВ1, % | 57,08±3,60 | 56,62±3,80 | p=0,46 |
| ІМТ, кг/м2 | 26,70±3,61 | 29,63±3,51 | p=0,001 |
| ОТ, см | 88,74±11,63 | 96,04±9,20 | p=0,003 |
| ОП, см | 30,96±3,09 | 33,08±1,92 | p=0,002 |

Рентгенографічні зміни за бронхітичним типом зустрічались у 99% обстежених. Пацієнти з наявністю ознак емфіземи на рентгенографії ОГК (74%) мали вірогідно меншу вираженість кашлю, більшу втомлюваність та вираженість задишки після 6-ХТзХ. Вони мали достовірно нижчі ІМТ, ОТ та ОП порівняно до пацієнтів без ознак емфіземи на рентгенографії ОГК. Крім того хворі з ознаками емфіземи продемонстрували нижчу толерантність до фізичних навантажень – пройшли вірогідно меншу відстань у 6-ХТзХ, мали більшу вираженість задишки при ходьбі, а також достовірно нижчі значення SpO2 та схильність до десатурації. Отже, наявність емфіземи чинить суттєвий вплив на клінічний перебіг як ХОЗЛ у поєднанні з ГХ, так і на ізольоване ХОЗЛ [214,215].

Відомо, що десатурація пов’язана з більш швидким зниженням функції легень, вдвічі частішими несприятливими подіями [154]. Під десатурацією розуміють зниження SpO2 під час 6-ХТзХ більше ніж на 4% від початкового значення, або вихідна SpO2 нижче 90%. До того ж тяжкість десатурації розглядають у якості предиктора небажаних серцево-судинних наслідків [155]. Таким чином доцільним є проаналізувати особливості клінічного перебігу ХОЗЛ на підставі наявності чи відсутності десатурації. Характеристика обстежених в залежності від наявності чи відсутності десатурації наведена в таблиці 3.1.4.

*Таблиця 3.1.4*

**Характеристика обстежених в залежності від наявності чи відсутності десатурації**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Обстежені з наявністю десатурації (n=54) | Обстежені з відсутністю десатурації (n=46) | p |
| Вираженість кашлю, бали | 1,43±1,12 | 3,92±1,46 | p<0,001 |
| Вираженість втомлюваності, бали | 3,94±1,11 | 2,61±0,71 | p<0,001 |
| Вираженість задишки за шкалою G. Borg до 6-ХТзХ, бали | 3,26±0,76 | 2,67±0,52 | p<0,001 |
| Вираженість задишки за шкалою G. Borg після 6-ХТзХ, бали | 4,26±0,94 | 3,15±0,47 | p<0,001 |
| Дистанція у 6-ХТзХ, м | 376,72±9,89 | 399,52±15,59 | p<0,001 |
| SpO2 до 6-ХТзХ, % | 97,72±0,56 | 98,04±0,59 | p=0,008 |
| SpO2 після 6-ХТзХ, % | 92,74±1,17 | 95,39±0,77 | p<0,001 |
| Емфізема на рентгенографії ОГК, абс. ч. (%) | 49 (90,7 %) | 25 (54,3 %) | p=0,035 |
| Наявність ГХ, абс. ч. (%) | 39 (72,2 %) | 30 (65,2 %) | p=0,674 |
| Часті загострення за анамнезом, абс. ч. (%) | 3 (5,6 %) | 3 (6,5 %) | p=0,844 |

*Продовж. табл. 3.1.4*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| ОФВ1, % | 56,80±3,51 | 57,15±3,81 | p=0,945 |
| ІМТ, кг/м2 | 26,06±3,11 | 29,10±3,89 | p<0,001 |
| ОТ, см | 86,61±10,00 | 95,37±11,36 | p<0,001 |
| ОП, см | 30,46±2,60 | 32,74±2,93 | p<0,001 |

Пацієнти з наявністю десатурації мали вірогідно більші вираженість задишки до та після 6-ХТзХ, вираженість втомлюваності; вираженість кашлю в них була меншою; спостерігались нижчі рівні SpO2; характерними були нижчі значення ІМТ, ОТ та ОП; частіше зустрічались емфізематозні зміни на рентгенографії ОГК порівняно до хворих без десатурації.

Підсумовуючи, можна виокремити ознаки, що найістотніше впливають на вираженість клінічної симптоматики хворих на ХОЗЛ помірного ступеня тяжкості, а саме емфізематозні зміни на рентгенографії ОГК та наявність десатурації при фізичних навантаженнях [216]. Щодо впливу супутньої ГХ на клінічний перебіг ХОЗЛ, то за вираженістю задишки, кашлю та втомлюваності обстежувані вірогідно не відрізнялися. Однак хворі на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ мали вірогідні ознаки зниження толерантності до фізичних навантажень на підставі результату 6-ХТзХ та достовірно частіше мали десатурацію.

3.2. Визначення якості життя хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою за респіраторними опитувальниками – COPD Assessment Test (CAT) та  
 Clinical COPD Questionnaire (CCQ)

У відповідності до стандартів GOLD оцінку впливу ХОЗЛ на ЯЖ хворих проводили на підставі аналізу результатів анкетування за респіраторними опитувальниками – CAT та CCQ.

Сумарний бал САТ у коморбідних хворих (ХОЗЛ+ГХ) був вірогідно вищим порівняно до пацієнтів на ізольоване ХОЗЛ – 22,17±5,39 балів vs. 17,77±5,37 (р=0,0005). Це свідчить про більш виражений негативний вплив на загальний стан здоров'я та повсякденну активність хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ.

Для кращої візуалізації отриманих результатів ми побудували гістограми розподілу хворих за значенням сумарного балу за анкетою САТ (рис. 3.2.1). Гістограма хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ зміщена вправо - в бік більш високих балів САТ в порівнянні з групою ХОЗЛ. Значний негативний вплив захворювання (сумарний бал САТ понад 20 балів) на стан здоров'я хворих коморбідною патологією зустрічався майже в 2 рази частіше - у 62,3% (43) хворих, ніж при ізольованому ХОЗЛ - у 32,3 % (10) хворих. Крім того відсоток хворих з помірним впливом ХОЗЛ на стан здоров'я (сумарний бал САТ від 11 до 20 балів) в групі ізольованого ХОЗЛ був вищим - 67,7% (21 хворих) порівняно до групи ХОЗЛ у поєднанні з ГХ - 37,7% (26 хворих).



Рис 3.2.1. Розподіл хворих за значенням сумарного балу САТ

Результат детального аналізу відповідей обстежених на питання анкети CAT представлено в таблиці 3.2.1. Встановлено більш виражений негативний вплив захворювання на різноманітні аспекти здоров'я при коморбідній патології. Так, хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ вірогідно частіше турбував кашель (87,1% хворих відмітили бали 1, 2 та 3 при ізольованому ХОЗЛ; 65,2% хворих відмітили бали 3, 4 та 5 при поєднанні ХОЗЛ з ГХ), продукція мокротиння була вираженішою (54,9% хворих відмітили бали 0 та 1 при ізольованому ХОЗЛ; 65,2% хворих відмітили бали 2, 3 та 4 при поєднанні ХОЗЛ з ГХ). Хворі на коморбідну патологію достовірно рідше виконують домашні справи без обмежень (64,5% хворих відмітили бали 0, 1 та 2 при ізольованому ХОЗЛ; 72,4% хворих відмітили бали 2 та 3 при поєднанні ХОЗЛ з ГХ). Пацієнти на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ рідше відчувають себе впевнено, виходячи з дому (71% хворих відмітили бали 0, 1 та 2 при ізольованому ХОЗЛ; 73,9% хворих відмітили бали 2, 3 та 4 при поєднанні ХОЗЛ з ГХ).

*Таблиця 3.2.1*

**Аналіз відповідей обстежених на питання анкети CAT**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Твердження/ група обстежених | Бали, абс. ч. (%) | | | | | | | | χ2 (р) |
| 0 | 1 | 2 | | | 3 | 4 | 5 |
| CAT 1: Я взагалі не кашляю | | | | Я кашляю постійно | | | | | |
| ХОЗЛ (n=31) | 0 (0%) | 9 (29,0%) | 6 (19,4%) | | | 12 (38,7%) | 4 (12,9%) | 0 (0%) | χ2=15,95  р=0,007 |
| ХОЗЛ+ГХ (n=69) | 0 (0%) | 4 (5,8%) | 20 (29,0%) | | | 19 (27,5%) | 17 (24,6%) | 9 (13,0%) |
| CAT 2: У мене в грудях зовсім немає мокротиння (слизу) | | | | | Мої груди повністю заповнені мокротинням (слизом) | | | | |
| ХОЗЛ (n=31) | 10 (32,3%) | 7 (22,6%) | 6 (19,4%) | | | 8 (25,8%) | 0 (0%) | 0 (0%) | χ2=13,54  р=0,019 |
| ХОЗЛ+ГХ (n=69) | 6 (8,7%) | 15 (21,7%) | 13 (18,8%) | | | 22 (31,9%) | 10 (14,5%) | 3 (4,3%) |
| CAT 3: Мені зовсім не тисне в грудях | | | | Мені дуже сильно тисне в грудях | | | | | |
| ХОЗЛ (n=31) | 5 (16,1%) | 7 (22,6%) | 7 (22,6%) | | | 8 (25,8%) | 4 (12,9%) | 0 (0%) | χ2=6,66  р=0,247 |
| ХОЗЛ+ГХ (n=69) | 6 (8,7%) | 11 (15,9%) | 8 (11,6%) | | | 22 (31,9%) | 21 (30,4%) | 1 (1,4%) |

*Продовж. табл. 3.2.1*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| CAT 4: Коли я йду під гору або підіймаюся сходами на один марш, я не відчуваю задишки | | | | Коли я йду під гору або підіймаюся сходами на один марш, я відчуваю дуже сильну задишку | | | | |
| ХОЗЛ (n=31) | 0 (0%) | 0 (0%) | 6 (19,4%) | | 10 (32,3%) | 11 (35,5%) | 4 (12,9%) | χ2=3,90  р=0,564 |
| ХОЗЛ+ГХ (n=69) | 0 (0%) | 1 (1,4%) | 6 (8,7%) | | 21 (30,4%) | 24 (34,8%) | 17 (24,6%) |
| CAT 5: Я займаюся будь-якими домашніми справами без обмежень | | | | Я займаюся домашніми справами з великими обмеженнями | | | | |
| ХОЗЛ (n=31) | 2 (6,5%) | 9 (29,0%) | 9 (29,0%) | | 10 (32,3%) | 1 (3,2%) | 0 (0%) | χ2=13,15  р=0,022 |
| ХОЗЛ+ГХ (n=69) | 4 (5,8%) | 4 (5,8%) | 17 (24,6%) | | 33 (47,8%) | 11 (15,9%) | 0 (0%) |
| CAT 6: Виходячи з дому, я почуваюся впевнено, незважаючи на захворювання легень | | | | Виходячи з дому, я почуваюся невпевнено через захворювання легень | | | | |
| ХОЗЛ (n=31) | 4 (12,9%) | 11 (35,5%) | 7 (22,6%) | | 7 (22,6%) | 1 (3,2%) | 1 (3,2%) | χ2=10,36  р=0,066 |
| ХОЗЛ+ГХ (n=69) | 8 (11,6%) | 7 (10,1%) | 20 (29,0%) | | 24 (34,8%) | 7 (10,1%) | 3 (4,3%) |
| CAT 7:Я міцно сплю | | | | Я погано сплю через захворювання легень | | | | |
| ХОЗЛ (n=31) | 0 (0%) | 7 (22,6%) | 10 (32,3%) | | 7 (22,6%) | 6 (19,4%) | 1 (3,2%) | χ2=5,53  р=0,355 |
| ХОЗЛ+ГХ (n=69) | 4 (5,8%) | 7 (10,1%) | 17 (24,6%) | | 22 (31,9%) | 17 (24,6%) | 2 (2,9%) |

*Продовж. табл. 3.2.1*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| CAT 8: У мене багато енергії | | | | У мене зовсім немає енергії | | | | |
| ХОЗЛ (n=31) | 1 (3,2%) | 7 (22,6%) | 5 (16,1%) | | 14 (45,2%) | 4 (12,9%) | 0 (0%) | χ2=4,59  р=0,468 |
| ХОЗЛ+ГХ (n=69) | 2 (2,9%) | 14 (20,3%) | 11 (15,9%) | | 21 (30,4%) | 17 (24,6%) | 4 (5,8%) |

Проведено вивчення взаємозв'язку балів САТ з окремими, найбільш значущими клініко-функціональними показниками обстежених осіб основної групи (ХОЗЛ+ГХ) (таблиця 3.2.2).

При дослідженні кореляційних зв’язків було виявлено:

1) вірогідну зворотню кореляцію помірної сили між сумарним балом CAT та пройденою відстанню у 6-ХТзХ (r=-0,67; p<0,05), що вказує на безпосередній зв'язок зниження толерантності до фізичних навантажень та зростання підсумкового результату за анкетою CAT;

2) вірогідний зворотний взаємозв'язок помірної сили між сумарним балом CAT та SpO2 після 6-ХТзХ (r=-0,46; p<0,05), а також вірогідний прямий взаємозв'язок помірної сили між сумарним балом CAT та десатурацією (r=0,47; p<0,05), що вказує на відповідність вираженості клінічних проявів захворювання (за анкетою CAT) та насиченості крові киснем, особливо при фізичному навантаженні;

3) вірогідний зворотний кореляційний зв'язок сили між сумарним балом CAT та ОФВ1 (r=-0,24; p<0,05) пояснюється тим, що зі зростанням ступеня бронхообструкції (↓ ОФВ1) збільшується вираженість клінічних проявів захворювання.

*Таблиця 3.2.2*

**Кореляційні зв’язки клініко-функцональних показників та результатів САТ у осіб основної групи (ХОЗЛ+ГХ)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | CAT 1 | CAT 2 | CAT 3 | CAT 4 | CAT 5 | CAT 6 | CAT 7 | CAT 8 | Сумарний бал CAT |
| ІМТ | 0,55\* | 0,45\* | -0,11 | -0,40\* | -0,14 | -0,02 | -0,24\* | -0,41\* | -0,10 |
| ОТ | 0,55\* | 0,49\* | -0,06 | -0,36\* | -0,11 | -0,03 | -0,27\* | -0,39\* | -0,06 |
| ОП | 0,52\* | 0,42\* | -0,11 | -0,38\* | -0,12 | -0,03 | -0,32\* | -0,44\* | -0,12 |
| ОФВ1 | -0,33\* | -0,32\* | -0,15 | 0,10 | 0,02 | -0,15 | -0,06 | -0,08 | -0,24\* |
| Дистанція у  6-ХТзХ | 0,25\* | 0,32\* | -0,61\* | -0,62\* | -0,66\* | -0,49\* | -0,56\* | -0,74\* | -0,67\* |
| SpO2 до 6-ХТзХ | 0,17 | 0,23 | -0,20 | -0,25\* | -0,11 | -0,04 | -0,22 | -0,28\* | -0,16 |
| SpO2 після  6-ХТзХ | 0,52\* | 0,57\* | -0,46\* | -0,63\* | -0,45\* | -0,41\* | -0,58\* | -0,68\* | -0,46\* |
| Десатурація | -0,52\* | -0,56\* | 0,46\* | 0,66\* | 0,48\* | 0,45\* | 0,57\* | 0,66\* | 0,47\* |

Примітка. \* — коефіцієнт кореляції вірогідний за р<0,05.

При вивченні взаємозв'язку балів САТ з клініко-функціональними показниками обстежених осіб групи порівняння (ХОЗЛ) (таблиця 3.2.3) встановлено:

1) вірогідну зворотню кореляцію помірної сили між сумарним балом CAT та пройденою відстанню у 6-ХТзХ (r=-0,47; p<0,05), що вказує на зв'язок зниження толерантності до фізичних навантажень та зростання підсумкового результату за анкетою CAT. Аналогічний кореляційний зв’язок, однак дещо сильніший (r=-0,67; p<0,05), спостерігався в групі ХОЗЛ у поєднанні з ГХ;

2) вірогідний зворотний взаємозв'язок помірної сили між сумарним балом CAT та SpO2 після 6-ХТзХ (r=-0,44; p<0,05), а також вірогідний прямий взаємозв'язок помірної сили між сумарним балом CAT та десатурацією (r=0,50; p<0,05), що вказує на відповідність вираженості клінічних проявів захворювання (за анкетою CAT) та насиченості крові киснем, особливо при фізичному навантаженні;

3) достовірний сильний прямий кореляційний зв’язок між балом за твердження 1 анкети CAT, щодо вираженості кашлю, та ОП (r=0,77; p<0,05), у групі поєднаної патології виявлено помірний зв’язок (r=0,52; p<0,05); вірогідна помірна пряма кореляція мала місце балом за твердження 1 анкети CAT та ОТ (r=0,69; p<0,05), у групі поєднаної патології (r=0,55; p<0,05); вірогідна помірна пряма кореляція мала місце балом за твердження 1 анкети CAT та ІМТ (r=0,48; p<0,05), у групі поєднаної патології (r=0,55; p<0,05).

*Таблиця 3.2.3*

**Кореляційні зв’язки клініко-функцональних показників та результатів САТ у осіб групи порівняння (ХОЗЛ)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | CAT 1 | CAT 2 | CAT 3 | CAT 4 | CAT 5 | CAT 6 | CAT 7 | CAT 8 | Сумарний бал CAT |
| ІМТ | 0,48\* | 0,47\* | 0,01 | -0,41\* | -0,25 | 0,12 | -0,18 | -0,33 | 0,02 |
| ОТ | 0,69\* | 0,55\* | 0,11 | -0,38\* | -0,14 | 0,36\* | -0,14 | -0,23 | 0,20 |
| ОП | 0,77\* | 0,66\* | 0,00 | -0,49\* | -0,29 | 0,17 | -0,23 | -0,32 | 0,08 |
| ОФВ1 | 0,18 | 0,11 | -0,33 | -0,11 | -0,27 | -0,12 | -0,26 | -0,26 | -0,22 |
| Дистанція у  6-ХТзХ | 0,22 | 0,29 | -0,32 | -0,25 | -0,76\* | -0,27 | -0,59\* | -0,67\* | -0,47\* |
| SpO2 до 6-ХТзХ | 0,24 | 0,32 | 0,06 | -0,07 | -0,36\* | 0,08 | -0,26 | -0,34 | -0,05 |
| SpO2 після  6-ХТзХ | 0,29 | 0,34 | -0,30 | -0,33 | -0,67\* | -0,28 | -0,57\* | -0,70\* | -0,44\* |
| Десатурація | -0,28 | -0,31 | 0,38\* | 0,38\* | 0,67\* | 0,35 | 0,59\* | 0,72\* | 0,50\* |

Примітка. \* — коефіцієнт кореляції вірогідний за р<0,05.

Підсумковий бал CCQ у коморбідних хворих (ХОЗЛ+ГХ) був вірогідно вищим порівняно до пацієнтів на ізольоване ХОЗЛ – 2,92±0,58 балів vs. 2,29±0,58 балів (р<0,0001). Аналіз за доменами також продемонстрував достовірні відмінності між основною групою та групою порівняння: за доменом «симптоми» - 3,03±0,51 балів vs. 2,37±0,58 балів (р<0,0001); за доменом «функціональний стан» - 2,70±0,83 балів vs. 2,18±0,61 балів (р=0,0037); за доменом «психічний стан» - 3,17±0,93 балів vs. 2,35±1,02 балів (р=0,0003). Отже, за умов коморбідності ХОЗЛ та ГХ негативний вплив на ЯЖ вірогідно більший порівняно до ізольованого ХОЗЛ, як за підсумковим балом CCQ, так і окремо за доменами. Звертає увагу й те, що загальний результат більшості обстежених хворих (97%) перевищує встановлене граничне значення - 1,5 бали, що свідчить про виражений вплив захворювання на якість житті всіх коморбідних хворих та 90,3% пацієнтів на ізольоване ХОЗЛ.

Для кращої візуалізації отриманих результатів ми побудували гістограми розподілу хворих за значенням сумарного балу за опитувальником СCQ, а також за кожним з трьох доменів окремо (рис. 3.2.2, 3.2.3, 3.2.4, 3.2.5). Гістограма хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ зміщена вправо - в бік більш високих балів СCQ в порівнянні з групою ХОЗЛ. Більшість хворих групи порівняння (83,9%) мали сумарний бал СCQ < 3, на відміну від пацієнтів основної групи, серед яких майже половина обстежених (49,3%) мали сумарний бал СCQ ≥ 3. За доменом СCQ - «симптоми» було виявлено, що 83,9% хворих на ізольоване ХОЗЛ мали бал < 3, порівняно до пацієнтів на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ, серед яких 62,3% мали бал ≥ 3; за доменом СCQ - «функціональний стан» встановлено, що 83,9% хворих на ізольоване ХОЗЛ мали бал < 3, порівняно до пацієнтів на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ, серед яких майже половина обстежених 49,3% мали бал ≥ 3; за доменом СCQ - «психічний стан» було виявлено, що 64,5% хворих на ізольоване ХОЗЛ мали бал < 3, порівняно до пацієнтів на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ, серед яких 72,5% мали бал ≥ 3.



Рис. 3.2.2. Розподіл хворих за значенням сумарного балу СCQ

Рис. 3.2.3. Розподіл хворих за доменом «симптоми» клінічного опитувальника з ХОЗЛ – CCQ

Рис. 3.2.4. Розподіл хворих за доменом «функціональний стан» клінічного опитувальника з ХОЗЛ – CCQ

Рис. 3.2.5. Розподіл хворих за доменом «психічний стан» клінічного опитувальника з ХОЗЛ – CCQ

Результат детального аналізу відповідей обстежених на питання анкети CCQ представлено в таблиці 3.2.4. У хворих на ХОЗЛ в поєднанні з ГХ встановлено вираженіший небажаний вплив захворювання на різні аспекти ЯЖ. Щодо вираженості симптомів, в групі коморбідної патології було виявлено більш виражену тенденцію до зростання задишки під час фізичного навантаження (майже половина – 48,4% хворих відмітили бали 3 та 4, лише 9,7% хворих відмітили максимальний бал при ізольованому ХОЗЛ; 69,6% хворих відмітили бали 5 та 6 при поєднанні ХОЗЛ з ГХ, серед них 37,7% відмітили максимальний бал), вірогідно частіше хворих з поєднаною патологією турбував кашель (61,3% хворих відмітили бали 1 та 2 при ізольованому ХОЗЛ; 52,1% хворих відмітили бали 3 та 4 при поєднанні ХОЗЛ з ГХ) та продукція мокротиння (58,1% хворих відмітили бали 0 та 1 при ізольованому ХОЗЛ; 53,6% хворих відмітили бали 3 та 4 при поєднанні ХОЗЛ з ГХ). Достовірно вираженіший негативний вплив захворювання на функціональний стан обстежених основної групи (ХОЗЛ+ГХ) встановлено через проблеми з диханням при помірному фізичному навантаженні (наприклад, під час ходьби, виконання хатньої роботи, перенесення речей) - 58,1% хворих відмітили 2 бали при ізольованому ХОЗЛ; 69,6% хворих відмітили бали 3 та 4 при поєднанні ХОЗЛ з ГХ. Захворювання вірогідно більше негативно впливало на психічний стан хворих коморбідною патологією, які частіше відчували пригніченість через проблеми з диханням (64,5% хворих відмітили бали 1, 2 та 3 при ізольованому ХОЗЛ; 62,3% хворих відмітили 4 бали при поєднанні ХОЗЛ з ГХ) та занепокоєння через можливість застуди чи погіршення дихання (77,5% хворих відмітили бали 0, 1 та 2 при ізольованому ХОЗЛ; 50,7% хворих відмітили бали 3, 4 та 5 при поєднанні ХОЗЛ з ГХ).

*Таблиця 3.2.4*

**Аналіз відповідей обстежених на питання анкети CCQ (варіант за останні 24 години)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Тверджен-ня/група обстежених | Бали, абс. ч. (%) | | | | | | | | | | | | | χ2 (р) |
| 0 | 1 | | 2 | | 3 | | | 4 | 5 | | 6 | |
| 1. Як часто в середньому ви відчували задишку у стані покою? | | | | | | | | | | | | | | |
| ХОЗЛ (n=31) | 11 (35,5%) | | 4 (12,9%) | | 12 (38,7%) | | 3 (9,7%) | | 1 (3,2%) | 0 (0%) | 0 (0%) | | | χ2=8,12  р=0,229 |
| ХОЗЛ+ГХ (n=69) | 13 (18,8%) | | 10 (14,5%) | | 19 (27,5%) | | 21 (30,4%) | | 6 (8,7%) | 0 (0%) | 0 (0%) | | |
| 2. Як часто в середньому ви відчували задишку під час фізичного навантаження? | | | | | | | | | | | | | | |
| ХОЗЛ (n=31) | 0 (0%) | 0 (0%) | | 0 (0%) | | 4 (12,9%) | | | 11 (35,5%) | 13 (41,9%) | 3 (9,7%) | | χ2=12,31  р=0,056 | |
| ХОЗЛ+ГХ (n=69) | 0 (0%) | 0 (0%) | | 0 (0%) | | 1 (1,4%) | | | 20 (29,0%) | 22 (31,9%) | 26 (37,7%) | |
| 3. Як часто в середньому ви відчували занепокоєння через можливість застуди чи погіршення дихання? | | | | | | | | | | | | | | |
| ХОЗЛ (n=31) | 4 (12,9%) | | 6 (19,4%) | | 14 (45,2%) | 1 (3,2%) | | 6 (19,4%) | | 0 (0%) | 0 (0%) | | χ2=10,41  р=0,109 | |
| ХОЗЛ+ГХ (n=69) | 3 (4,3%) | | 9 (13,0%) | | 20 (29,0%) | 9 (13,0%) | | 22 (31,9%) | | 4 (5,8%) | 2 (2,9%) | |

*Продовж. табл.* *3.2.4*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 4. Як часто в середньому ви відчували пригніченість через проблеми з диханням? | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ХОЗЛ (n=31) | 0 (0%) | 4 (12,9%) | | | 12 (38,7%) | | 4 (12,9%) | 10 (32,3%) | | | 1 (3,2%) | | | 0 (0%) | | | χ2=15,41  р=0,017 |
| ХОЗЛ+ГХ (n=69) | 0 (0%) | 0 (0%) | | | 14 (20,3%) | | 9 (13,0%) | 43 (62,3%) | | | 3 (4,3%) | | | 0 (0%) | | |
| 5. Як часто в середньому Ви кашляли? | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ХОЗЛ (n=31) | 0 (0%) | 11 (35,5%) | | | 8 (25,8%) | | 5 (16,1%) | 7 (22,6%) | | | 0 (0%) | | | 0 (0%) | | | χ2=13,62  р=0,034 |
| ХОЗЛ+ГХ (n=69) | 0 (0%) | 5 (7,2%) | | | 25 (36,2%) | | 17 (24,6%) | 19 (27,5%) | | | 2 (2,9%) | | | 1 (1,4%) | | |
| 6. Як часто в середньому у Вас було мокротиння? | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ХОЗЛ (n=31) | 7 (22,6%) | | 11 (35,5%) | | 8 (25,8%) | | 3 (9,7%) | 2 (6,5%) | | 0 (0%) | | 0 (0%) | | | χ2=13,35  р=0,038 | | |
| ХОЗЛ+ГХ (n=69) | 2 (2,9%) | | 18 (26,1%) | | 24 (34,8%) | | 13 (18,8%) | 12 (17,4%) | | 0 (0%) | | 0 (0%) | | |
| 7. Наскільки сильно у середньому Ви відчували обмеження через проблеми з диханням при сильному фізичному навантаженні (наприклад, піднімаючись сходами, поспішаючи, займаючись спортом)? | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ХОЗЛ (n=31) | 0 (0%) | | | 0 (0%) | | 0 (0%) | 0 (0%) | | 13 (41,9%) | | 6 (19,4%) | | 12 (38,7%) | | | χ2=5,04  р=0,539 | |
| ХОЗЛ+ГХ (n=69) | 0 (0%) | | | 0 (0%) | | 0 (0%) | 1 (1,4%) | | 21 (30,4%) | | 6 (8,7%) | | 41 (59,4%) | | |

*Продовж. табл.* *3.2.4*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 8. Наскільки сильно у середньому Ви відчували обмеження через проблеми з диханням при помірному фізичному навантаженні (наприклад, під час ходьби, виконання хатньої роботи, перенесення речей)? | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ХОЗЛ (n=31) | 0 (0%) | 2 (6,5%) | | 18 (58,1%) | | | 9 (29,0%) | | | 2 (6,5%) | | | 0 (0%) | | 0 (0%) | | χ2=18,10  р=0,006 |
| ХОЗЛ+ГХ (n=69) | 0 (0%) | 0 (0%) | | 18 (26,1%) | | | 26 (37,7%) | | | 22 (31,9%) | | | 3 (4,3%) | | 0 (0%) | |
| 9. Наскільки сильно у середньому Ви відчували обмеження через проблеми з диханням при виконанні повсякденних дій удома (наприклад, одягання, вмивання)? | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ХОЗЛ (n=31) | 11 (35,5%) | | 11 (35,5%) | | 8 (25,8%) | | | 1 (3,2%) | | | 0 (0%) | | 0 (0%) | 0 (0%) | | χ2=7,44  р=0,282 | |
| ХОЗЛ+ГХ (n=69) | 16 (23,2%) | | 15 (21,7%) | | 24 (34,8%) | | | 14 (20,3%) | | | 0 (0%) | | 0 (0%) | 0 (0%) | |
| 10. Наскільки сильно у середньому Ви відчували обмеження через проблеми з диханням при спілкуванні (наприклад, під час розмови, проведення часу з дітьми, відвідуванні друзів чи родичів)? | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ХОЗЛ (n=31) | 20 (64,5%) | | 9 (29,0%) | | | 2 (6,5%) | | | 0 (0%) | | | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | | χ2=5,63  р=0,466 | |
| ХОЗЛ+ГХ (n=69) | 33 (47,8%) | | 18 (26,1%) | | | 13 (18,8%) | | | 5 (7,2%) | | | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | |

Проведено вивчення взаємозв'язку балів СCQ з окремими, найбільш значущими клініко-функціональними показниками обстежених осіб основної групи (ХОЗЛ+ГХ) (таблиця 3.2.5).

При дослідженні кореляційних зв’язків було виявлено:

1) сильну вірогідну зворотню кореляцію між балом СCQ за доменом «функціональний стан» та пройденою відстанню у 6-ХТзХ (r=-0,75; p<0,05), що вказує на безпосередній зв'язок зниження толерантності до фізичних навантажень та зростання балу СCQ за доменом «функціональний стан»;

2) сильні вірогідні кореляційні зв’язки – прямі між балом СCQ за доменом «функціональний стан» та десатурацією (r=0,77; p<0,05) та зворотні між балом СCQ за доменом «функціональний стан» та SpO2 після 6-ХТзХ(r=-0,71; p<0,05), що вказує на відповідність обмежень через проблеми з диханням зниженню насиченості крові киснем, особливо при зростанні фізичного навантаження;

3) вірогідний зворотний кореляційний зв'язок між балом СCQ за доменом «симптоми» та ОФВ1 (r=-0,28; p<0,05), що пояснюється тим, що зі зростанням ступеня бронхообструкції (↓ ОФВ1) збільшується вираженість клінічних проявів захворювання;

4) вірогідний зворотний кореляційний зв'язок помірної сили між балом СCQ за доменом «симптоми» та пройденою відстанню у 6-ХТзХ (r=-0,48; p<0,05), що вказує на зниження толерантності до фізичних навантажень зі зростанням вираженості клінічної симптоматики у хворих на ХОЗЛ;

5) достовірні помірні зворотні кореляційні взаємозв'язки між балом СCQ за доменом «функціональний стан» та ОП, ОТ, ІМТ (-0,39, -0,34, -0,37 відповідно; p<0,05) напевно пов’язані з особливостями метаболічних змін на тлі хронічного персистуючого системного запалення при ХОЗЛ, що призводить до дисфункції периферичних скелетних м’язів та чинить істотний внесок у зниження толерантності до фізичних навантажень. Саме безжирова маса є незалежним критерієм оцінки толерантності до фізичних навантаженнь та предиктором щодо прогнозування тяжкості перебігу захворювання у хворих на ХОЗЛ. Перевага надається аналізу складу тіла із оцінкою співвідношення жирової та м’язової маси за методикою біоімпедансного аналізу, заснованого на вимірі опору різних тканин організму до електричного струму. Однак, це дослідження на сьогодні не включено в перелік обов’язкових для ХОЗЛ, є недостатньо поширеним та дороговартісним, таким чином воно недоступне для більшості хворих на ХОЗЛ. Приблизна оцінка жирової та м'язової маси може бути проведена на підставі розрахунку ІМТ та вимірів сантиметровою стрічкою обводів кінцівок. Аналіз ОП хворих на ХОЗЛ продемонстрував кращу предиктивну спроможність аніж ІМТ в прогнозуванні погіршення стану та смертності хворих на ХОЗЛ [140-142,217-220];

6) вірогідну зворотню кореляцію помірної сили між балом СCQ за доменом «психічний стан» та пройденою відстанню у 6-ХТзХ (r=-0,46;p<0,05), що вказує на зв'язок зниження толерантності до фізичних навантажень та порушень психічного стану хворих на ХОЗЛ;

7) вірогідний зворотний взаємозв'язок помірної сили між балом СCQ за доменом «психічний стан» та SpO2 після 6-ХТзХ (r=-0,41;p<0,05), а також вірогідний прямий взаємозв'язок помірної сили між сумарним балом CAT та десатурацією (r=0,41;p<0,05), що вказує на зв’язок порушень психічного стану хворих та насиченості крові киснем, особливо при фізичному навантаженні;

8) достовірну сильну зворотню кореляцію між сумарним балом СCQ та пройденою відстанню у 6-ХТзХ (r=-0,74;p<0,05), що вказує на зв'язок зниження толерантності до фізичних навантажень та зростання підсумкового результату анкети СCQ;

9) вірогідний зворотний взаємозв'язок помірної сили між сумарним балом СCQ та SpO2 після 6-ХТзХ (r=-0,60;p<0,05), а також вірогідний прямий взаємозв'язок помірної сили між сумарним балом СCQ та десатурацією (r=0,66;p<0,05), що вказує на відповідність зниження насиченості крові киснем, особливо на тлі фізичного навантаження, зростанню сумарного результату за анкетою СCQ.

*Таблиця 3.2.5*

**Кореляційні зв’язки клініко-функцональних показників та результатів СCQ у осіб основної групи (ХОЗЛ+ГХ)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Бал СCQ за доменом «симптоми» | Бал СCQ за доменом «функціональ-ний стан» | Бал СCQ за доменом «психічний стан» | Сумарний бал СCQ |
| ІМТ | 0,22 | -0,37\* | -0,09 | -0,16 |

*Продовж. табл. 3.2.5*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ОТ | 0,21 | -0,34\* | -0,11 | -0,15 |
| ОП | 0,19 | -0,39\* | -0,13 | -0,21 |
| ОФВ1 | -0,28\* | 0,00 | -0,20 | -0,17 |
| Дистанція у 6-ХТзХ | -0,48\* | -0,75\* | -0,46\* | -0,74\* |
| SpO2 до 6-ХТзХ | 0,00 | -0,13 | -0,15 | -0,11 |
| SpO2 після 6-ХТзХ | -0,18 | -0,71\* | -0,41\* | -0,60\* |
| Десатурація | 0,21 | 0,77\* | 0,41\* | 0,66\* |

Примітка. \* — коефіцієнт кореляції вірогідний за р<0,05.

Проведено вивчення взаємозв'язку балів СCQ з клініко-функціональними показниками обстежених осіб групи порівняння (ХОЗЛ) (таблиця 3.2.6).

