

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ТВЕРЕЗОВСЬКИЙ ВОЛОДИМИР МИХАЙЛОВИЧ

УДК 616.233/.24-002.2-007.63+616.12-008.331.1]-07-037(043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ

ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ КОМОРБІДНОГО
ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ
ТА ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ ЗА ПОКАЗНИКАМИ АПОПТОЗУ ТА
ГЕМОДИНАМІКИ

за спеціальністю 222 «Медицина» спеціалізація «Внутрішні хвороби»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

В. М. Тверезовський

Науковий керівник Капустник Валерій Андрійович, доктор медичних наук,
професор

АНОТАЦІЯ

Тверезовський В. М. Оптимізація діагностики та прогнозування коморбідного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби за показниками апоптозу та гемодинаміки. — Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Внутрішні хвороби». — Харківський національний медичний університет МОЗ України. — Харків, 2023. Захист відбудеться у ХНМУ, Харків, _____ 2024 р.

Враховуючи наявні особливості та спільні ланки патогенезу розвитку хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та гіпертонічної хвороби (ГХ), часте поєднання даних патологій та їх перебіг, дана проблематика є однією з найбільш актуальних в сучасній медичній практиці. Поєднаний перебіг даних захворювань суттєво збільшує серцево-судинні ризики та погіршує параметри функції зовнішнього дихання у таких пацієнтів, що вимагає визначення прогностичних маркерів для раннього діагностування поєданого перебігу даних захворювань з метою оптимізації подальшої діагностичної та лікувальної тактики.

Виходячи з вищезазначеного, визначено мету нашого дослідження: оптимізація діагностики та прогнозування коморбідного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби шляхом оцінки показників апоптозу (каспази-8), запальної реакції та центральної гемодинаміки.

Завданнями дослідження встановлено:

1. Проаналізувати антропометричні та клініко-анамнестичні особливості пацієнтів із коморбідним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби.

2. Оцінити стан системи апоптозу за показниками плазмових рівнів каспази-8 та дослідити взаємозв'язки із клініко-анамнестичними параметрами у

пацієнтів із коморбідним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби.

3. Охарактеризувати особливості порушень центральної гемодинаміки у пацієнтів із коморбідним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби.

4. Оцінити характер змін запальної реакції у обстежених пацієнтів та їх взаємозв'язок з параметрами функції зовнішнього дихання.

5. Розробити прогностичні моделі розвитку коморбідного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби та дослідити їх клінічну ефективність

Згідно з встановленою метою та завданнями дослідження було проведено обстеження 95 пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень, які знаходилися на стаціонарному обстеженні та лікуванні в терапевтичному відділенні НДІ гігієни праці та професійних захворювань Харківського національного медичного університету, який є базовим лікувальним закладом кафедри внутрішніх та професійних хвороб Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України, та 30 осіб контрольної групи за період 2019–2022 рр.

Включення пацієнтів було за їх власним бажанням та особистим підписанням відповідної інформованої згоди на участь в дослідженні згідно норм чинного законодавства України.

Первинний огляд пацієнтів відбувався на етапі їх надходження у відділенні з подальшим проведенням відповідних клініко-діагностичних та лабораторних досліджень. Так, серед 125 включених до дослідження пацієнтів та осіб контрольної групи було сформовано 3 групи. До першої групи було включено 47 пацієнтів ($n=47$) з коморбідним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби; 2-у групу склали 48 пацієнтів ($n=48$) ізольованим перебігом хронічного обструктивного захворювання легень; в 3-ю (контрольну) увійшли 30 практично здорових осіб.

Діагноз ХОЗЛ встановлювали відповідно до наказу МОЗ України № 555 від 27 червня 2013 року «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень», уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хронічне обструктивне захворювання легень (2013) та адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах, «Хронічне обструктивне захворювання легень» (2013) та з урахуванням рекомендацій Американського торакального товариства (American Thoracic Society, ATS), наукового комітету Глобальної стратегії з діагностики, ведення та запобігання ХОЗЛ (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD).

Діагноз ГХ, її ступінь та стадія встановлювали згідно з наказом МОЗ України №384 від 24 травня 2012 року «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії» та критеріїв уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» (2012) й відповідно до рекомендацій провідних іноземних товариств.

Статистичний розрахунок отриманих при проведенні дослідження результатів виконано за допомогою персонального комп'ютеру AMD® Ryzen® 5 із використанням пакету прикладних програм: Microsoft Excel 365, Statsoft Statistica 10.0 для Windows, IBM SPSS 25.0 для Windows.

Наукова новизна проведеного дослідження полягає в тому, що автором: отримано нові наукові дані щодо ролі каспази-8 в патогенезі коморбідного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби. Поглиблено дані щодо характеру та змін параметрів запальної реакції та апоптозу структурно-функціональних змін серця, параметрів клінічного та біохімічного аналізів крові в даній когорті пацієнтів; встановлено їх зв'язок з наявністю супутньої гіпертонічної хвороби та відмінності в залежності від ступеню важкості змін функції зовнішнього дихання. Розроблено математичні

моделі попередньої оцінки зазначених змін та математичні моделі прогнозування коморбідного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби, які враховують вивчені клініко-анамнестичних, лабораторних параметрів, показники апоптозу, запалення та гемодинаміки. Вищезазначені прогностичні алгоритми мають високі класифікаційні параметри та можуть бути рекомендовані до застосування в клінічній практиці з метою раннього прогнозування поєднаного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби.

За результатами дослідження можливостей оптимізації діагностики та прогнозування коморбідного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби за показниками запалення, апоптозу та гемодинаміки було:

1. Визначено достовірно значимі зміни клінічних і біохімічних показників крові пацієнтів з поєднаним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби, які переважали, порівняно з ізольованим хронічним обструктивним захворюванням легень, зокрема більша тривалість основного захворювання, достовірно вища концентрація каспази-8 (відповідно 3,79 нг/мл і 3,48 нг/мл), вищі рівні моноцитів, загального білку (на 10,0 %), двократне переважання рівнів аланінамінотрансферази, вище значення гамма-глутамілтранспептидази (на 30 %) та відмічено трикратне збільшення рівнів тригліцеридів.

2. Відзначено достовірно виражені порушення функції зовнішнього дихання у пацієнтів з коморбідним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби, ніж за ізольованого перебігу хронічного обструктивного захворювання легень, зокрема нижчі об'єм форсованого видиху за першу секунду, життєва ємність легень та індекс Тіффо. Отримано дані щодо більш виражених змін структурно-функціонального стану міокарда у пацієнтів з зазначеною коморбідністю, зокрема: вищий на 5,0% кінцевий діастолічний та кінцевий систолічний об'єм, достовірно вищий

кінцевий діастолічний розмір та серцевий викид, та більший індекс маси міокарда лівого шлуночка (109,0 й 103,0 г/м² відповідно).

3. Визначено наявність вірогідних асоціацій індексів запалення, зокрема рівнів відношення нейтрофілів до лейкоцитів при хронічному обструктивному захворюванні легень порівняно з контролем (на 0,031) і відношення моноцитів до лімфоцитів (на 0,141) і нейтрофілів до лімфоцитів (на 0,514) та зниження відношення нейтрофілів до моноцитів (на 5,107) і лімфоцитів до моноцитів (на 4,096). Встановлено вірогідне збільшення вивчених індексів запалення у пацієнтів з коморбідним, ніж з ізольованим перебігом та контролем в декілька разів.

4. Розроблено модель прогнозування розвитку коморбідного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби, враховуючи рівні каспази-8, вік, оцінку рівнів об'єму форсованого видиху за 1 секунду, індекс відношення лімфоцитів до моноцитів й ультразвукові параметри серця, та має чутливість 93,8 % і специфічність 63,8 %.

5. Сформовано модель прогнозування розвитку коморбідного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби із врахуванням біохімічних показників хворих, яка має високі кваліфікаційні якості (чутливість 87,5 % і специфічність 70,2 %). Визначено достовірно вищі шанси (в 16,64 рази) на розвиток коморбідного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби при збільшенні рівнів каспази-8 (в 16,6 разів) збільшенні рівнів аспартатамінотрансферази та форсованої життєвої ємності легень (на 2,1 % та 23,7 % відповідно) та знижені вірогідності при збільшенні віку та об'єму форсованого видиху за першу секунду (на 16,1 % і 23,5 % відповідно)

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, гіпертонічна хвороба, апоптоз, запалення, прогнозування, коморбідність, каспаза-8, гемодинаміка, функція зовнішнього дихання, серцево-судинні ускладнення, ехокардіографія, серцево-судинна система

RESUME

Tverezovskyi V. M. Optimization of diagnosis and prognosis of the comorbid course of chronic obstructive pulmonary disease and hypertension by apoptosis and hemodynamics. — Qualifying scientific work as a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 "Medicine", specialization "Internal Medicine". — Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine. — Kharkiv, 2023. The defense will take place at KhNMU, Kharkiv, _____ 2024.

Taking into account the existing features and common links in the pathogenesis of the development of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and hypertension (HD), the frequent combination of these pathologies and their course, this problem is one of the most relevant in modern medical practice. The combined course of these diseases significantly increases cardiovascular risks and worsens the parameters of the function of external respiration in such patients, which requires the determination of prognostic markers for early diagnosis of the combined course of these diseases in order to optimize further diagnostic and therapeutic tactics.

Based on the above, the purpose of our study is to optimize the diagnosis and prediction of the comorbid course of chronic obstructive pulmonary disease and hypertension by assessing the indicators of apoptosis (caspase-8), inflammatory response and central hemodynamics.

The objectives of the study are as follows:

1. To analyze the anthropometric and clinical-anamnestic features of patients with comorbid course of chronic obstructive pulmonary disease and hypertension.
2. To assess the state of the apoptosis system by plasma levels of caspase-8 and to investigate the relationship with clinical and anamnestic parameters in patients with comorbid course of chronic obstructive pulmonary disease and hypertension.
3. To characterize the features of central hemodynamic disorders in patients with comorbid course of chronic obstructive pulmonary disease and hypertension.

4. To assess the nature of changes in the inflammatory response in the examined patients and their relationship with the parameters of the function of external respiration.

5. To develop prognostic models for the development of comorbid course of chronic obstructive pulmonary disease and hypertension and to investigate their clinical efficacy

According to the established purpose and objectives of the study, 95 patients with chronic obstructive pulmonary diseases, who were on inpatient examination and treatment in the therapeutic department of the Research Institute of Occupational Health and Occupational Diseases of Kharkiv National Medical University, which is the basic medical institution of the Department of Internal and Occupational Diseases of Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, and 30 people were examined control group for the period 2019–2022.

The inclusion of patients was at their own request and personal signing of the appropriate informed consent to participate in the study in accordance with the norms of the current legislation of Ukraine.

The initial examination of patients took place at the stage of their admission to the department, followed by appropriate clinical, diagnostic and laboratory tests. Thus, among the 125 patients included in the study and persons of the control group, 3 groups were formed. The first group included 47 patients ($n=47$) with comorbid chronic obstructive pulmonary disease and hypertension; Group 2 consisted of 48 patients ($n=48$) with isolated chronic obstructive pulmonary disease; The 3rd (control) included 30 practically healthy individuals.

The diagnosis of COPD was established in accordance with the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 555 of June 27, 2013 "On approval and implementation of medical and technological documents on the standardization of medical care for chronic obstructive pulmonary disease", the unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care and medical rehabilitation of chronic obstructive pulmonary disease (2013) and the adapted

evidence-based clinical guideline Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2013) and taking into account the recommendations of the American Thoracic Society (ATS), the scientific committee of the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD).

The diagnosis of HD was established in accordance with the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 384 dated May 24, 2012 "On Approval and Implementation of Medical and Technological Documents for the Standardization of Medical Care in Arterial Hypertension" and the criteria of the unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) medical care "Arterial Hypertension" (2012) and in accordance with the recommendations of leading foreign societies.

The statistical calculation of the results obtained during the study was performed using an AMD® Ryzen® 5 personal computer using a package of application programs: Microsoft Excel 365, Statsoft Statistica 10.0 for Windows, IBM SPSS 25.0 for Windows.

The scientific novelty of the study is that the author: obtained new scientific data on the role of caspase-8 in the pathogenesis of the comorbid course of chronic obstructive pulmonary disease and hypertension. The data on the nature and changes in the parameters of the inflammatory response and apoptosis of structural and functional changes in the heart, the parameters of clinical and biochemical blood tests in this cohort of patients were deepened; Their connection with the presence of concomitant hypertension has been established and differences depending on the severity of changes in the function of external respiration. Mathematical models of preliminary assessment of these changes and mathematical models for predicting the comorbid course of chronic obstructive pulmonary disease and hypertension have been developed, which take into account the studied clinical, anamnestic, laboratory parameters, indicators of apoptosis, inflammation and hemodynamics. The above-mentioned predictive algorithms have high classification parameters and can be recommended for use in clinical practice for early prediction of the combined course of chronic obstructive pulmonary disease and hypertension.

According to the results of the study of the possibilities of optimizing the diagnosis and prediction of the comorbid course of chronic obstructive pulmonary disease and hypertension in terms of inflammation, apoptosis and hemodynamics, there were:

1. Significantly significant changes in clinical and biochemical parameters of the blood of patients with a combined course of chronic obstructive pulmonary disease and hypertension, which prevailed compared to isolated chronic obstructive pulmonary disease, in particular, a longer duration of the underlying disease, a significantly higher concentration of caspase-8 (3.79 ng/ml and 3.48 ng/ml, respectively), higher levels of monocytes, total protein (by 10.0 %), a twofold predominance of alanine aminotransferase levels, A higher value of gamma-glutamyl transpeptidase (by 30 %) and a threefold increase in triglyceride levels was noted.

2. There were significantly pronounced disorders of the function of external respiration in patients with a comorbid course of chronic obstructive pulmonary disease and hypertension than in the isolated course of chronic obstructive pulmonary disease, in particular, lower forced expiratory volume in the first second, vital capacity of the lungs and the Tiffnot index. Data on more pronounced changes in the structural and functional state of the myocardium in patients with the specified comorbidity were obtained. 5.0 % higher end-diastolic and end-systolic volume, significantly higher end-diastolic size and cardiac output, and higher left ventricular myocardial mass index (109.0 g/m² and 103.0 g/m², respectively).

3. The presence of reliable associations of inflammatory indices was determined the levels of neutrophil-to-leukocyte ratio in chronic obstructive pulmonary disease compared to the control (by 0.031) and the ratio of monocytes to lymphocytes (by 0.141) and neutrophils to lymphocytes (by 0.514) and a decrease in the ratio of neutrophils to monocytes (by 5.107) and lymphocytes to monocytes (by 4.096). A significant increase in the studied inflammatory indices in patients with comorbid than with an isolated flow and control several times.

4. A model for predicting the development of the comorbid course of chronic obstructive pulmonary disease and hypertension was developed, considering the levels of caspase-8, age, assessment of the levels of forced expiratory volume in 1 second, the index of the ratio of lymphocytes to monocytes and ultrasound parameters of the heart, and has a sensitivity of 93.8 % and a specificity of 63.8 %.

5. A model for predicting the development of the comorbid course of chronic obstructive pulmonary disease and hypertension was formed, considering the biochemical parameters of patients, which has high qualification qualities (sensitivity 87.5 % and specificity 70.2 %). Significantly higher chances (16.64 times) for the development of a comorbid course of chronic obstructive pulmonary disease and hypertension with an increase in levels were determined caspase-8 (16.6-fold) increased levels of aspartate aminotransferase and forced vital capacity of the lungs (by 2.1 % and 23.7 %, respectively) and decreased probabilities with an increase in age and forced expiratory volume in the first second (by 16.1 % and 23.5 %, respectively)

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, hypertension, apoptosis, inflammation, prognosis, comorbidity, caspase-8, hemodynamics, external respiratory function, cardiovascular complications, echocardiography, cardiovascular system

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. **Tverezovskyi, V. M.**, Kapustnyk, V. A., Shelest, B. O., & Sukhonos, N. K. (2023). Association of Caspase-8 Levels With Respiratory Parameters and Presence of Hypertension in Copd Patients. *Wiadomości Lekarskie*, 76(5), 1265–1271. <https://doi.org/10.36740/wlek202305220> (Здобувачем сформовано групи, проведено клініко-лабораторне та клініко-інструментальне обстеження хворих, аналіз і статистичну обробку отриманих даних, підготовлено статтю до друку).
2. **Tverezovskyi, V. M.**, Kapustnyk, V. A., Shelest, B. O., & Sadovenko, O. L. (2022). Prognostic Potential of Lymphocyte-To-Monocyte Ratio and Caspase-8 in Prediction of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Development. *Wiadomości Lekarskie* (Warsaw, Poland: 1960), 75(11), 2677–2682. <https://doi.org/10.36740/WLek202211122> (Здобувачем сформовано групи, проведено клініко-лабораторне та клініко-інструментальне обстеження хворих, аналіз і статистичну обробку отриманих даних, підготовлено статтю до друку).
3. **Tverezovskyi, V. M.** (2023). Laboratory and instrumental characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease and hypertension. *Medicine Today and Tomorrow*, 92(2). <https://doi.org/10.35339/msz.2023.92.2.tve> (Здобувачем сформовано групи, проведено клініко-лабораторне та клініко-інструментальне обстеження хворих, аналіз і статистичну обробку отриманих даних, підготовлено статтю до друку).

Опубліковані наукові праці апробаційного характеру:

4. Kapustnik, V. A., & **Tverezovskyi, V. M.** (2022). Relationships between caspase-8 levels and respiratory function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Wiadomości Lekarskie* (Scientific-Practical Conference with International Participation for the World Health Day 2022), 75(5), 1211–1225.

<https://doi.org/10.36740/wlek202205128> (Здобувачем проведено аналіз отриманих даних, статистичну обробку отриманих даних та підготовлено тези до друку).

5. Kapustnik, V. A., & **Tverezovskyi, V. M.** (2020). Aspects of apoptosis in chronic obstructive pulmonary disease and hypertension comorbidity. *Proceedings of the XXII International Scientific and Practical Conference "Modern Science and Its Impact on Humanity Development*, 56–58.

<https://doi.org/https://doi.org/10.5281/zenodo.4107219> (Здобувачем проведено аналіз літературних даних, статистичну обробку отриманих даних та підготовлено тези до друку).

6. **Tverezovskyi, V. M.**, & Kapustnik, V. A. (2021). Role of apoptosis in the course of chronic obstructive pulmonary disease. *Збірник Матеріалів Науково-Практичної Конференції з Міжнародною Учасстю «YOUNG SCIENCE 3.0» (в Онлайн Режимі)*, 127–128 (Здобувачем проведено аналіз отриманих даних, статистичну обробку отриманих даних та підготовлено тези до друку).

7. **Tverezovskyi, V.**, & Kapustnyk, V. (2022). Predictive value of caspase-8 in hypertension development in COPD patients. *01.01 - Clinical Problems - No Related to Asthma or COPD*, 1754. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2022.1754> (Здобувачем проведено аналіз отриманих даних, статистичну обробку отриманих даних та підготовлено тези та доповідь до друку).