При дослідженні кореляційних зв’язків було виявлено:

1) сильну вірогідну пряму кореляцію між балом СCQ за доменом «функціональний стан» та десатурацією (r=0,80; <0,05) та сильну достовірну зворотню кореляцію між балом СCQ за доменом «функціональний стан» та SpO2 після 6-ХТзХ (r=-0,76;p<0,05), що вказує на відповідність обмежень через проблеми з диханням зниженню насиченості крові киснем, особливо при зростанні фізичного навантаження;

2) сильну вірогідну зворотню кореляцію між балом СCQ за доменом «функціональний стан» та пройденою відстанню у 6-ХТзХ (r=-0,70;p<0,05), що вказує на зв'язок зниження толерантності до фізичних навантажень та зростання балу СCQ за доменом «функціональний стан»;

3) достовірні прямі кореляційні зв'язки помірної сили між балом СCQ за доменом «симптоми» та ОТ, ОП (r=0,46,r=0,40 відповідно; p<0,05), а також зворотний кореляційний зв'язок помірної сили між балом СCQ за доменом «функціональний стан» та ІМТ (r=-0,48;p<0,05). Отриманий результат є дещо суперечливим та ймовірно пов’язан з невеликою вибіркою (n=31);

4) вірогідну зворотню кореляцію помірної сили між балом СCQ за доменом «психічний стан» та пройденою відстанню у 6-ХТзХ (r=-0,51;p<0,05), що вказує на зв'язок зниження толерантності до фізичних навантажень та зростання підсумкового результату за доменом «психічний стан» анкети СCQ;

5) вірогідний зворотний взаємозв'язок помірної сили між балом СCQ за доменом «психічний стан» та SpO2 після 6-ХТзХ (r=-0,40;p<0,05), а також вірогідний прямий кореляційний зв'язок між сумарним балом CAT та десатурацією (r=0,43;p<0,05), що вказує на зв’язок порушень психічного стану хворих та насиченості крові киснем, особливо при фізичному навантаженні;

6) достовірну зворотню кореляцію помірної сили між сумарним балом СCQ та пройденою відстанню у 6-ХТзХ (r=-0,57;p<0,05), що вказує на зв'язок зниження толерантності до фізичних навантажень та зростання підсумкового результату анкети СCQ;

7) вірогідний зворотний взаємозв'язок помірної сили між сумарним балом СCQ та SpO2 після 6-ХТзХ (r=-0,52;p<0,05), а також вірогідний прямий взаємозв'язок помірної сили між сумарним балом СCQ та десатурацією (r=0,56;p<0,05), що вказує на відповідність зниження насиченості крові киснем, особливо на тлі фізичного навантаження, зростанню сумарного результату за анкетою СCQ.

*Таблиця 3.2.6*

**Кореляційні зв’язки клініко-функцональних показників та результатів СCQ у осіб групи порівняння (ХОЗЛ)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Бал СCQ за доменом «симптоми» | Бал СCQ за доменом «функціональ-ний стан» | Бал СCQ за доменом «психічний стан» | Сумарний бал СCQ |
| ІМТ | 0,25 | -0,48\* | 0,07 | -0,05 |
| ОТ | 0,46\* | -0,21 | 0,20 | 0,20 |

*Продовж. табл. 3.2.6*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ОП | 0,40\* | -0,32 | 0,01 | 0,05 |
| ОФВ1 | -0,11 | -0,25 | -0,06 | -0,12 |
| Дистанція у 6-ХТзХ | -0,21 | -0,70\* | -0,51\* | -0,57\* |
| SpO2 до 6-ХТзХ | 0,00 | -0,32 | -0,14 | -0,16 |
| SpO2 після 6-ХТзХ | -0,16 | -0,76\* | -0,40\* | -0,52\* |
| Десатурація | 0,18 | 0,80\* | 0,43\* | 0,56\* |

Примітка. \* — коефіцієнт кореляції вірогідний за р<0,05.

Таким чином, обидві анкети з оцінки ЯЖ - CAT та CCQ - добре себе зарекомендували у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ стосовно відповідності клініко-функціональним показникам хворих. Позитивною рисою обох опитувальників є зручність та простота в заповненні. Однак, більш інформативною з клінічної точки зору та предиктивно спроможною щодо перебігу захворювання у хворих на ХОЗЛ помірного ступеня у поєднанні з ГХ є анкета CCQ, бо окрім оцінки вираженності симптомів, вона також дає оцінку функціональному та психічному стану хворих, що є особливо важливим за умов коморбідності. Крім того, на підставі аналізу кореляційних зв’язків між клініко-функціональними показниками хворих та результатами за анкетами CAT та СCQ сильні достовірні кореляційні зв’язки встановлено лише для опитувальника СCQ. А саме, сильну вірогідну пряму кореляцію виявлено між балом СCQ за доменом «функціональний стан» та десатурацією у хворих основної групи – ХОЗЛ+ГХ та групи порівняння – ХОЗЛ (r=0,77, r=0,80 відповідно; p<0,05). Також встановлено сильну достовірну зворотню кореляцію між балом СCQ за доменом «функціональний стан» та пройденою відстанню у 6-ХТзХ у хворих основної групи – ХОЗЛ+ГХ (r=-0,75;p<0,05) та у групі порівняння – ХОЗЛ – (r=-0,70;p<0,05).

3.3. Прогностичний потенціал BODE індексу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою

Індекс BODE широко застосовується в клінічній практиці для оцінки стану пацієнтів із бронхолегеневою патологією та прогнозування подальшого перебігу захворювання. Він являє собою мультипараметричну систему бальної оцінки стану пацієнта. Прогностичний індекс було запропоновано Celli B.R. та колегами у 2004 році. Індекс BODE включає оцінку індексу маси тіла (body mass index – B), об'єму форсованого видиху за першу секунду (obstruction – O), тяжкості задишки (dyspnea – D) та результатів шестихвилинного тесту з ходьбою (exercise capacity index – E). За кожен параметр, окрім індексу маси тіла (ІМТ), нараховується від 0 до 3 балів. ІМТ > 21 кг/м2 відповідає 0 балів, натомість ІМТ ≤ 21 кг/м2 відповідає 1 балу. Цей прогностичний індекс є найбільш перевіреним у багатомасштабних проспективних дослідженнях. Шкала оцінки індексу BODE 10-бальна - чим вище значення, тим важче прогноз (підвищується ризик смерті). Індекс BODE може зменшуватись під впливом реабілітаційних та лікувальних заходів, що дозволяє його використовувати в якості критерія оцінки ефективності терапії [127,128].

З метою вдосконалення прогностичної спроможності вчені пропонують різні модифікації індексу BODE. Найбільш відомі з них - індекс BODEx, запропонований Soler-Cataluna J.J. та колегами, у якому 6-ХТзХ було замінено на загострення [221]; індекс m-BODE (Cardoso F. та ін.), де зниження толерантності до фізичних навантажень оцінюють на підставі аналізу споживання кисню (VO2), а не за результатом 6-ХТзХ [222]; індекс i-BODE (Williams J.E. та ін.) – для оцінки толерантності до фізичних навантажень пропонують користуватись не 6-ХТзХ, а іншим кардіопульмональним тестом з фізичним навантаженням – шаттл-тестом зі зростаючим темпом ходьби [223]; індекс BODEm (Martinez F.J. та ін.) – для оцінки рівня задишки замість шкали mMRC використовують опитувальник з порушень дихання, рекомендований університетом Каліфорнії, Сан Дієго [224]. Ці тести продемонстрували предиктивну здатність щодо загальної смертності хворих, однак у зв’язку із невеликою кількістю учасників дослідження, на сьогодні найбільш уживаним є класичний індекс BODE.

Класичний індекс BODE (табл. 2.2.1) був вірогідно підвищеним у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ у порівнянні з пацієнтами на ізольоване ХОЗЛ – 1,84±0,41 балів vs. 1,10±0,47 балів, p<0,001. Розподіл обстежених пацієнтів за рівенем індексу BODE представлено на рис. 3.3.1. Значення ІМТ менше за 21 кг/м2 асоціюється з підвищенням ризику небажаних подій у майбутньому. В нашому дослідженні лише 3 пацієнта мали ІМТ < 21 кг/м2 та отримали по 1 балу в оцінку індексу BODE. На результат індексу BODE переважної більшості обстежених пацієнтів ІМТ не вплинув. Стосовно ОФВ1, у зв’язку з тим, що всі пацієнти за спірометричною класифікацією мали помірну ступінь бронхообструкції (GOLD 2) – 50 % ≤ ОФВ1 < 80 % від належних, переважна більшість хворих отримала 1 бал за цим показником. Рівень задишки за шкалою mMRC обстежених пацієнтів дорівнював 2 або 1 балам, бо в більшості хворих порушення дихання примушує їх ходити повільніше, ніж люди відповідного віку, та з'являється необхідність зупинятися при ходьбі в своєму темпі по рівній місцевості, або в деяких хворих задишка виникає при ходьбі вгору та при швидкій ходьбі по рівній місцевості. Внесок оцінки рівня задишки в індекс BODE більшої частини обстежених (60%) становив 1 бал.

Рис. 3.3.1. Розподіл обстежених за рівенем класичного індексу BODE

Результат 6-ХТзХ усіх учасників нашого дослідження був більшим ніж 350 м, що згідно шкали оцінювання індексу BODE є пороговим значенням стосовно майбутнього несприятливого перебігу. Через це результат 6-ХТзХ не вплинув на сумарну бальну оцінку індексу BODE.

Загалом прогностичне значення індексу BODE у нашому випадку було сприятливим. Такий результат можна пояснити помірною тяжкістю захворювання та фазою ремісії обстежених пацієнтів на ХОЗЛ. Прогностичний потенціал класичного індексу BODE підвищується зі зростанням тяжкості ХОЗЛ.

Актуальним є визначення індексу BODE в зіставленні з коморбідними станами, перш за все із ризиком несприятливих кардіоваскулярних подій у хворих на ХОЗЛ із супутньою гіпертонічною хворобою, у зв’язку з широкою розповсюдженістю цієї коморбідної патології. Більшість пацієнтів із легким і середньотяжким перебігом ХОЗЛ помирають не від ЛН, а від кардіоваскулярної патології. Кожні 10% зниження ОФВ1 призводять до зростання смертності від серцево-судинних захворювань на 28% і до збільшення частоти нефатальних коронарних подій на 20% [225]. Десатурація, тобто зниження SpO2 під час 6-ХТзХ більше ніж на 4% від початкового значення, або вихідна SpO2 нижче 90% пов’язані з більш швидким зниженням функції легень, вдвічі частішими несприятливими подіями [154,226]. До того ж тяжкість десатурації розглядають у якості кращого предиктора потовщення каротидного комплексу інтима-медіа та небажаних серцево-судинних наслідків [155].

Збільшення маси міокарда ЛШ на кожні 39 г/м2 супроводжується підвищенням ризику виникнення несприятливих кардіоваскулярних подій на 40% [227]. Аналіз особливостей ремоделювання міокарда ЛШ на підставі оцінки геометричної моделі ЛШ дозволяє виділити хворих із вищим ризиком серцево-судинних ускладнень [228].

Хворі на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ мали вірогідні розбіжності із пацієнтами на ізольоване ХОЗЛ за такими показниками: відстань за результатом 6-ХТзХ – 383,41±14,85 м vs. 395,68±18,99 м, p=0,006; SpO2 після 6-ХТзХ – 93,71±1,65% vs. 94,52±1,59%, p=0,037; десатурація – 4,14±1,44% vs. 3,39±1,31%, p=0,017, що свідчить про зниження толерантності до фізичних навантажень та схильність до десатурації у пацієнтів із коморбідною патологією у порівнянні з пацієнтами на ізольоване ХОЗЛ. При співставленні результату індексу BODE обстежених хворих в залежності від наявності або відсутності десатурації впродовж 6-ХТзХ виявлено вірогідне (р=0,039) збільшення індексу у пацієнтів з онаками десатурації (n=54) порівняно до хворих, що не мали зниження рівня сатурації більш ніж на 4% від вихідного рівня (n=46) – 1,72±0,49 балів vs. 1,47±0,59 балів.

При зіставленні результату індексу BODE в залежності від наявності або відсутності ознак ХЛС встановлено тенденцію до збільшення індексу у хворих з ознаками ХЛС (n=39) порівняно до хворих без ознак ХЛС (n=61) - 1,72±0,51 балів vs. 1,54±0,56 балів, р=0,157. Gökdeniz T. та колеги стверджують, що зростання індексу BODE у хворих на ХОЗЛ вірогідно асоційовано із дисфункцією ПШ [229].

За результатом аналізу геометрії ЛШ встановлено переважання прогностично несприятливих типів ремоделювання міокарда ЛШ, а саме ексцентричної гіпертрофії ЛШ у 16 хворих з 69 (23%) та концентричної гіпертрофії ЛШ у 35 хворих з 69 (51%) серед пацієнтів на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ. Натомість серед хворих на ізольоване ХОЗЛ переважали більш прогностично сприятливі типи ремоделювання - концентричне ремоделювання у 15 пацієнтів із 31 (48%) та нормальна геометрія у 11 пацієнтів із 31 (35%) ЛШ. При співставленні результату класичного індексу BODE в залежності від типу ремоделювання визначено вірогідне (р=0,032) збільшення індексу у пацієнтів із прогностично несприятливим типом ремоделювання ЛШ (n=56) порівняно з відносно сприятливим типом (n=44) – 1,73±0,45 балів vs. 1,45±0,63 балів.

Рис. 3.3.2. Вірогідні кореляційні зв’язки досліджених показників у пацієнтів основної групи (ХОЗЛ+ГХ)

Умовні позначення: прямий кореляційний зв’язок;

зворотний кореляційний зв’язок.

Для уточнення взаємозв'язку між результатом індексу BODE та функціональними показниками хворих проведено кореляційний аналіз. У пацієнтів основної групи (ХОЗЛ+ГХ) встановлено достовірні (р<0,05) взаємозв’язки (рис. 3.3.2) між індексом BODE та дистанцією, що пройшли хворі у 6-ХТзХ (r=-0,43), ступенем задишки за шкалою G. Borg до 6-ХТзХ (r=0,73), ступенем задишки за шкалою G. Borg після 6-ХТзХ (r=0,45), SpO2 після 6-ХТзХ (r=-0,29), десатурацією (r=0,29). У хворих групи порівняння (ХОЗЛ) виявлено вірогідні (р<0,05) взаємозв’язки (рис. 3.3.3) між індексом BODE та ступенем задишки за шкалою G. Borg до 6-ХТзХ (r=0,39), ступенем задишки за шкалою G. Borg після 6-ХТзХ (r=0,41).

Рис. 3.3.3. Вірогідні кореляційні зв’язки досліджених показників у пацієнтів групи порівняння (ХОЗЛ)

Умовні позначення: прямий кореляційний зв’язок;

зворотний кореляційний зв’язок.

Таким чином, загалом прогностичне значення класичного індексу BODE у нашому дослідженні було сприятливим, що пояснюється тим що всі обстежені хворі мали стабільний помірний перебіг ХОЗЛ та знаходились у фазі ремісії. Однак, пацієнти на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ мали вірогідно більші значення індексу BODE порівняно до хворих на ізольоване ХОЗЛ - 1,84±0,41 балів vs. 1,10±0,47 балів, p<0,001. Крім того, на підставі кореляційного аналізу в групі коморбідної патології встановлено більшу кількість вірогідних зв’язків індексу BODE з функціональними показниками, що характеризують толерантність хворих до фізичних навантажень та мають певний прогностичний потенціал, - дистанцією, що пройшли хворі у 6-ХТзХ, рівнем SpO2 після 6-ХТзХ та десатурації [230-232]. Це вказує на необхідність врахування цих показників в комплексному оцінюванні стану хворих на ХОЗЛ, особливо в умовах коморбідності з ГХ.

Результати, викладені в даному розділі, опубліковані в наступних наукових працях автора:

1. Меленевич А. Я. Прогностичний потенціал фенотипування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень професійної етіології у поєднанні з гіпертонічною хворобою / А. Я. Меленевич // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2017. – № 4. – С.91-97.

2. Пат. № 129494, Україна, МПК G01N 33/48 (2006.01). Спосіб прогнозування ризику несприятливих кардіоваскулярних подій у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень середньої тяжкості у поєднанні з гіпертонічною хворобою ІІ стадії на підставі розрахунку модифікованого індексу BODE / В. А. Капустник, І. Ф. Костюк, А. Я. Меленевич; Харківський національний медичний університет. — № u201806556; заявл. 11.06.2018; опубл. 25.10.2018, Бюл. № 20. (Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення заявки на патент).

3. Melenevych A. Ya. Phenotype-based management in chronic obstructive pulmonary disease / A. Ya. Melenevych // Матеріали ІІ міжнародної науково-практичної конференції «Терапевтичні читання: сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів», 6-7 жовтня 2016 р. – Івано-Франківськ-Яремче. – 2016. – С. 307-309.

4. Меленевич А. Я. Прогнозування майбутніх несприятливих подій у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень на підставі аналізу сучасних оціночних тестів / А. Я. Меленевич // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я», 9 грудня 2016 р. – Полтава. – 2016. – С. 42-43.

5. Melenevych A. Ya. Phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease in combination with hypertension / A. Ya. Melenevych // Матеріали XVIII Національного конгресу кардіологів України, 20–22 вересня 2017 р. – Київ. – 2017. – C. 42.

6. Melenevych A. Ya. Results of the BODE index for evaluating chronic obstructive pulmonary disease outcomes, depending on the presence or absence of hypertension / A. Ya. Melenevych // Матеріали XIX Національного конгресу кардіологів України, 26–28 вересня 2018 р. – Київ. – 2018. – C. 40-41.

РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН МІОКАРДА У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ У ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

Супутні серцево-судинні захворювання суттєво впливають на перебіг ХОЗЛ. Погіршення стану більшості хворих на ХОЗЛ із середньотяжким перебігом та супутньою кардіальною патологією пов’язано саме із небажаними кардіоваскулярними подіями. Більше половини пацієнтів із ХОЗЛ мають АГ, що суттєво підвищує кардіоваскулярний ризик [18]. Крім того, у хворих на ХОЗЛ прогресування бронхообструкції призводить до формування перевантаження правих відділів серця із розвитком ХЛС, що знаменує «зміну статусу легеневого хворого на серцевого» та вимагає відповідних змін тактики ведення хворого [233]. Перебіг ХОЗЛ у поєднанні з ГХ та ризик серцево-судинних ускладнень тісно пов'язані з гемодинамічними показниками.

При аналізі основних структурно-функціональних параметрів міокарда за даними ЕхоКГ було виявлено наступні особливості (табл. 4.1):

* у пацієнтів на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ у порівнянні з ізольованим ХОЗЛ встановлено вірогідне (р<0,05) зростання розміру ЛП, товщини МШПд, КДР, ЗСд, КСР, КДО, КСО, ІММЛШ, що вказує на переважання ознак перевантаження лівих відділів серця у пацієнтів основної групи;
* у хворих на ізольоване ХОЗЛ у порівнянні з практично здоровими особами встановлено вірогідне (р<0,05) зростання розміру ЛП, товщини МШПд, КДР, ЗСд, КСР, КДО, КСО, ІММЛШ, що вказує на те, що у хворих на ХОЗЛ ІІ стадії без ГХ з’являються початкові ознаки перевантаження лівих відділів серця;
* ФВ, а отже і систолічна функція, у всіх груп не відрізнялася від нормальних значень;
* у пацієнтів на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ в порівнянні з ізольованим ХОЗЛ встановлено вірогідне (р<0,05) зростання розміру ПП. Збільшення розміру ПП супроводжує процеси ремоделювання міокарда ПШ в умовах перевантаження об’ємом правих відділів серця. Також виявлено тенденцію (р=0,0545) до зростання товщини стінки ПШ в основній групі (ХОЗЛ+ГХ). Діаметр порожнини ПШ достовірно не відрізнявся (р=0,794). На користь перевантаження тиском правих відділів серця, що більш яскраво виражено в основній групі, свідчить товщина стінки ПШ>5 мм, діаметр порожнини   
  ПШ<30 мм та товщина МШПд>1,1 см;
* ДСЛА, співвідношення ДСЛА/А та середній тиск у легеневій артерії були вірогідно (р<0,05) вищими у обстежених хворих обох груп – основної та порівняння, зіставляючи зі значеннями практично здорових осіб. Однак, між основною групою та групою порівняння відмінностей не було виявлено.

*Таблиця 4.1*

**Основні ехокардіографічні показники обстежених пацієнтів**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Групи обстежених | | |
| Контрольна  (n=20) | Основна  (n=69) | Порівняння  (n=31) |
| А (корінь), мм | 32,40±0,94 | 33,81±2,19\* | 33,42±2,36 |
| А (висх. відділ), мм | 31,05±1,19 | 33,78±2,37\*# | 32,48±1,98\* |
| ЛП, мм | 34,05±0,69 | 40,51±3,47\*# | 37,03±2,18\* |
| МШПд, см | 0,93±0,06 | 1,21±0,09\*# | 1,05±0,08\* |
| КДР, см | 4,43±0,17 | 5,37±0,44\*# | 4,82±0,33\* |
| ЗСд, см | 0,89±0,06 | 1,13±0,09\*# | 1,01±0,05\* |
| КСР, см | 3,02±0,05 | 3,49±0,39\*# | 3,33±0,25\* |
| КДО, мл | 73,85±11,33 | 140,54±21,70\*# | 121,42±16,91\* |
| КСО, мл | 34,60±3,19 | 51,46±12,13\*# | 45,19±7,53\* |
| ІММЛШ, г/м2 | 75,69±5,65 | 130,77±23,12\*# | 96,53±13,72\* |
| ФВ, % | 63,65±2,30 | 61,80±3,10\* | 61,48±2,64\* |
| ПП, мм | 33,45±0,60 | 38,07±4,19\*# | 36,19±4,35\* |
| Діаметр порожнини ПШ, мм | 25,05±0,94 | 27,65±2,37\* | 27,48±2,11\* |

*Продовж. табл. 4.1*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Товщина стінки ПШ, мм | 3,85±0,24 | 5,42±0,61\* | 5,11±0,80\* |
| ДСЛА, мм | 18,00±1,38 | 24,57±1,46\* | 24,58±1,48\* |
| ДСЛА/А (корінь) | 0,56±0,04 | 0,73±0,08\* | 0,74±0,06\* |
| ДСЛА/А (висх. відділ) | 0,58±0,05 | 0,73±0,07\* | 0,76±0,06\* |
| СТЛА, мм рт. ст | 16,55±1,15 | 25,71±2,36\* | 25,32±3,47\* |

Примітка. Різниця статистично значуща (р<0,05): \* - щодо показників групи контролю; # - щодо показників групи порівняння.

Рис. 4.1. Розподіл типів геометрії ЛШ у обстежених

На підставі аналізу геометрії ЛШ обстежених встановлено (рис. 4.1):

* нормальна геометрія (НГ) ЛШ спостерігалась у 4 осіб основної групи (5,8%), 11 осіб (35,5%) групи порівняння та 16 осіб (80%) контрольної групи;
* концентричне ремоделювання (КР) ЛШ – у 14 осіб (20,3%) основної групи, 15 осіб (48,4%) групи порівняння та 4 осіб (20%) контрольної групи;
* концентрична гіпертрофія (КГ) ЛШ – у 35 осіб (50,7%) основної групи та 3 осіб (9,7%) групи порівняння;
* ексцентрична гіпертрофія (ЕГ) ЛШ – у 16 осіб (23,2%) основної групи та 2 осіб (6,5 %) групи порівняння.

При співставленні типів геометрії ЛЖ між хворими основної групи (ХОЗЛ+ГХ) та групи порівняння (ХОЗЛ) було виявлено достовірні (р<0,0001) відмінності (табл. 4.2). Звернуло увагу те що, в основній групі переважали КГ та ЕГ ЛШ (73,9%), що вказує на більш глибинні, прогностично несприятливі зміни міокарда. Натомість у групі порівняння домінували НГ та КР ЛШ (83,9%).

*Таблиця 4.2*

**Співставлення хворих основної групи та групи порівняння за типом ремоделювання ЛШ**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи | Тип ремоделювання (абс. ч., %) | | | | |
| НГ | КР | КГ | ЕГ | Всього |
| ХОЗЛ+ГХ | 4 (5,8%) | 14 (20,3%) | 35 (50,7%) | 16 (23,2%) | 69 |
| ХОЗЛ | 11 (35,5%) | 15 (48,4%) | 3 (9,7%) | 2 (6,5%) | 31 |
| Всього | 15 | 29 | 38 | 18 | 100 |
| χ2=31,20, р<0,0001 | | | | | |

На тлі зростання бронхообструкції, ремоделювання бронхолегеневої системи та прогресування ЛН у хворих на ХОЗЛ підвищується навантаження на праві відділи серця [234,235], що призводить до їх структурних і гемодинамічних змін. Упродовж багатьох років ПШ надавали загалом пасивну функцію та вважали, що його насосною функцією можна знехтувати, спираючись на морфофункціональні особливості. ПШ легко піддається розтягненню через його форму у вигляді півмісяця, має більшу ємність, меншу масу міокарда та в чотири рази тоншу стінку порівняно до ЛШ [236]. Саме тому ПШ набагато краще пристосовується до хронічного перевантаження об’ємом, аніж до перевантаження тиском [236-238]. Клінічний інтерес до ПШ обумовлений предиктивною значущістю функції ПШ щодо прогнозування довгострокових наслідків у пацієнтів з хворобами дихальної системи, ЛГ та СН [212,238-240]. При ХОЗЛ на тлі реконструкції дихальних шляхів, альвеол та судин легень зростає легеневий судинний опір, що призводить до підвищення постнавантаження на міокард ПШ. Першим маркером перенавантаження ПШ є його дилатація. Однак, по мірі розвитку гіпертрофії ПШ для подолання збільшеного легеневого судинного опору, розміри ПШ зменшуються, у той час як товщина стінки зростає пропорційно підвищенню тиску в порожнині ПШ [236,241]. Товщина стінки ПШ більше 5 мм вказує на його гіпертрофію та свідчить про перенавантаження ПШ тиском [212,242]. Нещодавно вчені встановили, що у хворих на тлі приблизно однакового ступеня зростання тиску в ЛА, досить неоднаково відбувається ремоделювання ПШ та міокард зазнає суттєво різний рівень перевантаження ПШ тиском [236,243,244].

Праве передсердя допомагає в наповненні ПШ, виконуючи функцію резервуара для венозної крові підчас періоду закритого трикуспідального клапана, здійснюючи пасивну роль у фазу раннього діастолічного наповнення ПШ та активну насосну функцію в фазу пізнього наповнення підчас скорочення передсердь [212]. Зі зростанням адаптивної гіпертрофії міокарда ПШ підвищується тиск наповнення ПШ, що спричиняє розширення порожнини ПП та формування його ДД.

Структурні зміни ПШ в умовах хронічного перенавантаження тиском, а потім і об’ємом призводять до порушень коронарного кровоообігу та кровопостачання ПШ із формуванням ішемії міокарда [236,238].

Коли скорочувальна здатність ПШ стає недостатньою для подолання підвищеного постнавантаження, відбувається його дилатація та несприятливе ремоделювання, що призводить до систолічної дисфункції [236-239]. Резерв функціональної спроможності ПШ та час переходу від адаптивної гіпертрофії до несприятливого ремоделювання із декомпенсацією гемодинаміки у кожному випадку індивідуальний [236]. До патогенетичних факторів, які розглядають в якості предикторів дезадаптивного ремоделювання ПШ, належать оксидантний стрес, системне запалення, тривале перенавантаження ПШ, порушення нейроендокринної регуляції, ішемія ПШ, розвиток фіброзу в міокарді ПШ та мітохондріальна дисфункція [236,238,245]. Краще розуміння патофізіології формування правошлуночкової недостатності допоможе забеспечити оптимальні цілеспрямовані фармако-превентивні заходи [236].

Рис. 4.2. Механізм ремоделювання правих відділів та формування ХЛС при ХОЗЛ

Отже, вивчаючи послідовність структурно-функціональних змін правих відділів серця при ХОЗЛ за даними ЕхоКГ встановили, що спочатку у відповідь на зростання легеневого судинного опору та тиску в легеневій артерії (прекапілярна ЛГ) зростає постнавантаження на ПШ, що призводить до гіпертрофії міокарда ПШ та дилатації ПП за рахунок підвищення тиску наповнення ПШ на тлі компенсаторної гіпертрофії ПШ, а вже потім розвивається дилатація ПШ та його дисфункція [246-248]. Механізм ремоделювання правих відділів та формування ХЛС при ХОЗЛ представлено на рис. 4.2.

Супутня ГХ також може небажано впливати на гемодинаміку малого кола кровообігу (рис. 4.3). Гіпертрофія міокарда ЛШ, зміни його нормальної геометрії, підвищення жорсткості ЛШ сприяють порушенню трансмітрального діастолічного кровотоку, формуванню ДД ЛШ, підвищенню тиска в ЛП та його дилатації, що призводить до розвитку посткапілярної (венозної) ЛГ [249,250].

Рис. 4.3. Вплив супутньої ГХ на гемодинаміку малого кола кровообігу

Ознаки ХЛС частіше зустрічалися в основній групі – у 30 хворих (43,48%) на відміну від групи порівняння - у 9 хворих (29,03%), однак вірогідних відмінностей встановлено не було (χ2=1,14, р=0,285).

При проведенні кореляційного аналізу було встановлено вірогідні (р<0,05) зв’язки між ЕхоКГ-показниками правих відділів серця, деякими функціональними і спірографічними параметрами, а також результатами оцінки ЯЖ хворих. В основній групі (ХОЗЛ+ГХ) встановлено наступні кореляційні зв’язки (табл. 4.3):

1. вірогідні зворотні кореляційні зв'язки між пройденою відстанню у 6-ХТзХ та розміром ПП (r=-0,33; p<0,05), товщиною стінки ПШ (r=-0,25; p<0,05), співвідношенням ДСЛА/А (корінь) (r=-0,26; p<0,05); вірогідні прямі кореляційні зв'язки між десатурацією та розміром ПП (r=0,27; p<0,05), товщиною стінки ПШ (r=0,33; p<0,05), що вказує на зниження толерантності до фізичних навантажень та оксигенації крові зі зростанням ознак перевантаження правих відділів серця;
2. вірогідні зворотні кореляційні зв'язки між ОФВ1 та співвідношенням ДСЛА/А (висх. відділ) (r=-0,26; p<0,05); ОФВ1/ФЖЄЛ та діаметром порожнини ПШ (r=-0,24; p<0,05), товщиною стінки ПШ (r=-0,42; p<0,05); МОШ50 та товщиною стінки ПШ (r=-0,33; p<0,05), співвідношенням ДСЛА/А (висх. відділ) (r=-0,25; p<0,05); МОШ75 та діаметром порожнини ПШ (r=-0,27; p<0,05); СОШ25-75 та діаметром порожнини ПШ (r=-0,24; p<0,05), товщиною стінки ПШ (r=-0,29; p<0,05), що свідчить про зростання навантаження на праві відділи серця, передумови до підвищення тиску в легеневій артерії зі зростанням бронхообструкції, особливо за рахунок зниження швидкісних показників на рівні середніх (МОШ50) та дрібних бронхів (МОШ75);
3. достовірні (p<0,05) помірні прямі кореляційні взаємозв'язки між результатами аналізу ЯЖ за опитувальниками CAT і СCQ та ЕхоКГ-показниками правих відділів серця, що свідчить на користь погіршення ЯЖ хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ на тлі зростання ознак перевантаження правих відділів серця.

*Таблиця 4.3*

**Кореляційні зв’язки функціональних, спірографічних параметрів, результатів оцінки ЯЖ та ЕхоКГ-показників правих відділів серця хворих основної групи (ХОЗЛ+ГХ)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | ПП | Діаметр порожнини ПШ | Товщина стінки ПШ | ДСЛА | ДСЛА/А (корінь) | ДСЛА/А (висх. відділ) | СТЛА |
| Дистанція у 6-ХТзХ | -0,33\* | 0,04 | -0,25\* | -0,15 | -0,26\* | -0,15 | -0,18 |
| Десатурація | 0,27\* | -0,21 | 0,33\* | 0,11 | 0,21 | 0,18 | 0,15 |
| ФЖЄЛ | 0,03 | 0,08 | 0,02 | 0,00 | 0,02 | -0,12 | -0,02 |
| ОФВ1 | -0,05 | -0,15 | -0,23 | -0,10 | -0,13 | -0,26\* | -0,09 |
| Індекс Тіффно (ОФВ1/ЖЄЛ) | 0,03 | 0,03 | -0,16 | 0,17 | 0,06 | 0,01 | -0,01 |
| ОФВ1/ФЖЄЛ | -0,16 | -0,24\* | -0,42\* | -0,04 | -0,11 | -0,11 | -0,08 |
| МОШ50 | -0,09 | -0,17 | -0,33\* | -0,08 | -0,16 | -0,25\* | -0,14 |
| МОШ75 | 0,04 | -0,27\* | -0,05 | -0,10 | -0,06 | -0,14 | 0,09 |
| СОШ25-75 | -0,05 | -0,24\* | -0,29\* | -0,05 | -0,14 | -0,21 | -0,08 |
| Сумарний бал CAT | 0,57\* | 0,18 | 0,47\* | 0,22 | 0,38\* | 0,19 | 0,32\* |
| Сумарний бал СCQ | 0,51\* | 0,08 | 0,46\* | 0,24\* | 0,36\* | 0,24\* | 0,23 |
| Бал СCQ за доменом «симптоми» | 0,53\* | 0,38\* | 0,34\* | 0,25\* | 0,34\* | 0,16 | 0,34\* |
| Бал СCQ за доменом «функціональ-ний стан» | 0,34\* | -0,14 | 0,39\* | 0,09 | 0,21 | 0,15 | 0,08 |
| Бал СCQ за доменом «психічний стан» | 0,48\* | 0,14 | 0,39\* | 0,28\* | 0,38\* | 0,22 | 0,24\* |

Примітка. \* — коефіцієнт кореляції вірогідний за р<0,05.

В групі порівняння (ХОЗЛ) встановлено наступні кореляційні зв’язки (табл. 4.4):

1. вірогідні зворотні кореляційні зв'язки між пройденою відстанню у 6-ХТзХ та розміром ПП (r=-0,55; p<0,05), товщиною стінки ПШ (r=-0,47; p<0,05); вірогідні прямі кореляційні зв'язки між десатурацією та розміром ПП (r=0,46; p<0,05), товщиною стінки ПШ (r=0,42; p<0,05), ДСЛА (r=0,43; p<0,05), співвідношенням ДСЛА/А (висх. відділ) (r=0,39; p<0,05), що вказує на зниження толерантності до фізичних навантажень та оксигенації крові зі зростанням ознак перевантаження правих відділів серця;
2. вірогідні зворотні кореляційні зв'язки між ОФВ1 та розміром ПП (r=-0,43; p<0,05), ДСЛА (r=-0,44; p<0,05), співвідношенням ДСЛА/А (корінь) (r=-0,58; p<0,05), співвідношенням ДСЛА/А (висх. відділ) (r=-0,51; p<0,05); індексом Тіффно (ОФВ1/ЖЄЛ) та розміром ПП (r=-0,40; p<0,05), ДСЛА (r=-0,42; p<0,05), співвідношенням ДСЛА/А (корінь) (r=-0,44; p<0,05), співвідношенням ДСЛА/А (висх. відділ) (r=-0,41; p<0,05); ОФВ1/ФЖЄЛ та ДСЛА (r=-0,52; p<0,05), співвідношенням ДСЛА/А (корінь) (r=-0,45; p<0,05), співвідношенням ДСЛА/А (висх. відділ) (r=-0,43; p<0,05); МОШ50 та розміром ПП (r=-0,36; p<0,05), ДСЛА (r=-0,40; p<0,05), співвідношенням ДСЛА/А (корінь) (r=-0,46; p<0,05), співвідношенням ДСЛА/А (висх. відділ) (r=-0,45; p<0,05); МОШ75 та співвідношенням ДСЛА/А (корінь) (r=-0,64; p<0,05), співвідношенням ДСЛА/А (висх. відділ) (r=-0,45; p<0,05); СОШ25-75 та розміром ПП (r=-0,36; p<0,05), ДСЛА (r=-0,45; p<0,05), співвідношенням ДСЛА/А (корінь) (r=-0,57; p<0,05), співвідношенням ДСЛА/А (висх. відділ) (r=-0,49; p<0,05), що свідчить про зростання навантаження на праві відділи серця, передумови до підвищення тиску в легеневій артерії зі зростанням спірографічних ознак бронхообструкції;
3. достовірні (p<0,05) помірні прямі кореляційні взаємозв'язки між результатами аналізу ЯЖ за опитувальниками CAT та СCQ та розміром ПП і товщиною стінки ПШ, що вказує погіршення ЯЖ хворих на ХОЗЛ на тлі зростання ознак перевантаження правих відділів серця.