8. **Tverezovskyi, V.**, Kapustnyk, V., & Shelest, B. (2023). Ps-C06-8: Concomitant Hypertension Influences Caspase-8 Levels in COPD Patients. *Journal of Hypertension*, 41(Suppl 1), e198. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000914700.13957.75> (Здобувачем проведено аналіз отриманих даних, статистичну обробку отриманих даних та підготовлено тези та доповідь до друку).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ПОЗНАЧЕНЬ	17
ВСТУП	19
РОЗДІЛ 1 ОСОБЛИВОСТІ АПОПТОТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ У ПАЦІЄНТІВ З КОМОРБІДНИМ ПЕРЕБІГОМ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ.....	30
1.1. Епідеміологія, патогенез, фактори ризику та ускладнення хронічного обструктивного захворювання легень на тлі гіпертонічної хвороби	36
1.2. Патогенез супутнього перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби	42
1.3. Аспекти апоптозу за коморбідного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби	47
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	51
2.1 Програма та методологічний апарат дослідження	52
2.2 Загальна характеристика обстежених пацієнтів	54
2.3 Методологічний апарат дослідження.....	59
2.3.1 Медико-епідеміологічні, клініко-лабораторні та клініко- інструментальні методи дослідження	60
2.3.2 Медико-статистичні методи статистичної обробки отриманих результатів дослідження	63
Висновки до розділу 2	65
РОЗДІЛ 3 КОРЕЛЯЦІЙНИЙ АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ АПОПТОЗУ, ЗАПАЛЬНОЇ РЕАКЦІЇ ТА ПАРАМЕТРІВ ГЕМОДИНАМІКИ І ФУНКЦІЇ ЗОВНІШНЬОГО ДИХАННЯ У ПАЦІЄНТІВ З КОМОРБІДНИМ ПЕРЕБІГОМ ХОЗЛ ТА ГХ	67

	15
3.1 Клініко-лабораторні, клініко-інструментальні та епідеміологічні характеристики	67
3.2 Кореляційні взаємозалежності показників ультразвукового дослідження серця обстежених із рівнями капсази-8 та параметрами функції зовнішнього дихання.....	79
Висновки до розділу 3:	88
РОЗДІЛ 4 ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ІНДЕКСІВ ЗАПАЛЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ ТА ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ	91
4.1 Характеристика індексів запальної реакції в основних групах та в залежності від ступеню порушень функції зовнішнього дихання	92
4.2 Аналіз асоціацій індексів запальної реакції з наявністю коморбідного перебігу ХОЗЛ та ГХ та ізолюваного ХОЗЛ.....	101
РОЗДІЛ 5 ПРОГНОЗУВАННЯ КОМОРБІДНОГО ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ.....	107
5.1 Аналіз досліджуваних чинників в якості предикторів розвитку ізолюваного хронічного обструктивного захворювання легень.....	108
5.2 Аналіз досліджуваних чинників в якості предикторів розвитку коморбідного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби.....	114
Висновки до розділу 5	122
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ.....	126
ВИСНОВКИ.....	143
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	145
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ	146

	16
ДОДАТКИ	166
Додаток А	167
Додаток Б	169
Додаток В	170
Додаток Г	171
Додаток Д	172
Додаток Е	173
Додаток Ж	174

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ПОЗНАЧЕНЬ

АЛТ	—	аланінамінотрансфераза
АСТ	—	аспартатамінотрансфераза
АТ	—	артеріальний тиск
ВЛімфМ	—	відношення лімфоцитів до моноцитів
ВМЛімф	—	відношення моноцитів до лімфоцитів
ВНЛейк	—	відношення нейтрофілів до лейкоцитів
ВНЛімф	—	відношення нейтрофілів до лімфоцитів
ВНМ	—	відношення нейтрофілів до моноцитів
ВШ	—	відношення шансів
ГГТП	—	гамаглутамілтранспептидаза
ГХ	—	гіпертонічна хвороба
ДАТ	—	діастолічний артеріальний тиск
ДІ	—	довірчий інтервал
ЖЕЛ	—	життєва ємність легень
ЗХ	—	загальний холестерин
ІММЛШ	—	індекс маси міокарда лівого шлуночка
ІМТ	—	індекс маси тіла
ІФА	—	імуноферментний аналіз
КДО	—	кінцево-діастолічний об'єм
КДР	—	кінцево-діастолічний розмір
КСО	—	кінцево-систолічний об'єм
КСР	—	кінцево-систолічний розмір
ЛП	—	ліве передсердя
ЛФ	—	лужна фосфатаза
ЛШ	—	лівий шлуночок
ОФВ ₁	—	об'єм форсованого видиху
САТ	—	систолічний артеріальний тиск
СВ	—	систолічний викид

СН	—	серцева недостатність
ССП	—	серцево-судинна патологія
ТГ	—	тригліцериди
ТЗСЛШ	—	товщина задньої стінки лівого шлуночка
ТМШП	—	товщина міжпередсердної перетинки
УЗД	—	ультразвукове дослідження
ФВ	—	фракція викиду
ФЖЄЛ	—	форсована життєва ємність легень
ХБ	—	хронічний бронхіт
ХОЗЛ	—	хронічне обструктивне захворювання легень
CD	—	Cluster of differentiation
GOLD	—	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
Глобальна стратегія з діагностики, ведення та запобігання ХОЗЛ		

ВСТУП

Актуальність дослідження

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є прогресуючим захворюванням, з частково оборотним порушенням прохідності бронхів [Orea-Tejeda et al., 2016; Laurent et al., 2015], яке виникає вторинно внаслідок резистентності бронхіального дерева і емфізематозного ремоделювання легень [Górka et al., 2016; Tang et al., 2017]. Поширеність ХОЗЛ оцінюють на рівні 10,1 % світової популяції [Tang et al., 2017]. ХОЗЛ є третьою причиною смертності та захворюваності в світі з тенденцією до збільшення частоти [Tejeda et al., 2016]. Вдихання диму та інших інгаляційних тригерів [Gogebakan et al., 2015] запускає міграцію клітин, зокрема, нейтрофілів і макрофагів, які секретують низку прозапальних речовин [Laurent et al., 2015]. Бронхообструкція і запалення є провідними патофізіологічними механізмами захворювання. В подальшому це призводить до ремоделювання повітроносних шляхів. Одним з факторів ризику у пацієнтів з ХОЗЛ є куріння [Tang et al., 2017], з частотою до 90 % усіх випадків ХОЗЛ, яке може стати тригером для розвитку системних та клінічних ускладнень, зокрема супутньої серцево-судинної патології (ССП) [Tejeda et al., 2016]. Автори [Tejeda et al., 2016] повідомляють про достовірно ($p = 0,04$) більший ризик розвитку серцево-судинних катастроф, зокрема інсульту, у пацієнтів із ХОЗЛ, що палять: відношення шансів (ВШ)=4,06 (95% довірчий інтервал (ДІ) 1,57–10,46).

Di Daniele зазначає, що гіпертонічна хвороба (ГХ) є найбільш поширеною коморбідною патологією у пацієнтів із ХОЗЛ [Kim et al., 2017]. Частота ГХ в світі складає 31,1 % (95 % ДІ 30,0–32,2 %). Майже 17 % госпіталізованих пацієнтів із ХОЗЛ мають ГХ як супутню патологію. Одним із механізмів розвитку ГХ є збільшення жорсткості артерій, що обумовлює формування підвищеного тиску та розвитку серцево-судинних ускладнень [Di Daniele, 2017]. Kim et al. (2017) додають, що майже третина пацієнтів із ХОЗЛ помирають в наслідок серцево-судинних ускладнень. За даними авторів [Kim et al., 2017], пацієнти із а ГХ, ніж пацієнти без ГХ мають достовірно вищі показники віку ($59,6 \pm 10,8$ р. та

54,9±10,6 р. відповідно; $p < 0,01$); індекс маси тіла (ІМТ) ($24,9 \pm 2,8$ кг/м² та $23,9 \pm 2,6$ кг/м²; $p < 0,01$); вищу частоту ХОЗЛ (22,9% та 14,3 % відповідно; $p < 0,01$). Мультиваріативний аналіз показав, що ХОЗЛ незалежно асоційована із ГХ: ВШ=1,71 (95 % ДІ 1,37–2,13; $p < 0,001$).

Поряд з цим, пошкодження шлуночків серця у пацієнтів з ХОЗЛ асоційоване насамперед з підвищенням жорсткості судинної стінки. Відзначено [Górka et al., 2016] наявність достовірної кореляції між ОФВ₁ з жорсткістю артерій і ступеню обструкції з дисфункцією правого шлуночка у пацієнтів з ХОЗЛ, що актуалізує тісний взаємозв'язок між даними патологіями, з огляду на значне взаємне погіршення їх перебігу. Автори [Griffo et al., 2017] так само повідомляють про підвищення частоти ХОЗЛ серед жінок, що палять. Основними аспектами цього є велика сприйнятливості жінок до негативних факторів куріння, меншому анатомічному просвіту бронхів. Недостатня частота діагностики ХОЗЛ серед жінок може бути пов'язана з недооцінкою впливу різних чинників і деякими відмінностями в клінічних проявах [18]. Визначається велика частота серцевої недостатності (СН) зі збереженою фракцією викиду (ФВ) серед жінок, при чому спільність симптоматики ХОЗЛ і СН часто ускладнює виявлення легеневої патології у пацієнтів з СН.

Одним з механізмів розвитку серцево-судинної патології вважається потенціювання оксидативного стресу за ХОЗЛ, що значною мірою уражує серцево-судинну систему. Залучення в патогенез зазначеної коморбідності легених судин (легенева гіпертензія) формує розвиток правошлуночкової СН. Автори [Górka et al., 2016] відзначають, що основні ланки патогенезу зазначених процесів включають в себе судинне ремоделювання і дерегуляцію діяльності гладкої мускулатури.

Автори зазначають, що на даний час є недостатня кількість досліджень щодо апоптотичної активності бронхів, як й активності каспаз (зокрема каспази-8 та каспази-9). Одним із важливих елементів патогенезу розвитку ХОЗЛ є зміни бронхіального епітелію. Клітини повітроносних шляхів секретують низку

запальних медіаторів та протеаз. Визначається сквамозне ремоделювання епітелію бронхів у пацієнтів із ХОЗЛ, що може бути наслідком процесу проліферації його клітин. Поряд із цим, автори показують, що апоптоз структурних клітин легені (ендо- та епітелію) також може значною мірою обумовлювати процес розвитку захворювання. Автори додають, що у пацієнтів із ХОЗЛ посилений апоптоз клітин бронхолегеневої системи значно перевищує можливості проліферації, що, як наслідок, обумовлює ураження паренхіми легень та формування емфіземи [Gogebakan et al., 2015].

Поряд із цим, апоптотичні процеси визначаються й у пацієнтів із ГХ, з огляду на хронічний вплив підвищеного тиску. Зокрема, гіпертрофія міокарду лівого шлуночку, яка часто визначається серед пацієнтів із ГХ, в подальшому формує лівошлуночкову серцеву недостатність, яка є найбільш частою причиною смертності таких пацієнтів. Проте, автори [Sun et al., 2015] зазначають, що механізм розвитку апоптозу клітин міокарду в даному випадку вивчений недостатньо.

Апоптоз є запрограмованою клітинною смертю, який направлений на елімінацію уражених чи ушкоджених клітин [Gogebakan et al., 2015]. Визначається, що процес апоптозу ініціюється приєднуванням до специфічних рецепторів — суперсімейства факторів некрозу пухлин. Поряд із цим, визначено, що каспаза-8 відіграє роль в проліферації та дозріванні лімфоїдної тканини та пов'язане із позитивною чи негативною регуляцією інтерлейкіну (ІЛ)-1 [Keller et al., 2018]. Вищезазначене є актуальним питанням щодо вивчення взаємодії каспази-8 із іншими запальними медіаторами. Зазначається, що патогенез запального ураження легень пов'язаний із порушеннями імунної відповіді Т-хелперами 2 типу, зокрема продукції ними цитокінів ІЛ-4, ІЛ-3 та ІЛ-13. При чому, визначено, що каспаза-8 грає важливу роль в диференціації та активації зазначених Т-хелперів [Qi et al., 2017].

Порушення балансу між протеолітичною та антипротеолітичною системою, хронічний оксидативний стрес у пацієнтів із ХОЗЛ значною мірою

обумовлюють апоптотичну активність та деструкцію паренхіми легень. Медіація системи апоптозу ґрунтується на трьох механізмах: рецептор-обумовлений зовнішній шлях, внутрішній мітохондріальний та шлях залучення ендоплазматичного ретикулуму [Gogebakan et al., 2015]. Біохімічно цей процес обумовлений активністю каспаз. Так, каспаз (аспартат-специфічні цистеїн протеази), зокрема каспаза-8, грає роль в рецептор-обумовленому механізмі, каспаза-9 — у внутрішньому мітохондріальному. Зазначені каспази залучаються в процес апоптозу під дією каспази-3. Ендоплазматичний шлях базується на активності каспази-12 [Gogebakan et al., 2015]. Одним із механізмів активації апоптотичних процесів є стрес ендоплазматичного ретикулуму, який обумовлює розвиток емфіземи з подальшим формуванням апоптозу альвеолярних клітин.

Gogebakan et al. в своєму дослідженні визначили достовірне ($p = 0,001$) збільшення апоптотичних клітин у пацієнтів із ХОЗЛ у порівнянні із групою курців без ХОЗЛ ($4,86 \pm 3,20$ % та $2,71 \pm 1,61$ % відповідно). Активність каспази-8, поряд із цим, також була достовірно ($p = 0,031$) вищою у пацієнтів із ХОЗЛ, ніж в групі курців без ХОЗЛ: $0,01 \pm 0,0014$ та $0,0075 \pm 0,0019$. Вивчення тканини легені у пацієнтів із емфіземою визначило значну апоптотичну активність цих ділянок, включаючи альвеолярні епітеліальні, клітини ендотелію та фібробласти. Слід зазначити, що незважаючи на посилену проліферативну активність, вона не корелювала зі ступенем апоптозу, що підтверджує зрив проліферативно-апоптотичної рівноваги у пацієнтів із ХОЗЛ та актуалізує подальше дослідження, з огляду на коморбідність ХОЗЛ та ГХ, коли перебіг ХОЗЛ ускладнюється порушеннями кардіогемодинаміки.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами

Дисертація виконана відповідно до планів наукових досліджень кафедри внутрішніх та професійних хвороб Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України: «Удосконалення діагностики та прогнозування кардіоваскулярних порушень за артеріальної

гіпертензії у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень» (№ державної реєстрації 0119u002895 2019–2021).

Мета дослідження:

Оптимізація діагностики та прогнозування коморбідного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби шляхом оцінки показників апоптозу (каспази-8), запальної реакції та центральної гемодинаміки у пацієнтів із супутнім перебігом ХОЗЛ та ГХ.

Задачі дослідження:

1. Проаналізувати антропометричні та клініко-анамнестичні особливості пацієнтів із коморбідним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби.

2. Оцінити стан системи апоптозу за показниками плазмових рівнів каспази-8 та дослідити взаємозв'язки із клініко-анамнестичними параметрами у пацієнтів із коморбідним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби.

3. Охарактеризувати особливості порушень центральної гемодинаміки у пацієнтів із коморбідним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби.

4. Оцінити характер змін запальної реакції у обстежених пацієнтів та їх взаємозв'язок з параметрами функції зовнішнього дихання.

5. Розробити прогностичні моделі розвитку коморбідного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби та дослідити їх клінічну ефективність

Об'єкт дослідження: хронічне обструктивне захворювання легень та гіпертонічна хвороба.

Предмет дослідження:

показники клінічного статусу коморбідного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби, показники

системи апоптозу (каспаза-8), активності запальної реакції, клініко-анамнестичні, біохімічні, показники системного запалення, центральної гемодинаміки та функції зовнішнього дихання.

Методи дослідження. Методичний апарат дослідження містить комплекс клініко-анамнестичних, інструментальних, лабораторних, епідеміологічних та статистичних методів дослідження, які відповідають напрямку дисертаційного пошуку і змісту дослідження у галузі клінічної медицини.

У дослідженні використані наступні методи наукового дослідження:

- *бібліосемантичний* — вивчення та аналіз сучасної світової та вітчизняної наукової літератури щодо існуючих результатів наукових досліджень з пошуку глобальних проблемних питань та перспектив у напрямку оптимізації діагностики та прогнозування коморбідного перебігу ХОЗЛ та ГХ;

- *системного підходу та аналізу* — для аналізу отриманих медико-епідеміологічних, лабораторних і інструментальних особливостей ізольованого та коморбідного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби;

- *медико-анамнестичний* — для визначення медико-анамнестичних характеристик обстежених пацієнтів з ізольованим та коморбідним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби (вікові статеві характеристики, розподіл обстежених за ступенем та стадією ГХ, розподіл пацієнтів з ступенем порушень ФЗД, анамнез хвороби та тривалість захворювання з моменту встановлення діагнозів та ін.);

- *медико-епідеміологічний* — для встановлення клінічних та епідеміологічних особливостей ізольованого та коморбідного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби;

- *клініко-лабораторні* — для аналізу основних медико-анамнестичних характеристик (скарги, анамнез життя та захворювання, визначення статусу тютюнопаління, ЧД, ЧСС, АТ), лабораторних проявів ХОЗЛ та ГХ (клінічний аналіз крові (визначення рівнів гемоглобіну та еритроцитів, кольоровий показник,

гематокрит, рівні лейкоцитів і тромбоцитів, швидкість осідання еритроцитів, кількісні значення еозинофілів і нейтрофілів та лімфоцитів і моноцитів), *біохімічне дослідження крові* (визначення показників вуглеводного обміну (глюкоза венозної крові натще) та ліпідного профілю (ЗХ, ТГ)), *ІФА* (визначення каспази-8);

- *клініко-інструментальні* — для визначення антропометричних показників (маса тіла, ІМТ, окружність талії) тощо) та інструментальних показників (спірометрія (параметри функції зовнішнього дихання з визначенням основних об'ємів та ємностей легень), ЕКГ, УЗД серця (в т. ч. Доплер-ЕхоКГ) та рентгенографія органів грудної порожнини);

- *медико-статистичні* — для адекватної статистичної обробки отриманих матеріалів дослідження (методи описової та порівняльної статистики, лінійної логістичної регресії, математичного моделювання та прогнозування, тощо).

Наукова новизна одержаних результатів полягає в тому, що автором:

- Поглиблені наукові знання щодо особливостей коморбідного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби, а саме розвитку гіперактивності параметрів каспази-8, значних знижень функціональної активності зовнішнього дихання, порушень клінічних і біохімічних характеристик крові та структурно-функціонального стану міокарда й індексів запалення.

- Отримано нові наукові дані щодо ролі каспази-8 і аспартатамінотрансферази та форсованої життєвої ємності легень, як маркерів збільшення вірогідності розвитку коморбідного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби та об'єму форсованого видиху за першу секунду як предиктора зменшення таких шансів.

- Визначено характер морфо-функціональних і структурно-функціональних змін серця та рівнів каспази-8, спровокованих хронічним обструктивним захворюванням легень на тлі гіпертонічної хвороби.

- Досліджено маркерні властивості та предикторні можливості каспази-8 й

характеристик структурно-функціональних змін серця та порушень клінічних і біохімічних характеристик крові, знижень показників функції зовнішнього дихання й індексів запалення у хворих із коморбідним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби.

- Розроблено модель прогнозування розвитку коморбідного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби, яка має високі класифікаційні характеристики (чутливість 93,8 % і специфічність 63,8 %).

- Сформовано модель прогнозування розвитку коморбідного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби із врахуванням біохімічних показників хворих, яка має високі предикторні якості (чутливість 87,5 % і специфічність 70,2 %).

Практичне значення отриманих результатів полягає у тому, що:

- для оптимізації діагностики та прогнозування розвитку коморбідного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби рекомендується визначення рівнів каспази-8 та індексу відношення лімфоцитів до моноцитів, з подальшою оцінкою їх в комплексі прогностичної моделі. Розроблений алгоритм з чутливістю >90 % дозволяє оцінити вірогідність приєднання гіпертонічної хвороби та є високонадійним та дозволяє в клінічній практиці здійснювати дане прогнозування з метою індивідуалізації лікувально-профілактичних заходів.

- розроблений додатково математичний алгоритм оцінки ризику приєднання гіпертонічної хвороби до наявного хронічного обструктивного захворювання легень на підставі визначення параметрів апоптозу, системної запальної реакції та параметрів біохімічного аналізу крові надасть змогу оцінити ризики на ранніх етапах та в обсязі рутинних клініко-діагностичних заходів, що дозволить оптимізувати подальший клінічний перебіг та профілактичні заходи, шляхом безпосередньої корекції майбутніх та вже наявних патологічних змін.

- враховуючи встановлену гіперактивацію параметрів каспази-8, зокрема в

комплексі змін функції зовнішнього дихання та порушень клінічних і біохімічних характеристик крові, структурно-функціонального стану міокарда й індексів запалення вдосконалено наукові знання щодо патогенетичних можливостей ведення таких хворих, що дасть змогу ефективізувати діагностування та прогнозування перебігу коморбідного поєднання хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби та покращити прогноз лікування.

Результати дослідження впроваджено в роботу КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги №1» Святошинського району м. Київ, КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги №3» Святошинського району м. Київ, КНП «Нересницька АЗПСМ» ЗОР, КНП «Нересницька поліклініка» ЗОР, ДП «Клінічний санаторій «Роща» ПРАТ «Укрпрофоздоровниця». Результати дисертаційної роботи включено до навчальної програми підготовки слухачів післядипломної освіти за фахом «внутрішня медицина» на кафедрі внутрішніх хвороб і сімейної медицини Харківського Навчально-наукового медичного інституту НТУ «ХП» Міністерства освіти і науки України та до навчальної програми підготовки здобувачів освіти та лікарів-інтернів за спеціальністю «Внутрішні хвороби» на кафедрі внутрішніх та професійних хвороб Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України, що підтверджено відповідними актами впровадження.

Результати дисертаційної роботи включено до навчальної програми підготовки здобувачів освіти та лікарів-інтернів за фахом «внутрішні хвороби» на кафедрі внутрішніх та професійних хвороб ХНМУ МОЗ України.

Особистий внесок здобувача. Здобувачем особисто було визначено тему дисертаційної роботи, обґрунтовано вибір напрямку та розроблено дизайн дослідження, сформульовано мету та завдання дисертаційної роботи, розроблено план та методологічний апарат дослідження і його програму й визначено його етапи, обґрунтовано вибір напрямку та об'єктів дослідження, проведено інформаційний пошук та аналіз наукової літератури щодо теми дослідження, сформовано групи дослідження, обрано методичні підходи і методи дослідження,

які відповідають поставленій меті і завданням дослідження.

Дисертантом особисто здійснено клінічний етап дослідження, який складався з добору хворих та осіб контрольної групи на підставі критеріїв включення та виключення, комплексне клініко-лабораторне та клініко-інструментальне обстеження. Здобувачем самостійно оформлено необхідні карти обстеження хворих та осіб контрольної групи, сформовано електронну базу даних. Здобувачем особисто проведено медико-статистичну обробку отриманих результатів, їх інформаційний аналіз та узагальнення. Дисертантом особисто написано всі розділи дисертаційної роботи, на підставі отриманих даних обґрунтовано висновки та розроблено практичні рекомендації, підготовлено та оформлено матеріали до друку. Здобувачем не були використані результати досліджень та ідеї співавторів публікацій.

Здобувачем особисто представлено основні положення дисертації на різних рівнях, забезпечено впровадження результатів роботи в практичну роботу закладів охорони здоров'я і навчальний процес.

Апробація роботи. Основні положення та результати дисертаційного дослідження оприлюднені та апробовані на симпозіумах, конгресах і науково-практичних конференціях як з міжнародною участю, так і всеукраїнських: «Науково-практична конференція з міжнародною участю до Всесвітнього Дня Здоров'я 2022» (Україна-Польща, травень 2022), «Міжнародна науково-практична конференція «Сучасна наука та її вплив на розвиток людства»» (Харків, 2020), Науково-Практична Конференції з Міжнародною Учасстю «YOUNG SCIENCE 3.0» (в Онлайн Режимі) (Київ, 2021), Міжнародний конгрес Європейського респіраторного товариства (2022), Симпозіум Міжнародного товариства з гіпертензії (Кіото, Японія, 2022).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 8 наукових робіт, з яких 1 стаття у фахових виданнях України (1 — одноосібна), 2 статті у виданнях Scopus, 5 тез у матеріалах конгресів, симпозіумів і конференцій.

Структура і обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 174 сторінках машинописного тексту й складається із анотації, вступу, аналітичного огляду наукової літератури, програми досліджень та методичного апарату, трьох розділів власних досліджень із аналізом отриманих даних, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Роботу проілюстровано 15 рисунками та 26 таблицями. Перелік використаної літератури викладений на 21 сторінці, містить 151 джерело, із яких 3 — кирилицею та 151 — латиницею.

РОЗДІЛ 1

ОСОБЛИВОСТІ АПОПТОТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ У ПАЦІЄНТІВ З
КОМОРБІДНИМ ПЕРЕБІГОМ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО
ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ
(АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Порушення структури дихальних шляхів виникають внаслідок дії факторів зовнішнього середовища та функціональних потреб [107]. Зменшення дихальних шляхів із потовщенням їх стінок в результаті інтенсивної проліферації клітин та фібротичних змін є основним компонентом легеневої патології, зокрема ХОЗЛ, бронхіту, астми тощо [107]. Структурні та функціональні зміни за даних захворювань спричиняються генетичними, фізіологічними та іншими модулюючими механізмами [107].

Згідно з Глобальною ініціативою з хронічної обструктивної хвороби легень (GOLD), ХОЗЛ визначається як «поширене, попереджуване і виліковне захворювання, що характеризується стійкими респіраторними симптомами і обмеженням повітряного потоку, що виникає через аномалій дихальних шляхів та/або альвеол, зазвичай або газів» [1], основною виявленою причиною якого є тютюнопаління [86].

Клінічні прояви цього гетерогенного захворювання зазвичай виявляються у людей віком 40-50 років, хоча симптоми можуть виникнути і раніше. Основними симптомами, пов'язаними із захворюванням, є задишка, хронічний кашель та відхаркування мокротиння. Ці симптоми часто можуть ввести в оману при постановці діагнозу, оскільки їх можна сплутати з іншими хронічними патологіями органів дихання зі схожим перебігом, наприклад, з астмою. У літературі зазвичай виділяють чотири фенотипи або клінічні форми захворювання, які визначають різні методи лікування: негострий, з емфіземою або хронічним бронхітом, ХОЗЛ-астма, гострий з емфіземою та гострий з хронічним бронхітом [86].

Перебіг ХОЗЛ включає епізоди загострення, які стають звичайними на середньотяжкій та тяжкій стадіях захворювання. Ці епізоди збільшують захворюваність-смертність, використання ресурсів системи охорони здоров'я (збільшення витрат) та призводять до втрати продуктивності та погіршення якості життя, пов'язаного зі здоров'ям [39]. Загострення визначаються як гострий епізод клінічної нестабільності, що характеризується погіршенням респіраторних симптомів. [86]. У пацієнтів з ХОЗЛ у середньому відбувається від одного до чотирьох загострень на рік; однак інтенсивність та тривалість варіюються від пацієнта до пацієнта, що ускладнює кількісну оцінку їх точних наслідків [86]. В основному вони пов'язані з респіраторними інфекціями або стресорами навколишнього середовища, але іноді можуть бути пов'язані і з наявністю інших супутніх патологій, які можуть викликати більше посилення симптомів і, як наслідок, великі труднощі для одужання пацієнта [75].

З огляду на епідеміологічні характеристики ХОЗЛ вважається третьою за значимістю причиною смертності в усьому світі, а також є однією з основних причин зростання захворюваності, викликаючи економічний і соціальний тягар, який в даний час зростає. Виявлені захворюваність та смертність варіюються від країни до країни та від однієї групи населення до іншої, тому наявні дані про поширеність сильно різняться [1].

За іншими даними [126] ХОЗЛ є керованим і значною мірою попереджувальним респіраторним захворюванням і займає четверте місце серед причин смертності у світі.

Так, ХОЗЛ у 2019 році стала причиною 3,3 млн смертей [65]. Глобальна кількість смертей від ХОЗЛ збільшилася на 14,1% у період з 2009 по 2019 р. через такі фактори, як урбанізація, забруднення повітря та вживання тютюну.

Тягар ХОЗЛ для здоров'я розподіляється між країнами нерівномірно: 90% смертей, пов'язаних з ХОЗЛ, посідають країни з низьким і середнім рівнем доходу, незважаючи на те, що на ці країни припадає лише 83% світового населення [65].

У 2019 р. найбільше смертей від ХОЗЛ в абсолютному вираженні було в Китаї, за ним слідували Індія та США. За ними знаходиться Південна Корея, Непал, Данія та Китай [65].

Окрім цього, визначаються й значні рівні DALY, YLL та YLD, спровоковані захворюваністю на ХОЗЛ. Так, за даними Chen S. et al. [24] ХОЗЛ у 2020 р. призвела до 95,0 млн DALY у всьому світі. Порівняння глобального розподілу економічних втрат з тягарем хвороб, пов'язаних з ХОЗЛ, показало, що економічний тягар не обов'язково розподілявся пропорційно до чисельності населення або DALY. Наприклад, у Південній Азії було зареєстровано 25,4 млн (26,8% від загальної світової кількості) випадків DALY від ХОЗЛ, що загалом відповідає її населенню у 1856 млн осіб (23,9% від загальної світової кількості), проте, економічні втрати становили лише 494 млрд (11,4% від загальносвітового обсягу). Навпаки, при населенні в 369 млн осіб (4,7% від загальної кількості у світі) у Північній Америці у 2020 р. було 5,4 млн (5,7% від загальної кількості у світі) випадків ХОЗЛ, але економічні втрати становили 1073 млрд (24,8% від загальносвітової кількості). Східна Азія та Тихоокеанський регіон мали як великий тягар охорони здоров'я, так і великий економічний тягар: 47,4 млн (49,9% загальної загальної кількості) ХОЗЛ DALY, економічні втрати склали 1780 млрд (41,1% світової загальної кількості), а їх населення становило 2380 млн (усього 30,6% від загальної чисельності населення світу). Загалом, хоча економічні втрати країн з низьким та середнім рівнем доходу через ХОЗЛ склали 2437 мільярдів (56,4% від загальносвітового показника), тягар хвороб у них, що вимірюється у DALY, досяг 82,7 млн (87,1% від загальносвітового показника).

Дані визначення підтверджуються й іншими дослідженнями, що вказують на значні економічні світові втрати через ХОЗЛ. Так, Gutiérrez Villegas C. et al. [54] вказують, що за даними 2019 р. максимальні витрати через ХОЗЛ були спровоковані прямими витратами. Так, у Європі ці витрати відрізняються в різних регіонах і становлять в Норвегії 10701 євро на пацієнта на рік, в Бельгії – 1963 євро на одного пацієнта на рік. Середня вартість, встановлена серед восьми

європейських країн (Норвегія, Данія, Німеччина, Італія, Швеція, Греція, Бельгія та Сербія) для загальних прямих витрат на одного пацієнта в рік, становить близько 6182 євро. В Азії прямі витрати на ХОЗЛ серед розвинених азіатських країн (Японія, Південна Корея, Сінгапур, Тайвань і Китай) середня сума оцінюється приблизно в 9172 доларів США. В США ці витрати значходяться в межах від 9981 доларів США до 6246 доларів США [104].

Враховуючи опосередковані витрати (найбільш вивчені), починаючи з Європи, Rehman et al. [114] у своєму опублікованому систематичному огляді європейських досліджень встановили, що втрата була найвищою у Німеччині (5735 євро) та найнижчою у Греції (998 євро). В інших країнах Європи ці витрати оцінюються в 4824 євро у Болгарії, 2033 євро у Данії та 1298 євро у Швеції. У випадку азіатських країн загальні щорічні витрати варіювалися від 4398 доларів США до 23049 доларів США на душу населення в Японії та від 453 доларів США до 12167 доларів США у Південній Кореї, 2700 доларів США у Сінгапурі, 4000 доларів США на Тайвані, 3942 доларів США у Китаї та 1105 доларів США в Таїланді [144].

В свою чергу Patel J. G. et al. [104] у 2018 р. опублікували у США дані, що через ХОЗЛ визначається збільшення витрат через тимчасову непрацездатність на 641 доларів США на рік у порівнянні з пацієнтами без цього захворювання.

За іншими даними, в Європейському Союзі щорічні витрати на ХОЗЛ оцінюються в 23,3 млрд євро, причому витрати здебільшого пов'язані із госпіталізацією у зв'язку із загостренням. При цьому визначається, що загострення, які потребують госпіталізації, пов'язані з більш високою смертністю та захворюваністю порівняно з тими, що лікуються в амбулаторних умовах [93].

Інші проведені дослідження [7] вказують, що в США щорічні прямі медичні витрати на одного пацієнта та вартість госпіталізації складають 10367 та 6852 доларів США відповідно. В Азії прямі медичні витрати на одного пацієнта (в Ірані, Кореї та Сінгапурі) складають 1544, 3077 та 2335 доларів США відповідно. При цьому, щорічні витрати на госпіталізацію одного пацієнта в

Ірані, Кореї, Сінгапурі, Індії, Китаї та Туреччині складають відповідно 865, 1371, 1868, 296, 1477 та 1031 доларів США. У Європі щорічні прямі медичні витрати на одного пацієнта складають відповідно 11787, 10552, 8644, 8203, 7760, 3190, 1889, 2162 і 2254 доларів США (в Норвегії, Данії, Німеччині, Іспанії Іспанії, Бельгії та Сербії).

При чому, за існуючими прогнозами за 2020–2050 рр. [23] ХОЗЛ коштуватиме світовій економіці 4,326 трильйона доларів США (ДІ 3,327–5,516; у постійних цінах 2017 року). Цей економічний ефект еквівалентний річному податку у розмірі 0,111% (ДІ 0,085–0,141) світового ВВП. При цьому, Китай та США стикаються з найбільшим економічним тягарем через ХОЗЛ, що становить 1,363 трлн доларів США (ДІ 1,034–1,801) та 1,037 трлн доларів США (0,868–1,175) відповідно [24]. Використовуючи теоретичну імітаційну модель для оцінки макроекономічного тягара ХОЗЛ для 204 країн та територій, автори виявили, що найбільший сукупний економічний тягар через ХОЗЛ виникне у Китаї, США та Індії, які є трьома країнами за чисельністю населення у світі. Тягар на душу населення буде найвищим в Ірландії, Монако та США. Країни із середнім рівнем доходу стикаються з найвищим економічним тягарем ХОЗЛ щодо ВВП. На один Китай припадає 83,5% економічних втрат у країнах з доходом вище середнього, незважаючи на те, що в них проживає лише 56,3% населення.

При цьому, серед регіонів Світового банку макроекономічний тягар ХОЗЛ найвищий у Східній Азії та Тихоокеанському регіоні, за яким слідувала Північна Америка, де також спостерігалися найвищі втрати на душу населення. У Північній Америці також спостерігалися найбільші економічні втрати у вигляді частки ВВП, які відповідають податку 0,185% (ДІ 0,155–0,211). Економічний тягар через ХОЗЛ був позитивно пов'язаний із доходом на душу населення. Так, країни з високим рівнем доходу зазнавали найбільшого тягара із загальними економічними втратами у розмірі 1,885 трильйона доларів США (ДІ 1532–2235) із втратами на душу населення в розмірі 1521 доларів США (ДІ 1237–1804). За

прогнозами, ХОЗЛ коштуватиме країнам з низькими доходами 26 млрд доларів США (ДІ 16–38) загалом і 27 доларів США (ДІ 17–39) на душу населення.

При цьому, результати вказують, що вплив витрат на лікування відіграє більш важливу роль у країнах із високим доходом, ніж у країнах із низьким доходом. У країнах із високим рівнем доходу втрати фізичного капіталу через оплату витрат на лікування становлять 29,0% глобального економічного тягара ХОЗЛ, знижуючись до 21,0% у країнах з доходом вище середнього та до 9,0% у країнах з доходом нижче середнього та країнах з низьким рівнем доходу. По регіонах витрати на лікування мають найбільші показники в Європі та Центральній Азії, які мають до 28,0% загального економічного тягара, а найменшу роль – у Південній Азії та країнах Африки на південь від Сахари – до 8,0%.

Дані негативні наслідки світові вчені пов'язують з недостатністю лікування та діагностування загострень. Так, визначається, що раннє виявлення загострення та своєчасне втручання можуть знизити ризик госпіталізації, але для цього необхідне ефективне лікування захворювання у суспільстві. Добре відомо, що тепер від пацієнтів очікується, що вони відіграватимуть активну роль у веденні свого захворювання. Участь в активному самоконтролі при ХОЗЛ пов'язана з покращенням якості життя, зниженням кількості госпіталізацій та зменшенням тривалості загострень [78]. Однак самоконтроль (за визначенням вчених) не має значної ефективності при ХОЗЛ, а недотримання терапевтичних режимів та розробленої терапевтичної стратегії часто пов'язують із погіршенням перебігу захворювання та прогнозів щодо одужання [67].

Таким чином, крім величезного тягара для здоров'я, ХОЗЛ також завдає великої економічної шкоди. Відсутність інформації про економічний тягар ХОЗЛ сприяє недостатній увазі, яку уряди та політики приділяють цьому хронічному стану [65]. Розробка комплексних прогнозів економічного тягара цієї хвороби та того, як цей тягар розподіляється між країнами, є важливою передумовою для

створення та реалізації науково обґрунтованої політики щодо зниження захворюваності та смертності від ХОЗЛ.

Слід вказати, що не дивлячись на значні медико-соціальні наслідки ХОЗЛ, світові Міністерства охорони здоров'я та служби охорони здоров'я, (особливо у країнах з низьким та середнім рівнем доходів), а також міжнародні організації запропонували мало стратегій охорони здоров'я, спрямованих на профілактику ХОЗЛ, а доступ до діагностики та ефективного лікування є досить обмеженим для більшості хворих [55].

Дана ситуація погіршується при коморбідності ХОЗЛ з іншими поширеними хворобами (особливо з ГХ). Широке коло коморбідної патології у пацієнтів із ХОЗЛ обумовлює значний вплив на перебіг основного захворювання, збільшуючи економічне навантаження на пацієнта та систему охорони здоров'я в цілому [53, 129]. Наявність спільних факторів ризику, зокрема куріння, є одним із низки аспектів, які поєднують ХОЗЛ та гіпертензію на клініко-патогенетичному рівні [101].

1.1. Епідеміологія, патогенез, фактори ризику та ускладнення хронічного обструктивного захворювання легень на тлі гіпертонічної хвороби

Хронічне обструктивне захворювання легень — хронічне та прогресуюче захворювання [53, 117], яке характеризується хронічним запаленням [49, 133, 151], незворотною обструкцією [16, 68] й ремоделюванням дихальних шляхів та паренхіми легень [85], яке пов'язано із впливом шкідливих часток [49, 133, 37, 80, 87] чи тютюнового диму [151, 37, 80, 87, 16, 68, 94, 9, 139] та призводить до прогресуючої обструкції [80], експіраторної задишки [147], хронічного бронхіту та емфіземи [85, 68]. Окрім куріння, іншими факторами ризику ХОЗЛ є забруднення повітря, використання промислових пестицидів, хронічне вдихання пилу, парів пального тощо [9, 139].

Так, дані літератури [133, 37] показують, що ХОЗЛ є однією з превалуючих причин смерті [68, 117] із поширеністю в світі до 10,1 % з тенденцією до збільшення в подальші десятиліття [133, 74, 129]. Доведено, що ХОЗЛ призводить до значної інвалідизації [129] та на даний час вже є третьою причиною смерті в світі [151, 40, 139]. Дослідження Morgan та співавт.[90] показує, що станом на 2010 р. поширеність ХОЗЛ в світі становить 384 млн. випадків, що становить 11,7 [95 % ДІ 8,4–15,0] %. Старіння та хронічну дію шкідливих речовин визначають як провідні фактори ризику розвитку ХОЗЛ та емфіземи легень; проте куріння напрямку асоційовано з порушенням захисних механізмів легені, що обумовлює частий супутній перебіг ХОЗЛ та інфекційної респіраторної патології [139].

Більша частота ХОЗЛ визначається у осіб старшого віку, особливо у людей, старших за 75 років [133]. Згідно даних Tang та співавт. [133] у 9–10 % осіб, старших за 40 років, діагностують ХОЗЛ. Zhao та співавт. [151] додають, що в Китаї у 8,2 % осіб, старших 40 років, визначається ХОЗЛ. В 90 % випадків причиною ХОЗЛ є тривалий вплив сигаретного диму [133]. Tang та співавт. [133] також додають, що у 20 % осіб, хто курить, та в 50 % осіб, які курили протягом життя, розвивається ХОЗЛ. Stratev та співавт. [129] показують, що протягом 2002–2010 років 2,3 % госпіталізацій в Швейцарії припадали на пацієнтів із ХОЗЛ. Кількість підвищилася до 6,1 % в когорті пацієнтів старше 70 років [129]. Важливо додати, що емфізема може розвинути й у некурців, проте має інші етіологічні чинники, як-от дефіцит α -1-антитрипсину чи віковий еластолізис. При цьому, морфологічна картина змін за емфіземи майже однакова як й курців, так й некурців, але у останніх захворювання розвивається раніше, що пов'язують з передчасним старінням та наявністю генетичних чи інших патологічних факторів [139].

Клінічна картина захворювання включає в себе задишку, кашель та виділення мокроти [117]. Дана патологія становить суттєву медико-соціальну проблему в огляду на високі рівні смертності та інвалідизації пацієнтів [53, 129].

Основні патологічні зміни у пацієнтів із ХОЗЛ викликані хронічним бронхітом, деструкцією дихальних шляхів дрібного калібру, нейтрофільним запаленням [16], збільшенням та порушенням організації альвеол, зокрема зменшенням та ремоделюванням [94] альвеолярної тканини [68, 9]. Автори [129] наголошують, що поряд із першочерговим ураженням легень у пацієнтів із ХОЗЛ, наявність системного запального процесу робить дане захворювання більш гострою та багатогранною клінічною проблемою.