Порівнюючи кореляційні зв’язки функціональних, спірографічних параметрів, результатів оцінки ЯЖ та ЕхоКГ-показників правих відділів хворих основної групи (ХОЗЛ+ГХ) і групи порівняння (ХОЗЛ) привернули увагу більша кількість та сила вірогідних кореляцій між ЕхоКГ-показниками правих відділів серця та результатами оцінки ЯЖ за опитувальниками CAT та СCQ у пацієнтів основної групи, що вказує на більш суттєвий вплив зростання навантаження на праві відділи серця на погіршення ЯЖ за умов коморбідності. У хворих групи порівняння виявлено більшу кількість та силу вірогідних корелляцій між ЕхоКГ-показниками правих відділів серця та спірографічними параметрами, співставляючи з основною групою.

*Таблиця 4.4*

**Кореляційні зв’язки функціональних, спірографічних параметрів, результатів оцінки ЯЖ та ЕхоКГ-показників правих відділів серця хворих групи порівняння (ХОЗЛ)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | ПП | Діаметр порожнини ПШ | Товщина стінки ПШ | ДСЛА | ДСЛА/А (корінь) | ДСЛА/А (висх. відділ) | СТЛА |
| Дистанція у 6-ХТзХ | -0,55\* | -0,14 | -0,47\* | -0,34 | -0,09 | -0,26 | -0,25 |
| Десатурація | 0,46\* | -0,04 | 0,42\* | 0,43\* | 0,28 | 0,39\* | 0,26 |
| ФЖЄЛ | -0,34 | -0,22 | -0,22 | -0,27 | -0,36\* | -0,36\* | -0,20 |
| ОФВ1 | -0,43\* | -0,15 | -0,28 | -0,44\* | -0,58\* | -0,51\* | -0,16 |
| Індекс Тіффно (ОФВ1/ЖЄЛ) | -0,40\* | -0,05 | -0,31 | -0,42\* | -0,44\* | -0,41\* | -0,10 |
| ОФВ1/ФЖЄЛ | -0,28 | 0,02 | -0,24 | -0,52\* | -0,45\* | -0,43\* | -0,08 |
| МОШ50 | -0,36\* | -0,03 | -0,22 | -0,40\* | -0,46\* | -0,45\* | -0,08 |
| МОШ75 | -0,24 | -0,17 | -0,16 | -0,31 | -0,64\* | -0,45\* | -0,15 |
| СОШ25-75 | -0,36\* | -0,07 | -0,25 | -0,45\* | -0,57\* | -0,49\* | -0,08 |
| Сумарний бал CAT | 0,43\* | 0,15 | 0,37\* | 0,12 | 0,17 | 0,14 | 0,23 |

*Продовж. табл. 4.4*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Сумарний бал СCQ | 0,43\* | 0,15 | 0,35 | 0,05 | 0,02 | 0,05 | 0,20 |
| Бал СCQ за доменом «симптоми» | 0,24 | 0,19 | 0,16 | -0,14 | -0,14 | -0,11 | 0,04 |
| Бал СCQ за доменом «функціональ-ний стан» | 0,43\* | -0,05 | 0,38\* | 0,21 | 0,12 | 0,11 | 0,12 |
| Бал СCQ за доменом «психічний стан» | 0,43\* | 0,21 | 0,30 | 0,06 | 0,08 | 0,11 | 0,28 |

Примітка. \* — коефіцієнт кореляції вірогідний за р<0,05.

Для встановлення прогностичної значущості десатурації щодо формування ознак перевантаження правих відділів серця в досліджуваних групах хворих (основна група – ХОЗЛ+ГХ, група порівняння – ізольоване ХОЗЛ) було виділено підгрупи хворих з десатурацією та без неї. Під десатурацією розуміли різницю між вихідним рівнем насичення крові киснем у стані спокою та мінімальним рівнем насичення крові киснем під час 6-ХТзХ, визначених за допомогою пульсоксиметрії ≥ 4 %.

У хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ з десатурацією на тлі фізичного навантаження встановлено вірогідне (р<0,05) зростання розміру ПП, товщини стінки ПШ із зменшенням діаметру порожнини ПШ та збільшенням співвідношення ДСЛА/А (корінь) у порівнянні з хворими без ознак десатурації, що вказує на більш виражені ознаки перевантаження правих відділів серця у хворих на коморбідну патологію з наявністю десатурації (табл. 4.5).

*Таблиця 4.5*

**Ехокардіографічні показники правих відділів серця у хворих** **основної групи в залежності від наявності десатурації**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | Основна група (ХОЗЛ+ГХ) з десатурацією  n=39 | Основна група (ХОЗЛ+ГХ) без десатурації  n=30 |
| ПП, мм | 39,79±2,27\* | 35,83±5,02 |
| Діаметр порожнини ПШ, мм | 27,10±2,22\* | 28,37±2,40 |
| Товщина стінки ПШ, мм | 5,58±0,57\* | 5,22±0,61 |
| ДСЛА, мм | 24,67±1,18 | 24,43±1,77 |
| ДСЛА/А (корінь) | 0,75±0,07\* | 0,71±0,08 |
| ДСЛА/А (висх. відділ) | 0,74±0,08 | 0,72±0,07 |
| СТЛА | 25,82±2,17 | 25,57±2,62 |

Примітка. Різниця статистично значуща (р < 0,05): \* - щодо показників підгрупи без десатурації основної групи.

У пацієнтів на ізольоване ХОЗЛ з десатурацією на тлі фізичного навантаження встановлено вірогідне (р<0,05) зростання розміру ПП, товщини стінки ПШ, ДСЛА та співвідношення ДСЛА/А (висх. відділ) у порівнянні з хворими без ознак десатурації, що свідчить про більш виражені ознаки перевантаження правих відділів серця у хворих на ізольоване ХОЗЛ з наявністю десатурації (табл. 4.6).

*Таблиця 4.6*

**Ехокардіографічні показники правих відділів серця у хворих групи порівняння в залежності від наявності десатурації**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | Група порівняння (ХОЗЛ) з десатурацією  n=15 | Група порівняння (ХОЗЛ) без десатурації  n=16 |
| ПП, мм | 38,93±2,58\* | 33,63±4,15 |
| Діаметр порожнини ПШ, мм | 27,80±2,34 | 27,19±1,91 |
| Товщина стінки ПШ, мм | 5,53±0,64\* | 4,72±0,75 |
| ДСЛА, мм | 25,07±1,58\* | 24,13±1,26 |
| ДСЛА/А (корінь) | 0,75±0,08 | 0,73±0,05 |
| ДСЛА/А (висх. відділ) | 0,78±0,07\* | 0,74±0,05 |
| СТЛА | 26,33±3,06 | 24,38±3,65 |

Примітка. Різниця статистично значуща (р < 0,05): \* - щодо показників підгрупи без десатурації групи порівняння.

Діастолічна функція міокарда полягає в здатності шлуночка приймати кров під низьким тиском та наповнюватися необхідним об’ємом крові без компенсаторного підвищення тиску в передсерді як у стані спокою, так і на тлі фізичного навантаження. Серед всіх практично здорових осіб контрольної групи показники ДФ ЛШ та ПШ були в межах норми.

Співставляючи показники ДФ ЛШ обстежених хворих встановлено тенденцію до зменшення максимальної швидкості раннього наповнення ЛШ (Е) та співвідношення Е/А, збільшення максимальної швидкості пізнього наповнення ЛШ (А) та часу уповільнення кровотоку раннього діастолічного наповнення ЛШ (DТ), а також вірогідне (р=0,038) збільшення тривалості фази ізоволюметричного розслаблення ЛШ (IVRT) у хворих основної групи у співставленні з групою порівняння, що свідчить про більш виражене порушення релаксації та підвищення жорсткості міокарда за умов коморбідності ХОЗЛ з ГХ. Всі обстежені пацієнти мали достовірні (р<0,05) відмінності щодо практично здорових осіб за всіма показниками (табл. 4.7).

*Таблиця 4.7*

**Діастолічна функція міокарда ЛШ у обстежених хворих**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Група контролю (практично здорові) n=20 | Основна група (ХОЗЛ+ГХ)  n=69 | Група порівняння (ХОЗЛ)  n=31 | p |
| Е, мм/с | 66,65±5,60 | 46,45±14,04 | 49,90±14,26 | р1-2 < 0,001  р1-3 < 0,001  р2-3 = 0,273 |
| А, мм/с | 47,20±1,77 | 53,29±9,36 | 51,61±7,57 | р1-2 = 0,018  р1-3 = 0,020  р2-3 = 0,569 |
| IVRT, мс | 76,80±4,73 | 92,97±8,62 | 88,90±10,54 | р1-2 < 0,001  р1-3 < 0,001  р2-3 = 0,038 |
| DТ, мс | 180,70±7,60 | 196,03±11,13 | 193,00±11,33 | р1-2 < 0,001  р1-3 < 0,001  р2-3 = 0,071 |
| Е/А, од. | 1,42±0,13 | 0,91±0,36 | 0,99±0,38 | р1-2 < 0,001  р1-3 < 0,001  р2-3 = 0,277 |

Примітка. р1-2 - відмінності між контрольною та основною групами; р1-3 - відмінності між контролем та групою порівняння; р2-3 - відмінності між основною групою та групою порівняння.

При аналізі розподілу обстежених хворих за типом діастолічної дисфункції (ДД) ЛШ встановлено вірогідні (р<0,0001) відмінності (таблиця 4.8, рис. 4.4):

1. в групі ХОЗЛ ДД ЛШ визначалася рідше, лише в 54,8% було виявлено уповільнення процесів релаксації, тобто I тип ДД;
2. в групі ХОЗЛ з ГХ порушення ДФ було встановлено у переважної більшості хворих - 97,1%. Переважав I тип ДД - 65,2%, псевдонормальний тип наповнення ЛШ визначався в 31,9%. Рестриктивний тип ДД ЛШ не реєструвався.

Отже в групі на коморбідну патологію визначається більш значне порушення процесу діастолічного наповнення ЛШ із зменшенням максимальної швидкості раннього наповнення ЛШ (Е) та зростанням внеску систоли передсердя у наповнення ЛШ - збільшення максимальної швидкості пізнього наповнення ЛШ (А), що призводить до формування ДД ЛШ.

*Таблиця 4.8*

**Розподіл хворих основної групи (ХОЗЛ+ГХ) та групи порівняння (ХОЗЛ) за типом ДД ЛШ**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи | Тип ДД ЛШ (абс. ч., %) | | | |
| Нормальна ДФ ЛШ | Тип І  (порушення релаксації) | Тип ІІ  (псевдонорма-лізація) | Всього |
| ХОЗЛ+ГХ | 2 (2,9%) | 45 (65,2%) | 22 (31,9%) | 69 |
| ХОЗЛ | 14 (45,2%) | 17 (54,8%) | 0 (0%) | 31 |
| Всього | 16 | 62 | 22 | 100 |
| χ2=34,13, р<0,0001 | | | | |

Рис. 4.4. Типи ДД ЛШ у обстежених хворих

Було виявлено, що вираженість ДД ЛШ залежить від структурних змін ЛШ, а саме від типу ремоделювання, як в основній групі (табл. 4.9), так і в групі порівняння (табл. 4.10). Більш глибинні та прогностично несприятливі типи ремоделювання ЛШ ассоційовані з більш тяжкими порушеннями ДФ ЛШ. Так, ІІ (псевдонормальний) тип ДД ЛШ зустрічався лише у хворих з концентричною (34,3%) та ексцентричною гіпертрофією (62,5%) ЛШ.

*Таблиця 4.9*

**Взаємозв'язок типу ДД ЛШ та типу ремоделювання міокарда ЛШ у хворих основної групи (ХОЗЛ+ГХ)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи | Тип ДД ЛШ (абс. ч., %) | | | |
| Нормальна ДФ ЛШ | Тип І  (порушення релаксації) | Тип ІІ  (псевдонорма-лізація) | Всього |
| НГ | 2 (50%) | 2 (50%) | 0 (%) | 4 |
| КР | 0 (%) | 14 (100%) | 0 (%) | 14 |
| КГ | 0 (%) | 23 (65,7%) | 12 (34,3%) | 35 |
| ЕГ | 0 (%) | 6 (37,5%) | 10 (62,5%) | 16 |
| Всього | 2 | 45 | 22 | 69 |
| χ2=47,63, р<0,0001 | | | | |

*Таблиця 4.10*

**Взаємозв'язок типу ДД ЛШ та типу ремоделювання міокарда ЛШ у хворих групи порівняння (ХОЗЛ)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Групи | Тип ДД ЛШ (абс. ч., %) | | |
| Нормальна ДФ ЛШ | Тип І  (порушення релаксації) | Всього |
| НГ | 7 (63,6%) | 4 (36,4%) | 11 |
| КР | 7 (46,7%) | 8 (53,3%) | 15 |
| КГ | 0 (0%) | 3 (100%) | 3 |
| ЕГ | 0 (0%) | 2 (100%) | 2 |
| Всього | 14 | 17 | 31 |
| χ2=5,65, р=0,0175 | | | |

Аналізуючи показники ДФ ПШ обстежених хворих виявлено вірогідне зменшення максимальної швидкості раннього наповнення ПШ (Е') (р<0,001) та співвідношення Е'/А' (р=0,007), збільшення часу уповільнення кровотоку раннього діастолічного наповнення ПШ (DТ') (р=0,025) та тривалості фази ізоволюметричного розслаблення ПШ (IVRT') (р=0,009) у хворих основної групи у співставленні з групою порівняння, що свідчить про більш виражене порушення релаксації та підвищення жорсткості ПШ у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ. Всі обстежені пацієнти мали достовірні (р<0,05) відмінності щодо практично здорових осіб за всіма показниками (табл. 4.11).

*Таблиця 4.11*

**Діастолічна функція міокарда ПШ у обстежених хворих**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Група контролю (практично здорові) n=20 | Основна група (ХОЗЛ+ГХ)  n=69 | Група порівняння (ХОЗЛ)  n=31 | p |
| Е', мм/с | 56,45±4,36 | 41,07±9,24 | 48,58±9,99 | р1-2<0,001  р1-3=0,006  р2-3<0,001 |
| А', мм/с | 39,50±1,64 | 42,29±4,57 | 43,00±6,11 | р1-2=0,003  р1-3=0,010  р2-3=0,849 |
| IVRT', мс | 66,85±4,63 | 85,97±8,53 | 79,55±11,29 | р1-2<0,001  р1-3<0,001  р2-3=0,009 |
| DТ', мс | 173,80±6,28 | 190,52±9,05 | 185,03±10,10 | р1-2<0,001  р1-3<0,001  р2-3=0,025 |

*Продовж. табл. 4.11*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Е'/А', од. | 1,45±0,14 | 0,99±0,26 | 1,15±0,30 | р1-2<0,001  р1-3<0,001  р2-3=0,007 |

Примітка. р1-2 - відмінності між контрольною та основною групами; р1-3 - відмінності між контролем та групою порівняння; р2-3 - відмінності між основною групою та групою порівняння.

При розділенні хворих за типом ДД ПШ виявлено вірогідні (р<0,0016) відмінності (таблиця 4.12, рис. 4.5):

1. в групі ХОЗЛ переважали хворі з нормальною ДФ ПШ (58,1%), ІІ (псевдонормальний) тип ДД зустрічався рідше (12,9%);
2. в групі ХОЗЛ з ГХ порушення ДФ ПШ встановлено у більшості хворих – 78,2%. Переважав I (порушення релаксації) тип ДД - 50,7%, ІІ (псевдонормальний) тип наповнення ПШ визначався в 27,5%. Рестриктивний тип ДД ПШ не реєструвався.

Отже в групі на коморбідну патологію встановлено більш значні порушення ДФ ПШ.

*Таблиця 4.12*

**Розподіл хворих основної групи (ХОЗЛ+ГХ) та групи порівняння (ХОЗЛ) за типом ДД ПШ**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи | Тип ДД ПШ (абс. ч., %) | | | |
| Нормальна ДФ ПШ | Тип І  (порушення релаксації) | Тип ІІ  (псевдонорма-лізація) | Всього |
| ХОЗЛ+ГХ | 15 (21,7%) | 35 (50,7%) | 19 (27,5%) | 69 |
| ХОЗЛ | 18 (58,1%) | 9 (29,0%) | 4 (12,9%) | 31 |
| Всього | 33 | 44 | 23 | 100 |
| χ2=12,83, р=0,0016 | | | | |

Рис. 4.5. Типи ДД ПШ у обстежених хворих

Встановлено, що у здорових осіб спостерігають майже лінійну залежність між співвідношеннями максимальних швидкостей раннього та пізнього наповнень шлуночків, визначених на рівні мітрального (Е/А) і трикуспідального (Е'/А') клапанів: чим більше пікові швидкості Е та А хвиль трансмітрального потоку, тим вони більше й для транстрикуспідального потоку. Однак, оскільки площа трикуспідального отвору більша за площу мітрального, то максимальні швидкості потоків Е' і А' в правих відділах серця дещо менше, ніж у лівих. В той же час об'єми крові, що проходять за одиницю часу через трикуспідальний та мітральний клапани, однакові [251].

В нашому дослідженні в обох групах хворих встановлено вірогідні кореляційні зв’язки між співвідношеннями максимальних швидкостей раннього та пізнього наповнень шлуночків, визначених на рівні мітрального і трикуспідального клапанів, а саме r=0,33; p<0,05 – в групі ХОЗЛ у поєднанні з ГХ та r=0,59; p<0,05 – в групі ізольованого ХОЗЛ.

Було виявлено, що вираженість ДД ПШ залежить від типу ремоделювання ЛШ, як в основній групі (табл. 4.13), так і в групі порівняння (4.14). Прогностично несприятливі типи ремоделювання ЛШ ассоційовані з більш вираженими проявами ДД ПШ. Так, в основній групі 78,9% хворих (15 з 19 осіб) з ІІ (псевдонормальним) типом ДД ПШ мали з концентричну та ексцентричну гіпертрофію ЛШ. В групі порівняння 100% пацієнтів (18 осіб) з нормальною ДФ ПШ мали нормальну геометрію та концентричне ремоделювання ЛШ.

*Таблиця 4.13*

**Взаємозв'язок типу ДД ПШ та типу ремоделювання міокарда ЛШ у хворих основної групи (ХОЗЛ+ГХ)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи | Тип ДД ПШ (абс. ч., %) | | | |
| Нормальна ДФ ПШ | Тип І  (порушення релаксації) | Тип ІІ  (псевдонорма-лізація) | Всього |
| НГ | 2 (50%) | 2 (50%) | 0 (%) | 4 |
| КР | 1 (7,1%) | 9 (64,3%) | 4 (28,6%) | 14 |
| КГ | 7 (20,0%) | 15 (42,9%) | 13 (37,1%) | 35 |
| ЕГ | 5 (31,25%) | 9 (56,25%) | 2 (12,5%) | 16 |
| Всього | 15 | 35 | 19 | 69 |
| χ2=8,18, р=0,0167 | | | | |

*Таблиця 4.14*

**Взаємозв'язок типу ДД ПШ та типу ремоделювання міокарда ЛШ у хворих групи порівняння (ХОЗЛ)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи | Тип ДД ПШ (абс. ч., %) | | | |
| Нормальна ДФ ПШ | Тип І  (порушення релаксації) | Тип ІІ  (псевдонорма-лізація) | Всього |
| НГ | 9 (81,8%) | 1 (9,1%) | 1 (9,1%) | 11 |
| КР | 9 (60,0%) | 4 (26,7%) | 2 (13,3%) | 15 |
| КГ | 0 (%) | 3 (100%) | 0 (%) | 3 |
| ЕГ | 0 (%) | 1 (50%) | 1 (50%) | 2 |
| Всього | 18 | 9 | 4 | 31 |
| χ2=13,67, р=0,0011 | | | | |

У всіх хворих з ознаками ХЛС основної групи та групи порівняння спостерігалась ДД ПШ. Так, в групі ХОЗЛ+ГХ І тип ДД ПШ спостерігався в 13 осіб (43,3%), а ІІ – у 17 осіб (56,7%); в групі ізольованого ХОЗЛ І тип ДД ПШ встановлено в 5 осіб (55,6%), а ІІ – у 4 осіб (44,4%).

Проведено аналіз взаємозв'язку тяжкості ДД ПШ з толерантністю до фізичних навантажень на підставі результату 6-ХТзХ, десатурацією та індексом BODE у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ (табл. 4.15).

*Таблиця 4.15*

**Дистанція у 6-ХТзХ, десатурація та індекс BODE у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ при різних типах ДД ПШ**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Тип ДД ПШ | | | p |
| Нормальна ДФ ПШ  n=15 | Тип І  (порушення релаксації)  n=35 | Тип ІІ  (псевдонорма-лізація)  n=19 |
| Дистанція у 6-ХТзХ, м | 393,20±14,61 | 380,31±14,00 | 381,37±13,92 | p=0,019 |
| Десатурація, % | 3,40±1,30 | 4,40±1,44 | 4,26±1,41 | p=0,055 |
| Індекс BODE | 1,73±0,46 | 1,83±0,38 | 1,95±0,40 | p=0,325 |

Було виявлено, що загалом з погіршенням ДФ ПШ знижувалась толерантність до фізичних навантажень, зростала десатурація на тлі 6-ХТзХ та результат індексу BODE був вище, що свідчить про погіршення функціонального стану пацієнтів. Це підтверджує залежність толерантності до фізичних навантажень від ДФ ПШ.

Проаналізовано спірографічні показники хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ в залежності від ДД ПШ (табл. 4.16). Виявлено певний зв’язок між спірографічними параметрами та ДФ ПШ, який характеризується зростанням ознак бронхообструкції з погіршенням ДФ ПШ.

*Таблиця 4.16*

**Спірографічні показники у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ при різних типах ДД ПШ**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Тип ДД ПШ (абс. ч., %) | | | p |
| Нормальна ДФ ПШ  n=15 | Тип І  (порушення релаксації)  n=35 | Тип ІІ  (псевдонорма-лізація)  n=19 |
| ФЖЄЛ, % | 65,40±2,10 | 65,14±3,01 | 64,58±2,61 | p=0,606 |
| ОФВ1, % | 57,13±2,85 | 57,49±3,57 | 55,53±3,31 | p=0,118 |
| ОФВ1/ФЖЄЛ, % | 71,05±2,06 | 71,90±3,26 | 70,03±1,84 | p=0,033 |
| МОШ25, % | 51,20±3,76 | 50,97±5,49 | 50,37±4,66 | p=0,652 |
| МОШ50, % | 29,07±4,57 | 30,94±5,55 | 27,21±3,38 | p=0,028 |
| МОШ75, % | 37,40±4,27 | 38,23±4,42 | 36,42±6,23 | p=0,845 |
| СОШ25-75, % | 36,20±3,45 | 37,54±4,67 | 35,00±3,45 | p=0,115 |

Щодо впливу ДФ ПШ на ЯЖ пацієнтів на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ встановлено істотне зниження ЯЖ за анкетою CAT, а також за сумарним результатом та всіма доменами опитувальника СCQ при зростанні ознак ДД (табл. 4.17).

*Таблиця 4.17*

**Якість життя у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ при різних типах ДД ПШ**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Тип ДД ПШ (абс. ч., %) | | | p |
| Нормальна ДФ ПШ  n=15 | Тип І  (порушення релаксації)  n=35 | Тип ІІ  (псевдонорма-лізація)  n=19 |
| Сумарний бал CAT | 17,20±4,44 | 22,43±4,77 | 25,63±4,27 | p=0,0001 |
| Сумарний бал СCQ | 2,38±0,51 | 3,01±0,52 | 3,20±0,49 | p=0,0003 |
| Бал СCQ за доменом «симптоми» | 2,67±0,47 | 2,99±0,40 | 3,38±0,50 | p=0,0004 |
| Бал СCQ за доменом «функціональ-ний стан» | 2,00±0,67 | 2,93±0,80 | 2,82±0,74 | p=0,0013 |
| Бал СCQ за доменом «психічний стан» | 2,57±1,00 | 3,20±0,80 | 3,61±0,89 | p=0,0055 |

Отже, прогредієнтний перебіг ХОЗЛ, особливо при наявності супутньої кардіоваскулярної патології, неминуче призводить до ремоделювання міокарда та поступового формування легенево-серцевої недостатності. Структурно-функціональна перебудова міокарда ЛШ вказує на зростання несприятливих форм ремоделювання (концентричної та ексцентричної гіпертрофії) у хворих на ХОЗЛ GOLD 2, групи B (за рекомендаціями GOLD 2016) у поєднанні з ГХ ІІ стадії. Праві відділи серця відіграють значну роль при кардіопульмональній патології. У пацієнтів основної групи (ХОЗЛ+ГХ) встановлено вірогідне (р<0,05) зростання розміру ПП у співставленні з групою порівняння (ХОЗЛ). Збільшення розміру ПП супроводжує процеси ремоделювання міокарда ПШ в умовах перевантаження об’ємом правих відділів серця. Також виявлено тенденцію (р=0,0545) до зростання товщини стінки ПШ у хворих на коморбідну патологію. ЕхоКГ-ознаки перевантаження тиском правих відділів серця були більш виражені в пацієнтів на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ. Ознаки ХЛС частіше зустрічалися в основній групі – у 30 хворих (43,48%) на відміну від групи порівняння - у 9 хворих (29,03%). В основній групі (ХОЗЛ+ГХ) встановлено вірогідні (p<0,05) кореляційні зв’язки: зворотні між пройденою відстанню у 6-ХТзХ та розміром ПП (r=-0,33), товщиною стінки ПШ (r=-0,25), співвідношенням ДСЛА/А (корінь) (r=-0,26); прямі між десатурацією та розміром ПП (r=0,27), товщиною стінки ПШ (r=0,33), що вказує на зниження толерантності до фізичних навантажень та оксигенації крові зі зростанням ознак перевантаження правих відділів серця; зворотні між ОФВ1 та співвідношенням ДСЛА/А (висх. відділ) (r=-0,26); ОФВ1/ФЖЄЛ та діаметром порожнини ПШ (r=-0,24), товщиною стінки ПШ (r=-0,42); МОШ50 та товщиною стінки ПШ (r=-0,33), співвідношенням ДСЛА/А (висх. відділ) (r=-0,25); МОШ75 та діаметром порожнини ПШ (r=-0,27); СОШ25-75 та діаметром порожнини ПШ (r=-0,24), товщиною стінки ПШ (r=-0,29), що свідчить про підвищення навантаження на праві відділи серця зі зростанням бронхообструкції, особливо за рахунок зниження швидкісних показників на рівні середніх (МОШ50) та дрібних бронхів (МОШ75); помірні прямі кореляційні взаємозв'язки між результатами аналізу ЯЖ за опитувальниками CAT і СCQ та ЕхоКГ-показниками правих відділів серця, що свідчить на користь погіршення ЯЖ хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ на тлі зростання ознак перевантаження правих відділів серця [252,253].

Діастолічна дисфункція міокарда передує систолічній, оскільки порушення нормальної структури наповнення серця розвиваються раніше ніж з’являються порушення скоротливої здатності міокарда. У хворих основної групи встановлено більш виражені порушення ДФ ЛШ та ПШ. Більш глибинні та прогностично несприятливі типи ремоделювання ЛШ ассоційовані з більш тяжкими порушеннями ДФ ЛШ. Так, ІІ (псевдонормальний) тип ДД ЛШ зустрічався лише у хворих на коморбідну патологію та за наявності концентричної або ексцентричної гіпертрофії ЛШ. При аналізі ДФ ПШ було виявлено, що в групі ізольованого ХОЗЛ переважали хворі з нормальною ДД ПШ (58,1%), ІІ (псевдонормальний) тип ДД зустрічався рідше (12,9%); в групі ХОЗЛ з ГХ порушення ДФ ПШ встановлено у більшості хворих – 78,2%, переважав I (порушення релаксації) тип ДД - 50,7%, ІІ (псевдонормальний) тип наповнення ПШ визначався в 27,5%. ДД ПШ спостерігалась у всіх хворих з ознаками ХЛС основної групи та групи порівняння. Виявлено зниження толерантності до фізичних навантажень, зростання десатурації на тлі 6-ХТзХ з погіршенням ДФ ПШ. Результат індексу BODE пацієнтів із гіршими показниками ДФ ПШ був вище, також в них зростали ознаки бронхообструкції за даними спірографії. Щодо впливу ДФ ПШ на ЯЖ пацієнтів на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ встановлено істотне зниження ЯЖ за анкетою CAT, а також за сумарним результатом та всіма доменами опитувальника СCQ при зростанні ознак ДД. Це підтверджує залежність функціонального стану пацієнтів та ЯЖ від ДФ ПШ [254].

Результати, викладені в даному розділі, опубліковані в наступних наукових працях автора:

1. Меленевич А. Я. Структурно-функціональні зміни міокарда у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою / В. А. Капустник, О. Г. Мельник, А. Я. Меленевич,   
К. І. Саніна // Міжнародний медичний журнал. – 2018. – № 2. – С. 12-15. (Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів).

2. Melenevych A. Ya. The risk of adverse outcomes of occupational chronic obstructive pulmonary disease, depending on the presence or absence of hypertension / A. Ya. Melenevych, К. I. Sanina // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Креативні напрямки в діагностиці, патогенезі та лікуванні внутрішніх і професійних хвороб», 12-13 квітня 2018 р. – Запоріжжя. – 2018. – С. 19-20. (Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).

3. Melenevych A. Diastolic heart failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with hypertension / A. Melenevych // European Journal of Heart Failure. Матеріали 6-го всесвітнього конгресу з серцевої недостатності, 25-28 травня 2019 р. – Афіни. – 2019. – Vol. 21. – P. 208-209. P922.

РОЗДІЛ 5. РІВНІ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-18 ТА ІНТЕРЛЕЙКІНУ-10 У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ У ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

Прозапальні цитокіни родини ІЛ-1, у тому числі IЛ-18, грають центральну роль у процесах, опосередковуючих запальний процес бронхолегеневої системи [111,255-257]. ІЛ-18 посідає особливе місце серед імунорегуляторних медіаторів завдяки імунологічним особливостям його продукції та широкому спектру біологічних ефектів. Дія сигаретного диму, пилу, бактеріальних токсинів ініціює збірку мультимірних цитозольних білкових комплексів – інфламасом, що активують ІЛ-1-перетворюючий фермент, завдяки чому відбувається протеолітична активація ІЛ-18 [99,102,103,258]. У пацієнтів з ХОЗЛ на фоні постійно існуючих факторів, що сприяють клітинному ушкодженню, процес збірки інфламасом і активації прозапальних цитокінів набуває стійкого характеру. Хронічна активація інфламасом призводить до підтримання персистуючого системного запалення із дисбалансом у синтезі імунокомпетентними клітинами цитокінів та аномальної фіброзної відповіді.

Інтерлейкін-18 має плейотропні властивості завдяки стимулюванню продукції великої кількості імунорегуляторних медіаторів ефекторними клітинами у т.ч дихальних шляхів - прозапальних цитокінів: ІФН-γ, ФНП-α, гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючого фактору, ІЛ-1β, ІЛ-2, ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-8, простагландину E2; протизапальних цитокінів:   
ІЛ-4, ІЛ-13; а також молекул адгезії та факторів апоптозу Fas/FasL. На тлі запального процесу ІЛ-18 підвищується один із перших та запускає каскад інших імунозапальних медіаторів [114,256,259-264]. Прогресування супутніх із ХОЗЛ захворювань також може бути пов’язано з гіперпродукцією ІЛ-18 [265].

Контроль над ефектами прозапальних цитокінів здійснюють протизапальні цитокіни. Одним із провідних є ІЛ-10. Фізіологічна функція   
ІЛ-10 пов’язана із регулюванням процесів запалення та пригніченням надмірного вироблення прозапальних цитокінів, у тому числі цитокінів сімейства ІЛ-1, до якого належить ІЛ-18 [31,266-269]. Баланс між про- та протизапальними цитокінами є основою регуляції запальної відповіді, що визначає подальший характер перебігу захворювання [270].

В нашому дослідженні рівні ІЛ-18 у всіх обстежених хворих були вірогідно (р<0,05) підвищеними в порівнянні із групою практично здорових осіб, що свідчить про підтримання стану хронічного персистуючого системного запалення (табл. 5.1, рис. 5.1). Надмірна продукція ІЛ-18 сприяє процесам ремоделювання паренхіми легень та судинного русла, а також викликає профібротичні зміни в дихальних шляхах та легенях. Механізми альвеолярного руйнування також пов’язують із впливом інтерферону-γ (ІФН-γ). ІЛ-18 індукує виробництво ІФН-γ, що викликає зміни балансу легеневих протеаз та антипротеаз [114,271,272]. Таким чином високі рівні ІЛ-18 свідчать про значну активність процесів реконструкції дихальних шляхів, альвеол та судин легень із формуванням емфізематозних та фібротичних змін.

*Таблиця 5.1*

**Рівні ІЛ-18 та ІЛ-10 у обстежених хворих**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Група контролю (практично здорові) n=20 | Основна група (ХОЗЛ+ГХ)  n=69 | Група порівняння (ХОЗЛ)  n=31 |
| ІЛ-18, пг/мл | 207,22 (195,29; 272,74) | 2641,28 (2171,34; 3550,16)\* # | 1821,52 (1607,73; 1968,90)\* |
| ІЛ-10, пг/мл | 47,10 (44,00; 49,18) | 77,93 (55,27; 112,34)\* # | 53,63 (35,30; 88,01) |

Примітка. Різниця статистично значуща (р<0,05): \* - щодо показників групи контролю; # - щодо показників групи порівняння.

Пацієнти на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ мали достовірне (р<0,05) зростання рівня ІЛ-18 порівняно до хворих на ізольоване ХОЗЛ, що підтверджує більш виражену активність імунозапального процесу за умови наявності супутньої ГХ на тлі ХОЗЛ.

Аналіз рівнів ІЛ-10 показав вірогідне (р<0,05) підвищення у пацієнтів основної групи у порівнянні із групами контролю та порівняння (табл. 5.1, рис. 5.2). Рівні ІЛ-10 у групі порівняння мали тенденцію до зростання співставляючи із групою контролю.

У хворих на ХОЗЛ на тлі прогресуючої бронхообструкції та гіпоксії підтримується персистуюче системне запалення низької градації, що сприяє безперервному прогредієнтному перебігу захворювання. Аномальна імунозапальна реакція дихальних шляхів на тлі прогресування ХОЗЛ тісно пов’язана з дисбалансом цитокінів. ІЛ-10 регулює імунозапальний процес та сприяє відновленню балансу про- і протизапальних цитокінів.

Враховуючи те, що рівень ІЛ-18 був підвищеним у всіх обстежених пацієнтів, однак ступінь підвищення досить відрізнялась, прийнято рішення розподілити хворих на підгрупи – тертілі за рівнем цього показника та співставити за клінічними та функціональними характеристиками пацієнтів.



Рис. 5.1. Рівні ІЛ-18 у обстежених хворих



Рис. 5.2. Рівні ІЛ-10 у обстежених хворих

При порівнянні характеристик пацієнтів основної групи (ХОЗЛ+ГХ) за тертілями відповідно до рівня ІЛ-18 (табл. 5.2) було встановлено:

* хворі з меншим стажем роботи у контакті з пиловим фактором до появи перших ознак захворювання мали тенденцію до вищих рівней ІЛ-18. На нашу думку, це може підтверджувати генетичну обумовленість формування ХОЗЛ, а також може вказувати на прогностичний потенціал аналізу ІЛ-18 щодо майбутнього ризику розвитку незворотних патологічних змін у дихальних шляхах, альвеолах та судинах легень із формуванням емфізематозних та фібротичних змін;
* всі пацієнти із частими загостреннями за анамнезом (≥ 2 середньоважких або важких загострень протягом року, які вимагають лікування системними кортикостероїдами та/або антибиотиками) були у першому тертілі. Відомо, що ІЛ-18 є одним із важливих посередників для встановлення первинної системи захисту організму від інфікування вірусними та бактеріальними агентами. Дослідження з використанням людської моделі експериментальної риновірусної інфекції продемонструвало, що хворі з більш низьким рівнем ІЛ-18 мали помітно більш серйозні простудні захворювання та хворіли частіше, ніж пацієнти з більш високими рівнями ІЛ-18 [273]. ІЛ-18-дефіцитні миші схильні до тяжких бактеріальних та вірусних інфекцій, а також до підвищення смертності. Після повернення ІЛ-18-відповіді мишачі моделі демонстрували відновлення нормальних імуноопосередкованих реакцій проти інфекційних чинників [274]. Отже, збалансована IL-18-опосередкована відповідь забезпечує протективну функцію проти інфекційних агентів. Напевно із цим пов’язані нижчі, порівняно до інших обстежених пацієнтів, рівні ІЛ-18 у хворих із частими загостреннями;
* у обстежених хворих третього тертілю були вірогідно (р<0,05) нижчі значення ОТ та ОП, ІМТ порівняно до першого та другого тертілей, що ймовірно обумовлено тим, що надмірна активація системного запального процесу на тлі ХОЗЛ супроводжується специфічними метаболічними змінами зі зниженням маси тіла, в першу чергу за рахунок м'язової маси [275-277]. Виявлення таких особливостей, скоріш за все, вказує на більш тяжкий перебіг захворювання та потребує раціональної діагностично-лікувальної тактики;
* пацієнти третього тертілю мали достовірно (р<0,05) більший ступінь задишки до та після 6-ХТзХ, більш виражену слабкість та меншу вираженість кашлю порівняно до першого та другого тертілей;
* хворі третього тертілю пройшли меншу відстаннь у 6-ХТзХ порівняно до першого та другого тертілей;
* зростання ІЛ-18 було вірогідно (р<0,05) асоційовано з нижчими рівнями сатурації до і після 6-ХТзХ та вищим значенням десатурації;
* пацієнти третього тертілю мали вірогідно (р<0,05) вищі значення BODE індексу порівняно до першого та другого тертілей;
* у хворих з найвищими значеннями ІЛ-18 спостерігається тенденція до зниження ОФВ1;
* у всіх хворих третього тертілю були ознаки емфіземи на рентгенографії ОГК, що вказує на вплив надмірних рівнів ІЛ-18 на процеси ремоделювання легеневої тканини.