Найбільш поширеними коморбідними станами є серцево-судинна патологія, цукровий діабет, остеопороз, хронічна хвороба нирок тощо [132, 53]. За даними Stratev та співавт. [129] в Швейцарії основними супутніми захворюваннями у пацієнтів із ХОЗЛ були гіпертензія (35,0 %), ішемічна хвороба серця (14,4 %), фібриляція та тріпотіння передсердь (10,0 %) та цукровий діабет 2 типу (10,0 %). Greulich та співавт. [53], порівнюючи частоту супутніх захворювань у пацієнтів з ХОЗЛ та без нього, встановили, що частота есенціальної АГ достовірно частіше зустрічалася у пацієнтів із ХОЗЛ (70,96 %), ніж без ХОЗЛ (60,51 %): ВШ = 1,595 [95% ДІ 1,571–1,620], $p < 0,001$; гострого інфаркту міокарда — 2,95 % та 1,73 % відповідно (ВШ = 1,721 [95 % ДІ 1,638–1,809]), $p < 0,001$; раку бронхів та легень — 1,82 % та 0,22 % відповідно (ВШ = 8,538 [95 % ДІ 7,597–9,595]), $p < 0,001$. Автори [53] також додають, що у пацієнтів, які лікувалися бронходилататорами тривалої дії з приводу ХОЗЛ, мали достовірно вищу частоту супутньої патології, ніж пацієнти, які не отримували лікування: есенціальна АГ — 72,24 % та 65,23 % відповідно; застійна серцева недостатність — 21,33 % та 14,91 % відповідно та ЦД — 29,29 % та 23,67 % відповідно.

Ускладнення перебігу ХОЗЛ, які перемежують періоди ремісії, призводять до зниження дихальної функції [16]. Розвиток ускладнень та загострень суттєво впливають на перебіг захворювання [151, 40, 16]. Zhao та співавт. [151] показують, що розвиток ускладнень в наслідок вірусної чи бактеріальної інфекції прискорюють прогресування захворювання, знижують

якість життя пацієнтів та збільшують ризик смертності [74]. Murray та співавт. [94] додають, що якщо куріння напряду порушує структуру епітелію, вірусні інфекції, які часто присутні у пацієнтів із ХОЗЛ, впливають на фенотип епітелію та його функцію, пришвидшуючи прогресування захворювання й знижуючи дихальну функцію. Крім цього, часто ускладнення перебігу ХОЗЛ спровоковані бактеріальним інфікуванням нижніх дихальних шляхів та їх навантаження знаходиться у прямій залежності із маркерами нейтрофільного запального процесу [16]. Останнє, на думку Bewley та співавт. [16], обґрунтовує порушення імунітету нижніх дихальних шляхів як одного з головних елементів патогенезу ХОЗЛ.

На думку Roversi та співавт. [117], паління є основним фактором ризику розвитку ХОЗЛ, проте окрім легень значну шкоду завдає серцево-судинній системі, що визначає підвищений розвиток серцево-судинної супутньої патології [129] у пацієнтів із ХОЗЛ. Генералізація запального процесу у таких пацієнтів результує в збільшенні ризиків розвитку серцево-судинної патології, діабету, депресії, когнітивних порушень, остеопорозу тощо [129]. Поряд із цим, досліджено, що власне легенева недостатність асоційована із підвищеним ризиком розвитку серцевої недостатності, інфаркту міокарду та фібриляції передсердь [117]. На думку Stratev та співавт. [129], коморбідна патологія значно ускладнює ХОЗЛ, тому лікування супутніх захворювань може полегшити його перебіг, оскільки в більшості випадків такі пацієнти помирають саме від ускладнень супутньої патології.

Запалення за ХОЗЛ має складний механізм та обумовлено інтенсивною інфільтрацією макрофагами, активованими Т-лімфоцитами та нейтрофілами паренхіми легень та дихальних шляхів [49]. Серед ТЛ переважають клітини CD 8. Інфільтрація в свою чергу індукує продукцію запальних медіаторів, зокрема хемокінів, цитокінів та факторів росту [49]. Останнім часом особливу увагу приділяють аспекту автоімунних порушень за ХОЗЛ у курців, оскільки вони, можливо, пояснюють персистуючий нерегульований запальний процес навіть

після припинення куріння [9]. Bagdonas та співавт. [9] наголошують, що визначення ХОЗЛ як автоімунної патології може кардинально змінити підходи до терапії даного захворювання, змістивши на другий план протизапальну та антибіотикотерапію, на користь блокування автоімунних процесів, стимуляцію мікробіоти дихальних шляхів, очищення повітря та збільшення фізичної активності пацієнтів. Sauler та співавт. [101] додають, що лікування ХОЗЛ потребує індивідуалізованого підходу з метою зменшення симптомів, частоти та важкості загострень, та збільшення толерантності до фізичних навантажень. Автори [101] зазначають, що необхідними є припинення куріння, нефармакологічна терапія, зокрема легенева реабілітація та фармакологічна терапія, яка залежить безпосередньо від симптоматики, ступеню задишки та важкості загострень.

Прискорення ейджингу легень та елементи клітинного старіння спостерігається у пацієнтів із ХОЗЛ [68]. Були визначені певні маркери даних процесів за ХОЗЛ, зокрема зменшена довжина теломер, ознаки старіння епітеліоцитів, ендотеліоцитів та фібробластів, зміни епігенетичного профілю та мітохондріальна дисфункція [68].

Важливу роль в розвитку ХОЗЛ грає епітелій дихальних шляхів [49, 80]. Епітелій альвеол та бронхів секретує запальні медіатори та протеази, залучені в патогенез ХОЗЛ [49]. На думку дослідників [49], сквамозна метаплазія, яка визначається у пацієнтів із ХОЗЛ чи хронічним бронхітом, є наслідком збільшеної проліферації епітеліальних клітин.

За даними Ravi та співавт. [111], паренхіма легень у пацієнтів з ХОЗЛ має значну кількість макрофагів, які проявляють протективну дію, обумовлюють ремоделювання дихальних шляхів та її деструкцію. В той же час, в легенях здорової людини було визначено значну кількість фенотипово відмінних одонядерних клітин-фагоцитів, попередниками яких є суто легеневі імунні клітини (альвеолярні макрофаги та легеневі дендритні клітини) чи моноцити крові (тканинні моноцити та макрофаги) [111]. Така кількість легневих

макрофагів у пацієнтів із ХОЗЛ, можливо, пов'язана із їх міграцією з крові. Проте було відмічено стимуляцію експресії антиапоптотичних генів та протеїнів в макрофагах легень при ХОЗЛ, що може свідчити, що накопичення макрофагів пов'язано із формуванням відкладеного апоптозу [111].

Одним із головних компонентів ХОЗЛ є емфізема [133, 151, 80], яка характеризується суттєвим розширенням альвеол, зниження легеневої функції, порушенням альвеолярної стінки, інтенсивним запальним [80] та, як наслідок, апоптотичним процесами [133]. У курців із ХОЗЛ визначається збільшення усіх фенотипів Т-лімфоцитів, із переважанням CD 3 та CD 8 [9]. Кількість клітин також корелює із тривалістю та інтенсивністю куріння [9]. Розвиток емфіземи при цьому пов'язують переважно із дією CD 8 цитотоксичних ТЛ та активацією апоптозу [9]. Визначено, що концентрація CD 8 збільшується й після припинення куріння та корелює із ступенем деструкції тканини легень [9].

Частим є супутній перебіг ХОЗЛ та гіпертонічної хвороби [151]. Зазначено, що майже в 50 % пацієнтів із ХОЗЛ діагностовано ГХ [40]. Згідно даних Kim та співавт. [74], супутня кардіологічна патологія є вагомим фактором ризику госпіталізації у пацієнтів із ХОЗЛ, при чому майже 25 % пацієнтів із ХОЗЛ помирають в наслідок серцево-судинних пригод. Morgan та співавт. [90] повідомляють, що шанси наявності серцево-судинної патології у пацієнтів із ХОЗЛ, порівняно із пацієнтами без ХОЗЛ, становить ВШ = 2,46 [95 % ДІ 2,02–3,00].

Гіпертензія є поширеною патологією в популяції [74]. За оцінками, поширеність гіпертонічної хвороби в світі становить 30–45 % [70] (31,1 % [95 % ДІ 30,0–32,2] [74]) із тенденцією до збільшення з віком. В 2011–2012 роках в США захворюваність на гіпертонічну хворобу становила 20,1 %. У пацієнтів із 3 та 4 стадією ХОЗЛ супутня гіпертонічна хвороба визначається частіше.

Незважаючи на переважно безсимптомний перебіг, гіпертензія значно впливає на якість життя [70], зокрема аспектів загального здоров'я, фізичного

функціонування та психічного здоров'я, збільшуючи частоту тривожності та депресії [70]. За даними Katsi та співавт. [70], певні дослідження показують мінімальний чи відсутній зв'язок гіпертензії із зниженням якості життя (психічної та фізичної складової за опитувальником SF-36).

Аналіз даних Національного Дослідження Здоров'я та Харчування (NHANES), проведений Mendy та співавт. [85], показав, що з 12153 обстежених дорослих осіб у 590 було діагностовано ХОЗЛ, при чому з них впродовж року спостереження було визначено 447 смертельних випадки.

1.2. Патогенез супутнього перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби

На думку авторів [74] висока частота супутнього перебігу ХОЗЛ та ГХ може бути пояснена наявністю спільних факторів ризику [110, 90], зокрема вікового фактору та анамнезу паління [110, 90]. Встановлено, що порушення за ХОЗЛ призводять не лише до зниження дихальної функції, а й впливають на автономну нервову регуляцію, яка може бути тригером до збільшення системного кров'яного тиску [74].

Механізми асоційованого перебігу ХОЗЛ та гіпертонічної хвороби вивчені недостатньо. Проте вже є певне розуміння низки спільних патогенетичних факторів, зокрема гіперінфляції легень, гіпоксемії, легеневої гіпертензії, системного запалення, оксидативного стресу, генетичних та фенотипічних факторів [110]. Так, гіперінфляція легень може суттєво впливати на серцеву діяльність, обумовлюючи підвищення тиску в серцево-легеневому колі, стимулюючи розвиток правошлуночкової дисфункції, зменшуючи наповнення лівого шлуночка та серцевий викид [110]. Особливу увагу приділяють пацієнтам із ХОЗЛ, яке маніфестує за рахунок емфіземи, оскільки остання представляє статичну гіперінфляцію легень. Комбінація емфіземи та прогресуюче обмеження дихання призводить до гіпоксемії та порушень вентиляційно-реперфузійного балансу. В той же час хронічна гіпоксемія стимулює вазоконстрикцію судин

легень та їх ремоделювання, що також призводить до діастолічної дисфункції правого шлуночка [110]. Описані механізми з іншого боку можуть бути тригером до розвитку серцевої недостатності, порушень серцевого ритму, а правошлуночкова дисфункція — до дисфункції лівого шлуночка — що обумовлює значне збільшення ризику смерті від серцево-судинних пригод у таких пацієнтів [110].

Ризик розвитку серцево-судинної патології у пацієнтів із ХОЗЛ включає в себе як емфізему, так й хронічний бронхіт. Емфізема стимулює старіння легені шляхом експресії молекул, зокрема сиртуїнів. Хронічний бронхіт обумовлює запальний підтип ХОЗЛ, що може потребувати спеціального протизапального лікування [110].

Дослідження Stratev та співавт. [129] визначило, що з 338 пацієнтів із ХОЗЛ супутні серцево-судинні захворювання визначалися в 73,5 % випадків та включали в себе гіпертензію (70,5 %), хронічну серцеву недостатність (47,4 %), ішемічну хворобу серця (37,5 %) та порушення ритму серця (12,6 %). При цьому, частота ЦД 2 типу у обстежених пацієнтів сягала 21,1 % та бронхоектатичної хвороби — 12,4 %; у 48,1 % було діагностовано метаболічний синдром [129]. Частота супутньої серцево-судинної патології достовірно ($p < 0,05$) збільшувалася із підвищенням важкості основного захворювання, сягаючи максимуму у пацієнтів із ХОЗЛ GOLD III та GOLD IV [129].

Можливим механізмом може бути зв'язок хронічної гіпоксії, гіперкапнії та підвищеного внутрішньогрудного тиску, викликане обструкцією та хронічним запаленням дихальних шляхів, що призводить до надмірного напруження симпатичної іннервації та зниження активності барорецепторів [74]. При цьому, як відмічають дослідження [40, 74], підвищується жорсткість артерій, що є безпосереднім механізмом збільшення артеріального тиску. Механізми, залучені у формування емфіземи (деградація еластину та дисбаланс протеазно-антипротеазної системи), пришвидшують підвищення жорсткості артерій [74]. Stratev та співавт. [129] додають, що хронічна гіпоксія та оксидативний стрес,

поряд із системною запальною реакцією, порушують вазодилатаційні можливості артерій, формуючи підвищення в них тиску.

Оксидативний стрес є одним із компонентів ХОЗЛ та ХОЗЛ-асоційованих супутніх захворювань, зокрема серцево-судинних захворювань [135]. З іншого боку, хронічне запалення, яке обумовлює продукцію запальних цитокінів та оксидативний стрес, у сукупності із зазначеними факторами посилюють жорсткість артеріальної стінки [74]. Іншими факторами є розвиток ендотеліальної дисфункції з віком та анамнез чи поточне паління [74]. В дослідження Kim та співавт. [74] пульсовий тиск, який є показником жорсткості артерій, визначив значний зв'язок із обструктивними змінами легень, зокрема із відношенням об'єму форсованого видиху за 1 сек. (ОФВ₁) до форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) та безпосередньо до ОФВ₁. Було досліджено, що ефекти активних форм кисню залежать від концентрації [9]. Так, підвищена їх кількість обумовлює розвиток структурних змін, в той час як знижена — зменшує проліферативну активність клітин, індукує апоптоз та некроз [9].

Значний вплив реактивних форм кисню потенціює клітинні порушення та продукцію низки запальних медіаторів, які є маркерами старіння клітин [68]. Останніми вважаються ІЛ-1, ІЛ-6 та ІЛ-8, інсуліноподібний фактор росту та матриксні металопротеїнази, які стимулюють запальну реакцію. Внутрішньоклітинний окисно-відновний баланс формується з окисного навантаження повітря, що вдихається, та протективних механізмів легень, які здатні до нейтралізації реактивних форм кисню. Першочергово уражаються епітеліоцити альвеол та сурфактант, макрофаги та легеневі фібробласти [9]. Альвеолярні макрофаги є центральною ланкою легеневого імунітету та важливими для кліренсу пневмококів з альвеол [16]. Незважаючи на те, що макрофаги, на відміну від нейтрофілів, не продукують певних біологічно активних молекул із бактерицидними властивостями, вони проявляють інші функції, зокрема індукують апоптоз, що є одним з шляхів захисту від внутрішньоклітинних організмів після фагоцитозу [16].

Куріння є невід’ємним спільним фактором ризику для ХОЗЛ та серцево-судинної патології, зокрема ішемічної хвороби серця [90]. Воно безпосередньо індукує розвиток хронічної системної запальної реакції. Останнє, в свою чергу, є тригерним фактором до розвитку та деструкції атеросклеротичних бляшок [90].

Крім цього, дослідження, проведене Kim та співавт. [74] серед 4043 пацієнтів-курців, показало, що пацієнти із гіпертензією були достовірно ($p < 0,01$) старші ($59,6 \pm 10,8$ років), мали вищий індекс маси тіла ($24,9 \pm 2,8$ кг/м²) та охват талії ($87,7 \pm 7,8$ см), ніж пацієнти-курці без гіпертензії (відповідно $54,9 \pm 10,6$ років, $23,9 \pm 2,6$ кг/см² та $84,6 \pm 7,5$ см). Анамнез паління серед дослідженого контингенту показав наступне: пацієнти із гіпертензією мали дещо вищу кількість пачко-років, ніж у групі без гіпертензії: відповідно $20,2 \pm 23,3$ роки та $19,2 \pm 19,7$ роки, $p < 0,16$.

Подальший аналіз коморбідної патології визначив, що частота діабету була достовірно ($p < 0,01$) більша у пацієнтів із гіпертензією, ніж у другій групі: відповідно 48,9 % та 39,9 %; подібна картина була визначена відносно частот інсульту (2,8 % та 0,4 %, $p < 0,01$) та метаболічного синдрому (23,3 % та 14,7 %, $p < 0,01$). Частота ХОЗЛ у пацієнтів із гіпертензією була майже в два рази вища, ніж без гіпертензії: відповідно 22,9 % та 14,3 %, $p < 0,01$. Аналіз середніх показників артеріального тиску (АТ) показав достовірне ($p < 0,01$) перевищення показників систолічного, діастолічного та пульсового АТ в групі пацієнтів із гіпертензією: відповідно $134,3 \pm 14,8$ мм рт. ст., $84,4 \pm 11,6$ мм рт. ст. та $49,9 \pm 14,1$ мм рт. ст. У групі порівняння відповідні показники склали $116,3 \pm 10,7$ мм рт. ст., $76,4 \pm 7,6$ мм рт. ст. та $39,8 \pm 8,7$ мм рт. ст. [74]. Проведення регресійного аналізу показало достовірну ($p < 0,01$) асоціацію ХОЗЛ та гіпертензії після стандартизації даних за віком та анамнезом паління: відношення шансів (ВШ) = 1,71 [95 % ДІ 1,37–2,13] [74].

Відомо, що артерії супротиву відіграють важливу роль в регуляції системного АТ, оскільки майже 50 % загального периферичного супротиву припадає на артерії малого калібру та артеріоли [76]. Визначено, що у пацієнтів

із гіпертензією для дрібних артерій супротиву характері вазоконстрикція, ремоделювання із зміною відношення медіа до просвіту, порушення резерву розслаблення та розтягування [76]. При цьому переважна частина структурних змін дрібних артерій супротиву спричинена ремоделюванням внутрішніх елементів: стоншенням просвіту та зовнішнього діаметру зі збільшенням відношення медіа до просвіту, причому значного зменшення стінки артерії не відбувається [76]. Дані зміни характерні для есенціальної гіпертензії, оскільки за вторинної гіпертензії ремоделювання артерій характеризується гіпертрофічними змінами: активується клітинний ріст, гіпертрофія гладенької мускулатури чи гіперплазія [76]. Є певні припущення, що за прогресування есенціальної гіпертензії внутрішнє ремоделювання судин може змінитися на гіпертрофічне під дією високого тиску, ангіотензину-II та ендотеліну-1 [76]. На думку Laurent та співавт. [76], внутрішнє ремоделювання може бути захисним механізмом у відношенні високого тиску, проте це призводить до стресу внутрішньої стінки дрібних артерій та капілярів, які не здатні витримувати таке підвищення.

Хронічна гіпоксія в свою чергу може посилювати системну запальну реакцію, яка є вагомим компонентом розвитку серцево-судинних захворювань та пов'язана із збільшенням жорсткості артеріальної стінки [110].

Запалення є фізіологічною реакцією організму на ураження тканин чи появу інфекційних агентів, яка обумовлює активацію імунітету та стимулює адаптивні, компенсаторні та репараційні реакції організму [35]. При цьому, хронізація запальної реакції знижує інтенсивність саме запалення та описаних механізмів, що навпаки призводить до ураження тканин [35]. Системне запалення є позалегеневим проявом ХОЗЛ [129]. Доведено, що підвищення прозапальних цитокінів та С-реактивного протеїну є тригером розвитку атеросклерозу, який в свою чергу збільшує ризик розвитку серцево-судинних захворювань [35, 129]. Дослідження Stratev та співавт. визначило, що рівні СПР пов'язані із тяжкістю ХОЗЛ ($r = 0,308$, $p < 0,001$) та підвищені навіть у пацієнтів із стабільним

перебігом ХОЗЛ: відповідно $7,96 \pm 14,1$ мг/мл та $19,9 \pm 34,7$ мг/мл [129]. Визначено підвищення прозапальних цитокінів в 2–4 рази.

1.3. Аспекти апоптозу за коморбідного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби

Апоптоз є програмованою клітинною смертю [87], направленою на видалення ушкоджених чи уражених клітин [49], який регулюється на молекулярному рівні [138]. Апоптоз відрізняється від некрозу, оскільки останній є неконтрольованою клітинною смертю, яка розвивається під дією надмірного фізичного чи хімічного впливу [87]. Виділяють три основні шляхи реалізації апоптозу: рецептор-медійований зовнішній, внутрішній мітохондріальний та механізм ендоплазматичного ретикулуму [49]. Так, до ефекторів зовнішнього механізму належить каспаза-8, яка із каспазою-9 активується під дією каспази-3 [49].

Каспаза-8 присутня в численних організмах та її головна функція полягає у запуску клітинної смерті під дією зовнішніх факторів [72]. За звичайного механізму апоптозу (механізм зв'язування із рецептором смерті), каспаза-8 залучається в наслідок приєднання до смерть-індукуючого сигнального комплексу. Вона стимулює димерізацію С-термінального каталітичного домену, що запускає автокаталітичний механізм апоптозу [72]. Поряд із цим, активація каспази-8 проходить під дією Fas-асоційованого протеїну [108]. Також каспаза-8 відіграє важливу роль в процесінгу ІЛ-1 β шляхом каспаза-1-залежного та каспаза-1-незалежного механізмів [108]. Цей механізм є необхідним для формування імунної відповіді. Дослідження Qi та співавт. [108] показало, що за відсутності каспази-8 визначається суттєве зниження алергічного запалення дихальних шляхів та продукції цитокінів сімейства ІЛ-1, що підтверджує важливість каспази-8 у розвитку бронхіальної астми.