*Таблиця 5.2*

**Характеристика хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ залежно від рівня ІЛ-18**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Перший тертіль  n=23 | Другий тертіль  n=23 | Третій тертіль  n=23 | p |
| Вік, роки | 55,74±5,35 | 54,83±5,89 | 56,83±5,34 | p=0,4605 |
| Чоловіки, абс. ч. (%) | 20 (87,0) | 16 (69,6) | 21 (91,3) | p=0,6918 |
| Жінки, абс. ч. (%) | 3 (13,0) | 7 (30,4) | 2 (8,7) | p=0,1738 |
| Пиловий стаж, роки | 26,93±6,34 | 24,61±8,51 | 24,55±8,02 | p=0,5442 |
| Часті загострення за анамнезом, абс. ч. (%) | 6 (26,1) | 0 (0) | 0 (0) | p=0,0025 |
| ІМТ, кг/м2 | 30,01±3,81 | 29,35±3,55 | 25,72±2,19 | p=0,0001 |
| ОТ, см | 99,65±10,14 | 95,35±10,76 | 85,17±8,73 | p=0,0001 |
| ОП, см | 33,30±2,03 | 33,00±1,83 | 30,22±1,88 | p=0,0000 |
| Вираженість кашлю, бали | 3,54±1,71 | 3,13±1,77 | 1,57±1,33 | p=0,0006 |
| Вираженість втомлюваності, бали | 3,13±1,10 | 3,04±1,11 | 4,09±1,08 | p=0,0026 |
| Ступінь задишки до  6-ХТзХ, бали | 3,09±0,79 | 2,70±0,64 | 3,35±0,65 | p=0,0071 |
| Ступінь задишки після 6-ХТзХ, бали | 3,74±1,01 | 3,52±0,85 | 4,30±0,88 | p=0,0033 |
| 6-ХТзХ, м | 386,91±16,01 | 385,04±13,73 | 378,26±13,89 | p=0,1179 |
| Сатурація до 6-ХТзХ, % | 97,78±0,52 | 98,13±0,69 | 97,65±0,57 | p=0,0356 |

*Продовж. табл. 5.2*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Сатурація після  6-ХТзХ, % | 94,09±1,47 | 94,43±1,50 | 92,61±1,41 | p=0,0003 |
| Десатурація, % | 3,70±1,36 | 3,70±1,33 | 5,04±1,22 | p=0,0006 |
| BODE індекс, бали | 1,83±0,39 | 1,70±0,47 | 2,00±0,30 | p=0,0413 |
| ОФВ1, % | 57,61±3,53 | 56,30±3,86 | 56,70±2,79 | p=0,3928 |
| Емфізема на рентгенографії ОГК, абс. ч. (%) | 15 (65,2) | 13 (56,5) | 23 (100) | p=0,1926 |

При порівнянні характеристик пацієнтів групи порівняння (ХОЗЛ) за тертілями відповідно до рівня ІЛ-18 (табл. 5.3) було виявлено:

* хворі з меншим стажем роботи у контакті з пиловим фактором до появи перших ознак захворювання мали тенденцію до вищих рівней ІЛ-18. На нашу думку, це може підтверджувати генетичну обумовленість формування ХОЗЛ, а також може вказувати на прогностичний потенціал аналізу ІЛ-18 щодо майбутнього ризику розвитку незворотних патологічних змін у дихальних шляхах, альвеолах та судинах легень із формуванням емфізематозних та фібротичних змін;
* у обстежених хворих третього тертілю були вірогідно (р<0,05) нижчі значення ОТ та ОП, ІМТ порівняно до першого та другого тертілей, що ймовірно обумовлено тим, що надмірна активація системного запального процесу на тлі ХОЗЛ супроводжується специфічними метаболічними змінами зі зниженням маси тіла, в першу чергу за рахунок м'язової маси [275-277]. Виявлення таких особливостей, скоріш за все, вказує на прогресування захворювання та потребує раціональної діагностично-лікувальної тактики;
* пацієнти третього тертілю мали достовірно (р<0,05) більший ступінь задишки після 6-ХТзХ, більш виражену слабкість та меншу вираженість кашлю порівняно до першого та другого тертілей;
* хворі третього тертілю пройшли меншу відстаннь у 6-ХТзХ порівняно до першого та другого тертілей;
* зростання ІЛ-18 було вірогідно (р<0,05) асоційовано з нижчим рівнем сатурації після 6-ХТзХ та вищим значенням десатурації;
* пацієнти мали тенденцію до зростання BODE індексу із підвищенням рівня ІЛ-18;
* у обстежених пацієнтів достовірно (р<0,05) знижувався ОФВ1 зі зростанням рівня ІЛ-18;
* тенденцію до зростання кількості хворих з ознаками емфіземи на рентгенографії ОГК із підвищенням рівня ІЛ-18, що вказує на активацію процесів ремоделювання легеневої тканини у відповідь на зростання рівня   
  ІЛ-18.

*Таблиця 5.3*

**Характеристика хворих на ізольоване ХОЗЛ залежно від рівня ІЛ-18**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Перший тертіль  n=10 | Другий тертіль  n=11 | Третій тертіль  n=10 | p |
| Вік, роки | 50,50±7,11 | 54,00±5,64 | 49,30±7,10 | p=0,1821 |
| Чоловіки, абс. ч. (%) | 8 (80,0) | 8 (72,7) | 6 (60,0) | p=0,8337 |
| Жінки, абс. ч. (%) | 2 (20,0) | 3 (27,3) | 4 (40,0) | p=0,7165 |
| Пиловий стаж, роки | 23,27±7,51 | 20,62±6,45 | 19,15±8,59 | p=0,3959 |
| Часті загострення за анамнезом, абс. ч. (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | p=1,00 |
| ІМТ, кг/м2 | 27,54±1,80 | 26,04±2,98 | 22,72±2,47 | p=0,0017 |
| ОТ, см | 90,80±5,39 | 86,18±7,31 | 76,40±6,82 | p=0,0003 |
| ОП, см | 32,70±2,26 | 31,00±2,00 | 26,30±3,23 | p=0,0004 |
| Вираженість кашлю, бали | 3,55±1,54 | 2,18±1,72 | 0,85±0,24 | p=0,0018 |

*Продовж. табл. 5.3*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Вираженість втомлюваності, бали | 2,60±1,26 | 3,18±1,17 | 3,60±0,52 | p=0,0111 |
| Ступінь задишки до  6-ХТзХ, бали | 2,70±0,95 | 3,00±0,63 | 2,90±0,32 | p=0,2588 |
| Ступінь задишки після 6-ХТзХ, бали | 3,10±1,10 | 3,55±0,69 | 3,90±0,57 | p=0,0165 |
| 6-ХТзХ, м | 406,60±18,42 | 392,09±19,72 | 388,70±15,10 | p=0,0976 |
| Сатурація до  6-ХТзХ, % | 98,20±0,63 | 97,73±0,47 | 97,80±0,42 | p=0,1182 |
| Сатурація після  6-ХТзХ, % | 95,70±1,06 | 94,18±1,89 | 93,70±0,95 | p=0,0108 |
| Десатурація, % | 2,50±0,71 | 3,55±1,63 | 4,10±0,88 | p=0,0124 |
| BODE індекс, бали | 1,00±0,47 | 1,09±0,54 | 1,20±0,42 | p=0,6503 |
| ОФВ1, % | 59,60±3,50 | 57,27±4,54 | 54,60±2,88 | p=0,0189 |
| Емфізема на рентгенографії ОГК, абс. ч. (%) | 4 (40) | 9 (81,8) | 10 (100) | p=0,26 |

Для виявлення взаємозв'язків між рівнями досліджуваних цитокінів та показниками, що характеризують стан хворих, було проведено кореляційний аналіз. В основній групі (ХОЗЛ+ГХ) встановлено:

* прямий зв'язок між ІЛ-18 та десатурацією (r=0,41; p<0,05), результатом СCQ за доменом «функціональний стан» (r=0,29; p<0,05) (рис. 5.3, 5.4);
* зворотні зв'язки між ІЛ-18 та дистанцією, що пройшли хворі у 6-ХТзХ (r=-0,26; p<0,05), сатурацією після 6-ХТзХ (r=-0,35; p<0,05) (рис. 5.3);
* прямий зв'язок між ІЛ-10 та дистанцією, що пройшли хворі у 6-ХТзХ (r=0,26; p<0,05), сатурацією після 6-ХТзХ (r=0,45; p<0,05) (рис. 5.3);
* зворотні зв'язки між ІЛ-10 та десатурацією (r=-0,44; p<0,05), індексом BODE (r=-0,35; p<0,05), результатом СCQ за доменом «функціональний стан» (r=-0,39; p<0,05) (рис. 5.3, 5.4);
* зворотний зв'язок між ІЛ-18 та ІЛ-10 (r=-0,46; p<0,05) (рис. 5.5).

r=0,41

r=-0,26

r=-0,44 r=-0,35

r=-0,35 r=0,26

r=0,45

Рис. 5.3. Вірогідні кореляційні зв’язки ІЛ-18 та ІЛ-10 з функціональними показниками пацієнтів основної групи (ХОЗЛ+ГХ)

Умовні позначення: прямий кореляційний зв’язок;

зворотний кореляційний зв’язок.

r=0,29 r=-0,39

Рис. 5.4. Вірогідні кореляційні зв’язки ІЛ-18 та ІЛ-10 з параметрами ЯЖ пацієнтів основної групи (ХОЗЛ+ГХ)

Умовні позначення: прямий кореляційний зв’язок;

зворотний кореляційний зв’язок.

r=-0,46

Рис. 5.5. Взаємозв'язок між ІЛ-18 та ІЛ-10 у пацієнтів основної групи (ХОЗЛ+ГХ)

Умовні позначення: зворотний кореляційний зв’язок.

В групі порівняння (ХОЗЛ) встановлено:

* прямий зв'язок між ІЛ-18 та десатурацією (r=0,57; p<0,05), результатом СCQ за доменом «функціональний стан» (r=0,43; p<0,05) (рис. 5.6, 5.7);
* зворотні зв'язки між ІЛ-18 та ОФВ1 (r=-0,43; p<0,05), сатурацією після   
  6-ХТзХ (r=-0,58; p<0,05) (мал. 5.6);
* прямий зв'язок між ІЛ-10 та дистанцією, що пройшли хворі у 6-ХТзХ (r=0,59; p<0,05), сатурацією до 6-ХТзХ (r=0,50; p<0,05), сатурацією після   
  6-ХТзХ (r=0,66; p<0,05) (рис. 5.6);
* зворотні зв'язки між ІЛ-10 та десатурацією (r=-0,63; p<0,05), індексом BODE (r=-0,36; p<0,05), сумарним результатом СCQ (r=-0,37; p<0,05), результатом СCQ за доменом «функціональний стан» (r=-0,64; p<0,05) (рис. 5.6, 5.7);

r=0,57

r=-0,43

r=-0,63 r=-0,58

r=-0,36 r=0,59

r=0,66

r=0,50

Рис. 5.6. Вірогідні кореляційні зв’язки ІЛ-18 та ІЛ-10 з функціональними показниками пацієнтів групи порівняння (ХОЗЛ)

Умовні позначення: прямий кореляційний зв’язок;

зворотний кореляційний зв’язок.

r=0,43 r=-0,64

r=-0,37

Рис. 5.7. Вірогідні кореляційні зв’язки ІЛ-18 та ІЛ-10 з параметрами ЯЖ пацієнтів групи порівняння (ХОЗЛ)

Умовні позначення: прямий кореляційний зв’язок;

зворотний кореляційний зв’язок.

* зворотний зв'язок між ІЛ-18 та ІЛ-10 (r=-0,54; p<0,05) (рис. 5.8).

r=-0,54

Рис. 5.8. Взаємозв'язок між ІЛ-18 та ІЛ-10 у пацієнтів групи порівняння (ХОЗЛ)

Умовні позначення: зворотний кореляційний зв’язок.

Для встановлення прогностичної значущості десатурації щодо стану системного запалення в досліджуваних групах хворих (основна група – ХОЗЛ+ГХ, група порівняння – ізольоване ХОЗЛ) було виділено підгрупи хворих з десатурацією та без неї. Під десатурацією розуміли різницю між вихідним рівнем насичення крові киснем у стані спокою та мінімальним рівнем насичення крові киснем під час 6-ХТзХ, визначених за допомогою пульсоксиметрії, ≥ 4 %.

У пацієнтів на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ з десатурацією на тлі фізичного навантаження встановлено вірогідне (р<0,001) зростання прозапального ІЛ-18 та зниження протизапального ІЛ-10, що вказує на більший дисбаланс у формуванні запальної відповіді, у порівнянні з хворими без ознак десатурації (табл. 5.4, рис. 5.9, рис. 5.10).

*Таблиця 5.4*

**Рівні ІЛ-18 та ІЛ-10 у хворих основної групи в залежності від наявності десатурації**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | Основна група (ХОЗЛ+ГХ) з десатурацією  n=39 | Основна група (ХОЗЛ+ГХ) без десатурації  n=30 |
| ІЛ-18, пг/мл | 3296,24 (2356,03; 3978,92)\* | 2256,30 (1980,88; 2738,86) |
| ІЛ-10, пг/мл | 61,12 (48,34; 79,63)\* | 106,35 (89,45; 126,97) |

Примітка. Різниця статистично значуща (р<0,001): \* - щодо показників підгрупи без десатурації основної групи.



Рис. 5.9. Рівні ІЛ-18 в підгрупах хворих основної групи в залежності від наявності десатурації



Рис. 5.10. Рівні ІЛ-10 в підгрупах хворих основної групи в залежності від наявності десатурації

У хворих на ізольоване ХОЗЛ з десатурацією також виявлено вірогідне (р<0,01) зростання ІЛ-18 та зниження ІЛ-10, що свідчить про переважання прозапальної ланки над протизапальною у формуванні запальної відповіді, у порівнянні з хворими без ознак десатурації (табл. 5.5).

*Таблиця 5.5*

**Рівні ІЛ-18 та ІЛ-10 у хворих групи порівняння в залежності від наявності десатурації**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | Група порівняння (ХОЗЛ) з десатурацією  n=15 | Група порівняння (ХОЗЛ) без десатурації  n=16 |
| ІЛ-18, пг/мл | 1958,12 (1911,55; 2434,11)\* | 1716,19 (1524,71; 1804,34) |
| ІЛ-10, пг/мл | 35,58 (30,27; 53,63)\* | 86,20 (53,36; 102,47) |

Примітка. Різниця статистично значуща (р<0,01): \* - щодо показників підгрупи без десатурації групи порівняння.

Отримані результати свідчать про переважання процесів системного запалення при поєднанні ХОЗЛ із ГХ [278]. На підставі співставлення рівня   
ІЛ-18 з клініко-функціональними характеристиками обстежених пацієнтів встановлено, що хворі з найвищими значеннями ІЛ-18 мали вірогідно (р<0,05) більший ступінь задишки до та після 6-ХТзХ, більш виражену слабкість; нижчі значення ОТ та ОП, ІМТ – хворі переважно мали нормо- та астенічний конституційний тип; найбільш виражене зниження толерантності до фізичних навантажень із схильністю до десатурації, зниження ОФВ1 та вірогідно (р<0,05) вищі значення індексу BODE мали хворі третього тертілю порівняно до першого та другого; усі пацієнти третього тертілю за рівнем ІЛ-18 основної групи та групи порівняння мали ознаки емфіземи на рентгенографії ОГК (підвищення прозорості легень, низьке розташування та/або сплощення купола діафрагми, звуження тіні серця та/або його вертикальну позицію) [279-283].

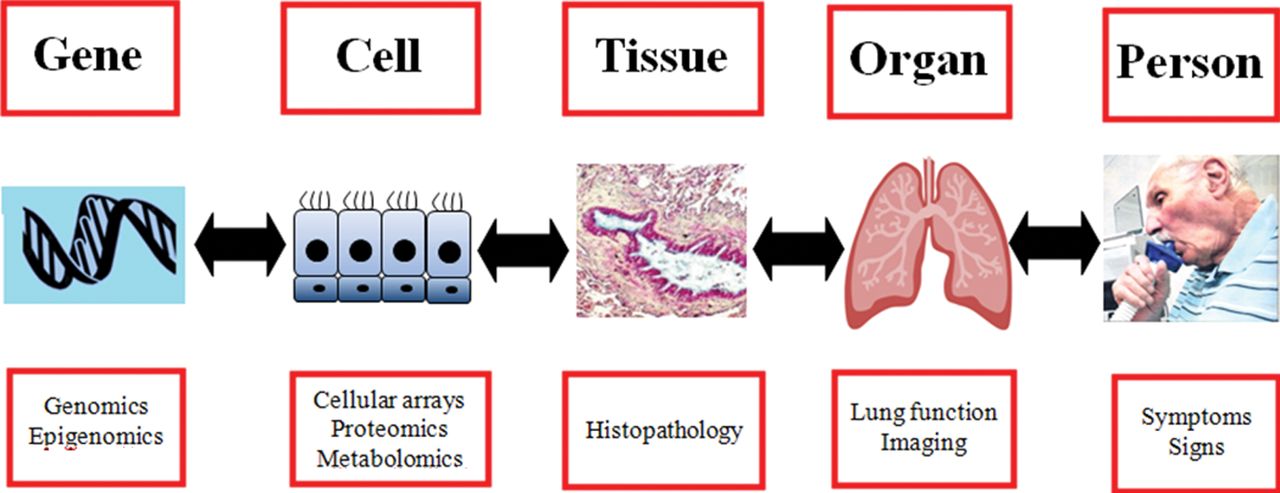


Рис. 5.11. Багатовимірна інтегративна структура формування ХОЗЛ

Примітка. Зображення зі статті «Phenotyping the heterogeneity of chronic obstructive pulmonary disease» / B.L. Barker, C.E. Brightling // Clin Sci (Lond). 2013 Mar;124(6):371-87. Університет Лестера (Великобританія). Ілюстрація легеневої тканини зі статті «The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease» / J.C. Hogg, F. Chu, S. Utokaparch et al. // N Engl J Med. – 2004. - 350(26). - P.2645-53. Ванкувер (Канада)

Упродовж дослідження виявлена тенденція - хворі із найвищими рівнями ІЛ-18 мали менший стаж роботи у контакті з пиловим фактором до появи перших ознак захворювання. Відомо, що цитокіни формують єдину робочу мережу. В залежності від генетично обумовлених факторів регулюється інтенсивність їх синтезу, послаблення або посилення вироблення окремих цитокінів, що призводить до дисбалансу всієї цитокінової мережі із відповідними патофізіологічними, а потім і клінічними наслідками (рис. 5.11) [158,159]. Профілактика ХОЗЛ професійної етіології має базуватись на своєчасній діагностиці специфічних біомаркерів, зміни рівней яких ще у доклінічній стадії захворювання вказують на майбутній несприятливий прогноз.

При дослідженні кореляційних зв’язків у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ було виявлено наступні вірогідні (p<0,05) взаємозв'язки: прямі між ІЛ-18 та десатурацією (r=0,41), ІЛ-18 та результатом СCQ за доменом «функціональний стан» (r=0,29), ІЛ-10 та дистанцією, що пройшли хворі у 6-ХТзХ (r=0,26), ІЛ-10 та сатурацією після 6-ХТзХ (r=0,45); зворотні між ІЛ-18 та дистанцією, що пройшли хворі у 6-ХТзХ (r=-0,26), ІЛ-18 та сатурацією після 6-ХТзХ (r=-0,35), ІЛ-10 та десатурацією (r=-0,44), ІЛ-10 та індексом BODE (r=-0,35), ІЛ-10 та результатом СCQ за доменом «функціональний стан» (r=-0,39), ІЛ-18 та ІЛ-10 (r=-0,46).

Результати, викладені в даному розділі, опубліковані в наступних наукових працях автора:

1. Меленевич А. Я. Роль інтерлейкіну-18 та інтерлейкіну-10 у формуванні структурно-функціональних змін міокарду при хронічному обструктивному захворюванні легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою/ І. Ф. Костюк, А. Я. Меленевич // Медицина сьогодні і завтра. – 2017. – №. 3 (76) – С. 48-54. (Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів).

2. Меленевич А. Я. Клінічне значення інтерлейкіну-18 та інтерлейкіну-10 у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою/ А. Я. Меленевич // Запорізький медичний журнал. – 2018. – Том 20, № 5(110) – С. 623-627.

3. Меленевич А. Я. Залежність цитокінемії від клінічного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою / В. А. Капустник, І. Ф. Костюк, А. Я. Меленевич // Медичні перспективи. – 2018. – № 3. – С. 41-46. (Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів).

4. Меленевич А. Я. Роль цитокінів при хронічному обструктивному захворюванні легень у сполученні з гіпертонічною хворобою / А. Я. Меленевич // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання: профілактика неінфекційних захворювань на перехресті терапевтичних наук», 21 квітня 2016 р. – Харків. – 2016. – С. 212.

5. Melenevych A. Ya. IL-18 and IL-10 in patients with occupational COPD, depending on the presence or absence of hypertension / A. Ya. Melenevych // European Respiratory Journal. Матеріали 28-го міжнародного конгресу Європейського респіраторного товариства, 15-19 вересня 2018 р. – Париж. – 2018. – Vol. 52: DOI: 10.1183/13993003.congress-2018. PA4080.

6. Меленевич А. Я. Рівень інтерлейкіну-18 та інтерлейкіну-10 за умов коморбідності хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби / А. Я. Меленевич, О. В. Меленевич // Український пульмонологічний журнал. Матеріали І Національного конгресу пульмонологів України, Київ, 18–19 жовтня 2018 р. – 2018. – № 3. Додаток. – С. 73. (Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).

РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ РІВНЕЙ СПІВВІДНОШЕННЯ ІЛ-18/ІЛ-10 В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ОСОБЛИВОСТЕЙ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ, ТОЛЕРАНТНОСТІ ДО ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕНЬ, ЯКОСТІ ЖИТТЯ ТА ПОКАЗНИКІВ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ІЗ СУПУТНЬОЮ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

Для відображення балансу про- та протизапальної ланки розраховано співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10, яке було вірогідно (р<0,05) вищим у всіх обстежених пацієнтів порівняно до групи практично здорових (табл. 6.1). Між групами ХОЗЛ у поєднанні з ГХ та ізольованим ХОЗЛ за рівнем співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 достовірних відмінностей не було встановлено (р=0,57), однак спостерігалась тенденція до зростання показника у хворих із коморбідною патологією (рис. 6.1).

*Таблиця 6.1*

**Рівні співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 у обстежених пацієнтів**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Група контролю (практично здорові) n=20 | Основна група (ХОЗЛ+ГХ)  n=69 | Група порівняння (ХОЗЛ)  n=31 |
| ІЛ-18/ІЛ-10 | 4,36 (3,98; 6,10) | 40,23 (20,67; 66,11)\* | 35,92 (20,30; 56,87)\* |

Примітка. Різниця статистично значуща (р<0,05): \* - щодо показників групи контролю.

Ми проаналізували структурно-функціональні параметри міокарда, а також ЯЖ обстежених пацієнтів в залежності від рівней співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10. Для цього хворі основної групи та групи порівняння були розподілені на тертілі за рівнем цього показника.

В основній групі (ХОЗЛ+ГХ) було встановлено (табл. 6.2):

* тенденцію до меншої тривалості контакту з пилом на виробництві до появи перших ознак захворювання (p=0,250), зниження ОФВ1 (p=0,247) та частіших ознак емфіземи на рентгенографії ОГК (p=0,161) у пацієнтів третього тертілю порівняно до першого та другого, що може вказувати на прогностичний потенціал аналізу співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 щодо майбутнього ризику розвитку незворотних патологічних змін у дихальних шляхах, альвеолах та судинах легень;
* вірогідне (р<0,01) зниження толерантності до фізичних навантажень на підставі зменшення пройденої відстані у 6-ХТзХ, збільшення рівня задишки при ходьбі та зростання десатурації у хворих з найвищими значеннями рівня співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10;



Рис. 6.1. Рівні співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 у обстежених

* більш виражені ехокардіографічні ознаки перевантаження лівих відділів серця, частіші несприятливі типи геометрії ЛШ у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ першого тертілю та вираженіші ехокардіографічні ознаки перевантаження правих відділів серця тиском у пацієнтів третього тертілю;
* вірогідне (p=0,001) зростання балу СCQ за доменом «функціональний стан» та тенденцію до зростання балу за анкетою CAT (p=0,076), а також сумарного балу СCQ (p=0,055) зі збільшенням рівня співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10, що вказують на зниження ЯЖ хворих на коморбідну патологію основним чином за рахунок погіршення функціонального стану.

*Таблиця 6.2*

**Характеристика хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ залежно від рівня співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Перший тертіль  (ІЛ-18/ІЛ-10 < 23)  n=23 | Другий тертіль  (23≥ ІЛ-18/ІЛ-10 <59)  n=23 | Третій тертіль  (ІЛ-18/ІЛ-10 ≥ 59)  n=23 | p |
| Вік, роки | 56,00±5,95 | 54,74±4,82 | 56,65±5,77 | p=0,381 |
| Чоловіки, абс. ч. (%) | 18 (78,3%) | 18 (78,3%) | 21 (91,3%) | p=0,854 |
| Жінки, абс. ч. (%) | 5 (21,7%) | 5 (21,7%) | 2 (8,7%) | p=0,472 |
| Пиловий стаж, роки | 27,47±7,68 | 24,23±6,86 | 24,39±8,23 | p=0,250 |
| Ступінь задишки до 6-ХТзХ, бали | 2,83±0,72 | 2,96±0,77 | 3,35±0,65 | p=0,016 |
| Ступінь задишки після 6-ХТзХ, бали | 3,52±0,90 | 3,57±0,95 | 4,48±0,73 | p<0,001 |
| 6-ХТзХ, м | 387,30±15,80 | 387,48±13,61 | 375,43±12,11 | p=0,007 |
| Сатурація до 6-ХТзХ, % | 98,00±0,52 | 97,87±0,76 | 97,70±0,56 | p=0,245 |
| Сатурація після  6-ХТзХ, % | 94,57±1,38 | 3,57±0,95 | 92,57±1,20 | p<0,001 |
| Десатурація, % | 3,43±1,24 | 3,87±1,36 | 5,13±1,18 | p<0,001 |

*Продовж. табл. 6.2*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ОФВ1, % | 57,61±3,83 | 56,35±3,55 | 56,65±2,79 | p=0,247 |
| Емфізема на рентгенографії ОГК, абс. ч. (%) | 16 (69,6%) | 12 (52,2%) | 23 (100%) | p=0,161 |
| ЛП, мм | 42,13±3,17 | 41,35±3,20 | 38,04±2,65 | p<0,001 |
| МШПд, см | 1,25±0,12 | 1,22±0,08 | 1,17±0,06 | p=0,012 |
| КДР, см | 5,60±0,44 | 5,39±0,39 | 5,11±0,34 | p=0,002 |
| ЗСд, см | 1,19±0,10 | 1,13±0,08 | 1,07±0,08 | p<0,001 |
| КСР, см | 3,66±0,37 | 3,55±0,39 | 3,27±0,30 | p=0,002 |
| КДО, мл | 149,00±23,03 | 142,70±20,71 | 129,91±17,27 | p=0,01 |
| КСО, мл | 56,26±12,62 | 53,09±10,69 | 45,04±10,54 | p=0,005 |
| ФВ, % | 61,57±3,38 | 61,87±3,03 | 61,96±2,99 | p=0,794 |
| ІММЛШ, г/м2 | 142,54±24,01 | 132,90±19,48 | 116,85±18,57 | p<0,001 |
| ПП, мм | 37,65±5,05 | 38,13±3,98 | 38,43±3,54 | p=0,996 |
| Діаметр порожнини ПШ, мм | 28,35±2,27 | 28,17±2,29 | 26,43±2,15 | p=0,013 |
| Товщина стінки ПШ, мм | 5,28±0,60 | 5,39±0,58 | 5,59±0,639 | p=0,153 |
| ДСЛА, мм | 24,78±1,78 | 24,52±1,24 | 24,39±1,33 | p=0,843 |
| СТЛА, мм рт. ст | 25,87±3,20 | 25,65±2,01 | 25,61±1,73 | p=0,976 |
| НГ ЛШ, абс. ч. (%) | 0(0%) | 1(4%) | 3(13%) | p=0,223 |
| КР ЛШ, абс. ч. (%) | 1(4%) | 4(17%) | 9(39%) | p=0,059 |
| КГ ЛШ, абс. ч. (%) | 14(61%) | 15(65%) | 6(26%) | p=0,187 |
| ЕГ ЛШ, абс. ч. (%) | 8(35%) | 3(13%) | 5(22%) | p=0,779 |
| Сприятливі типи геометрії ЛШ, абс. ч. (%) | 1(4%) | 5(22%) | 12(52%) | p=0,006 |

*Продовж. табл. 6.2*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Несприятливі типи геометрії, абс. ч. (%) | 22(96%) | 18(78%) | 11(48%) | p=0,161 |
| Сумарний бал CAT | 22,39±6,08 | 20,30±5,74 | 23,83±3,66 | p=0,076 |
| Сумарний бал СCQ | 2,87±0,66 | 2,75±0,62 | 3,15±0,38 | p=0,055 |
| Бал СCQ за доменом «симптоми» | 3,17±0,59 | 2,91±0,54 | 2,99±0,35 | p=0,245 |
| Бал СCQ за доменом «функціональний стан» | 2,38±0,76 | 2,50±0,90 | 3,21±0,60 | p=0,001 |
| Бал СCQ за доменом «психічний стан» | 3,22±1,17 | 2,93±0,93 | 3,37±0,59 | p=0,384 |

В групі порівняння (ХОЗЛ) було встановлено (табл. 6.3):

* вірогідне зниження ОФВ1 (p=0,01), тенденцію до меншої тривалості контакту з пилом на виробництві до появи перших ознак захворювання (p=0,202) та частіших ознак емфіземи на рентгенографії ОГК (p=0,260) у пацієнтів третього тертілю порівняно до першого та другого, що може вказувати на прогностичний потенціал аналізу співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 щодо майбутнього ризику розвитку незворотних патологічних змін у дихальних шляхах, альвеолах та судинах легень;
* вірогідне (р<0,05) зниження толерантності до фізичних навантажень на підставі зменшення пройденої відстані у 6-ХТзХ, збільшення рівня задишки при ходьбі та зростання десатурації у хворих з найвищими значеннями рівня співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10;
* більш виражені ехокардіографічні ознаки перевантаження правих відділів серця тиском у пацієнтів третього тертілю;
* вірогідне (p=0,004) зростання балу СCQ за доменом «функціональний стан» зі збільшенням рівня співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10, яке вказує на зниження ЯЖ хворих на ізольоване ХОЗЛ загалом за рахунок погіршення функціонального стану.

*Таблиця 6.3*

**Характеристика хворих на ХОЗЛ залежно від рівня співвідношення**

**ІЛ-18/ІЛ-10**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Перший тертіль  (ІЛ-18/ІЛ-10 < 21)  n=10 | Другий тертіль  (21≥ ІЛ-18/ІЛ-10 <53)  n=11 | Третій тертіль  (ІЛ-18/ІЛ-10 ≥ 53)  n=10 | p |
| Вік, роки | 52,60±4,74 | 50,73±7,96 | 50,80±7,41 | p=0,895 |
| Чоловіки, абс. ч. (%) | 7 (70%) | 8 (72,7%) | 7 (70%) | p=0,956 |
| Жінки, абс. ч. (%) | 3 (30%) | 3 (27,3%) | 3 (30%) | p=1,000 |
| Пиловий стаж, роки | 23,74±7,30 | 21,03±5,87 | 18,23±8,80 | p=0,202 |
| Ступінь задишки до 6-ХТзХ, бали | 2,50±0,53 | 3,00±0,89 | 3,10±0,32 | p=0,057 |
| Ступінь задишки після 6-ХТзХ, бали | 2,90±0,57 | 3,64±0,92 | 4,00±0,67 | p=0,005 |
| 6-ХТзХ, м | 408,50±16,31 | 395,09±17,63 | 383,50±15,57 | p=0,025 |
| Сатурація до 6-ХТзХ, % | 98,20±0,63 | 97,91±0,30 | 97,60±0,52 | p=0,049 |
| Сатурація після  6-ХТзХ, % | 95,70±1,49 | 94,64±1,12 | 93,20±1,14 | p=0,002 |
| Десатурація, % | 2,50±1,27 | 3,27±1,01 | 4,40±0,97 | p=0,002 |
| ОФВ1, % | 58,40±5,32 | 58,82±1,66 | 54,10±3,25 | p=0,01 |
| Емфізема на рентгенографії ОГК, абс. ч. (%) | 4 (40%) | 9 (81,8%) | 10 (100%) | p=0,260 |
| ЛП, мм | 37,80±1,93 | 37,73±2,24 | 35,50±1,65 | p=0,012 |
| МШПд, см | 1,04±0,07 | 1,05±0,08 | 1,05±0,08 | p=0,93 |

*Продовж. табл. 6.3*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| КДР, см | 4,99±0,23 | 4,79±0,40 | 4,68±0,28 | p=0,064 |
| ЗСд, см | 1,02±0,04 | 1,02±0,06 | 1,00±0,05 | p=0,61 |
| КСР, см | 3,39±0,21 | 3,41±0,21 | 3,19±0,27 | p=0,132 |
| КДО, мл | 123,20±8,97 | 128,91±17,46 | 111,40±18,70 | p=0,034 |
| КСО, мл | 46,00±6,11 | 48,45±7,20 | 40,80±7,66 | p=0,048 |
| ФВ, % | 61,80±3,26 | 60,82±2,09 | 61,90±2,64 | p=0,587 |
| ІММЛШ, г/м2 | 96,06±14,41 | 99,30±15,32 | 93,96±11,92 | p=0,698 |
| ПП, мм | 35,20±5,12 | 34,27±3,10 | 39,30±3,16 | p=0,014 |
| Діаметр порожнини ПШ, мм | 27,80±1,69 | 26,64±1,69 | 28,10±2,73 | p=0,237 |
| Товщина стінки ПШ, мм | 5,00±0,91 | 4,91±0,70 | 5,45±0,76 | p=0,309 |
| ДСЛА, мм | 24,50±1,35 | 23,91±0,94 | 25,40±1,78 | p=0,042 |
| СТЛА, мм рт. ст | 24,70±4,00 | 24,64±2,58 | 26,70±3,68 | p=0,111 |
| НГ ЛШ, абс. ч. (%) | 6 (60%) | 3 (27,3%) | 2 (20%) | p=0,307 |
| КР ЛШ, абс. ч. (%) | 2 (20%) | 7 (63,6%) | 6 (60%) | p=0,247 |
| КГ ЛШ, абс. ч. (%) | 1 (10%) | 0 (0%) | 2 (20%) | p=0,368 |
| ЕГ ЛШ, абс. ч. (%) | 1 (10%) | 1 (9,1%) | 0 (0%) | p=0,607 |
| Сприятливі типи геометрії ЛШ, абс. ч. (%) | 8 (80%) | 10 (90,9%) | 8 (80%) | p=0,857 |
| Несприятливі типи геометрії, абс. ч. (%) | 2 (20%) | 1 (9,1%) | 2 (20%) | p=0,818 |
| Сумарний бал CAT | 15,70±6,07 | 18,00±4,65 | 19,60±5,17 | p=0,247 |
| Сумарний бал СCQ | 2,03±0,50 | 2,35±0,59 | 2,48±0,60 | p=0,228 |
| Бал СCQ за доменом «симптоми» | 2,35±0,44 | 2,39±0,75 | 2,38±0,56 | p=0,888 |

*Продовж. табл. 6.3*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Бал СCQ за доменом «функціональний стан» | 1,73±0,43 | 2,20±0,53 | 2,60±0,57 | p=0,004 |
| Бал СCQ за доменом «психічний стан» | 2,00±1,13 | 2,59±0,86 | 2,45±1,07 | p=0,337 |

При аналізі взаємозв'язків співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 та клініко-функціональних показників пацієнтів на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ виявлено (табл. 6.4):

* зворотний зв'язок між співвідношенням ІЛ-18/ІЛ-10 та дистанцією, що пройшли хворі у 6-ХТзХ (r=-0,29; p<0,05);
* прямі зв'язки між співвідношенням ІЛ-18/ІЛ-10 та ступенем задишки до (r=0,30; p<0,05) та після (r=0,44; p<0,05)6-ХТзХ;
* зворотний зв'язок між співвідношенням ІЛ-18/ІЛ-10 та сатурацією після 6-ХТзХ (r=-0,48; p<0,05), а також прямий зв'язок між співвідношенням ІЛ-18/ІЛ-10 та десатурацією (r=0,48; p<0,05);
* зворотний зв'язок між співвідношенням ІЛ-18/ІЛ-10 та вираженістю кашлю (r=-0,53; p<0,05), а також прямий зв'язок між співвідношенням ІЛ-18/ІЛ-10 та вираженістю втомлюваності (r=0,48; p<0,05).

Отже, зростання рівня співвідношенням ІЛ-18/ІЛ-10 вірогідно асоційовано зі зниженням толерантності до фізичних навантажень та десатурацією.

Аналіз взаємозв'язків співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 та BODE індексу, показників показників ЯЖ хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ встановив   
(табл. 6.5):

* прямий зв'язок між співвідношенням ІЛ-18/ІЛ-10 та BODE індексом (r=0,32; p<0,05);
* прямий зв'язок між співвідношенням ІЛ-18/ІЛ-10 та балом СCQ за доменом «функціональний стан» (r=0,38; p<0,05).

Таким чином, збільшення рівня співвідношенням ІЛ-18/ІЛ-10 вірогідно асоційовано зі зростанням прогностичного індексу BODE та більшим впливом на функціональний аспект ЯЖ за клінічним опитувальником СCQ.

Щодо аналізу взаємозв'язків співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 та структурно-функціональних показників правих відділів серця було виявлено зворотний зв'язок між співвідношенням ІЛ-18/ІЛ-10 та діаметром порожнини ПШ (r=-0,40; p<0,05) та прямий зв'язок між співвідношенням ІЛ-18/ІЛ-10 та товщиною стінки ПШ (r=0,24; p<0,05), що вказує на прогностичний потенціал співвідношенням ІЛ-18/ІЛ-10 у формуванні перевантаження правих відділів серця тиском у пацієнтів на коморбідну патологію – ХОЗЛ та ГХ (табл. 6.6).

При аналізі взаємозв'язків співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 та спірографічних показників у пацієнтів на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ встановлено (табл. 6.7) зворотний зв'язок між співвідношенням ІЛ-18/ІЛ-10 та індексом Тіффно   
(r=-0,31; p<0,05), що свідчить про зростання бронхообструкції при підвищенні рівня співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10.

Підсумовуючи аналіз рівней співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 в залежності від особливостей перебігу захворювання у хворих на ХОЗЛ із супутньою ГХ, необхідно відзначити, що зростання цього показника вірогідно (р<0,01) супроводжується зниженням толерантності до фізичних навантажень, збільшенням рівня задишки при ходьбі, десатурацією, структурно-функціональними змінами з перевантаженням правих відділів серця тиском та зниженням ЯЖ за доменом «функціональний стан» опитувальника СCQ [284,285].

Порівнюючи тісноту зв'язків між показниками коморбідних хворих і рівнями співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 та ІЛ-18, більшу кількість та силу вірогідних кореляцій встановлено саме для співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10, що підтверджує необхідність врахування цього показника в комплексному оцінюванні стану хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ.

Результати, викладені в даному розділі, опубліковані в наступних наукових працях автора:

1. Melenevych A. Ya. Interleukin-18/interleukin-10 ratio in predicting the further course of chronic obstructive pulmonary disease combined with hypertension / V. A. Kapustnyk, I. F. Kostyuk, A. Ya. Melenevych // General medicine. – 2019. – № 1. – С. 3-6. (Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів).

2. Пат. № 127410, Україна, МПК G01N 33/50 (2006.01). Спосіб прогнозування ремоделювання бронхо-легеневої системи у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень професійної етіології у поєднанні з гіпертонічною хворобою / В. А. Капустник, І. Ф. Костюк, А. Я. Меленевич; Харківський національний медичний університет. – № u201802922; заявл. 22.03.2018; опубл. 25.07.2018, Бюл. № 14. (Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення заявки на патент).

*Таблиця 6.4*

**Матриця кореляційних зв’язків ІЛ-18, ІЛ-10, співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 та клініко-функціональних показників у пацієнтів на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | ІЛ-10 | ІЛ-18 | ІЛ-18/ІЛ-10 | 6-ХТзХ | Ступінь задишки до 6-ХТзХ | Ступінь задишки після 6-ХТзХ | SpO2 до 6-ХТзХ | SpO2 після 6-ХТзХ | Десатурація | Вираженість кашлю | Вираженість втомлюваності |
| ІЛ-10 | 1,00 | -0,46\* | -0,90\* | 0,26\* | -0,32\* | -0,46\* | 0,22 | 0,45\* | -0,44\* | 0,48\* | -0,40\* |
| ІЛ-18 | -0,46\* | 1,00 | 0,78\* | -0,26\* | 0,19 | 0,31\* | -0,05 | -0,35\* | 0,41\* | -0,46\* | 0,27\* |
| ІЛ-18/ІЛ-10 | -0,90\* | 0,78\* | 1,00 | -0,29\* | 0,30\* | 0,44\* | -0,21 | -0,48\* | 0,48\* | -0,53\* | 0,40\* |
| 6-ХТзХ | 0,26\* | -0,26\* | -0,29\* | 1,00 | -0,57\* | -0,75\* | 0,27\* | 0,72\* | -0,71\* | 0,48\* | -0,70\* |
| Ступінь задишки до 6-ХТзХ | -0,32\* | 0,19 | 0,30\* | -0,57\* | 1,00 | 0,64\* | -0,15 | -0,50\* | 0,52\* | -0,23 | 0,62\* |
| Ступінь задишки після 6-ХТзХ | -0,46\* | 0,31\* | 0,44\* | -0,75\* | 0,64\* | 1,00 | -0,22 | -0,71\* | 0,70\* | -0,48\* | 0,74\* |
| SpO2 до 6-ХТзХ | 0,22 | -0,05 | -0,21 | 0,27\* | -0,15 | -0,22 | 1,00 | 0,52\* | -0,18 | 0,34\* | -0,28\* |
| SpO2 після 6-ХТзХ | 0,45\* | -0,35\* | -0,48\* | 0,72\* | -0,50\* | -0,71\* | 0,52\* | 1,00 | -0,92\* | 0,76\* | -0,74\* |
| Десатурація | -0,44\* | 0,41\* | 0,48\* | -0,71\* | 0,52\* | 0,70\* | -0,18 | -0,92\* | 1,00 | -0,74\* | 0,72\* |
| Вираженість кашлю | 0,48\* | -0,46\* | -0,53\* | 0,48\* | -0,23 | -0,48\* | 0,34\* | 0,76\* | -0,74\* | 1,00 | -0,41\* |
| Вираженість втомлюваності | -0,40\* | 0,27\* | 0,40\* | -0,70\* | 0,62\* | 0,74\* | -0,28\* | -0,74\* | 0,72\* | -0,41\* | 1,00 |

Примітка. \* — коефіцієнт кореляції вірогідний за р<0,05.

*Таблиця 6.5*

**Матриця кореляційних зв’язків ІЛ-18, ІЛ-10, співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 та BODE індексу, показників ЯЖ у пацієнтів на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | ІЛ-10 | ІЛ-18 | ІЛ-18/ІЛ-10 | BODE індекс | Сумарний бал CAT | Сумарний бал СCQ | Бал СCQ за доменом «симптоми» | Бал СCQ за доменом «функціональний стан» | Бал СCQ за доменом «психічний стан» |
| ІЛ-10 | 1,00 | -0,46\* | -0,90\* | -0,35\* | -0,13 | -0,20 | 0,12 | -0,39\* | -0,02 |
| ІЛ-18 | -0,46\* | 1,00 | 0,78\* | 0,17 | 0,02 | 0,12 | -0,15 | 0,29\* | -0,01 |
| ІЛ-18/ІЛ-10 | -0,90\* | 0,78\* | 1,00 | 0,32\* | 0,08 | 0,16 | -0,17 | 0,38\* | -0,02 |
| BODE індекс | -0,35\* | 0,17 | 0,32\* | 1,00 | 0,34\* | 0,34\* | 0,34\* | 0,25\* | 0,26\* |
| Сумарний бал CAT | -0,13 | 0,02 | 0,08 | 0,34\* | 1,00 | 0,89\* | 0,71\* | 0,71\* | 0,75\* |
| Сумарний бал СCQ | -0,20 | 0,12 | 0,16 | 0,34\* | 0,89\* | 1,00 | 0,67\* | 0,87\* | 0,79\* |
| Бал СCQ за доменом «симптоми» | 0,12 | -0,15 | -0,17 | 0,34\* | 0,71\* | 0,67\* | 1,00 | 0,32\* | 0,55\* |
| Бал СCQ за доменом «функціональний стан» | -0,39\* | 0,29\* | 0,38\* | 0,25\* | 0,71\* | 0,87\* | 0,32\* | 1,00 | 0,53\* |
| Бал СCQ за доменом «психічний стан» | -0,02 | -0,01 | -0,02 | 0,26\* | 0,75\* | 0,79\* | 0,55\* | 0,53\* | 1,00 |

Примітка. \* — коефіцієнт кореляції вірогідний за р<0,05.

*Таблиця 6.6*

**Матриця кореляційних зв’язків ІЛ-18, ІЛ-10, співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 та структурно-функціональних показників правих відділів серця у пацієнтів на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | ІЛ-10 | ІЛ-18 | ІЛ-18/ІЛ-10 | ПП | Діаметр порожнини ПШ | Товщина стінки ПШ | ДСЛА | СТЛА |
| ІЛ-10 | 1,00 | -0,46\* | -0,90\* | 0,02 | 0,30\* | -0,25\* | 0,09 | -0,03 |
| ІЛ-18 | -0,46\* | 1,00 | 0,78\* | -0,01 | -0,38\* | 0,14 | -0,05 | -0,03 |
| ІЛ-18/ІЛ-10 | -0,90\* | 0,78\* | 1,00 | -0,04 | -0,40\* | 0,24\* | -0,11 | 0,00 |
| ПП | 0,02 | -0,01 | -0,04 | 1,00 | 0,39\* | 0,53\* | 0,56\* | 0,43\* |
| Діаметр порожнини ПШ | 0,30\* | -0,38\* | -0,40\* | 0,39\* | 1,00 | 0,09 | 0,32\* | 0,28\* |
| Товщина стінки ПШ | -0,25\* | 0,14 | 0,24\* | 0,53\* | 0,09 | 1,00 | 0,39\* | 0,30\* |
| ДСЛА | 0,09 | -0,05 | -0,11 | 0,56\* | 0,32\* | 0,39\* | 1,00 | 0,43\* |
| СТЛА | -0,03 | -0,03 | 0,00 | 0,43\* | 0,28\* | 0,30\* | 0,43\* | 1,00 |

Примітка. \* — коефіцієнт кореляції вірогідний за р<0,05.

*Таблиця 6.7*

**Матриця кореляційних зв’язків ІЛ-18, ІЛ-10, співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 та спірографічних показників у пацієнтів на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | ІЛ-10 | ІЛ-18 | ІЛ-18/ІЛ-10 | ФЖЄЛ | ОФВ1 | Індекс Тіффно (ОФВ1/ЖЄЛ) | ОФВ1/ФЖЄЛ | ПОШ | МОШ25 | МОШ50 | МОШ75 | СОШ25-75 |
| ІЛ-10 | 1,00 | -0,46\* | -0,90\* | 0,05 | 0,05 | 0,20 | 0,15 | 0,00 | 0,05 | 0,04 | 0,08 | 0,06 |
| ІЛ-18 | -0,46\* | 1,00 | 0,78\* | -0,17 | -0,21 | -0,33\* | -0,22 | -0,11 | -0,16 | -0,21 | -0,08 | -0,16 |
| ІЛ-18/ИЛ-10 | -0,90\* | 0,78\* | 1,00 | -0,12 | -0,16 | -0,31\* | -0,22 | -0,05 | -0,11 | -0,17 | -0,09 | -0,14 |
| ФЖЄЛ | 0,05 | -0,17 | -0,12 | 1,00 | 0,72\* | 0,51\* | 0,15 | 0,53\* | 0,46\* | 0,35\* | 0,37\* | 0,45\* |
| ОФВ1 | 0,05 | -0,21 | -0,16 | 0,72\* | 1,00 | 0,71\* | 0,70\* | 0,34\* | 0,38\* | 0,83\* | 0,62\* | 0,92\* |
| Індекс Тіффно (ОФВ1/ЖЄЛ) | 0,20 | -0,33\* | -0,31\* | 0,51\* | 0,71\* | 1,00 | 0,69\* | 0,33\* | 0,41\* | 0,69\* | 0,36\* | 0,71\* |
| ОФВ1/ФЖЄЛ | 0,15 | -0,22 | -0,22 | 0,15 | 0,70\* | 0,69\* | 1,00 | 0,10 | 0,31\* | 0,84\* | 0,47\* | 0,84\* |
| ПОШ | 0,00 | -0,11 | -0,05 | 0,53\* | 0,34\* | 0,33\* | 0,10 | 1,00 | 0,86\* | 0,13 | -0,05 | 0,10 |
| МОШ25 | 0,05 | -0,16 | -0,11 | 0,46\* | 0,38\* | 0,41\* | 0,31\* | 0,86\* | 1,00 | 0,25\* | -0,03 | 0,20 |
| МОШ50 | 0,04 | -0,21 | -0,17 | 0,35\* | 0,83\* | 0,69\* | 0,84\* | 0,13 | 0,25\* | 1,00 | 0,43\* | 0,91\* |
| МОШ75 | 0,08 | -0,08 | -0,09 | 0,37\* | 0,62\* | 0,36\* | 0,47\* | -0,05 | -0,03 | 0,43\* | 1,00 | 0,67\* |
| СОШ25-75 | 0,06 | -0,16 | -0,14 | 0,45\* | 0,92\* | 0,71\* | 0,84\* | 0,10 | 0,20 | 0,91\* | 0,67\* | 1,00 |

Примітка. \* — коефіцієнт кореляції вірогідний за р<0,05.

РОЗДІЛ 7. ПРОГНОСТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-18 ТА СПІВВІДНОШЕННЯ ІЛ-18/ІЛ-10, А ТАКОЖ ОПИТУВАЛЬНИКІВ CAT ТА CCQ ЩОДО ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ У ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

Прогнозування характеру перебігу ХОЗЛ, особливо за умов наявності супутньої кардіоваскулярної патології, є актуальною проблемою медичної спільноти. Серед хворих на ХОЗЛ помірного ступеня тяжкості досить важко виділити осіб з найбільшим ризиком прогресування захворювання. ГХ є найчастішою супутньою патологію у хворих на ХОЗЛ, що чинить несприятливий вплив щодо майбутнього прогнозу. Пошук нових біомаркерів, предикторів більш тяжкого перебігу та прогресування ХОЗЛ у поєднанні з ГХ, в теперішній час набуває актуальності.

Рентгенологічні зміни легень із формуванням ознак емфіземи та пневмофіброзу легень тісно пов’язані з тяжчим перебігом та більшим ризиком прогресуванням захворювання [286-290]. Хворі на ХОЗЛ з переважанням задишки в клінічній картині та зниженою толерантністю до фізичних навантажень зазвичай мають ознаки емфіземи легень. Зростання емфізематозних ознак асоціюється з більш швидким щорічним зниженням ОФВ1 та прогресуванням ХОЗЛ [157,169,170,288].

З метою з’ясування прогностичних властивостей ІЛ-18 та співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 щодо формування емфізематозних змін у пацієнтів на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ проведено ROC-аналіз. За даними ROC-кривої ІЛ-18 виявив вірогідну (p=0,002) предиктивну інформативність при його рівні більше ніж 3152,81 пг/мл (рис.7.1), а співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 (p<0,001) – при рівні більше ніж 42,66 (рис.7.1). Встановлено високу специфічність обох маркерів – 100%, тобто при рівнях досліджуваних маркерів менше за величину, що відповідає точці поділу, встановленої шляхом побудови ROC-кривих на площині чутливість-специфічність, у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ у 100% випадків відсутні емфізематозні зміни на рентгенограмах ОГК. Чутливість була більшою для співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 порівняно з ІЛ-18 (58,8% vs. 51,0%). Чутливість маркера відображає відсоток істинно позитивних результатів. Площа під кривою (AUC) також була більшою для співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 порівняно з ІЛ-18 (0,720 vs. 0,691). Вважають, що чим більше показник AUC, тим кращу прогностичну силу має досліджений маркер (табл. 7.1) [291].

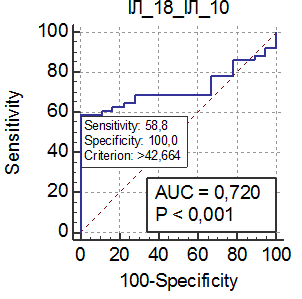
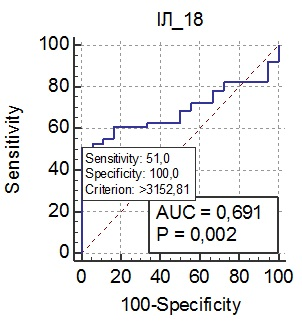


Рис. 7.1. Прогностична цінність ІЛ-18 та співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 щодо формування емфізематозних змін у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ.

*Таблиця 7.1*

**Площа під кривою прогностична значущість та якість моделі**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Інтервал AUC | Прогностична значущість | Якість моделі |
| 0,9-1,0 | Висока | Відмінна |
| 0,8-0,9 | Дуже хороша |
| 0,7-0,8 | Хороша | Хороша |
| 0,6-0,7 | Середня | Середня |
| 0,5-0,6 | Низька | Незадовільна |

Зниження толерантності до фізичних навантажень та зростання задишки при ходьбі часто супроводжує перебіг ХОЗЛ, особливо при наявності супутньої серцево-судинної патології. Десатурація, тобто зниження SpO2 під час 6-ХТзХ більше ніж на 4% від початкового значення, або вихідна SpO2 нижче 90%, розглядається вченими у якості предиктора прогресування пульмонологічної [292-297] та кардіоваскулярної [155,298] патології. У хворих на ХОЗЛ десатурація асоційована з швидким зниженням легеневої функції [153,154,294].

Встановлено прогностичну цінність ІЛ-18 та співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 щодо розвитку десатурації при ходьбі у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ за даними ROC аналізу (рис. 7.2):

* ІЛ-18 виявив вірогідну (p<0,001) предиктивну інформативність при його рівні більше ніж 3063,7 пг/мл зі специфічністю – 90% та чутливістю – 61,5%, AUC – 0,736 (рис.7.2);
* співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 зі специфічністю – 83,3% та чутливістю – 76,9% продемонструвало достовірну предиктивну силу (p<0,001) при рівні більше ніж 39,9, AUC склала 0,791 (рис.7.2).

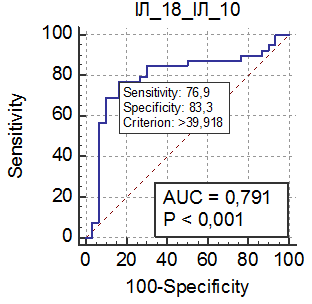
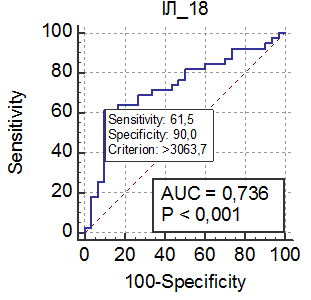


Рис. 7.2. Прогностична цінність ІЛ-18 та співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 щодо десатурації при ходьбі у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ.

Прогресування бронхообструкції, зростання легеневої гіперінфляції та ремоделювання бронхолегеневої системи у хворих на ХОЗЛ призводять до підвищення навантаження на праві відділи серця [234,235,239,299-302]. Більшість пацієнтів зі стабільним перебігом ХОЗЛ помірного ступеня тяжкості є гемодинамічно компенсованими [303]. Предиктором тяжкого перебігу ХОЗЛ вважають поглиблення структурно-функціональних змін ПШ та зниження його компенсаторних можливостей на тлі тривалого підвищення постнавантаження [304]. Ознаки перевантаження правих відділів серця тиском з’являються першими та супроводжуються компенсаторною гіпертрофією міокарда ПШ [305-310]. Подальше прогресування ХОЗЛ сприяє зростанню навантаження на праві відділи серця з розвитком дилатації ПШ та формуванням гемодинамічних ознак перевантаження правих відділів об’ємом. Підвищення навантаження на праві відділи серця призводить до зменшення толерантності до фізичних навантажень та зниження ЯЖ хворих на ХОЗЛ [311]. Істотно впливає на гемодинаміку при ХОЗЛ супутня кардіоваскулярна патологія, що супроводжується підвищенням ризику серцево-судинних ускладнень [312].

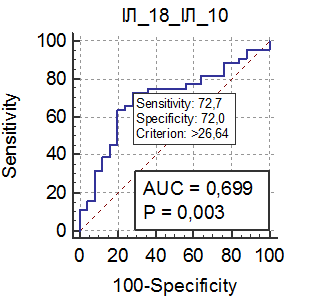
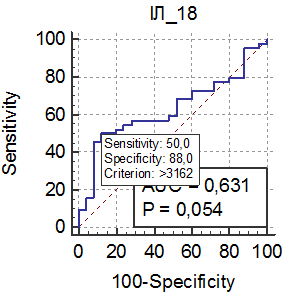


Рис. 7.3. Прогностична цінність ІЛ-18 та співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 щодо формування перевантаження правих відділів серця тиском у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ.

Оцінена інформативність ІЛ-18 та співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 щодо формування перевантаження правих відділів серця тиском у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ (рис. 7.3). Критеріями перевантаження правих відділів серця тиском вважали товщину стінки ПШ≥5 мм та діаметр порожнини ПШ<30 мм [212,312]. Вірогідний (p=0,003) прогностичний потенціал за даними ROC-кривої встановлено для співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10, з чутливістю 72,7% та специфічністю 72,0% при рівні співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 більше 26,64, AUC – 0,699 (рис. 7.3). Для ІЛ-18 виявлено тенденцію (p=0,054) до формування ознак перевантаження правих відділів серця тиском при рівні більше 3162 пг/мл із чутливістю 50,0% та специфічністю 88,0%, AUC – 0,631 (рис. 7.3).

Більш тяжкий перебіг ХОЗЛ у поєднанні з ГХ асоційований зі зростанням задишки, зниженням толерантності до фізичних навантажень, зменшенням SpO2, зростанням емфізематозних змін на рентгенографії ОГК та ознак перевантаження правих відділів серця. Оцінку прогностичних властивостей   
ІЛ-18 та співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 щодо більш тяжкого перебігу ХОЗЛ із формуванням емфізематозних змін, ознак перевантаження правих відділів серця тиском та десатурацією на тлі фізичного навантаження встановлено за допомогою ROC-аналізу (рис. 7.4).

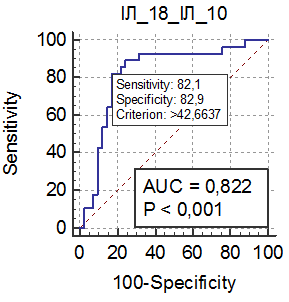
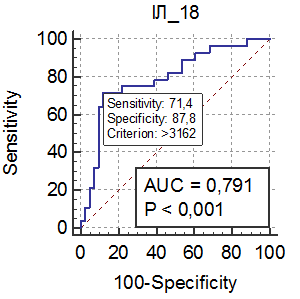


Рис. 7.4. Прогностична цінність ІЛ-18 та співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 щодо несприятливого перебігу ХОЗЛ у поєднанні з ГХ.

Співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 за даними ROC-аналізу (рис. 7.4) володіло кращою прогностичною інформативністю щодо несприятливого перебігу ХОЗЛ з розвитком емфіземи легень, ознаками перевантаження правих відділів серця тиском та десатурацією на тлі ходьби. А саме при рівні співвідношення   
ІЛ-18/ІЛ-10 більше 42,66 з чутливістю 82,1% та специфічністю 82,9%, AUC – 0,822 (p<0,001) можна прогнозувати несприятливий перебіг ХОЗЛ зі зниженням толерантності до фізичних навантажень, десатурацією, формуванням емфізематозних змін та ознак перевантаження правих відділів серця тиском у хворих, що мають супутню ГХ (рис. 7.4). При рівні ІЛ-18>  
3162 пг/мл із чутливістю 71,4% та специфічністю 87,8%, AUC – 0,791 (p<0,001) можна прогнозувати несприятливий перебіг ХОЗЛ у хворих із супутньою ГХ (рис. 7.4).

Отже, на підставі ROC-аналізу виявлено вірогідні (p<0,001) прогностичні властивості ІЛ-18 та співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 щодо більш тяжкого перебігу ХОЗЛ зі зниженням толерантності до фізичних навантажень, десатурацією, формуванням емфізематозних змін та ознак перевантаження правих відділів серця тиском у хворих, що мають супутню ГХ. Для співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 встановлено високу прогностичну значущість (AUC=0,822) та більшу чутливість (82,1%) у прогнозуванні подальшого перебігу ХОЗЛ у поєднанні з ГХ [284,285].

У рекомендаціях GOLD 2017 року повідомляється про розбіжність між функціональним станом легень і вираженістю симптомів у хворих на ХОЗЛ. Своєчасно призначити та коригувати існуючу терапію допоможе регулярний аналіз змін у стані здоров’я пацієнта за допомогою спеціальних опитувальників. Коморбідні стани можуть негативно впливати на перебіг ХОЗЛ та зменшувати прихильність хворих до лікування [19,313]. Тест з оцінки ХОЗЛ – CAT та клінічний опитувальник з ХОЗЛ – CCQ рекомендовані експертами GOLD для оцінки стану хворих на ХОЗЛ [19]. Існуючі на сьогодні опитувальники з ЯЖ хворих на ХОЗЛ не пристосовані до урахування впливу коморбідних станів на перебіг захворювання.

Ми проаналізували прогностичну значущість опитувальників CAT та CCQ щодо більш тяжкого перебігу ХОЗЛ зі зниженням толерантності до фізичних навантажень, десатурацією, формуванням емфізематозних змін та ознак перевантаження правих відділів серця тиском у хворих, що мають супутню ГХ, за допомогою ROC-аналізу (рис. 7.5).

Достовірну предиктивну інформативність (p=0,001) щодо більш тяжкого перебігу ХОЗЛ у поєднанні з ГХ з розвитком емфіземи легень, ознаками перевантаження правих відділів серця тиском та десатурацією на тлі ходьби продемонстрував лише опитувальник CCQ при значенні сумарного балу більше 2,8 з чутливістю 78,6% та специфічністю 61%, площа під ROC-кривою (AUC) – 0,701 (рис. 7.5). Прогностична цінність опитувальника CAT за даними ROC-кривої (рис. 7.5) була меншою за рахунок низької специфічності (43,9%) та відсутності вірогідності отриманих результатів (p=0,188).

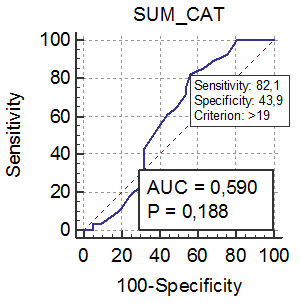
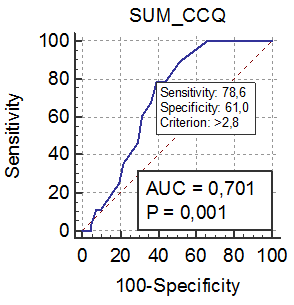


Рис. 7.5. Прогностична цінність опитувальників CCQ та CAT щодо більш тяжкого перебігу ХОЗЛ у поєднанні з ГХ.

Враховуючи встановлену прогностичну цінність сумарного результату за опитувальником CCQ щодо більш тяжкого перебігу ХОЗЛ у поєднанні з ГХ, було проведено аналіз предиктивних властивостей CCQ за кожним з трьох доменів (оцінка симптомів, функціональний стан та психічний стан хворого) окремо щодо тяжчого перебігу ХОЗЛ з розвитком емфіземи легень, ознаками перевантаження правих відділів серця тиском та десатурацією на тлі ходьби у хворих, що мають супутню ГХ.

Найкращі предиктивні якості виявлено для результату СCQ за доменом «функціональний стан». При значенні балу СCQ за доменом «функціональний стан» більше 2,25 з чутливістю 100% та специфічністю 61% у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ з вірогідністю p<0,001 можна прогнозувати більш тяжкий перебіг захворювання з десатурацією на тлі ходьби, емфіземою легень та формуванням перевантаження правих відділів серця тиском, площа під ROC-кривою (AUC) склала 0,828 (рис. 7.6).



Рис. 7.6. Прогностична цінність опитувальника СCQ за доменом «функціональний стан» щодо більш тяжкого перебігу ХОЗЛ у поєднанні з ГХ.

Предиктивна цінність зростання балу СCQ за доменом «симптоми» при більш тяжкому перебігу захворювання у пацієнтів на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ за результатами ROC-аналізу не була встановлена. Навпаки спостерігалась тенденція (p=0,206) до зменшення балу СCQ за доменом «симптоми» у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ з десатурацією, емфізематозними змінами на ОГК та ознаками перевантаження правих відділів серця тиском (рис. 7.7). Про розбіжності між функціональним станом легень і вираженістю симптомів у хворих на ХОЗЛ зазначено у рекомендаціях GOLD 2017 року [19,313]. Сприйняття хворими симптомів є досить мінливим, вираженість клінічних проявів ХОЗЛ значно варіює час від часу. Крім того спостерігається слабка кореляція між суб’єктивною оцінкою симптомів пацієнтами та прогресуванням бронхообструктивних змін [314]. Отже, адекватна оцінка перебігу ХОЗЛ повинна охоплювати кілька аспектів, таких як аналіз функціонального стану, частоти та типу загострень, спірографічних даних, а не базуватись лише на оцінці вираженості симптомів [315]. Ключовим компонентом забезпечення адекватної стратегії лікування хворих на ХОЗЛ є правильна оцінка симптомів та їх варіабельності [316].



Рис. 7.7. Прогностична цінність опитувальника СCQ за доменом «симптоми» щодо більш тяжкого перебігу ХОЗЛ у поєднанні з ГХ.

Висока розповсюдженість тривожно-депресивних розладів у хворих на ХОЗЛ, обумовлює необхідність врахування цих психологічних порушень при прогнозуванні характеру перебігу захворювання [317-320]. При цьому тяжкість депресивного та тривожного синдромів безпосередньо пов'язана зі зниженням толерантності до фізичних навантажень і погіршенням ЯЖ [320-322].

У нашому дослідженні результат СCQ за доменом «психічний стан» більше 2,5 з чутливістю 89,3%, специфічністю 39%, AUC–0,603 та p=0,121 асоціювався з більш тяжким перебігом захворювання (десатурація, емфізематозні зміни на ОГК та ознаки перевантаження правих відділів серця тиском на ЕхоКГ) у пацієнтів на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ (рис. 7.8). Однак відсутність достовірності (p>0,05) та низька специфічність (39%) отриманих результатів знижують прогностичну цінність.



Рис. 7.8. Прогностична цінність опитувальника СCQ за доменом «психічний стан» щодо більш тяжкого перебігу ХОЗЛ у поєднанні з ГХ.

Таким чином, високу прогностичну значущість щодо більш тяжкого перебігу ХОЗЛ з розвитком емфіземи легень, ознаками перевантаження правих відділів серця тиском та десатурацією на тлі ходьби у хворих, що мають супутню ГХ, встановлено при рівні співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 більше 42,66 (AUC=0,822) з чутливістю 82,1% та специфічністю 82,9%, p<0,001.

Прогностичні властивості щодо перебігу ХОЗЛ у поєднанні з ГХ виявлено також для опитувальника CCQ. Високу предиктивну значущість щодо більш тяжкого перебігу ХОЗЛ з розвитком емфіземи легень, ознаками перевантаження правих відділів серця тиском та десатурацією на тлі ходьби у хворих, що мають супутню ГХ, встановлено для результату СCQ за доменом «функціональний стан» при значенні більше 2,25 балів з чутливістю 100 % та специфічністю 61%, AUC–0,828 (p<0,001). Сумарний результат CCQ при значенні більше 2,8 балів володів хорошими предиктивними якостями щодо більш тяжкого перебігу захворювання у пацієнтів на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ з чутливістю 78,6% та специфічністю 61%, AUC–0,701 (p=0,001).

Результати, викладені в даному розділі, опубліковані в наступних наукових працях автора:

1. Melenevych A. Ya. Interleukin-18/interleukin-10 ratio in predicting the further course of chronic obstructive pulmonary disease combined with hypertension /   
V. A. Kapustnyk, I. F. Kostyuk, A. Ya. Melenevych // General medicine. – 2019. – № 1. – С. 3-6. (Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів).

2. Пат. № 127410, Україна, МПК G01N 33/50 (2006.01). Спосіб прогнозування ремоделювання бронхо-легеневої системи у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень професійної етіології у поєднанні з гіпертонічною хворобою / В. А. Капустник, І. Ф. Костюк, А. Я. Меленевич; Харківський національний медичний університет. – № u201802922; заявл. 22.03.2018; опубл. 25.07.2018, Бюл. № 14. (Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення заявки на патент).

РОЗДІЛ 8. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Тривале підтримання системного запалення на тлі ХОЗЛ є основою прогресування захворювання, особливо за умов коморбідності. Глобальна ініціатива з ХОЗЛ (GOLD, 2018), вказує ГХ як найчастішу коморбідну патологію у хворих на ХОЗЛ, що чинить несприятливий вплив стосовно майбутнього прогнозу. Різноманітність перебігу захворювання у пацієнтів є основою для виділення хворих на ХОЗЛ зі схожими патофізіологічними механізмами на підставі аналізу біомаркерів. Інтерлейкін-18 (ІЛ-18) – прозапальний цитокін родини ІЛ-1, який приймає безпосередню участь у формуванні прозапальної відповіді, індукує інші маркери запалення та сприяє руйнівним процесам в легенях при ХОЗЛ. Інтерлейкін-10 (IL-10) є основним протизапальним цитокіном.

У дослідження було залучено 100 хворих на ХОЗЛ професійної етіології GOLD 2, групи B (за рекомендаціями GOLD 2016) у періоді ремісії, що характеризувався стабільними клінічними симптомами та показниками функції зовнішнього дихання. В основну групу увійшли 69 пацієнтів з ХОЗЛ у поєднанні з ГХ ІІ стадії, у групу порівняння – 31 пацієнт з ХОЗЛ. Групу контролю склали 20 практично здорових осіб. Усі групи були порівняні за статтю та віком. Від кожного учасника отримано письмову згоду на участь у дослідженні. Всім хворим проведено загальноклінічне та лабораторне обстеження, 6-ХТзХ, аналіз ступеня задишки за шкалою G. Borg до та після   
6-ХТзХ, пульсоксиметрію, дослідження функції зовнішнього дихання, ЕКГ, ЕхоКГ та рентгенографію ОГК. За допомогою візуально-аналогових шкал оцінювали вираженість таких симптомів, як кашель, виділення мокротиння, втомлюваність. ІЛ-18 та ІЛ-10 визначали в периферичній крові методом імуноферментного аналізу, використовуючи тест-системи «Bender MedSystems, GmbH» (Австрія).