Згідно даних літератури [80], апоптоз відіграє важливу роль в розвитку ХОЗЛ, що підтверджується збільшенням кількості зокрема каспази-3 та каспази-

8 [80]. Інтенсивне хронічне запалення легень та епітелію дихальних шляхів у поєднанні із оксидативним стресом у пацієнтів із ХОЗЛ та дисбалансом протеолітично-антипротеолітичної систем призводять до деструкції легеневої тканини [49, 151, 80]. За нормальних умов оксидантна та антиоксидантна системи знаходяться в балансі [151]. Проте тривале запалення обумовлює виділення та накопичення активних форм кисню, які прискорюють формування оксидативного стресу, інтенсивність якого значно перевищує можливості антиоксидантного захисту легеневої тканини [151].

Інтенсивне запалення в легеневій тканині пацієнтів із ХОЗЛ обумовлене експресією запальних цитокінів, зокрема фактору некрозу пухлин- α та інтерлейкіну-6; з іншої сторони визначається порушення балансу між матриксною металопротеїназою-12 та тканинним інгібітором матриксних металопротеїназ-1 [80].

Важливість регуляції апоптозу полягає в підтримці гомеостазу організму [138]. Так, за активації апоптотичних механізмів, клітини зменшуються до апоптотичних тілець, які згодом фагоцитуються. При цьому зниження стресу оточуючих клітин призводить до інтенсифікації протизапального сигналінгу [138]. Рецептор-обумовлений (зовнішній) шлях апоптозу реалізується за допомогою Fas-асоційованого домену, аспартат-специфічної цистеїн протеази (каспази-8) чи каспази-10 та FLICE-подібного білка-інгібітора.

Як внутрішній, так й зовнішній апоптотичні процеси активуються під дією каспаз (аспартат-специфічних цистеїн протеаз) [138]. Запуск зовнішнього механізму проходить через рецептори смерті на поверхні клітини, які активують каспази [138]. Подальший процес проходить під впливом ефекторних каспаз [138].

Дослідники [49] додають, що процеси апоптозу клітин дихальних шляхів та легень можуть бути четвертим механізмом у патогенезі ХОЗЛ. Gogebakan та співавт. [49] зазначають, що інтенсивні процеси апоптозу паренхіми легень у пацієнтів із ХОЗЛ грають значну роль в патогенезі

захворювання та не компенсуються проліферацією, що в подальшому призводить до деструкції легеневої тканини та розвитку емфіземи. Зазначені процеси призводять до зменшення ефективної площі легень [49]. Автори [49] підкреслюють, що на даний час точні механізми інтенсифікації апоптозу не досліджені, що актуалізує подальше вивчення процесів.

Так, Gogebakan та співавт. [49] в своєму дослідженні показали, що у пацієнтів із ХОЗЛ процеси апоптозу достовірно ($p = 0,015$) інтенсивніші, ніж у пацієнтів без ХОЗЛ, які палять. Відсоток апоптотичних бронхіальних епітеліоцитів склав відповідно $4,86 \pm 3,20 \%$ та $2,71 \pm 1,61 \%$ [49]. В той же час, експресія мРНК каспази-8 була достовірно ($p = 0,031$) більш інтенсивною у пацієнтів з ХОЗЛ, порівняно із пацієнтами другої групи: $0,01 \pm 0,0014$ та $0,0075 \pm < 0,0019$ відповідно. Отримані дані підтверджують залучення механізму каспази-8 в патогенез ХОЗЛ [49].

Згідно даних Sun та співавт. [131], гіпертензія стимулює апоптотичну активність в критично значущих органах, зокрема мозку, нирках та серці. Найбільші втрати клітин визначаються у пацієнтів із серцевою недостатністю, яка із гіпертрофією лівого шлуночка (ЛШ) є наслідком підвищеного тиску [131]. Одну з провідних ролей в цьому процесі відіграє апоптотичний механізм ендоплазматичного ретикулюму, оскільки останній виражено реагує на дію гіпоксії, ішемії та інших факторів, які призводять до розвитку стресу ендоплазматичного ретикулюму [131].

На думку Laurent та співавт. [76], інтенсифікація апоптозу у артеріях за гіпертензії може бути як первинною, так й компенсаторною, направленою на зменшення росту, який визначається за внутрішнього ремоделювання. З іншого боку, наявність в судинній мускулатурі імунних клітин, клітин запалення, макрофагів та лімфоцитів та продукція ними цитокінів стимулюють ремоделювання [76]. Під впливом АТ-II в ремоделюванні дрібних артерій беруть участь ефекторні Т-клітини, лімфоцити Т-хелпери 2 та 17 типу та Т-супресори [76]. Було досліджено, що у пацієнтів із загостренням ХОЗЛ фактора некрозу

пухлин- α , виділений із альвеолярних макрофагів, які були простимульовані вірусними чи бактеріальними агентами, стимулює їх до продукції ІЛ-8, що підкреслю важливу роль ФНП- α в патогенезі ХОЗЛ [80].

За матеріалами розділу опубліковано:

1. Tverezovskyi, V. M., & Kapustnik, V. A. (2021). Role of apoptosis in the course of chronic obstructive pulmonary disease. *Збірник Матеріалів Науково-Практичної Конференції з Міжнародною Учасстю «YOUNG SCIENCE 3.0» (в Онлайн Режимі)*, 127–128.
2. Kapustnik, V. A., & Tverezovskyi, V. M. (2020). Aspects of apoptosis in chronic obstructive pulmonary disease and hypertension comorbidity. *Proceedings of the XXII International Scientific and Practical Conference "Modern Science and Its Impact on Humanity Development"*, 56–58.
<https://doi.org/https://doi.org/10.5281/zenodo.4107219>

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведене дослідження було виконано упродовж 2019–2022 рр. на кафедрі внутрішніх та професійних хвороб Харківського національного медичного університету й на базі НДІ Гігієни праці та професійних захворювань ХНМУ у тісній співпраці з ЦНДЛ ХНМУ (залучалася для проведення необхідного переліку лабораторних та інструментальних методів дослідження).

При виконанні нашого дослідження було визначено основну його мету: оптимізація діагностики та прогнозування коморбідного перебігу ХОЗЛ та ГХ шляхом оцінки показників апоптозу (каспази-8), запальної реакції та центральної гемодинаміки.

Проведена дисертаційна робота виконувалася згідно з існуючими міжнародновизнаними та вітчизняними рекомендаціями біоетичних норм та правил (Гельсінська декларація та Нюрнберзький кодекс щодо етичних принципів проведення експериментів на людях, міжнародне керівництво по етиці біомедичних досліджень, Бельмонтський звіт тощо) щодо проведення клінічних досліджень за участю людини. Усі обстежені нами респонденти в повній мірі мали інформацію щодо їх добровільної участі у проведеному дослідженні й обов'язковому дотриманні конфіденційності отриманої особистої інформації; володіли в письмовому вигляді повною інформацією щодо основної мети виконуваної наукової роботи та її завдань, тривалості та суті дисертаційного дослідження. Усі респонденти брали участь у науковому дослідженні повністю за власним бажанням, яке підтверджували особистим підписанням відповідної інформованої згоди. Кожен з респондентів був поінформований виконавцем дослідження щодо його обов'язків та прав і можливості завершення участі у науковому дослідженні у будь-який час його проведення без будь-яких наслідків та пояснення таких дій.

2.1 Програма та методологічний апарат дослідження

Згідно з метою та завданнями дослідження проведено в 5 етапів:

-на першому етапі (обробка та аналіз сучасних вітчизняних та світових літературних джерел щодо основних питань дисертаційної роботи) – виконувалося ретельне вивчення та аналіз сучасної світової та вітчизняної наукової літератури щодо існуючих результатів наукових досліджень з пошуку глобальних проблемних питань та перспектив у напрямку оптимізації діагностики та прогнозування коморбідного перебігу ХОЗЛ та ГХ, що визначалися вивченням факторів ризику розвитку ХОЗЛ із ГХ, аналізом сучасних вітчизняних та світових рівнів їх поширеності, питанням оцінки показників стану системи апоптозу та центральної гемодинаміки зі з'ясуванням рівнів їх взаємозв'язків із клініко-анамнестичними параметрами у таких пацієнтів, визначенням прогностичних можливостей моделювання розвитку коморбідного перебігу ХОЗЛ та ГХ із дослідженням їх клінічної ефективності тощо. Аналіз сучасних літературних джерел з визначених питань проводився за допомогою поглибленого вивчення та аналізу 154 наукових джерел (151 – англomовне). Пошук наукових джерел з тематики дослідження виконувався з використанням загальноновизнаних інтернет-ресурсів, мережі PubMed, Medscape тощо та веб-ресурсів міжнародних медичних організацій за наступними ключовими словами: ХОЗЛ, ГХ, коморбідність перебігу ХОЗЛ і ГХ, фактори ризику розвитку ХОЗЛ при ГХ, клініко-лабораторні та клініко-інструментальні прояви й медико-анамнестичні характеристики хворих із коморбідністю ХОЗЛ і ГХ, стан системи апоптозу та порушення центральної гемодинаміки у пацієнтів із коморбідним перебігом ХОЗЛ та ГХ, прогностичні можливості і клінічна ефективність моделювання розвитку коморбідного перебігу ХОЗЛ та ГХ тощо; а також літературного фонду національних бібліотек;

-на другому етапі (розробка основних положень дизайну дисертаційної роботи) – розробка програми та методологічного апарату дисертаційної роботи,

в результаті якої остаточно було визначено основний її напрям із актуалізацією основної мети та завдань, предмету і об'єкту дослідження з його обсягами, програмою, методичним апаратом, науковою базою та ін.;

-на третьому етапі (формування груп респондентів) – серед хворих, що лікувалися на базі НДІ Гігієни праці та професійних захворювань ХНМУ в 2019–2022 рр. було сформовано три (основна, порівняння та контрольна) групи досліджених загальним обсягом 125 осіб. Основну групу ($n = 47$) склали хворі із коморбідним перебігом ХОЗЛ і ГХ, групу порівняння ($n = 48$) – пацієнти з ізольованим перебігом ХОЗЛ і контрольну ($n = 30$) – практично здорові особи, рандомізовані за віком та статтю;

-на четвертому етапі (аналіз медико-анамнестичних, інструментальних та лабораторних проявів ХОЗЛ та ГХ) – проведено визначення основних медико-анамнестичних характеристик (скарги, анамнез життя та захворювання, визначення функціонального стану серцево-судинної системи (САТ, ДАТ, ЧСС, АТ, пульсові характеристики, відсоток вкорочення, показники ФВ і СВ, тощо), антропометричні показники (маса тіла, ІМТ, окружність талії) тощо), лабораторних проявів ХОЗЛ та ГХ (клінічний аналіз крові (визначення рівнів гемоглобіну та еритроцитів, КП, гематокрит, рівні лейкоцитів і тромбоцитів, ШОЕ, кількісні значення еозинофілів і нейтрофілів (п/я та с/я) та лімфоцитів і моноцитів із визначенням співвідношення формених елементів крові (ВНЛейк; ВНМ; ВЛімфМ, ВМЛімф; ВНЛімф) й імунологічних показників запальної реакції), *біохімічне дослідження крові* (визначення показників вуглеводного обміну (глюкоза венозної крові натще) та ліпідного профілю (ЗХ, ТГ, тощо), встановлення рівнів АСТ, АЛТ, ГГТ, ЛФ, альбумінів, загального білку, загальної та прямої фракцій білірубину, креатиніну, тощо), *ІФА* (визначення рівня каспази-8), та інструментальних показників (спірометрія (параметри ФЗД із визначенням основних об'ємів та ємностей легень (ОФВ₁, ФЖЕЛ, ЖЕЛ, ОФВ/ФЖЕЛ, тощо)), ЕКГ, УЗД серця (визначення показників ТЗСЛШ, ТМШП, ПЗВ, діаметру аорти, розмір ЛП, тощо), Доплер-ЕхоКГ (визначення КДО, КСО,

КДР, КСР, ІММЛШ, пікових швидкостей (Е й А та їх співвідношення (Е/А)) та рентгенографія органів грудної порожнини);

-на п'ятому етапі (визначення прогностичних можливостей та клінічної ефективності моделювання розвитку коморбідного перебігу ХОЗЛ та ГХ) – було реалізовано розробку прогностичних моделей коморбідного перебігу ХОЗЛ та ГХ із дослідженням їх клінічної ефективності на основі отриманих медико-анамнестичних, лабораторних та інструментальних характеристик таких хворих.

2.2 Загальна характеристика обстежених пацієнтів

Згідно з метою та основними завданнями нашого дослідження ми обстежили 125 пацієнтів, серед яких виокремили 3 групи – табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Клініко-епідеміологічні показники обстежених пацієнтів, Ме [LQ; UQ]

Показники	Контроль (n = 30)	ХОЗЛ (n = 47)	ХОЗЛ та ГХ (n = 48)	p ₁	p ₂	p ₃
Вік, років	63,0 [55,5; 65,0]	62,0 [59,0; 66,0]	60,0 [58,0; 62,8]	0,477	0,296	0,026
Тривалість ХОЗЛ, років	—	7,0 [6,0; 9,0]	8,5 [7,0; 10,0]		—	0,014
Тривалість ГХ, років	—	—	7,0 [6,0; 8,0]		—	—
ІМТ, кг/м ²	28,9 [26,1; 31,3]	27,1 [25,9; 32,3]	29,7 [26,1; 31,9]	0,541	0,385	0,089
САТ, мм рт. ст.	120,0 [115,0; 130,0]	130,0 [120,0; 130,0]	140,0 [131,3; 145,0]	0,027	<0,001	<0,001
ДАТ, мм рт. ст.	80,0 [80,0; 85,0]	80,0 [75,0; 80,0]	85,0 [80,0; 90,0]	0,593	<0,001	<0,001

I група (основна) – 47 хворих на ХОЗЛ (за МКХ XI перегляду – код СА220) із ГХ (за МКХ XI – код ВА01), II група (порівняння) – 48 пацієнтів із ізольованим перебігом ХОЗЛ, III група (контрольна) – 30 практично здорових осіб, рандомізованих за віком та статтю – табл. 2.1.

Так, дослідженням було визначено, що вікові характеристики обстежених пацієнтів практично не різнилися між собою і склали для групи з ХОЗЛ 62,0 [59,0; 66,0] років, а для групи ХОЗЛ із ГХ – 60,0 [58,0; 62,8] років і для контрольної – 63,0 [55,5; 65,0] років (отримані дані були вірогідними лише у порівнянні групи ХОЗЛ і ХОЗЛ із ГХ, $p = 0,026$) – табл. 2.1.

При цьому, тривалість ХОЗЛ вірогідно ($p = 0,014$) була більшою на 1,5 роки в групі коморбідності ХОЗЛ і ГХ, порівняно з ізольованою ХОЗЛ (відповідно 8,5 [7,0; 10,0] і 7,0 [6,0; 9,0] років). Тривалість же ГХ відмічалася на рівні 7,0 [6,0; 8,0] років – табл. 2.1.

Слід вказати, що показники ІМТ в усіх групах фіксувалися практично на однаковому рівні, але невірогідно були дещо вищими в групі ХОЗЛ і ГХ (29,7 [26,1; 31,9] кг/м²) порівняно з групою з ізольованим ХОЗЛ (27,1 [25,9; 32,3] кг/м²; $p = 0,089$) і контролем (28,9 [26,1; 31,3] кг/м²; $p = 0,385$) – табл. 2.1.

Рівні ж САТ і ДАТ прогнозовано вірогідно ($p < 0,001$) були значно вищими у хворих із коморбідністю ХОЗЛ і ГХ (відповідно 140 [131,3; 145,0] і 85,0 [80,0; 90,0] мм рт. ст.) порівняно з пацієнтами з ізольованою ХОЗЛ (відповідно 130 [120,0; 130,0] і 80,0 [75,0; 80,0] мм рт. ст.) і контрольною групою (відповідно 120 [115,0; 130,0] і 80,0 [80,0; 85,0] мм рт. ст.) – табл. 2.1.

Діагноз ХОЗЛ встановлювали відповідно до наказу МОЗ України № 555 від 27 червня 2013 року «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень», уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та

медичної реабілітації хронічне обструктивне захворювання легені (2013) та адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах, «Хронічне обструктивне захворювання легень» (2013) та з урахуванням рекомендацій Американського торакального товариства (American Thoracic Society, ATS), наукового комітету Глобальної стратегії з діагностики, ведення та запобігання ХОЗЛ (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD).

Діагноз ГХ, її ступінь та стадія обстежених нами пацієнтів встановлювався згідно з наказом МОЗ України №384 від 24 травня 2012 року «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії» та критеріїв уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» (2012) та рекомендацій Американської кардіологічної асоціації (American Heart Association, АНА), Американського коледжу кардіології (American College of Cardiology, ACC), Американського товариства гіпертонії (American Society of Hypertension, ASH), Американського товариства профілактичної кардіології (American Society for Preventive Cardiology, ASPC), Міжнародного товариства з гіпертонії (International Society of Hypertension, ISH), Європейського товариства гіпертонії (European Society of Hypertension, ESH) та Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology, ESC) і рекомендацій Асоціації кардіологів України.

За умови власноручного підписання відповідної інформованої згоди групи респондентів було сформовано відповідно до наступних критеріїв включення та виключення:

Критерії включення в першу (основна) групу:

1. Повноліття на момент проведення дослідження (досягнення 18-річчя).
2. Наявність ХОЗЛ.
3. Наявність ГХ.
4. Згода на участь у дослідженні, власноручний підпис в інформованій згоді й дотримання всіх приписів.

Критерії виключення з першої (основної) групи:

1. Неповноліття на момент дослідження (не досягнення 18-річчя).
2. Відсутність ХОЗЛ або ХОЗЛ в стадії загострення
3. Відсутність ГХ.
4. Дифузні та вогнищеві захворювання легень (пилова легенева патологія, бронхіальна астма, тощо).
5. ГХ III стадії та/або 3 ступеня.
6. ЦД та інша ендокринна патологія.
7. Алергічні реакції.
8. Системні захворювання сполучної тканини.
9. Гострі та хронічні запальні захворювання внутрішніх органів (окрім ХОЗЛ і ГХ).
10. Важка декомпенсована соматична патологія.
11. Морбідне ожиріння.
12. Психіатричні та онкологічні захворювання.
13. Гострий серцево-судинний розлад.
14. Тиреотоксичний криз.
15. Гостра та значна декомпенсація вуглеводного обміну.
16. Незадовільний фізичний стан.
17. Вагітність та грудне вигодування.
18. Хронічний алкоголізм.
19. Нездатність до продуктивної праці в силу різних причин.
20. Незгода на участь у дослідженні, відмова від власноручного підпису в інформованій згоді й незгода на дотримання всіх приписів.

Критерії включення в другу (порівняння) групу:

1. Повноліття на момент дослідження (досягнення 18-річчя).
2. Наявність ХОЗЛ.
3. Відсутність ГХ
3. Згода на участь у дослідженні, власноручний підпис в інформованій згоді

й дотримання всіх приписів.

Критерії виключення з другої (порівняння) групи:

1. Неповноліття на момент дослідження (не досягнення 18-річчя).
2. Наявність ГХ.
3. ГХ III стадії та/або 3 ступеня.
4. Дифузні та вогнищеві захворювання легень (пилова легенева патологія, бронхіальна астма, тощо).
5. ЦД та інша ендокринна патологія.
6. Алергічні реакції.
7. Системні захворювання сполучної тканини.
8. Гострі та хронічні запальні захворювання внутрішніх органів (окрім ХОЗЛ і ГХ).
9. Важка декомпенсована соматична патологія.
10. Морбідне ожиріння.
11. Психіатричні та онкологічні захворювання.
12. Гострий серцево-судинний розлад.
13. Тиреотоксичний криз.
14. Гостра та значна декомпенсація вуглеводного обміну.
15. Незадовільний фізичний стан.
16. Вагітність та грудне вигодування.
17. Хронічний алкоголізм.
18. Нездатність до продуктивної праці в силу різних причин.
19. Незгода на участь у дослідженні, відмова від власноручного підпису в інформованій згоді й незгода на дотримання всіх приписів.

Критерії включення в третю (контрольна) групу:

1. Повноліття на момент дослідження (досягнення 18-річчя).
2. Наявність клінічних, лабораторних та інструментальних показників в межах вікової норми.
3. Згода на участь у дослідженні, власноручний підпис в інформованій згоді

й дотримання всіх приписів.