Встановлено, що у пацієнтів ХОЗЛ однакового ступеня тяжкості та однієї клінічної групи в фазі ремісії в залежності від наявності або відсутності ГХ відрізняється перебіг захворювання - загострення трапляються частіше, знижується толерантність до фізичних навантажень, посилюється задишка, знижується SpO2 при ходьбі та виявляються більш виражені ЕхоКГ ознаки перевантаження правих відділів серця. Пояснення цього обтяжуючого впливу ГХ на перебіг ХОЗЛ криється в особливостях патогенезу формування коморбідної патології.

Найістотніше впливають на вираженість клінічної симптоматики хворих на коморбідну патологію (ХОЗЛ на тлі ГХ ІІ стадії) наступні ознаки: емфізематозні зміни на рентгенографії ОГК, наявність десатурації при фізичних навантаженнях та структурно-функціональні зміни міокарда, що вказують на перевантаження правих відділів серця.

Прогредієнтний перебіг ХОЗЛ, особливо при наявності супутньої кардіоваскулярної патології, неминуче призводить до ремоделювання міокарда та поступового формування легенево-серцевої недостатності. Структурно-функціональна перебудова міокарда ЛШ вказує на зростання несприятливих форм ремоделювання (концентричної та ексцентрична гіпертрофії) у хворих на ХОЗЛ помірного перебігу у поєднанні з ГХ ІІ стадії. Праві відділи серця відіграють значну роль при кардіопульмональній патології. У пацієнтів основної групи (ХОЗЛ+ГХ) встановлено вірогідне (р < 0,05) зростання розміру ПП у співставленні з групою порівняння (ХОЗЛ). Збільшення розміру ПП супроводжує процеси ремоделювання міокарда ПШ в умовах перевантаження об’ємом правих відділів серця. Також виявлено тенденцію (р=0,0545) до зростання товщини стінки ПШ у хворих на коморбідну патологію. ЕхоКГ-ознаки перевантаження тиском правих відділів серця були більш виражені в пацієнтів на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ. Ознаки ХЛС частіше зустрічалися в основній групі – у 30 хворих (43,48%) на відміну від групи порівняння - у 9 хворих (29,03%). В основній групі (ХОЗЛ+ГХ) встановлено вірогідні (p<0,05) кореляційні зв’язки: зворотні між пройденою відстанню у 6-ХТзХ та розміром ПП (r=-0,33), товщиною стінки ПШ (r=-0,25), співвідношенням ДСЛА/А (корінь) (r=-0,26); прямі між десатурацією та розміром ПП (r=0,27), товщиною стінки ПШ (r=0,33), що вказує на зниження толерантності до фізичних навантажень та оксигенації крові зі зростанням ознак перевантаження правих відділів серця; зворотні між ОФВ1 та співвідношенням ДСЛА/А (висх. відділ) (r=-0,26); ОФВ1/ФЖЄЛ та діаметром порожнини ПШ (r=-0,24), товщиною стінки ПШ (r=-0,42); МОШ50 та товщиною стінки ПШ (r=-0,33), співвідношенням ДСЛА/А (висх. відділ) (r=-0,25); МОШ75 та діаметром порожнини ПШ (r=-0,27); СОШ25-75 та діаметром порожнини ПШ (r=-0,24), товщиною стінки ПШ (r=-0,29), що свідчить про підвищення навантаження на праві відділи серця зі зростанням бронхообструкції, особливо за рахунок зниження швидкісних показників на рівні середніх (МОШ50) та дрібних бронхів (МОШ75); помірні прямі кореляційні взаємозв'язки між результатами аналізу ЯЖ за опитувальниками CAT і СCQ та ЕхоКГ-показниками правих відділів серця, що свідчить на користь погіршення ЯЖ хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ на тлі зростання ознак перевантаження правих відділів серця.

Діастолічна дисфункція міокарда передує систолічній, оскільки порушення нормальної структури наповнення серця розвиваються раніше ніж з’являються порушення скоротливої здатності міокарда. У хворих основної групи встановлено більш виражені порушення ДФ ЛШ та ПШ. Більш глибинні та прогностично несприятливі типи ремоделювання ЛШ ассоційовані з більш тяжкими порушеннями ДФ ЛШ. Так, ІІ (псевдонормальний) тип ДД ЛШ зустрічався лише у хворих на коморбідну патологію та за наявності концентричної або ексцентричної гіпертрофії ЛШ. При аналізі ДФ ПШ було виявлено, що в групі ізольованого ХОЗЛ переважали хворі з нормальною ДФ ПШ (58,1%), ІІ (псевдонормальний) тип ДД зустрічався рідше (12,9%); в групі ХОЗЛ з ГХ порушення ДФ ПШ встановлено у більшості хворих – 78,2%, переважав I (порушення релаксації) тип ДД - 50,7%, ІІ (псевдонормальний) тип наповнення ПШ визначався в 27,5%. ДД ПШ спостерігалась у всіх хворих з ознаками ХЛС основної групи та групи порівняння. Виявлено зниження толерантності до фізичних навантажень, зростання десатурації на тлі 6-ХТзХ з погіршенням ДФ ПШ. Результат індексу BODE пацієнтів із гіршими показниками ДФ ПШ був вище, також в них зростали ознаки бронхообструкції за даними спірографії. Щодо впливу ДФ ПШ на ЯЖ пацієнтів на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ встановлено істотне зниження ЯЖ за анкетою CAT, а також за сумарним результатом та всіма доменами опитувальника СCQ при зростанні ознак ДД. Це підтверджує залежність функціонального стану пацієнтів та ЯЖ від ДФ ПШ.

Встановлено вірогідні прямі помірні кореляційні зв’язки між розміром ПП, діаметром порожнини ПШ, товщиною стінки ПШ, діаметром стовбура легеневої артерії, середнім тиском у легеневій артерії та параметрами ЯЖ за анкетою CAT і всіма доменами опитувальника CCQ. Для своєчасного виявлення ремоделювання правих відділів серця рекомендовано проводити оцінку ЯЖ за цими опитувальниками у пацієнтів на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ.

Для встановлення прогностичної значущості десатурації щодо формування ознак перевантаження правих відділів серця в досліджуваних групах хворих (основна група – ХОЗЛ+ГХ, група порівняння – ізольоване ХОЗЛ) було виділено підгрупи хворих з десатурацією та без неї. Під десатурацією розуміли різницю між вихідним рівнем насичення крові киснем у стані спокою та мінімальним рівнем насичення крові киснем під час 6-ХТзХ, визначених за допомогою пульсоксиметрії ≥ 4 %.

У хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ з десатурацією на тлі фізичного навантаження встановлено вірогідне (р<0,05) зростання розміру ПП, товщини стінки ПШ із зменшенням діаметру порожнини ПШ та збільшенням співвідношення ДСЛА/А (корінь) у порівнянні з хворими без ознак десатурації, що вказує на більш виражені ознаки перевантаження правих відділів серця у хворих на коморбідну патологію з наявністю десатурації

Встановлено, що більш інформативною з клінічної точки зору та предиктивно спроможною щодо перебігу захворювання у хворих на ХОЗЛ помірного ступеня у поєднанні з ГХ є анкета з оцінки ЯЖ CCQ, бо окрім оцінки вираженності симптомів, вона також дає оцінку функціональному та психічному стану хворих, що є особливо важливим за умов коморбідності. Крім того, на підставі аналізу кореляційних зв’язків між клініко-функціональними показниками хворих та результатами за анкетами CAT та СCQ сильні достовірні кореляційні зв’язки встановлено лише для опитувальника СCQ. А саме, сильну вірогідну пряму кореляцію виявлено між балом СCQ за доменом «функціональний стан» та десатурацією у хворих основної групи – ХОЗЛ+ГХ та групи порівняння – ХОЗЛ (r=0,77, r=0,80 відповідно; p<0,05). Також встановлено сильну достовірну зворотню кореляцію між балом СCQ за доменом «функціональний стан» та пройденою відстанню у 6-ХТзХ у хворих основної групи – ХОЗЛ+ГХ (r=-0,75; p<0,05), у групі порівняння – ХОЗЛ виявлена помірна достовірна кореляція (r=-0,70; p<0,05).

Прогностичне значення класичного індексу BODE у нашому дослідженні було сприятливим, що пояснюється тим що всі обстежені хворі мали стабільний помірний перебіг ХОЗЛ та знаходились у фазі ремісії. Однак, пацієнти на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ мали вірогідно більші значення індексу BODE порівняно до хворих на ізольоване ХОЗЛ - 1,84±0,41 балів vs. 1,10±0,47 балів, p<0,001. Крім того, на підставі кореляційного аналізу в групі коморбідної патології встановлено більшу кількість вірогідних зв’язків індексу BODE з функціональними показниками, що характеризують толерантність хворих до фізичних навантажень та мають певний прогностичний потенціал, - дистанцією, що пройшли хворі у 6-ХТзХ, рівнем SpO2 після 6-ХТзХ та десатурації. Це вказує на необхідність врахування цих показників в комплексному оцінюванні стану хворих на ХОЗЛ, особливо в умовах коморбідності з ГХ.

При коморбідному перебігу (ХОЗЛ на тлі ГХ) встановлено переважання процесів системного запалення. На підставі співставлення рівня ІЛ-18 з клініко-функціональними характеристиками обстежених пацієнтів встановлено, що хворі з найвищими значеннями ІЛ-18 мали вірогідно (р<0,05) більший ступінь задишки до та після 6-ХТзХ, більш виражену слабкість; нижчі значення ОТ та ОП, ІМТ – хворі переважно мали нормо- та астенічний конституційний тип; найбільш виражене зниження толерантності до фізичних навантажень із схильністю до десатурації, зниження ОФВ1 та вірогідно (р<0,05) вищі значення індексу BODE мали хворі третього тертілю порівняно до першого та другого; усі пацієнти третього тертілю за рівнем ІЛ-18 основної групи та групи порівняння мали ознаки емфіземи на рентгенографії ОГК (підвищення прозорості легень, низьке розташування та/або сплощення купола діафрагми, звуження тіні серця та/або його вертикальну позицію).

Упродовж дослідження виявлена тенденція - хворі із найвищими рівнями ІЛ-18 мали менший стаж роботи у контакті з пиловим фактором до появи перших ознак захворювання. Відомо, що цитокіни формують єдину робочу мережу. В залежності від генетично обумовлених факторів регулюється інтенсивність їх синтезу, послаблення або посилення вироблення окремих цитокінів, що призводить до дисбалансу всієї цитокінової мережі із відповідними патофізіологічними, а потім і клінічними наслідками. Профілактика ХОЗЛ професійної етіології має базуватись на своєчасній діагностиці специфічних біомаркерів, зміни рівней яких ще у доклінічній стадії захворювання вказують на майбутній несприятливий прогноз.

Для встановлення прогностичної значущості десатурації щодо стану системного запалення в досліджуваних групах хворих (основна група – ХОЗЛ+ГХ, група порівняння – ізольоване ХОЗЛ) було виділено підгрупи хворих з десатурацією та без неї. Під десатурацією розуміли різницю між вихідним рівнем насичення крові киснем у стані спокою та мінімальним рівнем насичення крові киснем під час 6-ХТзХ, визначених за допомогою пульсоксиметрії, ≥ 4 %. У пацієнтів на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ з десатурацією на тлі фізичного навантаження встановлено вірогідне (р<0,001) зростання прозапального ІЛ-18 та зниження протизапального ІЛ-10, що вказує на більший дисбаланс у формуванні запальної відповіді, у порівнянні з хворими без ознак десатурації.

При дослідженні кореляційних зв’язків у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ було виявлено наступні вірогідні (p<0,05) взаємозв'язки: прямі між ІЛ-18 та десатурацією (r=0,41), ІЛ-18 та результатом СCQ за доменом «функціональний стан» (r=0,29), ІЛ-10 та дистанцією, що пройшли хворі у 6-ХТзХ (r=0,26), ІЛ-10 та сатурацією після 6-ХТзХ (r=0,45); зворотні між ІЛ-18 та дистанцією, що пройшли хворі у 6-ХТзХ (r=-0,26), ІЛ-18 та сатурацією після 6-ХТзХ (r=-0,35), ІЛ-10 та десатурацією (r=-0,44), ІЛ-10 та індексом BODE (r=-0,35), ІЛ-10 та результатом СCQ за доменом «функціональний стан» (r=-0,39), ІЛ-18 та ІЛ-10 (r=-0,46). Отже, збільшення рівня співвідношенням ІЛ-18/ІЛ-10 вірогідно асоційовано зі зростанням прогностичного індексу BODE та більшим впливом на функціональний аспект ЯЖ за клінічним опитувальником СCQ.

Щодо аналізу взаємозв'язків співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 та структурно-функціональних показників правих відділів серця було виявлено зворотний зв'язок між співвідношенням ІЛ-18/ІЛ-10 та діаметром порожнини ПШ (r=-0,40; p<0,05) та прямий зв'язок між співвідношенням ІЛ-18/ІЛ-10 та товщиною стінки ПШ (r=0,24; p<0,05), що вказує на прогностичний потенціал співвідношенням ІЛ-18/ІЛ-10 у формуванні перевантаження правих відділів серця тиском у пацієнтів на коморбідну патологію – ХОЗЛ та ГХ.

При аналізі взаємозв'язків співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 та спірографічних показників у пацієнтів на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ встановлено зворотний зв'язок між співвідношенням ІЛ-18/ІЛ-10 та індексом Тіффно (r=-0,31; p<0,05), що свідчить про зростання бронхообструкції при підвищенні рівня співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10.

Підсумовуючи аналіз рівней співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 в залежності від особливостей перебігу захворювання у хворих на ХОЗЛ із супутньою ГХ, необхідно відзначити, що зростання цього показника вірогідно (р<0,01) супроводжується зниженням толерантності до фізичних навантажень, збільшенням рівня задишки при ходьбі, десатурацією, структурно-функціональними змінами з перевантаженням правих відділів серця тиском та зниженням ЯЖ за доменом «функціональний стан» опитувальника СCQ.

Порівнюючи тісноту зв'язків між показниками коморбідних хворих і рівнями співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 та ІЛ-18, більшу кількість та силу вірогідних кореляцій встановлено саме для співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10, що підтверджує необхідність врахування цього показника в комплексному оцінюванні стану хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ.

Таким чином, високу прогностичну значущість щодо більш тяжкого перебігу ХОЗЛ з розвитком емфіземи легень, ознаками перевантаження правих відділів серця тиском та десатурацією на тлі ходьби у хворих, що мають супутню ГХ, встановлено при рівні співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 більше 42,66 (AUC=0,822) з чутливістю 82,1% та специфічністю 82,9%, p<0,001.

Прогностичні властивості щодо перебігу ХОЗЛ у поєднанні з ГХ виявлено також для опитувальника CCQ. Високу предиктивну значущість щодо більш тяжкого перебігу ХОЗЛ з розвитком емфіземи легень, ознаками перевантаження правих відділів серця тиском та десатурацією на тлі ходьби у хворих, що мають супутню ГХ, встановлено для результату СCQ за доменом «функціональний стан» при значенні більше 2,25 балів з чутливістю 100% та специфічністю 61%, AUC–0,828 (p<0,001). Сумарний результат CCQ при значенні більше 2,8 балів володів хорошими предиктивними якостями щодо більш тяжкого перебігу захворювання у пацієнтів на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ з чутливістю 78,6% та специфічністю 61%, AUC - 0,701 (p=0,001).

ВИСНОВКИ

1. У дисертаційній роботі наведено нове вирішення актуального питання внутрішньої медицини, а саме покращення діагностики перебігу ХОЗЛ із супутньою ГХ шляхом визначення ІЛ-18, ІЛ-10 та їх співвідношення   
(ІЛ-18/ІЛ-10), а також показників структурно-функціонального стану серця.

2. У пацієнтів на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ порівняно до ізольованого ХОЗЛ встановлено такі зміни перебігу захворювання: загострення траплялись частіше (φ=2,77; р<0,01), знижувалась толерантність до фізичних навантажень та SpO2 при ходьбі (р=0,04). У цих хворих більш інформативною виявилася анкета з оцінки ЯЖ – CCQ, яка дає можливість оцінити не лише вираженість симптомів, а також функціональний та психічний стан хворих.

3. Коморбідний перебіг ХОЗЛ та ГХ супроводжувався зростанням структурно-функціональних змін міокарда – підвищенням несприятливих форм ремоделювання ЛШ (φ=5,75; р<0,01), збільшенням розміру ПП (р<0,05), тенденцією до зростання товщини стінки ПШ (р=0,0545) та більш вираженими порушеннями ДФ ЛШ та ПШ. У цих пацієнтів з десатурацією при ходьбі виявлено вірогідні (р<0,05) зміни правих відділів серця, що вказують на зростання їх перевантаження.

4. У сироватці крові хворих на ХОЗЛ із супутньою ГХ визначено зростання ІЛ-18 (2641,28 [2171,34; 3550,16] пг/мл; р<0,01) та ІЛ-10 (77,93 [55,27; 112,34] пг/мл; р<0,01). Отримані дані свідчать про більш виражену активність системного запалення та компенсаторної відповіді за умов поєднаної патології. Десатурація на тлі фізичного навантаження асоційована з дисбалансом запальної відповіді зі зростанням прозапального ІЛ-18 (3296,24 [2356,03; 3978,92] пг/мл; р<0,01) та зниженням протизапального ІЛ-10 (61,12 [48,34; 79,63] пг/мл; р<0,01).

5. Зростання співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 супроводжується погіршенням стану хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ – зниженням толерантності до фізичних навантажень (r=-0,29, р<0,05), збільшенням рівня задишки (r=0,44, р<0,01), десатурацією (r=0,48, р<0,01) при ходьбі, зростанням індексу BODE (r=0,32, р<0,01), зниженням ЯЖ за доменом «функціональний стан» опитувальника СCQ (r=0,38, р<0,01) та структурно-функціональними змінами з перевантаженням правих відділів серця тиском за даними ЕхоКГ.

6. Встановлено високу прогностичну значущість щодо несприятливого перебігу ХОЗЛ із супутньою ГХ з десатурацією при ходьбі, розвитком емфіземи легень та ознаками перевантаження правих відділів серця тиском при рівні ІЛ-18 більше 3162 пг/мл (AUC=0,791) із чутливістю 71,4% та специфічністю 87,8% (p<0,001) та рівні співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 більше 42,66 (AUC=0,822) з чутливістю 82,1% та специфічністю 82,9% (p<0,001).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для прогнозування характеру перебігу ХОЗЛ у поєднанні з ГХ рекомендується визначати рівень співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10, що дозволяє своєчасно передбачити несприятливий перебіг захворювання, який супроводжується зниженням толерантності до фізичних навантажень, десатурацією, ремоделюванням бронхолегеневої системи у вигляді емфізематозних змін, ознаками перевантаження правих відділів серця тиском при зростанні співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 більше 42,66 (p<0,001).

2. З метою поліпшення ранньої діагностики перебігу ХОЗЛ із супутньою ГХ рекомендується проводити оцінку ЯЖ за опитувальником CCQ. Значення сумарного балу CCQ>2,8 (p=0,001) або балу CCQ за доменом «функціональний стан»>2,25 (p<0,001) має предиктивну інформативність щодо несприятливого перебігу захворювання.