Критеріями виключення з третьої (контрольної) групи:

1. Неповноліття на момент дослідження (не досягнення 18-річчя).
2. Дифузні та вогнищеві захворювання внутрішніх органів.
3. ЦД та інша ендокринна патологія.
4. Алергічні реакції.
5. Системні захворювання сполучної тканини.
6. Гострі та хронічні запальні захворювання внутрішніх органів.
7. Важка декомпенсована соматична патологія.
8. Морбідне ожиріння.
9. Психіатричні та онкологічні захворювання.
10. Гострий серцево-судинний розлад.
11. Тиреотоксичний криз.
12. Гостра та значна декомпенсація вуглеводного обміну.
13. Незадовільний фізичний, психоемоційний та фізіологічний стан.
14. Вагітність та грудне вигодування.
15. Хронічний алкоголізм.
16. Нездатність до продуктивної праці в силу різних причин.
17. Незгода на участь у дослідженні, відмова від власноручного підпису в інформованій згоді й незгода на дотримання всіх приписів.

2.3 Методологічний апарат дослідження

Відповідно до поставленої мети, завдань і дизайну нашого дослідження у процесі його виконання було використано цілу низку логічно і послідовно застосованих сучасних валідних загальноприйнятих методів дослідження, взаємопов'язаних між собою: *системного підходу та аналізу, бібліосемантичний, проспективно-ретроспективний, епідеміологічний, клініко-лабораторні та клініко-інструментальні, експертних оцінок, математичного моделювання,*

експериментальний та медико-статистичні.

Методи *системного підходу та аналізу та бібліосемантичний* використовували задля вивчення та аналізу сучасних світових та вітчизняних результатів наукових досліджень щодо можливостей оптимізації діагностики та прогнозування коморбідного перебігу ХОЗЛ та ГХ на основі оцінки показників апоптозу та центральної гемодинаміки у хворих із ХОЗЛ та ГХ.

Проспективно-ретроспективний, епідеміологічний та клініко-лабораторні і клініко-інструментальні застосовані методи дали змогу визначити основні медико-епідеміологічні, клініко-лабораторні та клініко-інструментальні прояви хворих із ХОЗЛ і ГХ та ізольовано ХОЗЛ із виокремленням основних факторів ризику, які є предикційними щодо розвитку цих захворювань.

Методи *експертних оцінок, математичного моделювання, експериментальний та медико-статистичні* дали змогу розробити та уніфікувати прогностичні моделі коморбідного перебігу ХОЗЛ і ГХ на основі ретельного клініко-математичного аналізу та оцінки отриманих медико-анамнестичних, лабораторних та інструментальних характеристик таких хворих та дослідити їх клінічну ефективність. Окрім цього, дані методи дозволили визначити критерії достовірності отриманих результатів дисертаційного дослідження та критерії їх відповідності сучасним світовим та вітчизняним вимогам щодо клініко-експериментальних досліджень.

2.3.1 Медико-епідеміологічні, клініко-лабораторні та клініко-інструментальні методи дослідження

У всіх обстежених пацієнтів було досліджено їх клініко-епідеміологічні, лабораторні та інструментальні характеристик ХОЗЛ із ГХ та ізольовано ХОЗЛ, що дало змогу провести всебічний аналіз та зробити релевантні висновки згідно з визначеною метою та завданнями дисертаційного дослідження.

У всіх респондентів було проведено аналіз *медико-анамнестичних*

параметрів за допомогою опитування та обробки даних із їх медичної документації (з'ясування скарг, анамнезу життя та хвороби, медико-епідеміологічних особливостей життя та праці, тощо), усім обстеженим було проведено повне *об'єктивне* (фізикальне — огляд, пальпація, перкусія, аускультация, вимірювання АТ та антропометричних показників (маса тіла, ІМТ, окружність талії, тощо)) й *клініко-лабораторне* та *клініко-інструментальне* обстеження. Отримані в результаті цього характеристики нами було внесено до необхідної для дослідження комп'ютерної бази даних.

Клініко-лабораторне обстеження включало:

- проведення загальноприйнятими методиками клінічних досліджень — клінічний аналіз крові (визначення рівнів гемоглобіну та еритроцитів, КП, гематокрит, рівні лейкоцитів і тромбоцитів, ШОЕ, кількісні значення еозинофілів і нейтрофілів (п/я та с/я) та лімфоцитів і моноцитів із визначенням співвідношення формених елементів крові (ВНЛейк; ВНМ; ВЛімфМ, ВМЛімф; ВНЛімф) й імунологічних показників запальної реакції);

- виконання стандартними методами біохімічного дослідження крові (визначення показників вуглеводного обміну (глюкоза венозної крові натще) та ліпідного профілю (ЗХ, ТГ, тощо), встановлення рівнів АСТ, АЛТ, ГГТ, ЛФ, альбумінів, загального білку, загальної та прямої фракцій білірубіну, креатиніну, тощо);

- ІФА (визначення вмісту каспази-8 за допомогою реактивів Human Caspase 8 (CASP8) ELISA Kit (ElabScience, Сполучені Штати Америки).

Клініко-інструментальні дослідження визначалися дослідженням функціонального стану серцево-судинної системи (САТ, ДАТ, ЧСС, АТ, пульсові характеристики, відсоток вкорочення, показники ФВ і СВ, тощо) та антропометричних показників (маса тіла, окружність талії та розрахунок ІМТ), проведення спірометрії (параметри ФЗД із визначенням основних об'ємів та ємностей легень (ОФВ₁, ФЖЕЛ, ЖЕЛ, ОФВ/ФЖЕЛ, тощо)) та ЕКГ в стандартних відведеннях, УЗД серця (визначення показників ТЗСЛШ, ТМШП, ПЗВ, діаметру

аорти, розмір ЛП, тощо), Доплер-ЕхоКГ (визначення КДО, КСО, КДР, КСР, ІММЛШ, пікових швидкостей (Е й А та їх співвідношення (Е/А)) та рентгенографія органів грудної порожнини):

- вимірювання АТ проводилося згідно з існуючими практичними рекомендаціями за методом Короткова тонометром Microlife BP AG1–20 (Швейцарія) на кожній руці тричі з 2-хв. інтервалом;

- антропометричні показники вимірювали загальноприйнятними методиками відповідно до існуючих практичних рекомендацій;

- ІМТ розраховували стандартно та оцінювали за рекомендаціями ВООЗ: показники в межах 18,5–24,5 кг/м² оцінювали як нормальні; 24,6–29,9 кг/м² – визначалася підвищена маса тіла; 30,0–34,9 кг/м² – характеризувалося ожиріння І-го ступеня; 35,0–39,9 кг/м² та більше 40,0 кг/м² – відповідно, ожиріння II-го та III-го ступенів;

- реєстрація ЕКГ проводилася загальноприйнятим способом відповідно до стандартних вимог з використанням 12-канального реєстратору зі швидкістю 50 мм/с на комп'ютерному електрокардіографі «Cardiolab 2000» ХАІ-МЕДИКА (Україна);

- спірометрія (параметри ФЗД з визначенням основних об'ємів та ємностей легень) виконувалася згідно з рекомендаціями Американського торакального товариства (American Thoracic Society, ATS) і Європейського респіраторного товариства (European Respiratory Society, ERS);

- УЗД серця (в т. ч. Доплер-ЕхоКГ) проводили за стандартним способом відповідно до стандартних вимог за допомогою апарату «Esaote MyLab 40» (Італія);

- рентгенографія органів грудної порожнини виконувалася згідно зі стандартними вимогами за допомогою цифрового рентген-апарату Siemens AXIOM Iconos R200 (Німеччина) загальноприйнятим способом.

2.3.2 Медико-статистичні методи статистичної обробки отриманих результатів дослідження

Статистичну обробку отриманих при проведенні дослідження результатів виконано із застосуванням пакета прикладних програм за допомогою персонального комп'ютеру AMD® Ryzen® 5 із використанням пакету прикладних програм: Microsoft Excel 365, Statsoft Statistica 10.0 для Windows, IBM SPSS 25.0 для Windows.

Статистичний аналіз отриманих результатів був проведений наступним чином. Характер розподілу кількісних ознак оцінювався як візуальним графічним методом, так і з використанням критерію Колмогорова-Смірнова та Ліліфорса (*Kolmogorov-Smirnov & Lilliefors test for normality*) [127] та Шапіро-Уїлка (*Shapiro-Wilk's test of normality*) [124]. Оскільки проведена оцінка показників визначила суттєві відмінності від нормального характеру розподілу, у розрахунках використовувалися методи непараметричної статистики.

Так, для характеристики центральної тенденції та варіабельності кількісних змінних (безперервних чи інтервальних) визначали медіану (*Me*) та значення нижнього (*Lower quartile; QL*) та верхнього (*UQ; Upper quartile*) кuartілів. Результат надавали у вигляді *Me [LQ; UQ]*.

Вірогідність відмінностей кількісних показників в двох непов'язаних групах визначали за допомогою U-тесту Мана-Уїтні (*Mann-Whitney U-test*) [83]. Вірогідність відмінностей кількісних показників у двох пов'язаних групах визначали за допомогою W-критерію знакових рангів Вілкоксона (*Wilcoxon signed-rank test*) [143]. Якісні (біноміальні, порядкові, номінальні) показники описували в абсолютних та відносних (процентних) величинах. Результат надавали у вигляді абс. (%).

Порівняння груп за якісною ознакою проводилося за допомогою формування чотирипільних чи довільних таблиць та застосування критерію

спряженості χ^2 Пірсона (*Pearson's chi-squared test*) з наданням відповідного значення критерію χ^2 [31].

Взаємозв'язок між отриманими характеристиками було визначено за допомогою коефіцієнту рангової кореляції R_h (ρ) Спірмена (Spearman rank correlation R) [122]. Якщо ρ знаходився у межах 0 до -1,0 кореляцію вважали зворотною; якщо від 0 до 1,0 – прямою; ρ коефіцієнти від 0 до 0,3 (від 0 до -0,3) констатували наявність слабого зв'язку між досліджуваними ознаками; від 0,4 до 0,7 (від -0,4 до -0,7) – помірної сили та від 0,7 до 1,0 (від -0,7 до -1,0) – високої сили. Результат представляли у вигляді значення ρ коефіцієнту та відповідного рівня достовірності p .

Визначення лінійних асоціацій показників було проведено із використанням множинної лінійної регресії із розрахунком коефіцієнтів β та їх 95%) % ДІ (Confidence intervals). Якість моделі та перевірка на мультиколінеарність (множинні лінійні зв'язки між незалежними змінними) була оцінена відповідно за показниками R та статистикою Дарбіна-Уотсона (Durbin-Watson Statistic) [47, 56].

Визначення асоціацій показників із біноміальною залежною змінною було проведено із використанням множинного логістичного регресійного аналізу [128, 136] із розрахунком коефіцієнтів β , стандартизованих коефіцієнтів β (ВШ (*Odds Ratio*)) та їх 95 % ДІ (*Confidence intervals*).

Було сформовано лінійний компонент регресійного рівняння, який має вигляд:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_n x_n, \text{ де}$$

β_0 — константа моделі (значення моделі без урахування предикторів)

β_{1-n} — вплив відповідних коефіцієнтів з 1-го до n -го

x_{1-n} — значення відповідних коефіцієнтів з 1-го до n -го

В регресійному аналізі використовувалися методи одночасного входу (*Enter*) та покрокового (*Stepwise*) виключення Вальда (*Backward Wald*) змінних в математичну модель для отримання найбільш вірогідних незалежних предикторів. В першому випадку усі змінні, які тестували, були одночасно включені в модель для оцінки їх впливу на залежну змінну та вибору найбільш достовірних показників. В другому випадку із закладеного переліку із моделі покроково виключалися змінні, які не впливали на залежну.

Для отриманих моделей було додатково розраховано показники чутливості (*Sensitivity*) та специфічності (*Specificity*) за допомогою ROC-аналізу (*Receiver-Operator Curve Analysis*) з розрахунком площі під кривою (*Area Under Curve*, AUC) [62]. Під *чутливістю* розуміли частку коректно ідентифікованих позитивних результатів, які були вірно визначені моделлю. Під *специфічністю* розуміли частку коректно ідентифікованих негативних результатів, які були вірно визначені моделлю. Чутливість розраховували як відношення істинно позитивних відповідей до суми істинно позитивних та псевдонегативних відповідей. Специфічність визначали як відношення істинно негативних до суми істинно негативних та псевдопозитивних відповідей. Результат надавали у відсотках.

Порогова величина рівня значимості в роботі була прийнята 0,05 ($p = 0,05$)

Для ведення банку даних та проведення вищезазначених розрахунків було використано наступне програмне забезпечення: ведення бази даних у пакеті програм Microsoft Excel for Microsoft Office 365 (trial version) та статистичні розрахунки у пакеті програм IBM SPSS 25.0 (trial version) для Windows.

Висновки до розділу 2

Вищеперераховані методи дисертаційного дослідження дозволили нам:

1. Провести сучасний та якісний аналіз світового наукового досвіду з проблематики дослідження; визначити вітчизняні та світові тенденції оптимізації діагностики та прогнозування коморбідного перебігу ХОЗЛ та ГХ; встановити

механізми оцінки показників стану системи апоптозу та центральної гемодинаміки зі з'ясуванням рівнів їх взаємозв'язків із клініко-анамнестичними параметрами у таких пацієнтів та визначити прогностичні можливості моделювання розвитку коморбідного перебігу ХОЗЛ та ГХ із дослідженням їх клінічної ефективності.

2. Використані методи та методики визначення клініко-анамнестичних, лабораторних і інструментальних та статистичні методи дослідження даних у хворих на ХОЗЛ із ГХ узгоджуються із поставленою метою та завданнями дисертаційного дослідження та мають, добре зарекомендували себе у сучасній світовій практиці та мають релевантні якості, високу валідність і специфічність.

3. Дизайн виконаної роботи щодо оптимізації діагностики та прогнозування коморбідного перебігу ХОЗЛ та ГХ шляхом оцінки показників апоптозу (каспазин-8), запалення та центральної гемодинаміки повністю співвіднесені із поставленою дослідницькою метою та завданням дослідження.

4. Сформована в результаті дослідження вибірка хворих із коморбідним перебігом ХОЗЛ та ГХ та ізольованим ХОЗЛ повністю співставна з основною метою та визначеними завданнями дослідження і включає в себе 47 осіб із коморбідним перебігом ХОЗЛ та ГХ (основна група), 48 хворих із ізольованим ХОЗЛ (група порівняння) та 30 респондентів контрольної групи (практично здорові особи, рандомізовані за віком та статтю). Сформовані групи повністю паритетні за більшістю соціально-демографічних та клініко-епідеміологічних характеристик, що дозволяє вважати отримані нами результати репрезентативними та спроможними в повній мірі характеризувати генеральну сукупність.

5. Сучасні валідні та релевантні методи проведеного дослідження, цілком репрезентативна вибірка та застосування відповідних алгоритмів статистичної обробки дозволили отримати вірогідні і обґрунтовані результати і сформулювати інформативні висновки, наукову новизну та практичне значення дисертаційної роботи.

РОЗДІЛ 3

КОРЕЛЯЦІЙНИЙ АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ АПОПТОЗУ, ЗАПАЛЬНОЇ РЕАКЦІЇ ТА ПАРАМЕТРІВ ГЕМОДИНАМІКИ І ФУНКЦІЇ ЗОВНІШНЬОГО ДИХАННЯ У ПАЦІЄНТІВ З КОМОРБІДНИМ ПЕРЕБІГОМ ХОЗЛ ТА ГХ

В даному розділі надано порівняльну характеристику досліджених показників, зокрема епідеміологічних, анамнестичних, лабораторних та клініко-інструментальних. Визначені основні відмінності медіанних значень між групами дослідження та отримано тенденції для подальшого математичного аналізу та виокремлення прогностичних факторів.

3.1 Клініко-лабораторні, клініко-інструментальні та епідеміологічні характеристики

Так, першочергово нами було визначено характер основних клініко-епідеміологічних характеристик обстежених пацієнтів із коморбідним перебігом ХОЗЛ і ГХ, ізольованим ХОЗЛ і осіб контрольної групи. Було визначено, що вік обстежених пацієнтів достовірно не різнився між групою контролю та пацієнтами з ХОЗЛ та ХОЗЛ і ГХ (відповідно $p = 0,477$ та $p = 0,296$). Слід зазначити, що медіанна тривалість ХОЗЛ була достовірно ($p = 0,014$) вища у пацієнтів з коморбідним перебігом ХОЗЛ та ГХ, ніж ізольованим ХОЗЛ: відповідно 8,5 [7,0; 10,0] років та 7,0 [6,0; 9,0] років. Медіанна тривалість ГХ становила 7,0 [6,0; 8,0] років. Достовірної різниці значень ІМТ у пацієнтів досліджених груп визначено не було (відповідно основна група – 29,7 [26,1; 31,9] кг/м² і 27,1 [25,9; 32,3] кг/м² й 28,9 [26,1; 31,3] кг/м². Варто зазначити, що медіанний САТ в групі контролю був найнижчим (120,0 [115,0; 130,0] мм рт. ст. та достовірно відрізнявся від відповідних значень основної та групи порівняння: відповідно 130,0 [120,0; 130,0] мм рт. ст. ($p = 0,027$) та 140,0 [131,3; 145,0] мм рт. ст.

($p < 0,001$). Значення САТ у пацієнтів з ГХ закономірно було найвищим. Подібна тенденція спостерігалася відносно медіани ДАТ, проте достовірної різниці не було визначено між групою контролю та ізольованим ХОЗЛ (відповідно 80,0 [80,0; 85,0] мм рт. ст. і 80,0 [75,0; 80,0] мм рт. ст.; $p = 0,593$). При цьому, медіанні рівні ДАТ вірогідно ($p < 0,001$) були більшими в групі коморбідності ХОЗЛ і ГХ (85,0 [80,0; 90,0] мм рт. ст.) порівняно з основною групою та групою контролю – табл. 3.1.

Таблиця 3.1

Клініко-епідеміологічні показники обстежених пацієнтів, Ме [LQ; UQ]

Показники	Контроль (n = 30)	ХОЗЛ (n = 47)	ХОЗЛ та ГХ (n = 48)	p ₁	p ₂	p ₃
Вік, років	63,0 [55,5; 65,0]	62,0 [59,0; 66,0]	60,0 [58,0; 62,8]	0,477	0,296	0,026
Тривалість ХОЗЛ, років	–	7,0 [6,0; 9,0]	8,5 [7,0; 10,0]	–	–	0,014
Тривалість ГХ, років	–	–	7,0 [6,0; 8,0]	–	–	–
ІМТ, кг/м ²	28,9 [26,1; 31,3]	27,1 [25,9; 32,3]	29,7 [26,1; 31,9]	0,541	0,385	0,089
САТ, мм рт. ст.	120,0 [115,0; 130,0]	130,0 [120,0; 130,0]	140,0 [131,3; 145,0]	0,027	<0,001	<0,001
ДАТ, мм рт. ст.	80,0 [80,0; 85,0]	80,0 [75,0; 80,0]	85,0 [80,0; 90,0]	0,593	<0,001	<0,001

Примітки: вірогідність відмінностей p₁ – між групою порівняння та контрольною, p₂ – між основною та контрольною групою, p₃ – між основною та групою порівняння.

Окрім цього, ми визначили значення клінічного аналізу крові серед обстежених із коморбідним поєднанням ХОЗЛ і ГХ, ізольованим ХОЗЛ і контрольною групою – табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Показники клінічного аналізу крові обстежених пацієнтів, Me [LQ; UQ]

Показники	Контроль (n = 30)	ХОЗЛ (n = 47)	ХОЗЛ та ГХ (n = 48)	p ₁	p ₂	p ₃
Гемоглобін, г/л	145,0 [136,5; 154,0]	150,0 [138,0; 160,0]	148,0 [138,0; 157,0]	0,062	0,160	0,563
ШОЕ, мм/год	5,0 [4,0; 10,0]	6,0 [4,0; 10,0]	7,0 [3,0; 10,0]	0,768	0,527	0,697
Еритроцити, 10 ¹² /л	4,7 [4,3; 4,9]	4,8 [4,3; 5,2]	4,8 [4,3; 5,1]	0,149	0,176	0,624
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	5,0 [5,0; 6,0]	5,9 [4,8; 6,9]	5,4 [4,9; 6,6]	0,612	0,750	0,628
П/я, %	2,5 [2,0; 4,0]	3,0 [2,0; 4,0]	2,0 [1,0; 3,0]	0,851	0,362	0,238
С/я, %	55,0 [50,8; 61,0]	59,0 [54,0; 63,0]	59,0 [52,3; 62,0]	0,028	0,043	0,757
Еозинофіли, %	2,0 [2,0; 2,0]	2,0 [1,0; 3,0]	2,0 [1,0; 3,0]	0,193	0,487	0,072
Лімфоцити, %	36,0 [30,0; 40,0]	28,0 [26,0; 31,0]	28,0 [24,0; 33,5]	<0,001	<0,001	0,641
Моноцити, %	4,0 [4,0; 6,0]	8,0 [6,0; 9,0]	9,0 [7,0; 10,0]	<0,001	<0,001	0,195

Примітки: вірогідність відмінностей p₁ – між групою порівняння та контрольною, p₂ – між основною та контрольною групою, p₃ – між основною та групою порівняння.

Так, було встановлено, що медіанні рівні гемоглобіну достовірно не різнилися у обстежених пацієнтів, проте були дещо вищі у в групах з коморбідним ХОЗЛ і ГХ та ізольованим ХОЗЛ порівняно з контролем

(відповідно 148,0 [138,0; 157,0] г/л; $p=0,160$ і 150,0 [138,0; 160,0] г/л; $p=0,062$ та 145,0 [136,5; 154,0] г/л). Статистична різниця між основною та групою порівняння склала $p=0,563$ – табл. 3.2.

Рівні ШОЕ також достовірно не різнилися між групами дослідження, але переважали при коморбідності ХОЗЛ і ГХ та ізольованим ХОЗЛ порівняно з контрольною групою. Подібна тенденція спостерігалася відносно медіан рівнів еритроцитів та лейкоцитів – табл. 3.2.

Так, відповідні медіанні рівні ШОЕ склали 7,0 [3,0; 10,0] мм/год; $p=0,768$ і 6,0 [4,0; 10,0] мм/год; $p=0,527$ й 5,0 [4,0; 10,0] мм/год (різниця між основною та групою порівняння склала $p=0,697$. Показники еритроцитів визначилися відповідно на рівні $4,8 [4,3; 5,1] \times 10^{12}/л$; $p=0,149$ та $4,8 [4,3; 5,2] \times 10^{12}/л$; $p=0,176$ і $4,7 [4,3; 4,9] \times 10^{12}/л$ (статистична різниця між основною та групою порівняння склала $p=0,624$). Значення лейкоцитів вказали на відповідні рівні в $5,4 [4,9; 6,6] 10^9/л$; $p=0,612$ і $5,9 [4,8; 6,9] \times 10^9/л$; $p=0,750$ й $5,0 [5,0; 6,0] \times 10^9/л$ (різниця між основною та групою порівняння склала $p=0,628$) – табл. 3.2.

Також не було отримано достовірної різниці в медіанних значеннях п/я нейтрофілів серед пацієнтів досліджених груп, але визначалися найнижчі значення в групі з коморбідністю ХОЗЛ і ГХ (2,0 [1,0; 3,0] %) порівняно з ізольованим ХОЗЛ (3,0 [2,0; 4,0] %; $p=0,238$) і контролем (2,5 [2,0; 4,0] % $p=0,851$). В той же час рівні с/я нейтрофілів були найнижчі в групі контролю та достовірно різнилися порівняно з ізольованим ХОЗЛ та коморбідним ХОЗЛ та ГХ: відповідно 55,0 [50,8; 61,0] %, 59,0 [54,0; 63,0] %; $p = 0,028$ та 59,0 [52,3; 62,0] %; $p = 0,043$. Статистичної різниці між основною та групою порівняння встановлено не було ($p=0,757$) – табл. 3.2.

Рівні еозинофілів були недостовірно однаковими у пацієнтів з коморбідним перебігом ХОЗЛ та ГХ (2,0 [1,0; 3,0] %) порівняно з ізольованим ХОЗЛ (2,0 [1,0; 3,0] %; $p=0,072$) і контролем (2,0 [2,0; 2,0] %; $p=0,193$). Слід зазначити, що найбільша відносна кількість лімфоцитів була в групі контролю (36,0 [30,0; 40,0] %) та достовірно ($p<0,001$) перевищувала відповідний показник серед

пацієнтів основної (28,0 [24,0; 33,5] %) та групи порівняння (28,0 [26,0; 31,0] %). Статистична різниця між показниками основної та групи порівняння була невірогідною і склала $p=0,641$ – табл. 3.2.

В свою чергу, рівні моноцитів групи контролю були найнижчими та достовірно ($p < 0,001$) меншими за відповідні в основній та групі порівняння: відповідно 4,0 [4,0; 6,0] % та 9,0 [7,0; 10,0] % і 8,0 [6,0; 9,0] %. Статистична різниця між основною та групою порівняння була невірогідною і склала $p=0,195$ – табл. 3.2.

Слід вказати, що за отриманими нами значеннями біохімічного аналізу крові обстежених хворих (табл. 3.3) відзначалися значні переважання практично всіх показників у групі коморбідності ХОЗЛ і ГХ порівняно з ізольованою ХОЗЛ і контрольною групою. При цьому, також практично всі значення біохімічного аналізу крові значно перевищували серед пацієнтів із ізольованою ХОЗЛ у порівнянні з контрольною групою – табл. 3.3.

Таблиця 3.3

Показники біохімічного аналізу крові обстежених пацієнтів, Ме [LQ; UQ]

Показники	Контроль (n = 30)	ХОЗЛ (n = 47)	ХОЗЛ та ГХ (n = 48)	p ₁	p ₂	p ₃
АСТ, Од/л	16,3 [11,4; 23,8]	45,8 [20,9; 79,5]	87,1 [18,0; 118,1]	<0,001	<0,001	0,077
АЛТ, Од/л	18,4 [12,5; 24,7]	16,0 [9,5; 79,0]	70,9 [13,5; 96,2]	0,758	0,001	0,026
ГГТ, Од/л	18,6 [14,6; 25,0]	30,2 [12,8; 44,5]	46,0 [32,2; 64,4]	0,013	<0,001	<0,001
ЛФ, Од/л	65,5 [51,0; 73,5]	136,4 [103,8; 154,6]	132,2 [116,9; 154,7]	<0,001	<0,001	0,448
Альбуміни, г/л	41,7	40,6	41,8	0,838	0,644	0,826

	[37,1; 43,6]	[38,1; 45,3]	[35,5; 51,7]			
<i>Загальний білок, г/л</i>	76,4 [69,7; 79,6]	75,0 [64,5; 76,6]	67,7 [61,8; 74,7]	0,028	0,001	0,111
<i>Загальний білірубін, мкмоль/л</i>	11,4 [7,38; 14,8]	13,3 [9,0; 18,1]	14,6 [11,1; 19,1]	0,048	0,003	0,175
<i>Прямий білірубін, мкмоль/л</i>	1,50 [1,05; 1,88]	1,70 [0,90; 2,50]	1,80 [1,23; 3,05]	0,189	0,013	0,186
<i>Креатинін, мкмоль/л</i>	69,9 [57,0; 75,9]	93,8 [82,5; 114,8]	120,7 [98,6; 129,4]	<0,001	<0,001	<0,001
<i>Глюкоза, мкмоль/л</i>	5,0 [4,3; 5,6]	5,3 [4,6; 6,1]	5,5 [4,8; 6,7]	0,072	0,006	0,236
<i>ЗХ, ммоль/л</i>	4,25 [3,55; 4,83]	5,80 [4,80; 6,50]	8,85 [7,00; 10,18]	<0,001	<0,001	<0,001
<i>ТГ, ммоль/л</i>	1,25 [0,75; 1,80]	2,50 [1,70; 3,20]	6,10 [4,92; 7,50]	<0,001	<0,001	<0,001

Примітки: вірогідність відмінностей p_1 – між групою порівняння та контрольною, p_2 – між основною та контрольною групою, p_3 – між основною та групою порівняння.

Так, рівні загального білку значно перевищували в контрольній групі (76,4 [69,7; 79,6] г/л) показники пацієнтів із ізольованою ХОЗЛ (75,0 [64,5; 76,6]; $p = 0,028$, г/л) та значення хворих із коморбідністю ХОЗЛ і ГХ (67,7 [61,8; 74,7]; $p = 0,001$, г/л). Різниця отриманих результатів груп хворих на ізольовану ХОЗЛ та при її коморбідності з ГХ була невірогідною і склала $p = 0,111$ – табл. 3.3.

Всі інші характеристики біохімічного аналізу крові були значно вищими в групі із коморбідністю ХОЗЛ і ГХ та з ізольованою ХОЗЛ порівняно зі значеннями контрольної групи, а в групі коморбідності ХОЗЛ і ГХ відмічалися

найвищі значення – табл. 3.3.

Так, рівні АСТ були значно вищими в групі ХОЗЛ із ГХ (87,1 [18,0; 118,1] Од/л) вірогідно ($p < 0,001$) та у хворих із ізольованою ХОЗЛ (45,8 [20,9; 79,5] Од/л) значно перевищуючи показники групи контролю (16,3 [11,4; 23,8] Од/л); значущість різниці між групою коморбідного ХОЗЛ і ГХ та ізольованою ХОЗЛ склала $p = 0,077$. При цьому, такі ж тенденції виявили рівні АЛТ (відповідно 70,9 [13,5; 96,2] Од/л $p = 0,001$ і 18,4 [12,5; 24,7] Од/л; $p = 0,758$ та 16,0 [9,5; 29,0] Од/л. Достовірність різниці між ХОЗЛ і ГХ та ізольованою ХОЗЛ склала $p = 0,026$ – табл. 3.3.

Рівні ГГТ вказали такі ж тенденції: відповідно 46,0 [32,2; 64,4] Од/л; $p < 0,001$ та 30,2 [12,8; 44,5] Од/л; $p = 0,013$ й 18,6 [14,6; 25,0]. Вірогідність між групою ХОЗЛ і ГХ та ізольованою ХОЗЛ склала $p < 0,001$. При цьому, рівні ЛФ також в групі ХОЗЛ і ГХ та при ізольованій ХОЗЛ вірогідно ($p < 0,001$) значно перевищували рівні контролю і склали відповідно 132,2 [116,9; 154,7] і 136,4 [103,8; 154,6] та 65,5 [51,0; 73,5] Од/л. Достовірність між групами з коморбідністю ХОЗЛ і ГХ та ізольованим ХОЗЛ склала $p = 0,448$. Рівні альбумінів визначалися практично на однаковому рівні серед хворих усіх груп, дещо перевищуючи в групі з коморбідністю ХОЗЛ і ГХ (41,8 [35,5; 51,7] г/л) порівняно з ізольованою ХОЗЛ (40,6 [38,1; 45,3] г/л; $p = 0,826$) і контролем (41,7 [37,1; 43,6] г/л; $p = 0,644$). Статистично значущої різниці при порівнянні усіх груп встановлено не було – табл. 3.3.

Окрім цього, білірубінові фракції значно були вищі у хворих із ХОЗЛ (як при її коморбідності з ГХ, так і в групі ізольованого) порівняно з пацієнтами з контрольної групи: загальний білірубін (відповідно 14,6 [11,1; 19,1] мкмоль/л; $p = 0,003$ і 13,3 [9,0; 18,1] мкмоль/л; $p = 0,048$ та 11,4 [7,38; 14,8] мкмоль/л (вірогідність між групою ХОЗЛ і ГХ та ізольованою ХОЗЛ склала $p = 0,175$). Для прямого білірубіну ці значення відповідно встановлено на рівні 1,80 [1,23; 3,05] мкмоль/л; $p = 0,013$ і 1,70 [0,90; 2,50]; $p = 0,189$ та 1,50 [1,05; 1,88] мкмоль/л (статистична різниця між ХОЗЛ і ГХ та ХОЗЛ була

невірогідною і склала $p = 0,186$) – табл. 3.3.

Рівні креатиніну визначили вірогідну ($p < 0,001$ між усіма групами) перевагу значень у групі хворих із коморбідністю ХОЗЛ і ГХ (120,7 [98,6; 129,4] мкмоль/л) та у пацієнтів із ізольованою ХОЗЛ (93,8 [82,5; 114,8] мкмоль/л) порівняно з контролем (69,9 [57,0; 75,9] мкмоль/л), як і показники глюкози (відповідно 5,5 [4,8; 6,7]; $p = 0,006$ і 5,3 [4,6; 6,1]; $p = 0,072$ та 5,0 [4,3; 5,6] мкмоль/л; різниця між ХОЗЛ і ГХ та ізольованою ХОЗЛ визначилася невірогідною $p = 0,236$) – табл. 3.3.

В свою чергу, значення ЗХ визначили таку ж тенденцію і склали відповідно 8,85 [7,00; 10,18] ммоль/л і 5,80 [4,80; 6,50] й 4,25 [3,55; 4,83] ммоль/л; (вірогідність між усіма групами була статистично значимою і склала $p < 0,001$), як і рівні ТГ (відповідно 6,10 [4,92; 7,50] ммоль/л й 2,50 [1,70; 3,20] ммоль/л та 1,25 [0,75; 1,80] ммоль/л (статистична значущість між усіма групами також визначилася на рівні $p < 0,001$) – табл. 3.3.

Очікувано було відзначено значно зниженні рівні ФЗД при ХОЗЛ, особливо при його коморбідності з ГХ – табл. 3.4. Так, вірогідно ($p < 0,001$) значення ОФВ₁ значно переважали в контрольній групі (85,0 [83,0; 88,7] %) порівняно з показниками ізольованого ХОЗЛ (61,0 [58,0; 65,0] %) і при його коморбідності з ГХ (57,0 [54,0; 60,0] %) і вірогідно ($p = 0,001$) були найнижчими в основній групі порівняно з групою порівняння. Рівні ФЖЕЛ достовірної різниці показників між групами не визначили і склали відповідно 65,0 [62,5; 68,0] %; $p = 0,185$ і 67,0 [64,0; 68,0] %; $p = 0,833$ й 65,0 [63,0; 67,0] % (достовірність між групами з ХОЗЛ склала $p = 0,078$) – табл. 3.4. Слід вказати, що рівні ЖЕЛ й співвідношення ОФВ/ФЖЕЛ вірогідно ($p < 0,001$) перевищували в контрольній групі порівняно з ізольованою ХОЗЛ і коморбідною ХОЗЛ і ГХ і склали відповідно 86,0 [84,2; 88,6] % і 65,0 [62,0; 66,0] % й 64,0 [61,3; 66,0] % (ЖЕЛ) і 82,2 [78,1; 88,5] та 73,0 [71,0; 77,0] і 72,0 [69,0; 75,0] % (ОФВ/ФЖЕЛ). Відповідна статистична різниця між ізольованим ХОЗЛ і при його поєднанні з ГХ склала $p = 0,091$ і $p = 0,014$ – табл. 3.4.

Показники ФЗД обстежених пацієнтів, Me [LQ; UQ]

Показники	Контроль (n = 30)	ХОЗЛ (n = 47)	ХОЗЛ та ГХ (n = 48)	p ₁	p ₂	p ₃
ОФВ ₁ , %	85,0 [83,0; 88,7]	61,0 [58,0; 65,0]	57,0 [54,0; 60,0]	<0,001	<0,001	0,001
ФЖЕЛ, %	65,0 [62,5; 68,0]	67,0 [64,0; 68,0]	65,0 [63,0; 67,0]	0,185	0,833	0,078
ЖЕЛ, %	86,0 [84,2; 88,6]	65,0 [62,0; 66,0]	64,0 [61,3; 66,0]	<0,001	<0,001	0,091
ОФВ/ФЖЕЛ	82,2 [78,1; 88,5]	73,0 [71,0; 77,0]	72,0 [69,0; 75,0]	<0,001	<0,001	0,014
ОФВ ₁ (проба з сальбутамолом), %	–	3,10 [1,68; 3,53]	3,20 [3,00; 4,07]	–	–	0,199

Примітки: вірогідність відмінностей p₁ – між групою порівняння та контрольною, p₂ – між основною та контрольною групою, p₃ – між основною та групою порівняння.

Значення ж ОФВ₁ при проведенні проби з сальбутамолом були дещо вищими при коморбідності ХОЗЛ і ГХ (3,20 [3,00; 4,07] %) порівняно з ізольованою ХОЗЛ (3,10 [1,68; 3,53]). Вірогідність різниці виявилася незначущою і склала p = 0,199 – табл. 3.4.

Слід відзначити, що за аналізом рівнів Caspase-8 серед обстежених пацієнтів була визначена вірогідна (p < 0,001) статистична різниця у порівнянні усіх груп. При цьому, було визначено значне переважання рівнів Caspase-8 при наявності ХОЗЛ: у групі з коморбідною ХОЗЛ і ГХ (3,79 [3,57; 3,84] Од/л) і з ізольованою ХОЗЛ (3,48 [2,99; 3,72] Од/л) порівняно з контрольною групою (2,83 [2,58; 3,01] Од/л) – табл. 3.5.

Рівні Cas-8 обстежених пацієнтів, Me [LQ; UQ]

Показники	Контроль (n = 30)	ХОЗЛ (n = 47)	ХОЗЛ та ГХ (n = 48)	p ₁	p ₂	p ₃
<i>Caspase-8</i> , нг/мл	2,83 [2,58;3,01]	3,48 [2,99; 3,72]	3,79 [3,57; 3,84]	<0,001	<0,001	<0,001

Примітки: вірогідність відмінностей p₁ – між групою порівняння та контрольною, p₂ – між основною та контрольною групою, p₃ – між основною та групою порівняння.

При цьому, значення характеристик УЗД серця обстежених пацієнтів виявили практично за усіма показниками вірогідну статистичну різницю між контрольною групою та хворими з ХОЗЛ із визначенням значних негативних впливів при ХОЗЛ (особливо за його поєднання з ГХ). Статистичної ж різниці між групами з коморбідним ХОЗЛ і ГХ та ізольованим ХОЗЛ за жодним із досліджуваних компонентів встановлено не було – табл. 3.6. Так, рівні КДО склали в основній та групі порівняння порівняно з контролем відповідно 107,0 [84,0; 128,0] см³; p<0,001 і 95,0 [75,0; 120,0] см³; p<0,001 й 48,6 [46,8; 54,2] см³ (різниця між основною та групою порівняння буда статистично не значущою та склала p=0,138). В свою чергу, показники КСО також були більшими в основній (47,0 [34,0; 64,0] см³; p<0,001) і групі порівняння (41,0 [32,0; 54,0] см³; p<0,001) порівняно з контролем (29,3 [24,7; 39,8] см³), а різниця між основною та групою порівняння буда не значущою та склала p=0,278. КДР визначив таку ж тенденцію (відповідно 4,70 [4,20; 5,10] см; p<0,001 і 4,60 [4,20; 5,00] см; p<0,001 та 3,89 [3,58; 4,31] см; різниця між групами з ХОЗЛ становила p=0,388), як і рівні КСР (відповідно 3,20 [2,90; 3,80] см; p=0,010 та 3,20 [2,90; 3,60] см; p=0,012 і 2,94 [2,54; 3,28] см; статистично значущої різниці між пацієнтами з коморбідним ХОЗЛ і ГХ та ізольованим ХОЗЛ дослідженням встановлено не було, p=0,699) – табл. 3.6.

Показники УЗД серця пацієнтів досліджених груп, Ме [LQ; UQ]

Показники	Контроль (n = 30)	ХОЗЛ (n = 47)	ХОЗЛ та ГХ (n = 48)	p ₁	p ₂	p ₃
<i>КДО, см³</i>	48,6 [46,8; 54,2]	95,0 [75,0; 120,0]	107,0 [84,0; 128,0]	<0,001	<0,001	0,138
<i>КСО, см³</i>	29,3 [24,7; 39,8]	41,0 [32,0; 54,0]	47,0 [34,0; 64,0]	<0,001	<0,001	0,278
<i>КДР, см</i>	3,89 [3,58; 4,31]	4,60 [4,20; 5,00]	4,70 [4,20; 5,10]	<0,001	<0,001	0,388
<i>КСР, см</i>	2,94 [2,54; 3,28]	3,20 [2,90; 3,60]	3,20 [2,90; 3,80]	0,012	0,010	0,699
<i>ПЗВ, %</i>	—	22,0 [19,0; 24,0]	21,0 [18,0; 23,0]	—	—	0,086
<i>ФВ, %</i>	60,0 [57,0; 63,0]	57,0 [51,0; 60,0]	58,0 [51,0; 62,0]	0,004	0,014	0,488
<i>СВ, мл</i>	66,5 [59,0; 78,5]	86,0 [78,0; 101,0]	95,0 [86,0; 104,0]	<0,001	<0,001	0,074
<i>ІММЛШ, г/м²</i>	77,0 [70,8; 81,3]	103,0 [99,0; 113,0]	109,0 [102,0; 121,0]	0,271	<0,001	0,093
<i>ТЗСЛШ, см</i>	1,30 [1,30; 1,30]	1,30 [1,30; 1,30]	1,30 [1,30; 1,30]	0,714	0,117	0,714
<i>ТМШП, см</i>	1,20 [1,20; 1,20]	1,20 [1,20; 1,20]	1,20 [1,20; 1,20]	<0,001	0,043	0,122
<i>Розмір ЛП, см</i>	3,40 [3,20; 3,60]	4,20 [3,90; 4,43]	4,20 [3,70; 4,40]	<0,001	<0,001	0,717
<i>Розмір аорти, см</i>	2,80 [2,70; 3,00]	3,30 [3,00; 3,50]	3,20 [3,00; 3,50]	<0,001	<0,001	0,484
<i>Е, см/с</i>	—	0,70 [0,60; 0,80]	0,70 [0,60; 0,90]	—	—	0,293
<i>А, см/с</i>	—	0,80 [0,70; 1,00]	0,80 [0,70; 0,90]	—	—	0,648
<i>Е/А, Од</i>	—	0,80 [0,60; 1,10]	0,80 [0,70; 1,10]	—	—	0,094

Примітки: вірогідність відмінностей p₁ – між групою порівняння та контрольною, p₂ – між основною та контрольною групою, p₃ – між основною та групою порівняння.