3. У пацієнтів із ХОЗЛ на тлі ГХ для ранньої діагностики характеру перебігу поєднаної патології рекомендується визначати десатурацію. Зниження насичення крові киснем при ходьбі ≥ 4% у цих хворих асоційовано зі зростанням вираженості системного запалення (p<0,001) та перевантаженням правих відділів серця (p<0,05).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Фещенко ЮИ. Новая редакция глобальной инициативы по ХОЗЛ. Україн. пульмонол. журн. 2012;2:6-8.
2. Фещенко ЮІ, Яшина ЛО, Дзюблик ОЯ, Гаврисюк ВК, Полянська МО, Ігнатьєва ВІ, та ін. Хронічне обструктивне захворювання легень: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, терапія (проект національної угоди). Україн. пульмонол. журн. 2013;3(дод.):7-12.
3. Мостовой ЮМ, Распутіна ЛВ, Довгань АО, Овчарук МВ. Проблема коморбідних станів у національній угоді з діагностики та лікування хронічного обструктивного захворювання легень із позиції власного досвіду. Обговорення наказу №555. Буковин. мед. вісн. 2014;3(71):221-6.
4. Vanfleteren LE, Franssen FM, Wesseling G, Wouters EF. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Maastricht, the Netherlands. Respir Med. 2012;106(6):871-4. doi: 10.1016/j.rmed.2012.01.008. PubMed PMID: 22349067.
5. Najafzadeh M, Marra CA, Lynd LD, Sadatsafavi M, FitzGerald JM, McManus B, et al. Future impact of various interventions on the burden of COPD in Canada: a dynamic population model. PLoS One. 2012;7(10):e46746. doi: 10.1371/journal.pone.0046746. PubMed PMID: 23071626; PubMed Central PMCID: PMC3469627.
6. Han MK, Steenrod AW, Bacci ED, Leidy NK, Mannino DM, Thomashow BM, et al. Identifying Patients with Undiagnosed COPD in Primary Care Settings: Insight from Screening Tools and Epidemiologic Studies. Chronic Obstr Pulm Dis. 2015;2(2);103-121. doi: 10.15326/jcopdf.2.2.2014.0152. PubMed PMID: 26236776; PubMed Central PMCID: PMC4521771.
7. Шпагина ЛА, Воевода МИ, Котова ОС, Максимов ВН, Орлов ПС, Шпагин ИС, и др. Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких с позиций молекулярно-генетических исследований. Бюл. физиологии и патологии дыхания. 2013;49:8-15.
8. Савеліхіна ІО, Островський ММ. Порівняльний аналіз рівнів лізоциму та   
   С-реактивного протеїну бронхоальвеолярного вмісту в процесі комплексного лікування хронічного обструктивного захворювання легень ІІІ стадії з використанням рофлуміласта. Галицький лікар. вісн. 2014; 2:82-85.
9. Rycroft CE, Heyes A, Lanza L, Becker K. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: a literature review. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2012;7:457–494. doi: 10.2147/COPD.S32330. PubMed PMID: 22927753; PubMed Central PMCID: PMC3422122.
10. Burney P, Jithoo A, Kato B, Janson C, Mannino D, Nizankowska-Mogilnicka E, et al. Chronic obstructive pulmonary disease mortality and prevalence: the associations with smoking and poverty - a BOLD analysis. Thorax. 2014 May;69(5):465-73. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-204460. PubMed PMID: 24353008; PubMed Central PMCID: PMC3995258.
11. Burney PG, Patel J, Newson R, Minelli C, Naghavi M. Global and regional trends in COPD mortality, 1990-2010. Eur Respir J. 2015 May;45(5):1239-47. doi: 10.1183/09031936.00142414. PubMed PMID: 25837037; PubMed Central PMCID: PMC4531307.
12. Мостовой ЮМ. Распутіна ЛВ, Діденко ДВ, Черепій НВ. Діалог лікаря загальної практики і пацієнта з ХОЗЛ. Україн. пульмонол. журн. 2016;2:54-55.
13. Nillawar AN, Joshi KB, Patil SB, Bardapurkar JS, Bardapurkar SJ. Evaluation of HS-CRP and Lipid Profile in COPD. J Clin Diagn Res. – 2013 May;7(5):801-3. doi: 10.7860/JCDR/2013/5187.2943. PubMed PMID: 23814714; PubMed Central PMCID: PMC3681041.
14. Bloch MJ. Worldwide prevalence of hypertension exceeds 1.3 billion. J Am Soc Hypertens. 2016 Oct;10(10):753-754. doi: 10.1016/j.jash.2016.08.006. PubMed PMID: 27660007.
15. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2014 Jan 21;129(3):e28-e292. doi: 10.1161/01.cir.0000441139.02102.80. PubMed PMID: 24352519; PubMed Central PMCID: PMC5408159.
16. Niklas A, Flotyńska A, Puch-Walczak A, Polakowska M, Topór-Mądry R, Polak M, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the adult Polish population - Multi-center National Population Health Examination Surveys - WOBASZ studies. Arch Med Sci. 2018 Aug;14(5):951-961. doi: 10.5114/aoms.2017.72423. PubMed PMID: 30154875; PubMed Central PMCID: PMC6111367.
17. Yin HL, Yin SQ, Lin QY, Xu Y, Xu HW, Liu T. Prevalence of comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease patients. Medicine (Baltimore). 2017 May;96(19):e6836. doi: 10.1097/MD.0000000000006836. PubMed PMID: 28489768; PubMed Central PMCID: PMC5428602.
18. Divo M, Cote C, de Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2012 Jul 15;186(2):155-61. doi: 10.1164/rccm.201201-0034OC. PubMed PMID: 22561964.
19. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Available from: <http://www.goldcopd.org/>.
20. Vaes AW, Spruit MA, Theunis J, Goswami N, Vanfleteren LE, Franssen FME, et al. Endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of studies using flow mediated dilatation. Expert Rev Respir Med. 2017 Dec;11(12):1021-1031. doi: 10.1080/17476348.2017.1389277. PubMed PMID: 28978239.
21. King PT. Inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and its role in cardiovascular disease and lung cancer. Clin Transl Med. 2015 Dec;4(1):68. doi: 10.1186/s40169-015-0068-z. PubMed PMID: 26220864; PubMed Central PMCID: PMC4518022.
22. Xuan L, Han F, Gong L, Lv Y, Wan Z, Liu H, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and serum lipid levels: a meta-analysis. Lipids Health Dis. 2018 Nov 21;17(1):263. doi: 10.1186/s12944-018-0904-4. PubMed PMID: 30463568; PubMed Central PMCID: PMC6249772.
23. Герич ПР. Клініко-функціональні особливості перебігу кардіо-респіраторної патології у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. Вісн. пробл. біології і медицини. 2017;1(139):121-127.
24. Тодоріко ЛД. Патогенетична характеристика прогресування системного запалення при хронічних обструктивних захворюваннях легень у літньому і старечому віці. Україн. терапевт. журн. 2010;2:107-112.
25. Масік НП. Роль системного запалення в розвитку остеопенії у хворих на ХОЗЛ. Україн. пульмонол. журн. 2010;2:36-38.
26. Білецький СВ. Метаболічні порушення у хворих на гіпертонічну хворобу, хронічне обструктивне захворювання легень та особливості їх поєднаного перебігу (огляд літератури). Буковин. мед. вісн. 2014;4(72):192-195.
27. Viel EC, Lemarié CA, Benkirane K, Paradis P, Schiffrin EL. Immune regulation and vascular inflammation in genetic hypertension. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2010 Mar;298(3):H938-44. doi: 10.1152/ajpheart.00707.2009. PubMed PMID: 20044442.
28. Harrison DG, Guzik TJ, Lob HE, Madhur MS, Marvar PJ, Thabet SR, et al. Inflammation, immunity, and hypertension. Hypertension. 2011 Feb;57(2):132-40. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163576. PubMed PMID: 21149826; PubMed Central PMCID: PMC3028593.
29. Ozaki E, Campbell M, Doyle SL. Targeting the NLRP3 inflammasome in chronic inflammatory diseases: current perspectives. J Inflamm Res. 2015 Jan 16;8:15-27. doi: 10.2147/JIR.S51250. PubMed PMID: 25653548; PubMed Central PMCID: PMC4303395.
30. Kang MJ, Homer RJ, Gallo A, Lee CG, Crothers KA, Cho SJ, et al. IL-18 is induced and IL-18 receptor α plays a critical role in the pathogenesis of cigarette smoke-induced pulmonary emphysema and inflammation. J Immunol. 2007 Feb 1;178(3):1948-59. doi: 10.4049/jimmunol.178.3.1948. PubMed PMID: 17237446.
31. Higaki M, Wada H, Mikura S, Yasutake T, Nakamura M, Niikura M, et al. Interleukin-10 modulates pulmonary neutrophilic inflammation induced by cigarette smoke exposure. Exp Lung Res. 2015;41(10):525-34. doi: 10.3109/01902148.2015.1096315. PubMed PMID: 26651880.
32. Куценко МА, Чучалин АГ. Парадигма коморбидности: синтропия ХОБЛ и ИБС. Русский медицинский журнал. 2014;5:389 - 392.
33. Austin V, Crack PJ, Bozinovski S, Miller AA, Vlahos R, et al. COPD and stroke: are systemic inflammation and oxidative stress the missing links? Clin Sci (Lond). 2016 Jul 1;130(13):1039-50. doi: 10.1042/CS20160043. PubMed PMID: 27215677; PubMed Central PMCID: PMC4876483.
34. Rabe KF, Hurst JR, Suissa S. Cardiovascular disease and COPD: dangerous liaisons? Eur Respir Rev. 2018 Oct 3;27(149). pii: 180057. doi: 10.1183/16000617.0057-2018. PubMed PMID: 30282634.
35. Задионченко ВС, Ли ВВ, Адашева ТВ, Жердева ЕИ, Малиничева ЮВ, Нестеренко ОИ, и др. Артериальная гипертония у больных хронической обструктивной болезнью легких(20-летний опыт изучения). Медицинский совет. 2012;10:10-17.
36. Винниченко ЛБ, Деміхова НВ, Винниченко КА. Особливості кардіоренальних відносин у хворих з мікст патологією - хронічною серцевою недостатністю на тлі ішемічної хвороби серця та хронічним обструктивним захворюванням легень. Журн. клін. та експеримент. мед. досліджень. 2015;3(1):83-92.
37. Прибылов СА, Овсянников АГ, Прусакова ОЮ, Аллиулин РВ, Шабанов ЕА, Семидоцкая ИЮ. Роль легочной гипертензии, эндотелиальной дисфункции, медиаторов воспаления в патогенезе хронической обструктивной болезни легких, ассоциированной с ишемической болезнью сердца. Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". 2011;4:151-154.
38. Сметнева НС, Викентьев ВВ, Завьялова СА, Попкова АМ, Малышев ИЮ. Роль воспалительных факторов в развитии сердечно-сосудистой патологии при хронической обструктивной болезни легких. Фундаментальные исследования. 2013;3:162-166.
39. Королюк ОЯ, Радченко ОМ. Роль ренін-ангіотензин-альдостеронової системи в регуляції артеріального тиску: огляд літератури. Здоров’я України. 2018;20:12-13.
40. Shrikrishna D, Astin R, Kemp PR, Hopkinson NS. Renin-angiotensin system blockade: a novel therapeutic approach in chronic obstructive pulmonary disease. Clin Sci (Lond). 2012 Oct;123(8):487-98. doi: 10.1042/CS20120081. PubMed PMID: 22757959.
41. Кривенко ВВ. Системне запалення та морфофункціональні параметри міокарда і судин у хворих з поєднаним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень і гіпертонічної хвороби. Запор. мед. журн. 2013;3(78):43-46.
42. Ватутин НТ, Смирнова АС, Борт ДВ, Тарадин ГГ. Патогенетические особенности формирования сердечно-сосудистого континуума при хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2016;26(5):610–617.
43. Ковалева ОН, Амбросова ТН, Ащеулова ТВ, Демьянец СВ. Цитокины: общебиологические и кардиальные эффекты. Харьков; 2007. 226с.
44. Ковалева ОН, Кочубей ОА. Онкостатин м и его роль в формировании сердечно-сосудистых заболеваний. Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. 2014;11(182):5-8.
45. Corlateanu A, Covantev S, Mathioudakis AG, Botnaru V, Siafakas N. Prevalence and burden of comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Respir Investig. 2016 Nov;54(6):387-396. doi: 10.1016/j.resinv.2016.07.001. PubMed PMID: 27886849.
46. Амбросова ТМ. Роль фактору некрозу пухлин-α при коморбідності артеріальної гіпертензії та ожиріння. Світ медицини та біології. 2013;4:121-125.
47. Лисенко ГІ, Ситюк ТО. Цитокіновий дисбаланс у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та можливості його корекції індукторами інтерферону. Український пульмонологічний журнал. 2008;1:22-25.
48. Мамаева МГ, Демко ИВ, Вериго ЯИ, Крапошина АЮ, Соловьева ИА, Хендогина ВТ. Маркеры системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких. Сибирское медицинское обозрение. 2014;1:12-19.
49. Polverino F, Celli BR, Owen CA. COPD as an endothelial disorder: endothelial injury linking lesions in the lungs and other organs? (2017 Grover Conference Series). Pulm Circ. 2018 Jan-Mar;8(1):2045894018758528. doi: 10.1177/2045894018758528. PubMed PMID: 29468936; PubMed Central PMCID: PMC5826015.
50. Иванов СН, Старовойтова ЕА, Огородова ЛМ, Куликов ЕС. Роль функционального состояния эндотелия в формировании легочной гипертензии у детей. Вопросы современной педиатрии. 2008;1:91-95.
51. Авдеев СН. Легочная гипертензия при хронических респираторных заболеваниях. Пульмонология и аллергология. 2010;2:2-10.
52. Киняйкин МФ. Роль гипоксемии и системного воспаления в формировании миокардиальных повреждений у больных хронической обструктивной болезнью легких.Тихоокеанский медицинский журнал. 2011;2:35-37.
53. Кошелева ОК, Зайратьянц ОВ, Черняев АЛ, Малявин АГ. Современные представления о хронической обструктивной болезни легких и сенильных легких. Архив патологии. 2013;75(4): 37-41.
54. Костюк ИФ, Полищук ВТ, Ильяшенко ЮН, Бязрова ВВ. Эндотелиальная дисфункция и нарушение тромбоцитарного гемостаза у больных хронической обструктивной болезнью легких пылевого генеза. Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. 2014;1:134-140.
55. Clarenbach CF, Senn O, Sievi NA, Camen G, van Gestel AJ, Rossi VA, et al. Determinants of endothelial function in patients with COPD. Eur Respir J. 2013 Nov;42(5):1194-204. doi: 10.1183/09031936.00144612. PubMed PMID: 23429917.
56. Мельников ВВ. Прогностическая роль функции эндотелия при выборе метода холецистэктомии у работников угольной промышленности с патологией органов дыхания. Международный медицинский журнал. 2012;3:64-67.
57. Панасюкова ОР, Кадан ЛП, Чернушенко КФ, Рекалова ОМ, Петішкіна ВМ, Фірсова АС, та ін. Особливості цитокінового профілю у хворих із загостренням хозл на різних стадіях захворювання. Україн. пульмонол. журн. 2011;1:37-39.
58. Капустник ВА, Костюк ИФ, Меленевич АЯ. Роль маркеров эндотелиальной дисфункции в прогрессировании хронического обструктивного заболевания легких профессионального генеза. Експеримент. і клін. медицина. 2015;4(69):36-42.
59. Капустник ВА, Костюк ІФ, редактори. Профессиональные болезни. Київ: Медицина; 2012. 504 с.
60. Калмыков АА. Клиническая характеристика профессионального бронхита. Вісн. проблем біології і медицини. 2012;4:116-119.
61. Кузубова НА, Гичкин АЮ, Суркова ЕА, Титова ОН. Роль системного воспаления и эндотелиальной дисфункции в развитии левожелудочковой недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких. Пульмонология. 2013;4:41-45.
62. Малыш ЕЮ, Дробышева ЕС, Чернов АВ. Хроническая обстуктивная болезнь легких и поражение сердечно-сосудистой системы. Молодой учёный. 2014;5(64):145-148.
63. Беловол АН, Князькова ИИ. Антигипертензивная терапия у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких. Ліки України. 2013;9-10(175-176):52.59.
64. PeinadoVI, Pizarro S, Barberà JA. Pulmonary vascular involvement in COPD. Chest. 2008 Oct;134(4):808-14. doi: 10.1378/chest.08-0820. PubMed PMID: 18842913.
65. Маянская СД, Антонов АР, Попова АА, Гребенкина ИА. Ранние маркеры дисфункции эндотелия в динамике развития артериальной гипертонии у лиц молодого возраста. Казанский медицинский журнал. 2009;1:32-37.
66. Григорьева НЮ, Кузнецов АН, Шарабрин ЕГ. Хроническая обструктивная болезнь легких: новое о патогенетических механизмах. Современные технологии в медицине. 2011;1:112-116.
67. Задионченко ВС, Нестеренко ОИ, Погонченкова ИВ, Щикота АМ, Холодкова НБ, Малышев ИЮ, и др. Коррекция эндотелиальной дисфункции у больных хроническим легочным сердцем антагонистами рецепторов ангиотензина II. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2007;2:48-52.
68. Муравлева ЛЕ, Молотов-Лучанский ВБ, Клюев ДА, Демидчик ЛА, Колесникова ЕА. Роль окислительного стресса в патогенезе хронической обструктивной болезни легких. Успехи современного естествознания. 2012;9:12-16.
69. Papaioannou AI, Mazioti A, Kiropoulos T, Tsilioni I, Koutsokera A, Tanou K, et al. Systemic and airway inflammation and the presence of emphysema in patients with COPD. Respir Med. 2010 Feb;104(2):275-82. doi: 10.1016/j.rmed.2009.09.016. PubMed PMID: 19854037.
70. 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. PubMed PMID: 29065892; PubMed Central PMCID: PMC5655820.
71. Williams EJ, Baines KJ, Smart JM, Gibson PG, Wood LG. Rosuvastatin, lycopene and omega-3 fatty acids: A potential treatment for systemic inflammation in COPD; a pilot study. J Nutr Intermed Metab. 2016;5:86-95. doi: 10.1016/j.jnim.2016.04.006.
72. Laveneziana P, Palange P; ERS Research Seminar Faculty. Physical activity, nutritional status and systemic inflammation in COPD. Eur Respir J. 2012 Sep;40(3):522-9. doi: 10.1183/09031936.00041212. PubMed PMID: 22941542.
73. Eagan TM, Ueland T, Wagner PD, Hardie JA, Mollnes TE, Damås JK, et al. Systemic inflammatory markers in COPD: results from the Bergen COPD Cohort Study. Eur Respir J. 2010 Mar;35(3):540-8. doi: 10.1183/09031936.00088209. PubMed PMID: 19643942.
74. Nici L, ZuWallack R. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Co-Morbidities and Systemic Consequences. Totowa, NJ, United States: Humana Press; 2012. Chapter 2, The Role of Systemic Inflammation in COPD; p. 15-30.
75. Nakajima T, Owen CA. Interleukin-18: the master regulator driving destructive and remodeling processes in the lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease? Am J Respir Crit Care Med. 2012 Jun 1;185(11):1137-9. doi: 10.1164/rccm.201204-0590ED. PubMed PMID: 22661518; PubMed Central PMCID: PMC3373072.
76. Garcia-Rio F, Miravitlles M, Soriano JB, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sánchez G, et al. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. Respir Res. 2010 May 25;11:63. doi: 10.1186/1465-9921-11-63. PubMed PMID: 20500811; PubMed Central PMCID: PMC2891677.
77. Atamas SP, Chapoval SP, Keegan AD. Cytokines in chronic respiratory diseases. F1000 Biol Rep. 2013;5:3. doi: 10.3410/B5-3. PubMed PMID: 23413371; PubMed Central PMCID: PMC3564216.
78. Болдина МВ, Постникова ЛБ, Кубышева НИ, Соодаева СК. Участие провоспалительных цитокинов IL-17, IL-18 и TNF-α в развитии нарушений легочной и внутрисердечной гемодинамики при хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2014;1:32-37.
79. Caramori G, Casolari P, Barczyk A, Durham AL, Di Stefano A, Adcock I. COPD immunopathology. Semin Immunopathol. 2016 Jul;38(4):497-515. doi: 10.1007/s00281-016-0561-5. PubMed PMID: 27178410; PubMed Central PMCID: PMC4897000.
80. Островський ММ, Герич ПР. До питання поліморбідності та коморбідності у хворих на ХОЗЛ. Україн. пульмонол. журн. 2011;4:19-24.
81. Albu A, Fodor D, Poantă L, Man M. Markers of Systemic Involvement in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Rom J Intern Med. 2012 Apr-Jun;50(2):129-34. PubMed PMID: 23326956.
82. Heidari B. The importance of C-reactive protein and other inflammatory markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Caspian J Intern Med. 2012 Spring;3(2):428-35. PubMed PMID: 24358439; PubMed Central PMCID: PMC3861908.
83. Гуменюк МІ, Ігнатьєва ВІ, Матвієнко ЮО, Ільїнська ІФ, Харченко-Севрюкова ГС. Маркери системного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. Укр. пульмонол. журнал. 2014;3:33-36.
84. Mahajan K. Interleukin-18 and Atherosclerosis: Mediator or Biomarker. J Clin Exp Cardiolog. 2014;5:352. doi:10.4172/2155-9880.1000352.
85. 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.
86. Kaptoge S, Seshasai SR, Gao P, Freitag DF, Butterworth AS, Borglykke A, et al. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis. Eur Heart J. 2014 Mar;35(9):578-89. doi: 10.1093/eurheartj/eht367. PubMed PMID: 24026779; PubMed Central PMCID: PMC3938862.
87. Imaizumi Y, Eguchi K, Kario K. Lung Disease and Hypertension. Pulse (Basel). 2014 May;2(1-4):103-12. doi: 10.1159/000381684. PubMed PMID: 26587450; PubMed Central PMCID: PMC4646156.
88. Демиденко ГВ. Особливості ремоделювання міокарда лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу: роль цитокінів. Медицина сьогодні і завтра. 2014;2–3(63–64):76-81.
89. Schiffrin EL. The immune system: role in hypertension. Can J Cardiol. 2013 May;29(5):543-8. doi: 10.1016/j.cjca.2012.06.009. PubMed PMID: 22902155.
90. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. Cell. 2010 Mar 19;140(6):805-20. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.022. PubMed PMID: 20303872.
91. Камишний ОМ, Войтович ОВ, Топол ІО, Деген АС. Бути чи не бути патогеном: мікробіоценоз верхніх дихальних шляхів, фізіологічне запалення та образрозпізнаючі рецептори. Annals of Mechnikov Institute. 2011;4:246-251.
92. Kinose D, Ogawa E, Kudo M, Marumo S, Kiyokawa H, Hoshino Y, et al. Association of COPD exacerbation frequency with gene expression of pattern recognition receptors in inflammatory cells in induced sputum. Clin Respir J. 2016 Jan;10(1):11-21. doi: 10.1111/crj.12171. PubMed PMID: 24902764.
93. Månsson Kvarnhammar A, Tengroth L, Adner M, Cardell LO. Innate immune receptors in human airway smooth muscle cells: activation by TLR1/2, TLR3, TLR4, TLR7 and NOD1 agonists. PLoS One. 2013 Jul 4;8(7):e68701. doi: 10.1371/journal.pone.0068701. PubMed PMID: 23861935; PubMed Central PMCID: PMC3701658.
94. Whitsett JA, Alenghat T. Respiratory epithelial cells orchestrate pulmonary innate immunity. Nat Immunol. 2015 Jan;16(1):27-35. doi: 10.1038/ni.3045. PubMed PMID: 25521682; PubMed Central PMCID: PMC4318521.
95. Opitz B, van Laak V, Eitel J, Suttorp N. Innate immune recognition in infectious and noninfectious diseases of the lung. Am J Respir Crit Care Med. 2010 Jun 15;181(12):1294-309. doi: 10.1164/rccm.200909-1427SO. PubMed PMID: 20167850.
96. Franchi L, Warner N, Viani K, Nuñez G. Function of Nod-like receptors in microbial recognition and host defense. Immunol Rev. 2009 Jan;227(1):106-28. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00734.x. PubMed PMID: 19120480; PubMed Central PMCID: PMC2679989.
97. Nakamura H, Aoshiba K, Kato A, Hanaoka M. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systemic Inflammatory Disease. Singapore: Springer Science+Business Media; 2017. Chapter: Pathogenesis of COPD (Persistence of Airway Inflammation): Why Does Airway Inflammation Persist After Cessation of Smoking?; p. 57-72.
98. Di Stefano A, Caramori G, Barczyk A, Vicari C, Brun P, Zanini A, et al. Innate immunity but not NLRP3 inflammasome activation correlates with severity of stable COPD. Thorax. 2014 Jun;69(6):516-24. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-203062. PubMed PMID: 24430176; PubMed Central PMCID: PMC4219154.
99. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-β. Mol Cell. 2002 Aug;10(2):417-26. PubMed PMID: 12191486.
100. Dagenais M, Skeldon A, Saleh M. The inflammasome: in memory of Dr. Jurg Tschopp. Cell Death Differ. 2012 Jan;19(1):5-12. doi: 10.1038/cdd.2011.159. PubMed PMID: 22075986; PubMed Central PMCID: PMC3252823.
101. Кувачева НВ, Моргун АВ, Хилажева ЕД, Малиновская НА, Горина ЯВ, Пожиленкова ЕА, и др. Формирование инфламмасом: новые механизмы регуляции межклеточных взаимодействий и секреторной активности клеток. Сибирское медицинское обозрение. 2013;5:3-9.
102. Guo H, Callaway JB, Ting JP. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. Nat Med. 2015 Jul;21(7):677-87. doi: 10.1038/nm.3893. PubMed PMID: 26121197; PubMed Central PMCID: PMC4519035.
103. Miao EA, Rajan JV, Aderem A. Caspase-1-induced pyroptotic cell death. Immunol Rev. 2011 Sep;243(1):206-14. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01044.x. PubMed PMID: 21884178; PubMed Central PMCID: PMC3609431.
104. Фещенко ЮІ, Чайковський ЮБ, Островський ММ, Дєльцова ОІ, Геращенко СБ, Кулинич-Міськів МО, Савеліхіна ІО. Хронічне обструктивне захворювання легень: нові відтінки проблеми: монографія. ІваноФранківськ: СІМИК; 2016. 400 с.
105. Gurung P, Li B, Subbarao Malireddi RK, Lamkanfi M, Geiger TL, Kanneganti TD. Chronic TLR Stimulation Controls NLRP3 Inflammasome Activation through IL-10 Mediated Regulation of NLRP3 Expression and Caspase-8 Activation. Sci Rep. 2015 Sep 28;5:14488. doi: 10.1038/srep14488. PubMed PMID: 26412089; PubMed Central PMCID: PMC4585974.
106. Fink SL, Cookson BT. Apoptosis, pyroptosis, and necrosis: mechanistic description of dead and dying eukaryotic cells. Infect Immun. 2005 Apr;73(4):1907-16. PubMed PMID: 15784530; PubMed Central PMCID: PMC1087413.
107. Абатуров АЕ, Волосовец АП, Юлиш ЕИ. Роль NOD-подобных рецепторов в рекогниции патоген-ассоциированных молекулярных структур инфекционных патогенных агентов и развитии воспаления. Часть 3б. Протеины NLR семейства, участвующие в активации ASC-ассоциированного пути возбуждения. Инфламмасомы. Здоровье ребенка. 2013;4(47):135-143.
108. Kang MJ, Shadel GS. A mitochondrial perspective of chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis. Tuberc Respir Dis (Seoul). 2016 Oct;79(4):207-213. doi: 10.4046/trd.2016.79.4.207. PubMed PMID: 27790272; PubMed Central PMCID: PMC5077724.
109. Yoon CM, Nam M, Oh YM, Dela Cruz CS, Kang MJ. Mitochondrial Regulation of Inflammasome Activation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. J Innate Immun. 2016;8(2):121-8. doi: 10.1159/000441299. PubMed PMID: 26536345; PubMed Central PMCID: PMC4801739.
110. Денисенко ЮК, Новгородцева ТП, Виткина ТИ, Антонюк МВ, Жукова НВ. К вопросу о митохондриальной дисфункции при хронической обструктивной болезни легких. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2016;60:28-33.
111. De Nardo D, De Nardo CM, Latz E. New insights into mechanisms controlling the NLRP3 inflammasome and its role in lung disease. Am J Pathol. 2014 Jan;184(1):42-54. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.09.007. PubMed PMID: 24183846; PubMed Central PMCID: PMC3873477.
112. Zhou R, Yazdi AS, Menu P, Tschopp J. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation. Nature. 2011 Jan 13;469(7329):221-5. doi: 10.1038/nature09663. PubMed PMID: 21124315.
113. Greenhill CJ, Jones GW, Nowell MA, Newton Z, Harvey AK, Moideen AN, et al. Interleukin-10 regulates the inflammasome-driven augmentation of inflammatory arthritis and joint destruction. Arthritis Res Ther. 2014 Aug 30;16(4):419. doi: 10.1186/s13075-014-0419-y. PubMed PMID: 25175678; PubMed Central PMCID: PMC4292830.
114. Kang MJ, Choi JM, Kim BH, Lee CM, Cho WK, Choe G, et al. IL-18 induces emphysema and airway and vascular remodeling via IFN-g, IL-17A, and IL-13. Am J Respir Crit Care Med. 2012 Jun 1;185(11):1205-17. doi: 10.1164/rccm.201108-1545OC. PubMed PMID: 22383501; PubMed Central PMCID: PMC3373071.
115. Kratzer A, Salys J, Nold-Petry C, Cool C, Zamora M, Bowler R, et al. Role of IL-18 in second-hand smoke–induced emphysema. Am J Respir Cell Mol Biol. 2013 Jun;48(6):725-32. doi: 10.1165/rcmb.2012-0173OC. PubMed PMID: 23392573; PubMed Central PMCID: PMC3727875.
116. Hirata J, Kotani J, Aoyama M, Kashiwamura S, Ueda H, Kuroda Y, et al. A role for IL-18 in human neutrophil apoptosis. Shock. 2008 Dec;30(6):628-33. doi: 10.1097/SHK.0b013e31817c0c69. PubMed PMID: 18520705.
117. Драннік ГМ, редактор Клінічна імунологія та алергологія. Київ: Здоров'я;2006. 888 с.
118. Кузнецова ЛВ, Бабаджан ВД, Харченко НВ, редактори. Імунологія: підручник. Вінниця: Меркьюрі Поділля;2013. 565 с.
119. Imaoka H, Hoshino T, Takei S, Kinoshita T, Okamoto M, Kawayama T, et al. Interleukin-18 production and pulmonary function in COPD. Eur Respir J. 2008 Feb;31(2):287-97. PubMed PMID: 17989120.
120. Long H, Luo H, Chen P, Li Y. Correlation among the levels of C-reactive protein and interleukin-18, quality of life, and lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Cent South Univ. 2011 Nov;36(11):1090-6. doi: 10.3969/j.issn.1672-7347.2011.11.010. PubMed PMID: 22169727.
121. Yang W, Ni H, Wang H, Gu H. NLRP3 inﬂammasome is essential for the development of chronic obstructive pulmonary disease. Int J Clin Exp Pathol. 2015 Oct 1;8(10):13209-16. PubMed PMID: 26722520; PubMed Central PMCID: PMC4680465.
122. O'Brien LC, Mezzaroma E, Van Tassell BW, Marchetti C, Carbone S, Abbate A, et al. Interleukin-18 as a therapeutic target in acute myocardial infarction and heart failure. Mol Med. 2014 Jun 12;20:221-9. doi: 10.2119/molmed.2014.00034. PubMed PMID: 24804827; PubMed Central PMCID: PMC4069269.
123. Ковальова ОМ, Ащеулова ТВ, Сайєд АМ. Інтерлейкін-18 та кардіометаболічний ризик (огляд літератури та власних досліджень). Журнал НАМН України. 2012;1:74-80.
124. Ащеулова ТВ, Ковальова ОМ, Сайєд АМ. Маркери про- та протизапальної активації у хворих на артеріальну гіпертензію з супутнім цукровим діабетом 2-го типу. Експеримент. і клін. медицина. 2014;1:49-53.
125. Arapi B, Bayoğlu B, Cengiz M, Dirican A, Deser SB, Junusbekov Y, et al. Increased Expression of Interleukin-18 mRNA is Associated with Carotid Artery Stenosis. Balkan Med J. 2018 May 29;35(3):250-255. doi: 10.4274/balkanmedj.2017.0323. PubMed PMID: 29485097; PubMed Central PMCID: PMC5981122.
126. Majumdar G, Rooney RJ, Johnson IM, Raghow R. Panhistone deacetylase inhibitors inhibit proinflammatory signaling pathways to ameliorate interleukin-18-induced cardiac hypertrophy. Physiol Genomics. 2011 Dec 16;43(24):1319-33. doi: 10.1152/physiolgenomics.00048.2011. PubMed PMID: 21954451; PubMed Central PMCID: PMC3297084.
127. Anzueto A, Heijdra Y, Hurst JR, editors. Controversies in COPD: ERS Monograph. Plymouth, UK: published by European Respiratory Society;2015. 333 p. doi: 10.1183/2312508X.10008315.
128. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2004 Mar 4;350(10):1005-12. doi: 10.1056/NEJMoa021322. PubMed PMID: 14999112.
129. Esteban C, Quintana JM, Aburto M, Moraza J, Capelastegui A. A simple score for assessing stable chronic obstructive pulmonary disease. QJM. 2006 Nov;99(11):751-9. doi: 10.1093/qjmed/hcl110. PubMed PMID: 17030529.
130. Briggs A, Spencer M, Wang H, Mannino D, Sin DD. Development and validation of a prognostic index for health outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. Arch Intern Med. 2008 Jan 14;168(1):71-9. doi: 10.1001/archinternmed.2007.37. PubMed PMID: 18195198.
131. Kostianev SS, Hodgev VA, Iluchev DH. Multidimensional system for assessment of COPD patients. Comparison with BODE index. Folia Med (Plovdiv). 2008 Oct-Dec;50(4):29-38. PubMed PMID: 19209528.
132. Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M, ter Riet G, Antó JM, Agustí AG, et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. Lancet. 2009 Aug 29;374(9691):704-11. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61301-5. PubMed PMID: 19716962.
133. Jones RC, Donaldson GC, Chavannes NH, Kida K, Dickson-Spillmann M, Harding S, et al. Derivation and validation of a composite index of severity in chronic obstructive pulmonary disease the DOSE index. Am J Respir Crit Care Med. 2009 Dec 15;180(12):1189-95. doi: 10.1164/rccm.200902-0271OC. PubMed PMID: 19797160.
134. Almagro P, Soriano JB, Cabrera FJ, Boixeda R, Alonso-Ortiz MB, Barreiro B, et al. Short- and medium-term prognosis in patients hospitalized for COPD exacerbation : the CODEX index. Chest. 2014 May;145(5):972-980. doi: 10.1378/chest.13-1328. PubMed PMID: 24077342.
135. Steer J, Gibson J, Bourke SC. The DECAF Score: predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2012 Nov;67(11):970-6. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-202103. PubMed PMID: 22895999.
136. Yawn B, Kim V. COPD in Primary Care: Key Considerations for Optimized Management: Treatment Options for Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Current Recommendations and Unmet Needs. J Fam Pract. 2018 Feb;67(2 Suppl):S28-S37. PubMed PMID: 29443334.
137. Халецкая АИ, Кузнецов АН. Оценка качества жизни коморбидного больного: хроническая обструктивная болезнь легких и хроническая сердечная недостаточность. Health and Education Millennium. 2017;19(10):98-102.
138. Rawal G, Yadav S. Nutrition in chronic obstructive pulmonary disease: A review. J Transl Int Med. 2015 Oct-Dec;3(4):151-154. doi: 10.1515/jtim-2015-0021. PubMed PMID: 27847905; PubMed Central PMCID: PMC4936454.
139. Yamauchi Y, Hasegawa W, Yasunaga H, Sunohara M, Jo T, Takami K, et al. Paradoxical association between body mass index and in-hospital mortality in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease in Japan. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2014 Dec 9;9:1337-46. doi: 10.2147/COPD.S75175. PubMed PMID: 25525351; PubMed Central PMCID: PMC4266240.
140. Franssen FME. Overweight and obesity are risk factors for COPD misdiagnosis and overtreatment. Chest. 2014 Dec;146(6):1426-1428. doi: 10.1378/chest.14-1308. PubMed PMID: 25451339.
141. Guo Y, Zhang T, Wang Z, Yu F, Xu Q, Guo W, et al. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: A dose-response meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2016 Jul;95(28):e4225. doi: 10.1097/MD.0000000000004225. PubMed PMID: 27428228; PubMed Central PMCID: PMC4956822.
142. Galesanu RG, Bernard S, Marquis K, Lacasse Y, Poirier P, Bourbeau J, et al. Obesity and chronic obstructive pulmonary disease: Is fatter really better? Can Respir J. 2014 Sep-Oct;21(5):297-301. doi: 10.1155/2014/181074. PubMed PMID: 24791257; PubMed Central PMCID: PMC4198232.
143. Jones PW, Adamek L, Nadeau G, Banik N. Comparisons of health status scores with MRC grades in COPD: implications for the GOLD 2011 classification. Eur Respir J. 2013 Sep;42(3):647-54. doi: 10.1183/09031936.00125612. PubMed PMID: 23258783.
144. Teramoto S, Inui T, Hizawa N. A comprehensive assessment using COPD assessment test scoring and modifed Medical Research Council dyspnea scoring is necessary for personalized therapy for COPD patients. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015 Oct 15;10:2203-6. doi: 10.2147/COPD.S94509. PubMed PMID: 26508850; PubMed Central PMCID: PMC4610800.
145. Чучалин АГ, Авдеев СН, Айсанов ЗР, Белевский АС, Лещенко ИВ, Мещерякова НН. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностик и лечению хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2014;3:15-36.
146. Перцева ТО, Михайліченко ДС. Використання опитувальників для визначення ризику загострень та оцінювання якості життя у хворих на ХОЗЛ. Запорож. мед. журн. 2015;6(93):24-28.
147. Wells JM, Washko GR, Han MK, Abbas N, Nath H, Mamary AJ, et al. Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD. N Engl J Med. 2012 Sep 6;367(10):913-21. doi: 10.1056/NEJMoa1203830. PubMed PMID: 22938715; PubMed Central PMCID: PMC3690810.
148. Terzikhan N, Bos D, Lahousse L, Wolff L, Verhamme KMC, Leening MJG, et al. Pulmonary artery to aorta ratio and risk of all-cause mortality in the general population: the Rotterdam Study. Eur Respir J. 2017 Jun 15;49(6). pii: 1602168. doi: 10.1183/13993003.02168-2016. PubMed PMID: 28619955.
149. Iliaz S, Tanriverdio E, Chousein EGU, Ozturk S, Iliaz R, Cetinkaya E, et al. Importance of pulmonary artery to ascending aorta ratio in chronic obstructive pulmonary disease. Clin Respir J. 2018 Mar;12(3):961-965. doi: 10.1111/crj.12612. PubMed PMID: 28085229.
150. Cuttica MJ, Bhatt SP, Rosenberg SR, Beussink L, Shah SJ, Smith LJ, et al. Pulmonary artery to aorta ratio is associated with cardiac structure and functional changes in mild-to-moderate COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017 May 12;12:1439-1446. doi: 10.2147/COPD.S131413. PubMed PMID: 28553096; PubMed Central PMCID: PMC5439958.
151. Shin S, King CS, Brown AW, Albano MC, Atkins M, Sheridan MJ, et al. Pulmonary artery size as a predictor of pulmonary hypertension and outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Respir Med. 2014 Nov;108(11):1626-32. doi: 10.1016/j.rmed.2014.08.009. PubMed PMID: 25225149.
152. Zangiabadi A, De Pasquale CG, Sajkov D. Pulmonary hypertension and right heart dysfunction in chronic lung disease. Biomed Res Int. 2014;2014:739674. doi: 10.1155/2014/739674. PubMed PMID: 25165714; PubMed Central PMCID: PMC4140123.
153. Waatevik M, Johannessen A, Gomez Real F, Aanerud M, Hardie JA, Bakke PS, et al. Oxygen desaturation in 6-min walk test is a risk factor for adverse outcomes in COPD. Eur Respir J. 2016 Jul;48(1):82-91. doi: 10.1183/13993003.00975-2015. PubMed PMID: 27076586.
154. Enright PL Oxygen desaturation during a 6-min walk identifies a COPD phenotype with an increased risk of morbidity and mortality. Eur Respir J. 2016 Jul;48(1):1-2. doi: 10.1183/13993003.00884-2016. PubMed PMID: 27365500.
155. Baguet JP, Hammer L, Leívy P, Pierre H, Launois S, Mallion JM, et al. The severity of oxygen desaturation is predictive of carotid wall thickening and plaque occurrence. Chest. 2005 Nov;128(5):3407-12. doi: 10.1378/chest.128.5.3407. PubMed PMID: 16304292.
156. Макаревич АЭ. К проблеме клинических фенотипов хронической обструктивной болезни легких. Практикуючий лікар. 2016;3:57-67.
157. Miravitlles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): pharmacological treatment of stable COPD. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. Arch Bronconeumol. 2012 Jul;48(7):247-57. doi: 10.1016/j.arbres.2012.04.001. PubMed PMID: 22561012.
158. Barker BL, Brightling CE. Phenotyping the heterogeneity of chronic obstructive pulmonary disease. Clin Sci (Lond). 2013 Mar;124(6):371-87. doi: 10.1042/CS20120340. PubMed PMID: 23190267.
159. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2004 Jun 24;350(26):2645-53. doi: 10.1056/NEJMoa032158. PubMed PMID: 15215480.
160. Sidhaye VK, Nishida K, Martinez FJ. Precision medicine in COPD: where are we and where do we need to go? Eur Respir Rev. 2018 Aug 1;27(149). pii: 180022. doi: 10.1183/16000617.0022-2018. PubMed PMID: 30068688; PubMed Central PMCID: PMC6156790.
161. Оспанова ТС, Семидоцкая ЖД, Чернякова ИА, Пионова ЕН, Трифонова НС. Фенотипы ХОЗЛ — путь к персонифицированной медицине ХХI века. Схiдноєвроп. журн. внутр. та сiмейної медицини. 2017;1:95-101.
162. Оспанова ТС, Більченко ОС, Болокадзе ЄО, Пионова ЕН, Трифонова НС. Деякі фенотипи у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. Експеримент. і клін. медицина. 2015;4(69):48-52.
163. Agustí A, Edwards LD, Rennard SI, MacNee W, Tal-Singer R, Miller BE, et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. PLoS One. 2012;7(5):e37483. doi: 10.1371/journal.pone.0037483. PubMed PMID: 22624038; PubMed Central PMCID: PMC3356313.
164. Про затвердження уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хронічного обструктивного захворювання легень: Наказ МОЗ України від 27. 06. 2013 № 555. Київ; 2013. 100 с.
165. Fragoso E, André S, Boleo-Tomé JP, Areias V, Munhá J, Cardoso J, et al. Understanding COPD: A vision on phenotypes, comorbidities and treatment approach. Rev Port Pneumol (2006). 2016 Mar-Apr;22(2):101-11. doi: 10.1016/j.rppnen.2015.12.001. PubMed PMID: 26827246.
166. Мироненко ОВ. Хронічне обструктивне захворювання легень з частими загостреннями: новий клінічний фенотип. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2015;4(52):91-95.
167. Soler-Cataluña J.J., Martinez Garcia M.A., Catalan Serra P. The frequent exacerbator. A new phenotype in COPD? Hot Top Respir. Med. 2011; 6:7–12. doi: 10.4147/HTR-111907.
168. Soler-Cataluña JJ, Cosio B, Izquierdo JL, López-Campos JL, Marín JM, Agüero R, et al. Documento de consenso sobre el fenotipo mixto EPOC-asma en la EPOC. Arch. Bronconeumol. 2012;48(9):331-7. doi: 10.1016/j.arbres.2011.12.009.
169. Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA, Liu LX, Murray S, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPDGene study: associated radiologic phenotypes. Radiology. 2011 Oct;261(1):274-82. doi: 10.1148/radiol.11110173. PubMed PMID: 21788524; PubMed Central PMCID: PMC3184233.
170. Nishimura M, Makita H, Nagai K, Konno S, Nasuhara Y, Hasegawa M, et al. Annual change in pulmonary function and clinical phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2012 Jan 1;185(1):44-52. doi: 10.1164/rccm.201106-0992OC. PubMed PMID: 22016444.
171. Miravitlles M. Cough and sputum production as risk factors for poor outcomes in patients with COPD. Respir Med. 2011 Aug;105(8):1118-28. doi: 10.1016/j.rmed.2011.02.003. PubMed PMID: 21353517.
172. De Oca MM, Halbert RJ, Lopez MV, Perez-Padilla R, Tálamo C, Moreno D, et al. Chronic bronchitis phenotype in subjects with and without COPD: the PLATINO study. Eur Respir J. 2012 Jul;40(1):28-36. doi: 10.1183/09031936.00141611. PubMed PMID: 22282547.
173. Kim V, Han MK, Vance GB, Make BJ, Newell JD, Hokanson JE, et al. The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPDGene Study. Chest. 2011 Sep;140(3):626-633. doi: 10.1378/chest.10-2948. PubMed PMID: 21474571; PubMed Central PMCID: PMC3168856.
174. Толох ОС, Рудницька НД, Чуловська УБ, Вольницька ХІ. Оптимізація терапії ХОЗЛ з урахуванням клінічного фенотипу. Клін. імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2015;9–10:9–16.
175. Afshar K. Treatments Based on Phenotypic Variants in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. J Pulm Respir Med. 2013;3(4):e128. doi: 10.4172/2161-105X. 1000e128.
176. Farsang CK, Kiss I, Tykarski A, Narkiewicz K. Treatment of hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). European Society of Hypertension Scientific Newsletter. 2016;17:62.
177. Baker JG, Wilcox RG. β-Blockers, heart disease and COPD: current controversies and uncertainties. Thorax. 2017 Mar;72(3):271-276. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-208412. PubMed PMID: 27927840.
178. Толох ОС. Сучасні підходи до лікування хворих на ХОЗЛ. Укр. пульмонол. журнал. 2016;2:62-63.
179. Russell DW, Wells JM, Blalock JE. Disease phenotyping in chronic obstructive pulmonary disease: the neutrophilic endotype. Curr Opin Pulm Med. 2016 Mar;22(2):91-9. doi: 10.1097/MCP.0000000000000238. PubMed PMID: 26717512.
180. Agusti A, Celli B, Faner R. What does endotyping mean for treatment in chronic obstructive pulmonary disease? Lancet. 2017 Sep 2;390(10098):980-987. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32136-0. PubMed PMID: 28872030.
181. Семидоцька ЖД, Чернякова ІО, Піонова ОМ. Сучасні аспекти хронічного обструктивного захворювання легень. Схiдноєвроп. журн. внутр. та сiмейної медицини. 2016;2:4-12.
182. Зыков КА, Шевелев ВИ, Соколов ЕИ. Тиотропий у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и сочетанной сердечно-сосудистой патологией. Пульмонология и аллергология. 2013;2:2-8.
183. 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. PubMed PMID: 29355081; PubMed Central PMCID: PMC5937157.
184. Вяткин ВП. Об использовании термина «синтропия» в научных исследованиях. Научное обозрение. Реферативный журнал. 2016;3:81 – 84.
185. Zarei S, Mirtar A, Morrow JD, Castaldi PJ, Belloni P, Hersh CP. Subtyping chronic obstructive pulmonary disease using peripheral blood proteomics. Chronic Obstr Pulm Dis. 2017 Feb 8;4(2):97-108. doi: 10.15326/jcopdf.4.2.2016.0147. PubMed PMID: 28848918; PubMed Central PMCID: PMC5559108.
186. Siafakas N, Corlateanu A, Fouka E. Phenotyping Before Starting Treatment in COPD? COPD. 2017 Jun;14(3):367-74. doi: 10.1080/15412555.2017.1303041. PubMed PMID: 28388265.
187. Divo MJ, Cabrera C, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata VM, de-Torres JP, et al. Comorbidity distribution, clinical expression and survival in COPD patients with different body mass index. Chronic Obstr Pulm Dis. 2014 Sep 25;1(2):229-238. doi: 10.15326/jcopdf.1.2.2014.0117. PubMed PMID: 28848824; PubMed Central PMCID: PMC5556867.
188. Camiciottoli G, Bigazzi F, Magni C, Bonti V, Diciotti S, Bartolucci M, et al. Prevalence of comorbidities according to predominant phenotype and severity of chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016 Sep 14;11:2229-36. doi: 10.2147/COPD.S111724. PubMed PMID: 27695310; PubMed Central PMCID: PMC5028079.
189. Badawy MSh, Rashad AM, Elhabashy MM, Qasem RM. Evaluation of co-morbidities among different chronic obstructive pulmonary disease phenotypes. International Journal of Thorax. 2018;1(1):8-19.
190. Putcha N, Drummond MB, Wise RA, Hansel NN. Comorbidities and chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, influence on outcomes, and management. Semin Respir Crit Care Med. 2015 Aug;36(4):575-91. doi: 10.1055/s-0035-1556063. PubMed PMID: 26238643; PubMed Central PMCID: PMC5004772.
191. Chatila WM, Thomashow BM, Minai OA, Criner GJ, Make BJ. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc. 2008 May 1;5(4):549-55. doi: 10.1513/pats.200709-148ET. PubMed PMID: 18453370; PubMed Central PMCID: PMC2645334.
192. Finkelstein MM, Chapman KR, McIvor RA, Sears MR. Mortality among subjects with chronic obstructive pulmonary disease or asthma at two respiratory disease clinics in Ontario. Can Respir J. 2011 Nov-Dec;18(6):327-32. doi: 10.1155/2011/539136. PubMed PMID: 22187688; PubMed Central PMCID: PMC3267622.
193. Vázquez JH, García IA, Jiménez-García R, Álvaro Meca A, López de Andrés A, Ruiz CM, et al. COPD phenotypes: differences in survival. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018 Jul 20;13:2245-51. doi: 10.2147/COPD.S166163. PubMed PMID: 30050297; PubMed Central PMCID: PMC6055897.
194. Kawut SM. COPD: CardiOPulmonary Disease? Eur Respir J. 2013 Jun;41(6):1241-3. doi: 10.1183/09031936.00009413. PubMed PMID: 23728400.
195. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS Statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med. 2002 Jul 1;166(1):111-7. doi: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102. PubMed PMID: 12091180.
196. Чикина СЮ. Роль теста с 6-минутной ходьбой в ведении больных с бронхолегочными заболеваниями. Практическая пульмонология. 2015;4:34-38.
197. Ступницька ГЯ. Оцінка ефективності реабілітаційних програм у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень за модифікованим індексом BODE на підставі власних клінічних спостережень. Буковин. мед. вісн. 2014;4(72):253-256.
198. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al.The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2004 Mar 4;350(10):1005-12. doi: 10.1056/NEJMoa021322. PubMed PMID: 14999112.
199. Райдинг Э. Эхокардиография. Практическое руководство. Москва: МЕДпресс-информ;2010. 280 с.
200. Фейгенбаум Х. Эхокардиография (пер. с англ. под ред. В. В. Митькова). 5-е изд. Москва: Видар (ОАО Можайский полигр. комб.);1999. 511 с.
201. Абдуллаєв РЯ, Головко ТС. Ультрасонографія: підруч. Xарків: Нове слово;2009. 180 с.
202. Solomon SD, editor. Essential echocardiography: a practical handbook. Totowa, N.J.: Humana; 2007. 458 p.
203. Рыбакова МК, Митьков ВВ. Эхокардиография в таблицах и схемах: Настольный справочник. Москва: Видар;2010. 288 с.
204. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. J Am Soc Echocardiogr. 2005 Dec;18(12):1440-63. doi: 10.1016/j.echo.2005.10.005. PubMed PMID: 16376782.
205. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens. 2013 Jul;31(7):1281-357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc. PubMed PMID: 23817082.
206. Silangei LK, Maro VP, Diefenthal H, Kapanda G, Dewhurst M, Mwandolela H, et al. Assessment of left ventricular geometrical patterns and function among hypertensive patients at a tertiary hospital, Northern Tanzania. BMC Cardiovasc Disord. 2012 Nov 23;12:109. doi: 10.1186/1471-2261-12-109. PubMed PMID: 23173763; PubMed Central PMCID: PMC3528419.
207. Коваленко ВМ, Сичов ОС, Долженко ММ, Іванів ЮА, Деяк СІ, Поташев СВ, та ін. Рекомендації з ехокардіографічної оцінки діастолічної функції лівого шлуночка. Рекомендації робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської асоціації фахівців з ехокардіографії [Інтернет]. Київ: Сайт Національного інституту серцево-судинної хірургії. [дата доступу: 23.11.2018]. Доступно на: http://bit.ly/2SaJwon.
208. Galderisi М. Diastolic dysfunction and diastolic heart failure: diagnostic, prognostic and therapeutic aspects. Cardiovasc Ultrasound. 2005 Apr 4;3:9. doi: 10.1186/1476-7120-3-9. PubMed PMID: 15807887; PubMed Central PMCID: PMC1087861.
209. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2009 Feb;22(2):107-33. doi: 10.1016/j.echo.2008.11.023. PubMed PMID: 19187853.
210. Киношенко КЮ, Мищук НЕ. Диастолическая дисфункция левого желудочка. Ліки України. 2017;8(214):50-58.
211. Nishimura RA, Tajik AJ. The Valsalva maneuver – 3 centuries later. Mayo Clin Proc. 2004 Apr;79(4):577-8. PubMed PMID: 15065629.
212. Коваленко ВМ, Сичов ОС, Долженко ММ, Іванів ЮА, Деяк СІ, Поташев СВ, та ін. Ехокардіографічна оцінка правих відділів серця у дорослих. Рекомендації робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської асоціації фахівців з ехокардіографії [Інтернет]. Київ: Сайт Національного інституту серцево-судинної хірургії. [дата доступу: 23.11.2018]. Доступно на: http://bit.ly/2S6sEio.
213. Schwarz ER, Dashti R. The clinical quandary of left and right ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure. Cardiovasc J Afr. 2010 Jul-Aug;21(4):212-20. PubMed PMID: 20838721; PubMed Central PMCID: PMC3721873.
214. Меленевич АЯ. Прогностичний потенціал фенотипування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень професійної етіології у поєднанні з гіпертонічною хворобою. Український журнал медицини, біології та спорту. 2017;4:91-97.
215. Melenevych AYa. Phenotype-based management in chronic obstructive pulmonary disease. В: Матеріали ІІ міжнар. наук.-практ. конф. Терапевтичні читання: сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів; 2016 жовт. 6-7; Івано-Франківськ-Яремче. Івано-Франківськ; 2016,   
     с. 307-309.
216. Melenevych AYa. Phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease in combination with hypertension. В: Матеріали XVIII Національного конгресу кардіологів України; 2017 верес. 20–22; Київ. Київ; 2017, с. 42.
217. Ho SC, Wang JY, Kuo HP, Huang CD, Lee KY, Chuang HC, et al. Mid-arm and calf circumferences are stronger mortality predictors than body mass index for patients with chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016 Aug 31;11:2075-80. doi: 10.2147/COPD.S107326. PubMed PMID: 27621613; PubMed Central PMCID: PMC5012597.
218. Ho SC, Hsu MF, Kuo HP, Wang JY, Chen LF, Lee KY, et al. The relationship between anthropometric indicators and walking distance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015 Sep 8;10:1857-62. doi: 10.2147/COPD.S87714. PubMed PMID: 26392760; PubMed Central PMCID: PMC4572723.
219. Sanchez FF, Faganello MM, Tanni SE, Lucheta PA, Pelegrino NG, Hasegawa SH, et al. Anthropometric midarm measurements can detect systemic fat-free mass depletion in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Braz J Med Biol Res. 2011 May;44(5):453-9. doi: 10.1590/S0100-879X2011007500024. PubMed PMID: 21590002.
220. Ступницька ГЯ. Показники біоімпедансометрії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім ожирінням та толерантність до фізичного навантаження. Буковин. мед. вісн. 2013;4(68):148-153.
221. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sánchez LS, Tordera MP, Sánchez PR. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. Respir Med. 2009 May;103(5):692-9. doi: 10.1016/j.rmed.2008.12.005. PubMed PMID: 19131231.
222. Cardoso F, Tufanin AT, Colucci M, Nascimento O, Jardim JR. Replacement of the 6-min walk test with maximal oxygen consumption in the BODE Index applied to patients with COPD: an equivalency study. Chest. 2007 Aug;132(2):477-82. doi: 10.1378/chest.07-0435. PubMed PMID: 17505032.
223. Williams JE, Green RH, Warrington V, Steiner MC, Morgan MD, Singh SJ. Development of the i-BODE: validation of the incremental shuttle walking test within the BODE index. Respir Med. 2012 Mar;106(3):390-6. doi: 10.1016/j.rmed.2011.09.005. PubMed PMID: 21978938.
224. Martinez FJ, Foster G, Curtis JL, Criner G, Weinmann G, Fishman A, et al. Predictors of Mortality in Patients with Emphysema and Severe Airflow Obstruction. Am J Respir Crit Care Med. 2006 Jun 15;173(12):1326–34. doi: 10.1164/rccm.200510-1677OC. PubMed PMID: 16543549; PubMed Central PMCID: PMC2662972.
225. Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. Proc Am Thorac Soc. 2005; 2 (1): 8-11. doi: 10.1513/pats.200404-032MS. PubMed PMID: 16113462.
226. Cutaia M, Brehm R, Cohen M. The relationship of the BODE index to oxygen saturation during daily activities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Lung. 2011 Aug;189(4):269-77. doi: 10.1007/s00408-011-9308-1. PubMed PMID: 21701832.
227. Verdecchia P, Carini G, Circo A, Dovellini E, Giovannini E, Lombardo M, et al. Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: the MAVI study. J Am Coll Cardiol. 2001 Dec; 38 (7): 1829-35. PubMed PMID: 11738281.
228. Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G, Bartolini C, Garofoli M, Aita A, et al. Impact of chamber dilatation on the prognostic value of left ventricular geometry in hypertension. J Am Heart Assoc. 2017 May 24;6(6). pii: e005948. doi: 10.1161/JAHA.117.005948. PubMed PMID: 28539381; PubMed Central PMCID: PMC5669190.
229. Gökdeniz T, Kalaycıoğlu E, Boyacı F, Aykan AÇ, Gürsoy MO, Hatem E, et al. The BODE index, a multidimensional grading system, reflects impairment of right ventricle functions in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a speckle-tracking study. Respiration. 2014;88(3):223-33. doi: 10.1159/000365222. PubMed PMID: 25139573.
230. Меленевич АЯ. Прогнозування майбутніх несприятливих подій у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень на підставі аналізу сучасних оціночних тестів. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. молодих учених Медична наука в практику охорони здоров'я; 2016 груд. 9; Полтава. Полтава; 2016, с. 42-43.
231. Melenevych AYa. Results of the BODE index for evaluating chronic obstructive pulmonary disease outcomes, depending on the presence or absence of hypertension. В: Матеріали XIX Національного конгресу кардіологів України; 2018 верес. 26–28; Київ. Київ; 2018, с. 40-41.
232. Капустник ВА, Костюк ІФ, Меленевич АЯ, винахідники; Харківський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб прогнозування ризику несприятливих кардіоваскулярних подій у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень середньої тяжкості у поєднанні з гіпертонічною хворобою ІІ стадії на підставі розрахунку модифікованого індексу BODE. Патент України № 129494, UA, МПК G01N 33/48. 2018 жовт. 25.
233. Уклистая ТА, Полунина ОС, Полунина ЕА. Анализ показателей вариабельности ритма сердца и допплерэхокардиоскопии у больных хронической обструктивной болезнью легких с хроническим легочным сердцем. Забайкальский медицинский вестник. 2017;1:11-17.
234. Косарев ВВ, Бабанов СА. Хроническое легочное сердце в практике врача-терапевта и пульмонолога. Новости медицины и фармации. 2012;10:20-24.
235. Гаврисюк ВК, Ячник АИ, Меренкова ЕА. Хроническое легочное сердце в свете положений международных руководств NICE-COPD и GOLD. Україн. пульмонол. журн. 2014;2:17-19.
236. Guihaire J, Noly PE, Schrepfer S, Mercier O. Advancing knowledge of right ventricular pathophysiology in chronic pressure overload: Insights from experimental studies. Arch Cardiovasc Dis. 2015 Oct;108(10):519-29. doi: 10.1016/j.acvd.2015.05.008. PubMed PMID: 26184869.
237. Chemla D, Berthelot E, Assayag P, Attal P, Hervé P. Pathophysiology of right ventricular hemodynamics. Rev Mal Respir. 2018 Dec;35(10):1050-1062. doi: 10.1016/j.rmr.2017.10.667. PubMed PMID: 29945812.
238. Foschi M, Di Mauro M, Tancredi F, Capparuccia C, Petroni R, Leonzio L, et al. The Dark Side of the Moon: The Right Ventricle. J Cardiovasc Dev Dis. 2017 Oct 20;4(4). pii: E18. doi: 10.3390/jcdd4040018. PubMed PMID: 29367547; PubMed Central PMCID: PMC5753119.
239. Das M, Tapadar SR, Mahapatra AB, Chowdhury SP, Basu S. Assessment of RV Function in Patients of COPD. J Clin Diagn Res. 2014 Mar;8(3):11-3. doi: 10.7860/JCDR/2014/6440.4090. PubMed PMID: 24783066; PubMed Central PMCID: PMC4003598.
240. Laratta CR, van Eeden S. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: cardiovascular links. Biomed Res Int. 2014;2014:528789. doi: 10.1155/2014/528789. PubMed PMID: 24724085; PubMed Central PMCID: PMC3958649.
241. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A,. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Respir J. 2015 Oct;46(4):903-75. doi: 10.1183/13993003.01032-2015. PubMed PMID: 26318161.
242. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2010 Jul;23(7):685-713; quiz 786-8. doi: 10.1016/j.echo.2010.05.010. PubMed PMID: 20620859.
243. Simon MA, Deible C, Mathier MA, Lacomis J, Goitein O, Shroff SG, et al. Phenotyping the right ventricle in patients with pulmonary hypertension. Clin Transl Sci. 2009 Aug;2(4):294-9. doi: 10.1111/j.1752-8062.2009.00134.x. PubMed PMID: 20443908; PubMed Central PMCID: PMC2907237.
244. Sánchez-Lázaro IJ, Bonet LA, Muñoz BI, Rueda-Soriano J, Martínez-Dolz L, Zorio-Grima E, et al. Phenotypic patterns of right ventricular dysfunction: analysis by cardiac magnetic imaging. Heart Int. 2013 Jan 22; 8(1): e3. doi: 10.4081/hi.2013.e3. PubMed PMID: 24179637; PubMed Central PMCID: PMC3805167.
245. Середюк ВН. Клініко-патогенетичні особливості формування і перебігу хронічного легеневого серця при поєднанні з артеріальною гіпертензією. Буковин. мед. вісн. 2016;2(78):151-157.
246. Борская ЕН, Кутузова АБ, Лелюк ВГ. Этапы становления структурных изменений сердца у пациентов с хронической легочной патологией. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2002;4:82-88.
247. Капустник ВА. Клініко-гемодинамічні аспекти хронічного легеневого серця у робітників пилових професій машинобудування. Вісн. Вінниц. нац. мед. ун-ту. 2012;1:111-115.
248. Brewis MJ, Church AC, Johnson MK, Peacock AJ. Severe pulmonary hypertension in lung disease: phenotypes and response to treatment. Eur Respir J. 2015 Nov;46(5):1378-89. doi: 10.1183/13993003.02307-2014. PubMed PMID: 26293503.
249. Амосова ЕН, Коноплёва ЛФ, Береза НВ, Шишкина НВ. Легочная гипертензия, ассоциированная с поражением левых отделов сердца. Серце і судини. 2015;2:96-103.
250. Maeder MT, Schoch OD, Kleiner R, Joerg L, Weilenmann D, Swiss Society For Pulmonary Hypertension. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. Swiss Med Wkly. 2017 Jan 17;147:w14395. doi: 10.4414/smw.2017.14395. PubMed PMID: 28102878.
251. Метельский СМ. Дисфункция миокарда у больных хронической обструктивной болезнью легких. Военная медицина. 2007;2:74-76.
252. Капустник ВА, Мельник ОГ, Меленевич АЯ, Саніна КІ. Структурно-функціональні зміни міокарда у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою. Міжнародний медичний журнал. 2018;2:12-15.
253. Melenevych AYa. The risk of adverse outcomes of occupational chronic obstructive pulmonary disease, depending on the presence or absence of hypertension. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. Креативні напрямки в діагностиці, патогенезі та лікуванні внутрішніх і професійних хвороб; 2018 квіт. 12-13; Запоріжжя. Запоріжжя; 2018, с. 19-20.
254. Melenevych A. Diastolic heart failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with hypertension. Eur J Heart Fail. 2019 May;21:208-209. P922.
255. Barnes PJ. The cytokine network in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Cell Mol Biol. 2009 Dec;41(6):631-8. doi: 10.1165/rcmb.2009-0220TR. PubMed PMID: 19717810.
256. Garth J, Barnes JW, Krick S. Targeting cytokines as evolving treatment strategies in chronic inflammatory airway diseases. Int J Mol Sci. 2018 Oct 30;19(11). pii: E3402. doi: 10.3390/ijms19113402. PubMed PMID: 30380761; PubMed Central PMCID: PMC6275012.
257. Dima E, Koltsida O, Katsaounou P, Vakali S, Koutsoukou A, Koulouris NG, et al. Implication of Interleukin (IL)-18 in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Cytokine. 2015 Aug;74(2):313-7. doi: 10.1016/j.cyto.2015.04.008. PubMed PMID: 25922275.
258. Jo EK, Kim JK, Shin DM, Sasakawa C. Molecular mechanisms regulating NLRP3 inflammasome activation. Cell Mol Immunol. 2016 Mar;13(2):148-59. doi: 10.1038/cmi.2015.95. PubMed PMID: 26549800; PubMed Central PMCID: PMC4786634.
259. Piper SC, Ferguson J, Kay L, Parker LC, Sabroe I, Sleeman MA, et al. The role of interleukin-1 and interleukin-18 in pro-inflammatory and anti-viral responses to rhinovirus in primary bronchial epithelial cells. PLoS One. 2013 May 28;8(5):e63365. doi: 10.1371/journal.pone.0063365. PubMed PMID: 23723976; PubMed Central PMCID: PMC3665753.
260. Brusselle GG, Joos GF, Bracke KR. New insights into the immunology of chronic obstructive pulmonary disease. Lancet. 2011 Sep 10;378(9795):1015-26. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60988-4. PubMed PMID: 21907865.
261. Якушенко ЕВ, Лопатникова ЮА, Сенников С.В. Интерлейкин-18 и его роль в иммунном ответе. Медицинская иммунология. 2005;7(4):355-364.
262. Srivastava S, Pelloso D, Feng H, Voiles L, Lewis D, Haskova Z, et al. Effects of interleukin-18 on natural killer cells: costimulation of activation through Fc receptors for immunoglobulin. Cancer Immunol Immunother. 2013 Jun;62(6):1073-82. doi: 10.1007/s00262-013-1403-0. PubMed PMID: 23604103; PubMed Central PMCID: PMC3707624.
263. Kleiner G, Marcuzzi A, Zanin V, Monasta L, Zauli G. Cytokine levels in the serum of healthy subjects. Mediators Inflamm. 2013;2013:434010. doi: 10.1155/2013/434010. PubMed PMID: 23533306; PubMed Central PMCID: PMC3606775.
264. Caramori G, Adcock IM, Di Stefano A, Chung KF. Cytokine inhibition in the treatment of COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2014 Apr 28;9:397-412. doi: 10.2147/COPD.S42544. PubMed PMID: 24812504; PubMed Central PMCID: PMC4010626.
265. Takenaka S, Kawayama T, Imaoka H, Sakazaki Y, Oda H, Kaku Y, et al. The progression of comorbidity in IL-18 transgenic chronic obstructive pulmonary disease mice model. Biochem Biophys Res Commun. 2014 Mar 14;445(3):597-601. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.02.052. PubMed PMID: 24565845.
266. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Allergy Clin Immunol. 2016 Jul;138(1):16-27. doi: 10.1016/j.jaci.2016.05.011. PubMed PMID: 27373322.
267. Huang AX, Lu LW, Liu WJ, Huang M. Plasma Inflammatory Cytokine IL-4, IL-8, IL-10, and TNF-α Levels Correlate with Pulmonary Function in Patients with Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Overlap Syndrome. Med Sci Monit. 2016 Aug 9;22:2800-8. doi: 10.12659/msm.896458. PubMed PMID: 27501772; PubMed Central PMCID: PMC4982526.
268. Couper KN, Blount DG, Riley EM. IL-10: the master regulator of immunity to infection. J Immunol. 2008 May 1;180(9):5771-7. doi: 10.4049/jimmunol.180.9.5771. PubMed PMID: 18424693.
269. Silva BSA, Lira FS, Ramos D, Uzeloto JS, Rossi FE, Freire APCF, et al. Severity of COPD and its relationship with IL-10. Cytokine. 2018 Jun;106:95-100. doi: 10.1016/j.cyto.2017.10.018. PubMed PMID: 29108795.
270. Железнякова НМ. Полівалентність змін імунного гомеостазу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та хронічний панкреатит. Сучасна гастроентерологія. 2013;1(69):22-29.
271. Freeman CM, Han MK, Martinez FJ, Murray S, Liu LX, Chensue SW, et al. Cytotoxic potential of lung CD8(+) T cells increases with chronic obstructive pulmonary disease severity and with in vitro stimulation by IL-18 or IL-15. J Immunol. 2010 Jun 1;184(11):6504-13. doi: 10.4049/jimmunol.1000006. PubMed PMID: 20427767; PubMed Central PMCID: PMC4098931.
272. Hoshino T, Kato S, Oka N, Imaoka H, Kinoshita T, Takei S, et al. Pulmonary inflammation and emphysema role of the cytokines IL-18 and IL-13. Am J Respir Crit Care Med. 2007 Jul 1;176(1):49-62. doi: 10.1164/rccm.200603-316OC. PubMed PMID: 17400729.
273. Jackson DJ, Glanville N, Trujillo-Torralbo MB, Shamji BW, Del-Rosario J, Mallia P, et al. Interleukin-18 is associated with protection against rhinovirus-induced colds and asthma exacerbations. Clin Infect Dis. 2015 May 15;60(10):1528-31. doi: 10.1093/cid/civ062. PubMed PMID: 25645216.
274. Ceballos-Olvera I, Sahoo M, Miller MA, Del Barrio L, Re F. Inflammasome-dependent pyroptosis and IL-18 protect against Burkholderia pseudomallei lung infection while IL-1β is deleterious. PLoS Pathog. 2011 Dec;7(12):e1002452. doi: 10.1371/journal.ppat.1002452. PubMed PMID: 22241982; PubMed Central PMCID: PMC3248555.
275. Zhou J, Liu B, Liang C, Li Y, Song YH. Cytokine Signaling in Skeletal Muscle Wasting. Trends Endocrinol Metab. 2016 May;27(5):335-347. doi: 10.1016/j.tem.2016.03.002. PubMed PMID: 27025788.
276. Londhe P, Guttridge DC. Inflammation induced loss of skeletal muscle. Bone. 2015 Nov;80:131-142. doi: 10.1016/j.bone.2015.03.015. PubMed PMID: 26453502; PubMed Central PMCID: PMC4600538.
277. Ceelen JJM, Schols AMWJ, Thielen NGM, Haegens A, Gray DA, Kelders MCJM, et al. Pulmonary inflammation-induced loss and subsequent recovery of skeletal muscle mass require functional poly-ubiquitin conjugation. Respir Res. 2018 May 2;19(1):80. doi: 10.1186/s12931-018-0753-8. PubMed PMID: 29720191; PubMed Central PMCID: PMC5932886.
278. Меленевич АЯ. Роль цитокінів при хронічному обструктивному захворюванні легень у сполученні з гіпертонічною хворобою. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Щорічні терапевтичні читання: профілактика неінфекційних захворювань на перехресті терапевтичних наук; 2016 квіт. 21; Харків. Харків: 2016, с. 212.
279. Костюк ІФ, Меленевич АЯ. Роль інтерлейкіну-18 та інтерлейкіну-10 у формуванні структурно-функціональних змін міокарду при хронічному обструктивному захворюванні легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою. Медицина сьогодні і завтра. 2017;3(76):48-54.
280. Меленевич АЯ. Клінічне значення інтерлейкіну-18 та інтерлейкіну-10 у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою. Запор. мед. журн. 2018;5(110):623-627.
281. Melenevych AYa. IL-18 and IL-10 in patients with occupational COPD, depending on the presence or absence of hypertension. Eur Respir J. 2018 Sept;52: doi: 10.1183/13993003.congress-2018. PA4080.
282. Капустник ВА, Костюк ІФ, Меленевич АЯ. Залежність цитокінемії від клінічного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою. Медичні перспективи. 2018;3:41-46.
283. Меленевич АЯ, Меленевич ОВ. Рівень інтерлейкіну-18 та інтерлейкіну-10 за умов коморбідності хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби. Україн. пульмонол. журн. В: Матеріали І Національного конгресу пульмонологів України; 2018 жовт. 18–19; Київ. Київ, 2018, с. 73.
284. Kapustnyk VA, Kostyuk IF, Melenevych AYa. Interleukin-18/interleukin-10 ratio in predicting the further course of chronic obstructive pulmonary disease combined with hypertension. General medicine. 2019;1:3-6.
285. Капустник ВА, Костюк ІФ, Меленевич АЯ, винахідники; Харківський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб прогнозування ремоделювання бронхо-легеневої системи у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень професійної етіології у поєднанні з гіпертонічною хворобою. Патент України № 127410, UA, МПК G01N 33/50. 2018 лип. 25.
286. Papaioannou AI, Kostikas K, Manali ED, Papadaki G, Roussou A, Kolilekas L, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: The many aspects of a cohabitation contract. Respir Med. 2016 Aug;117:14-26. doi: 10.1016/j.rmed.2016.05.005. PubMed PMID: 27492509.
287. Pellegrino R, Antonelli A. Unfolding the mechanisms of progression of pulmonary emphysema in COPD. Eur Respir J. 2012 Oct;40(4):801-3. doi: 10.1183/09031936.00030112. PubMed PMID: 23024322
288. Stolk J, Stoel BC. Lung densitometry to assess progression of emphysema in chronic obstructive pulmonary disease: time to apply in the clinic? Am J Respir Crit Care Med. 2011 Jun 15;183(12):1578-80. doi: 10.1164/rccm.201104-0615ED. PubMed PMID: 21693710.
289. Coxson HO, Dirksen A, Edwards LD, Yates JC, Agusti A, Bakke P, et al. The presence and progression of emphysema in COPD as determined by CT scanning and biomarker expression: a prospective analysis from the ECLIPSE study. Lancet Respir Med. 2013 Apr;1(2):129-36. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70006-7. PubMed PMID: 24429093.
290. Miller M, Cho JY, Pham A, Friedman PJ, Ramsdell J, Broide DH, et al. Persistent airway inflammation and emphysema progression on CT scan in ex-smokers observed for 4 years. Chest. 2011 Jun; 139(6): 1380–1387. doi: 10.1378/chest.10-0705. PubMed PMID: 20966041; PubMed Central PMCID: PMC3109645.
291. Трухачёва НВ. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. Μосква: ГЭОТАР-Медиа;2012. 384 с.
292. Nakahara Y, Taniguchi H, Kimura T, Kondoh Y, Arizono S, Nishimura K, et al. Exercise hypoxaemia as a predictor of pulmonary hypertension in COPD patients without severe resting hypoxaemia. Respirology. 2017 Jan;22(1):120-125. doi: 10.1111/resp.12863. PubMed PMID: 27471142.
293. Wells JM, Estepar RS, McDonald MN, Bhatt SP, Diaz AA, Bailey WC, et al. Clinical, physiologic, and radiographic factors contributing to development of hypoxemia in moderate to severe COPD: a cohort study. BMC Pulm Med. 2016 Dec 1;16(1):169. doi: 10.1186/s12890-016-0331-0. PubMed PMID: 27903260; PubMed Central PMCID: PMC5131397.
294. Waatevik M, Johannessen A, Aanerud M, Hardie JA, Bakke PS, Eagan TML. Oxygen Desaturation In The Six Minute Walk Test Predicts Mortality In COPD Patients. Am J Respir Crit Care Med. 2012 May 18-23;185:A3894. doi: 10.1164/ajrccm-conference.2012.185.1\_MeetingAbstracts.A3894.
295. Takigawa N, Tada A, Soda R, Date H, Yamashita M, Endo S, et al. Distance and oxygen desaturation in 6-min walk test predict prognosis in COPD patients. Respir Med. 2007 Mar;101(3):561-7. doi: 10.1016/j.rmed.2006.06.017. PubMed PMID: 16899358.
296. Iliaz S, Cagatay T, Bingol Z, Okumus G, Iliaz R, Kuran G, et al. Does the 6-minute walk test predict nocturnal oxygen desaturation in patients with moderate to severe COPD? Chron Respir Dis. 2015 Feb;12(1):61-8. doi: 10.1177/1479972314562406. PubMed PMID: 25480424.
297. Hsieh MH, Fang YF, Chung FT, Lee CS, Chang YC, Liu YZ, et al. Distance-saturation product of the 6-minute walk test predicts mortality of patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. J Thorac Dis. 2017 Sep;9(9):3168-3176. doi: 10.21037/jtd.2017.08.53. PubMed PMID: 29221293; PubMed Central PMCID: PMC5708370.
298. Watanabe E, Kiyono K, Matsui S, Somers VK, Sano K, Hayano J, et al. Prognostic importance of novel oxygen desaturation metrics in patients with heart failure and central sleep apnea. J Card Fail. 2017 Feb;23(2):131-137. doi: 10.1016/j.cardfail.2016.09.004. PubMed PMID: 27615064; PubMed Central PMCID: PMC5276717.
299. Kolb TM, Hassoun PM. Right ventricular dysfunction in chronic lung disease. Cardiol Clin. 2012 May;30(2):243-56. doi: 10.1016/j.ccl.2012.03.005. PubMed PMID: 22548815; PubMed Central PMCID: PMC3342531.
300. Opitz I, Ulrich S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease and emphysema patients: prevalence, therapeutic options and pulmonary circulatory effects of lung volume reduction surgery. J Thorac Dis. 2018 Aug;10(Suppl 23):S2763-S2774. doi: 10.21037/jtd.2018.07.63. PubMed PMID: 30210830; PubMed Central PMCID: PMC6129805.
301. Weir-McCall JR, Liu-Shiu-Cheong PS, Struthers AD, Lipworth BJ, Houston JG. Pulmonary arterial stiffening in COPD and its implications for right ventricular remodeling. Eur Radiol. 2018 Aug;28(8):3464-3472. doi: 10.1007/s00330-018-5346-x. PubMed PMID: 29488084; PubMed Central PMCID: PMC6028842.
302. Tannus-Silva DG, Rabahi MF. State of the Art Review of the Right Ventricle in COPD Patients: It is Time to Look Closer. Lung. 2017 Feb;195(1):9-17. doi: 10.1007/s00408-016-9961-5. PubMed PMID: 27915422.
303. O'Donnell DE, Neder JA, Elbehairy AF. Physiological impairment in mild COPD. Respirology. 2016 Feb;21(2):211-23. doi: 10.1111/resp.12619. PubMed PMID: 26333038.
304. Барт БЯ, Кульбачинская ОМ, Дергунова ЕН, Вартанян ЕА. Оценка функции правых отделов сердца методом тканевой допплерографии у больных хронической обструктивной болезнью легких. Пульмонология. 2014;2:78-83.
305. Elwing J, Panos RJ. Pulmonary hypertension associated with COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2008;3(1):55-70. PubMed PMID: 18488429; PubMed Central PMCID: PMC2528217.
306. Lang IM. Management of acute and chronic RV dysfunction. Eur Heart J Suppl. 2007 Dec;9:H61–H67. doi: 10.1093/eurheartj/sum020.
307. Van der Bruggen CEE, Tedford RJ, Handoko ML, van der Velden J, de Man FS. RV pressure overload: from hypertrophy to failure. Cardiovasc Res. 2017 Oct 1;113(12):1423-1432. doi: 10.1093/cvr/cvx145. PubMed PMID: 28957530.
308. Tomita H, Yamashiro T, Matsuoka S, Matsushita S, Nakajima Y. Correlation between heart size and emphysema in patients with chronic obstructive pulmonary disease: CT-based analysis using inspiratory and expiratory scans. Chron Respir Dis. 2018 Aug;15(3):272-278. doi: 10.1177/1479972317741896. PubMed PMID: 29141441; PubMed Central PMCID: PMC6100166.
309. Hilde JM, Skjørten I, Grøtta OJ, Hansteen V, Melsom MN, Hisdal J, et al. Right ventricular dysfunction and remodeling in chronic obstructive pulmonary disease without pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013 Sep 17;62(12):1103-1111. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.091. PubMed PMID: 23831444.
310. Ju CR, Chen M, Zhang JH, Lin ZY, Chen RC. Higher Plasma Myostatin Levels in Cor Pulmonale Secondary to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. PLoS One. 2016 Mar 21;11(3):e0150838. doi: 10.1371/journal.pone.0150838. PubMed PMID: 26998756; PubMed Central PMCID: PMC4801210.
311. Fakharian A, Masouleh SK, Farhadi T. Relation between Cor Pulmonale Status and Metrics of Six Minute Walk Test in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Cross Sectional Study. Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017;2(1):25. doi:10.21767/2572-5548.100025.
312. Распутіна ЛВ. Клінічні та морфофункціональні зміни міокарда у хворих хронічним обструктивним захворюванням легень, гіпертонічною хворобою та при їх поєднаному перебігу. Актуал. пробл. сучасн. мед.: Вісн. Укр. мед. стомат. акад. 2012;4(36):152-156.
313. Yawn BP, Kim V. Treatment Options for Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Current Recommendations and Unmet Needs. Cleve Clin J Med. 2018 Feb;85(2 Suppl 1):S28-S37. doi: 10.3949/ccjm.85.s1.05. PubMed PMID: 29494330.
314. Lopez-Campos JL, Calero C, Quintana-Gallego E. Symptom variability in COPD: a narrative review. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2013;8:231-8. doi: 10.2147/COPD.S42866. PubMed PMID: 23687444; PubMed Central PMCID: PMC3653762.
315. López-Campos JL. Treatment strategies in chronic obstructive pulmonary disease: a proposal for standardization. Arch Bronconeumol. 2010 Dec;46(12):617-20. doi: 10.1016/j.arbres.2010.06.003. PubMed PMID: 20624667.
316. Joshi M, Joshi A, Bartter T. Symptom burden in chronic obstructive pulmonary disease and cancer. Curr Opin Pulm Med. 2012 Mar;18(2):97-103. doi: 10.1097/MCP.0b013e32834fa84c. PubMed PMID: 22262138.
317. Vögele C, von Leupoldt A. Mental disorders in chronic obstructive pulmonary disease. Respir Med. 2008 May;102(5):764-73. doi: 10.1016/j.rmed.2007.12.006. PubMed PMID: 18222685.
318. Laurin C, Moullec G, Bacon SL, Lavoie KL. Impact of anxiety and depression on chronic obstructive pulmonary disease exacerbation risk. Am J Respir Crit Care Med. 2012 May 1;185(9):918-23. doi: 10.1164/rccm.201105-0939PP. PubMed PMID: 22246177.
319. Bock K, Bendstrup E, Hilberg O, Løkke A. Screening tools for evaluation of depression in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). A systematic review. Eur Clin Respir J. 2017 Jan 1;4(1):1332931. doi: 10.1080/20018525.2017.1332931. PubMed PMID: 28649311; PubMed Central PMCID: PMC5475296.
320. Перцева ТА, Гашинова ЕЮ, Губа ЮВ. Психологические расстройства у пациентов с синдромом бронхиальной обструкции. Пульмонология. 2013;2:81-84.
321. Kühl K, Schürmann W, Rief W. Mental disorders and quality of life in COPD patients and their spouses. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2008;3(4):727-36. PubMed PMID: 19281087; PubMed Central PMCID: PMC2650604.
322. Ohayon MM. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and its association with sleep and mental disorders in the general population. J Psychiatr Res. 2014 Jul;54:79-84. doi: 10.1016/j.jpsychires.2014.02.023. PubMed PMID: 24656426.

Додаток А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Меленевич А. Я. Прогностичний потенціал фенотипування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень професійної етіології у поєднанні з гіпертонічною хворобою / А. Я. Меленевич // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2017. – № 4. – С.91-97.

2. Меленевич А. Я. Роль інтерлейкіну-18 та інтерлейкіну-10 у формуванні структурно-функціональних змін міокарду при хронічному обструктивному захворюванні легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою/   
І. Ф. Костюк, А. Я. Меленевич // Медицина сьогодні і завтра. – 2017. – №. 3 (76) – С. 48-54. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів).*

3. Меленевич А. Я. Клінічне значення інтерлейкіну-18 та інтерлейкіну-10 у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою/ А. Я. Меленевич // Запорізький медичний журнал. – 2018. – Том 20, № 5(110) – С. 623-627.

4. Меленевич А. Я. Структурно-функціональні зміни міокарда у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою / В. А. Капустник, О. Г. Мельник, А. Я. Меленевич, К. І. Саніна // Міжнародний медичний журнал. – 2018. – № 2. – С. 12-15. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів).*

5. Меленевич А. Я. Залежність цитокінемії від клінічного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою / В. А. Капустник, І. Ф. Костюк, А. Я. Меленевич // Медичні перспективи. – 2018. – № 3. – С. 41-46. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів).*

6. Melenevych A. Ya. Interleukin-18/interleukin-10 ratio in predicting the further course of chronic obstructive pulmonary disease combined with hypertension / V. A. Kapustnyk, I. F. Kostyuk, A. Ya. Melenevych // General medicine. – 2019. –   
№ 1. – С. 3-6. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів).*

7. Пат. № 127410, Україна, МПК G01N 33/50 (2006.01). Спосіб прогнозування ремоделювання бронхо-легеневої системи у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень професійної етіології у поєднанні з гіпертонічною хворобою / В. А. Капустник, І. Ф. Костюк, А. Я. Меленевич; Харківський національний медичний університет. – № u201802922; заявл. 22.03.2018; опубл. 25.07.2018, Бюл. № 14. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення заявки на патент).*

8. Пат. № 129494, Україна, МПК G01N 33/48 (2006.01). Спосіб прогнозування ризику несприятливих кардіоваскулярних подій у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень середньої тяжкості у поєднанні з гіпертонічною хворобою ІІ стадії на підставі розрахунку модифікованого індексу BODE / В. А. Капустник, І. Ф. Костюк, А. Я. Меленевич; Харківський національний медичний університет. — № u201806556; заявл. 11.06.2018; опубл. 25.10.2018, Бюл. № 20. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення заявки на патент).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

9. Меленевич А. Я. Роль цитокінів при хронічному обструктивному захворюванні легень у сполученні з гіпертонічною хворобою / А. Я. Меленевич // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання: профілактика неінфекційних захворювань на перехресті терапевтичних наук», 21 квітня 2016 р. – Харків. – 2016. – С. 212.

10. Melenevych A. Ya. Phenotype-based management in chronic obstructive pulmonary disease / A. Ya. Melenevych // Матеріали ІІ міжнародної науково-практичної конференції «Терапевтичні читання: сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів», 6-7 жовтня 2016 р. – Івано-Франківськ-Яремче. – 2016. – С. 307-309.

11. Меленевич А. Я. Прогнозування майбутніх несприятливих подій у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень на підставі аналізу сучасних оціночних тестів / А. Я. Меленевич // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я», 9 грудня 2016 р. – Полтава. – 2016. – С. 42-43.

12. Melenevych A. Ya. Phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease in combination with hypertension / A. Ya. Melenevych // Матеріали XVIII Національного конгресу кардіологів України, 20–22 вересня 2017 р. – Київ. – 2017. – C. 42.

13. Melenevych A. Ya. The risk of adverse outcomes of occupational chronic obstructive pulmonary disease, depending on the presence or absence of hypertension / A. Ya. Melenevych, К. I. Sanina // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Креативні напрямки в діагностиці, патогенезі та лікуванні внутрішніх і професійних хвороб», 12-13 квітня 2018 р. – Запоріжжя. – 2018. – С. 19-20. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*

14. Melenevych A. Ya. IL-18 and IL-10 in patients with occupational COPD, depending on the presence or absence of hypertension / A. Ya. Melenevych // European Respiratory Journal. Матеріали 28-го міжнародного конгресу Європейського респіраторного товариства, 15-19 вересня 2018 р. – Париж. – 2018. – Vol. 52: DOI: 10.1183/13993003.congress-2018. PA4080.

15. Melenevych A. Ya. Results of the BODE index for evaluating chronic obstructive pulmonary disease outcomes, depending on the presence or absence of hypertension / A. Ya. Melenevych // Матеріали XIX Національного конгресу кардіологів України, 26–28 вересня 2018 р. – Київ. – 2018. – C. 40-41.

16. Меленевич А. Я. Рівень інтерлейкіну-18 та інтерлейкіну-10 за умов коморбідності хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби / А. Я. Меленевич, О. В. Меленевич // Український пульмонологічний журнал. Матеріали І Національного конгресу пульмонологів України, Київ, 18–19 жовтня 2018 р. – 2018. – № 3. Додаток. – С. 73. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*

17. Melenevych A. Diastolic heart failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with hypertension / A. Melenevych // European Journal of Heart Failure. Матеріали 6-го всесвітнього конгресу з серцевої недостатності, 25-28 травня 2019 р. – Афіни. – 2019. – Vol. 21. – P. 208-209. P922.