При цьому, значення ФВ були меншими при ХОЗЛ і ГХ і ізолюваному ХОЗЛ порівняно з контрольною групою (відповідно 58,0 [51,0; 62,0] %; $p=0,014$ і 57,0 [51,0; 60,0] %; $p=0,004$ та 60,0 [57,0; 63,0] %), а різниця між групами хворих з ХОЗЛ була статистично не значущою ($p=0,488$) – табл. 3.6.

Також, було визначено очікуване збільшення розмірів ЛП і аорти при ХОЗЛ, які вірогідно ($p<0,001$) переважали при ХОЗЛ і ГХ та ізолюваному ХОЗЛ рівні хворих контрольної групи: відповідно розмір ЛП 4,20 [3,70; 4,40] см і 4,20 [3,90; 4,43] см та 3,40 [3,20; 3,60] см (статистична значущість між групами хворих із ХОЗЛ невірогідна, $p=0,717$) і розмір аорти – відповідно 3,20 [3,00; 3,50] см й 3,30 [3,00; 3,50] см та 2,80 [2,70; 3,00] см (різниця між коморбідністю ХОЗЛ із ГХ та ізолюваним ХОЗЛ була невірогідна, $p=0,484$) – табл. 3.6.

На таку ж вірогідну ($p<0,001$) тенденцію переважання значень при ХОЗЛ із ГХ та при ізолюваному ХОЗЛ порівняно з контрольною групою вказали й отримані показники СВ (відповідно 95,0 [86,0; 104,0] мл і 86,0 [78,0; 101,0] мл й 66,5 [59,0; 78,5] мл; різниця між групами хворих із ХОЗЛ статистично не була значущою і склала $p=0,074$) й ІММЛШ (відповідно 109,0 [102,0; 121,0] г/м² і 103,0 [99,0; 113,0] г/м²; $p=0,271$ й 77,0 [70,8; 81,3] г/м²; різниця між коморбідністю ХОЗЛ із ГХ та ізолюваним ХОЗЛ була невірогідна, $p=0,093$) – табл. 3.6.

В свою чергу, значення ТЗСЛШ відзначилися в усіх групах на однаковому рівні (по 1,30 [1,30; 1,30] см), а міжгрупова різниця була статистично не значущою (відповідно $p=0,117$ і $p=0,714$ й $p=0,714$), як і рівні ТМШП (по 1,20 [1,20; 1,20] см), міжгрупова різниця між якими визначила вірогідність між основною та групою контролю ($p=0,043$) й групою порівняння та контролем ($p<0,001$), а різниця між двома групами ХОЗЛ була недостовірною ($p=0,122$) – табл. 3.6.

Рівні ж пікових швидкостей Е і А та їх співвідношення Е/А в групах із коморбідним ХОЗЛ і ГХ та ізолюваним ХОЗЛ були однакові й статистично невірогідні (відповідно 0,70 [0,60; 0,90] см/с та 0,70 [0,60; 0,80] см/с; $p=0,293$ – Е; 0,80 [0,70; 0,90] см/с й 0,80 [0,70; 1,00] см/с; $p=0,648$ – А й 0,80 [0,70; 1,10] Од і

0,80 [0,60; 1,10] Од; $p=0,094$ – Е/А), а значення ПЗВ були меншими при коморбідності ХОЗЛ і ГХ порівняно з ізольованим ХОЗЛ (відповідно 21,0 [18,0; 23,0] % та 22,0 [19,0; 24,0] %; $p=0,086$) – табл. 3.6.

3.2 Кореляційні взаємозалежності показників ультразвукового дослідження серця обстежених із рівнями каспази-8 та параметрами функції зовнішнього дихання

При визначення кореляційних взаємозалежностей показників каспази-8 і УЗД обстежених групи контролю із значеннями ФЗД були визначені лише невірні кореляційні взаємозалежності – рис. 3.1.

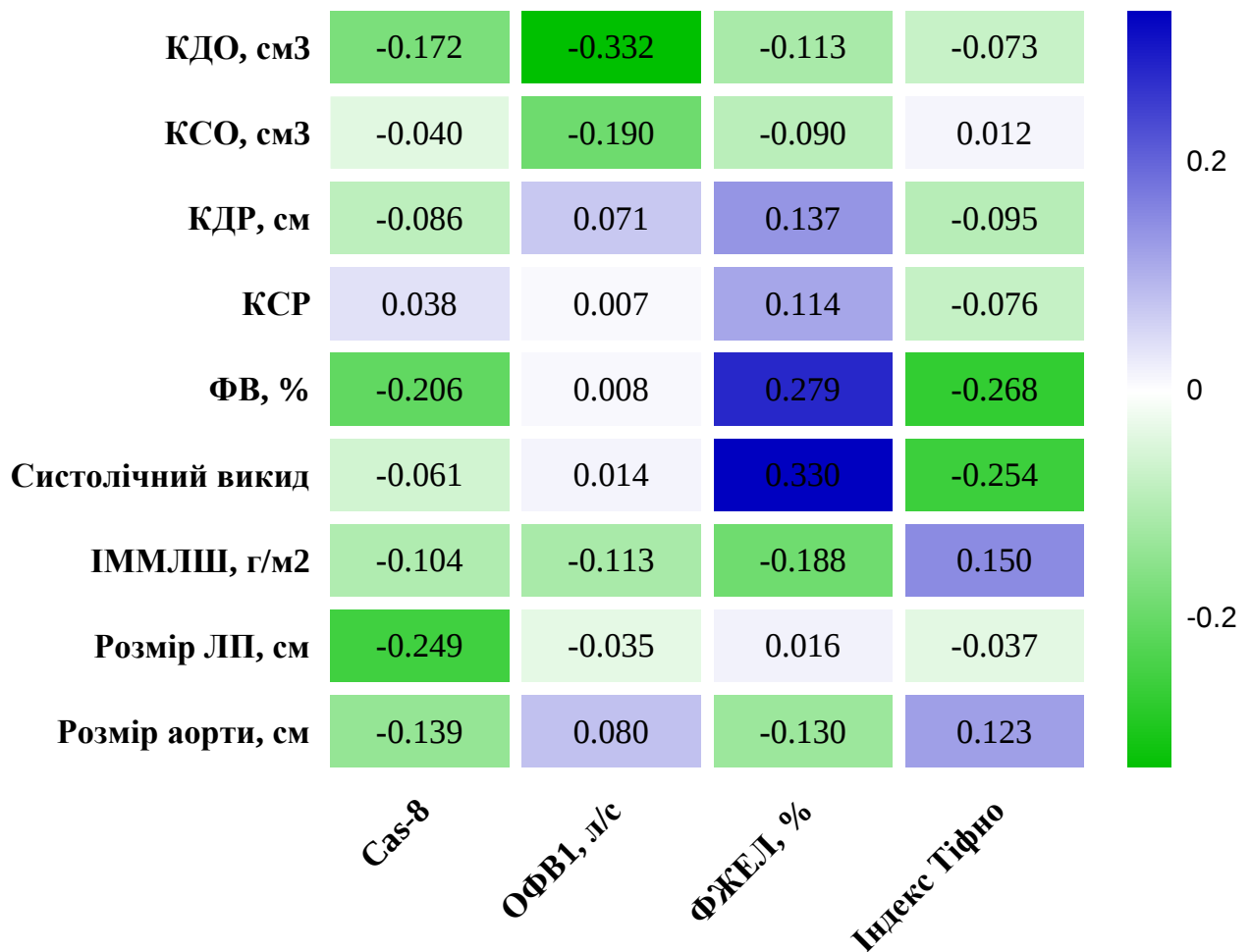


Рис. 3.1 Кореляційний аналіз рівнів каспази-8 та показників ФЗД із характеристиками УЗД серця пацієнтів групи контролю.

Так, каспаза-8 визначила наявність лише невірогідних слабких кореляційних взаємозалежностей: зворотних – із КДО ($\rho=-0,172$; $p=0,363$), КСО ($\rho=-0,040$; $p=0,8350$), КДР ($\rho=-0,086$; $p=0,651$), ФВ ($\rho=-0,206$; $p=0,275$), СВ ($\rho=-0,061$; $p=0,748$), ІММЛШ ($\rho=-0,104$; $p=0,585$), розміром ЛП ($\rho=-0,249$; $p=0,184$) і аорти ($\rho=-0,139$; $p=0,464$) й прямих – із значеннями КСР ($\rho=0,038$; $p=0,842$) – рис. 3.1.

При цьому, показники ОФВ₁ також мали лише слабкі невірогідні кореляційні взаємозалежності: зворотні – з КДО ($\rho=-0,332$; $p=0,073$), КСО ($\rho=-0,190$; $p=0,313$), ІММЛШ ($\rho=-0,113$; $p=0,554$) і розміром ЛП ($\rho=-0,035$; $p=0,854$) та прямі – із значеннями КДР ($\rho=0,071$; $p=0,710$), КСР ($\rho=0,007$; $p=0,969$), ФВ ($\rho=0,008$; $p=0,968$), СВ ($\rho=0,014$; $p=0,941$) і розміром аорти ($\rho=0,080$; $p=0,673$)

В свою чергу, показники ФЖЕЛ також корелювали лише невірогідно слабо: зворотно – із КДО ($\rho=-0,113$; $p=0,551$), КСО ($\rho=-0,090$; $p=0,636$), ІММЛШ ($\rho=-0,188$; $p=0,319$), розмірами аорти ($\rho=-0,130$; $p=0,494$) і прямо – із розмірами ЛП ($\rho=0,016$; $p=0,933$), значеннями КДР ($\rho=0,137$; $p=0,471$), КСР ($\rho=0,114$; $p=0,550$), ФВ ($\rho=0,279$; $p=0,136$). Також були відзначені невірогідні прямі середньої сили кореляції з показниками СВ ($\rho=0,330$; $p=0,075$) – рис. 3.1.

Індекс же Тіффно також мав лише невірогідно слабкої сили кореляції: зворотні – із рівнями КДО ($\rho=-0,073$; $p=0,701$), КДР ($\rho=-0,095$; $p=0,618$), КСР ($\rho=-0,076$; $p=0,688$), ФВ ($\rho=-0,268$; $p=0,152$), СВ ($\rho=-0,254$; $p=0,175$) і розмірами ЛП ($\rho=-0,037$; $p=0,846$) та прямі – із значеннями КСО ($\rho=0,012$; $p=0,952$), ІММЛШ ($\rho=0,150$; $p=0,430$) і розмірами аорти ($\rho=0,123$; $p=0,517$) – рис. 3.1.

Окрім цього, ми визначили наявність кореляційних взаємозалежностей отриманих дослідженням рівнів каспази-8 та показників ФЗД із значеннями УЗД серця обстежених пацієнтів із групи порівняння – рис. 3.2. При цьому також були констатовані практично лише невірогідні кореляційні взаємозв'язки (переважно слабкої сили) між вивченими характеристиками – рис. 3.2.

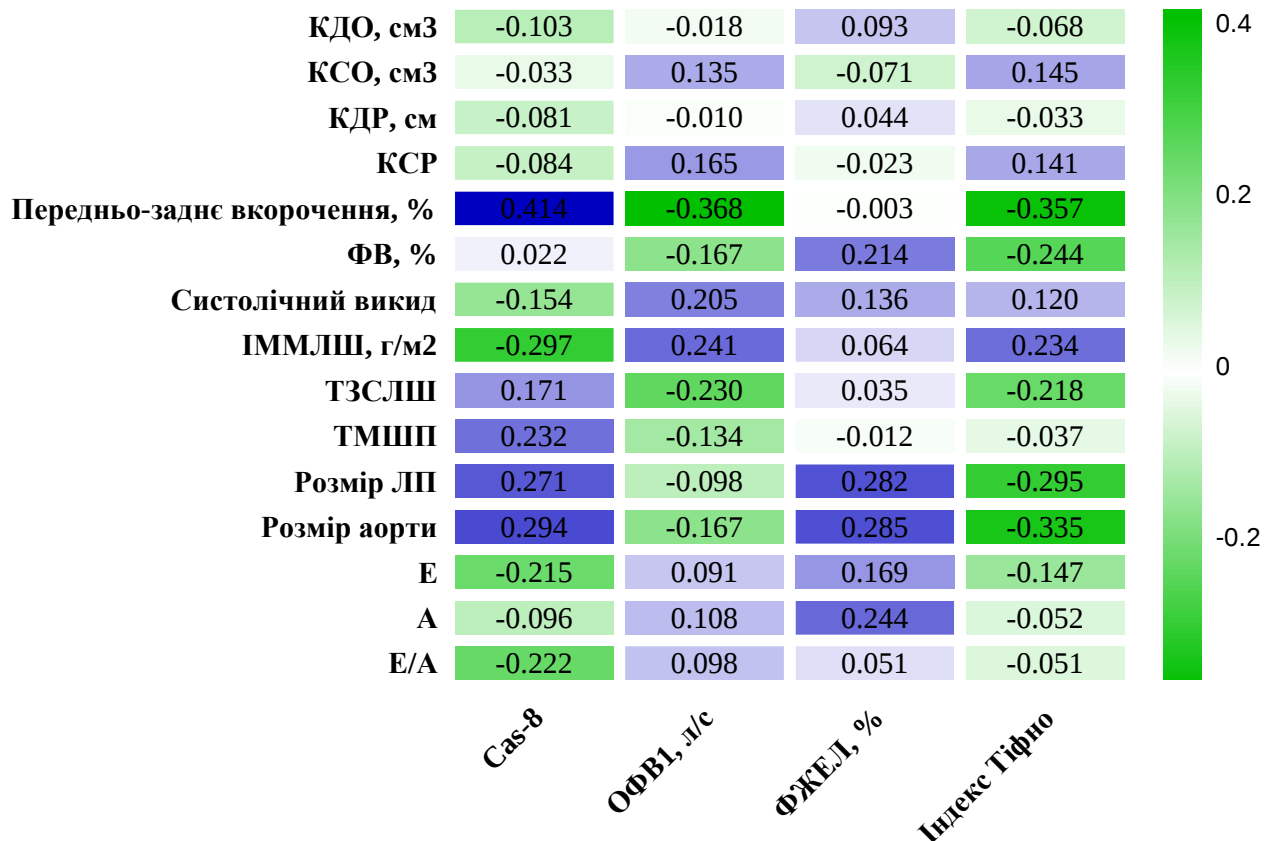


Рис. 3.2 Кореляційний аналіз рівнів каспази-8 та показників ФЗД із характеристиками УЗД серця пацієнтів із ізолюваним ХОЗЛ.

Так, були визначені наявні невірогідні зворотні кореляційні взаємозв'язки між каспазою-8 та значеннями КДО ($\rho=-0,103$; $p=0,490$), КСО ($\rho=-0,033$; $p=0,828$), КДР ($\rho=-0,081$; $p=0,586$) і КСР ($\rho=-0,084$; $p=0,573$), показниками СВ ($\rho=-0,154$; $p=0,301$), Е ($\rho=-0,215$; $p=0,147$) та А ($\rho=-0,096$; $p=0,522$) й співвідношеннями Е/А ($\rho=-0,222$; $p=0,138$). Окрім цього, визначалися й невірогідні слабкі прямі взаємозалежності каспази-8 із ФВ ($\rho=0,022$; $p=0,883$) та розмірами ЛП ($\rho=0,171$; $p=0,255$) й аорти ($\rho=0,232$; $p=0,116$). Також встановлено наявність вірогідних прямих кореляцій між каспазою-8 і значеннями ПЗВ ($\rho=0,414$; $p=0,004$) й зворотних – із значеннями ІММЛШ ($\rho=-0,297$; $p=0,043$) – рис. 3.2.

Окрім цього, ми встановили наявність невірогідних прямих слабких кореляційних взаємозалежностей ОФВ₁ із рівнями КДО ($\rho=-0,018$; $p=0,902$), КДР ($\rho=-0,010$; $p=0,946$), ФВ ($\rho=-0,167$; $p=0,262$) та розмірами ЛП ($\rho=-0,230$; $p=0,124$)

й аорти ($\rho=-0,134$; $p=0,369$). Також відмічалися невірні прямі слабкі взаємозалежності ОФВ₁ із рівнями Е/А ($\rho=0,098$; $p=0,516$), КСО ($\rho=0,135$; $p=0,366$), КСР ($\rho=0,165$; $p=0,269$), СВ ($\rho=0,205$; $p=0,168$), ІММЛШ ($\rho=0,241$; $p=0,102$) та значеннями Е ($\rho=0,091$; $p=0,541$) й А ($\rho=0,108$; $p=0,4700$). При цьому, вірогідною середньої сили зворотною виявилася лише взаємозалежність ОФВ₁ із рівнями ПЗВ ($\rho=-0,368$; $p=0,011$) – рис. 3.2.

При визначенні кореляцій показників ФЖЕЛ було констатовано наявність лише невірних слабких взаємозалежностей: зворотних – із показниками КСО ($\rho=-0,071$; $p=0,634$), КСР ($\rho=-0,023$; $p=0,878$), ПЗВ ($\rho=-0,003$; $p=0,984$) і розмірами аорти ($\rho=-0,012$; $p=0,934$) та прямих – із значеннями КДО ($\rho=0,093$; $p=0,535$), КДР ($\rho=0,044$; $p=0,769$), ФВ ($\rho=0,214$; $p=0,148$), СВ ($\rho=0,136$; $p=0,363$), ІММЛШ ($\rho=0,064$; $p=0,667$), розмірами ЛП ($\rho=0,035$; $p=0,819$), рівнями Е ($\rho=0,169$; $p=0,256$), А ($\rho=0,244$; $p=0,099$) та Е/А ($\rho=0,051$; $p=0,738$) – рис. 3.2.

В свою чергу, індекс Тіффно корелював практично з усіма показниками лише невірною слабо: зворотно – із значеннями КДО ($\rho=-0,068$; $p=0,651$), КДР ($\rho=-0,033$; $p=0,825$), ФВ ($\rho=-0,244$; $p=0,098$), розмірами ЛП ($\rho=-0,218$; $p=0,146$) і аорти ($\rho=-0,037$; $p=0,806$) та рівнями Е ($\rho=-0,147$; $p=0,324$), А ($\rho=-0,052$; $p=0,730$) та Е/А ($\rho=-0,051$; $p=0,738$) та прямо – із показниками КСО ($\rho=0,145$; $p=0,331$), КСР ($\rho=0,141$; $p=0,345$), СВ ($\rho=0,120$; $p=0,421$) та ІММЛШ ($\rho=0,234$; $p=0,114$). Також, індекс Тіффно визначив зворотну слабку вірогідну взаємозалежність із показниками ПЗВ ($\rho=-0,357$; $p=0,014$) – рис. 3.2.

Окрім цього, ми провели визначення наявних кореляційних взаємозалежностей рівнів каспази-8 та показників ФЗД із характеристиками УЗД серця серед хворих із коморбідним перебігом ХОЗЛ і ГХ – рис. 3.3. Так, були констатовані невірні слабкі зворотні кореляційні взаємозалежності між каспазою-8 і рівнями КДО ($\rho=-0,085$; $p=0,567$), значеннями КСО ($\rho=-0,164$; $p=0,265$) і КДР ($\rho=-0,138$; $p=0,349$) та КСР ($\rho=-0,219$; $p=0,134$), розмірами ЛП ($\rho=-0,159$; $p=0,280$) та показниками Е ($\rho=-0,136$; $p=0,358$) і Е/А ($\rho=-0,215$; $p=0,141$) – рис. 3.3.

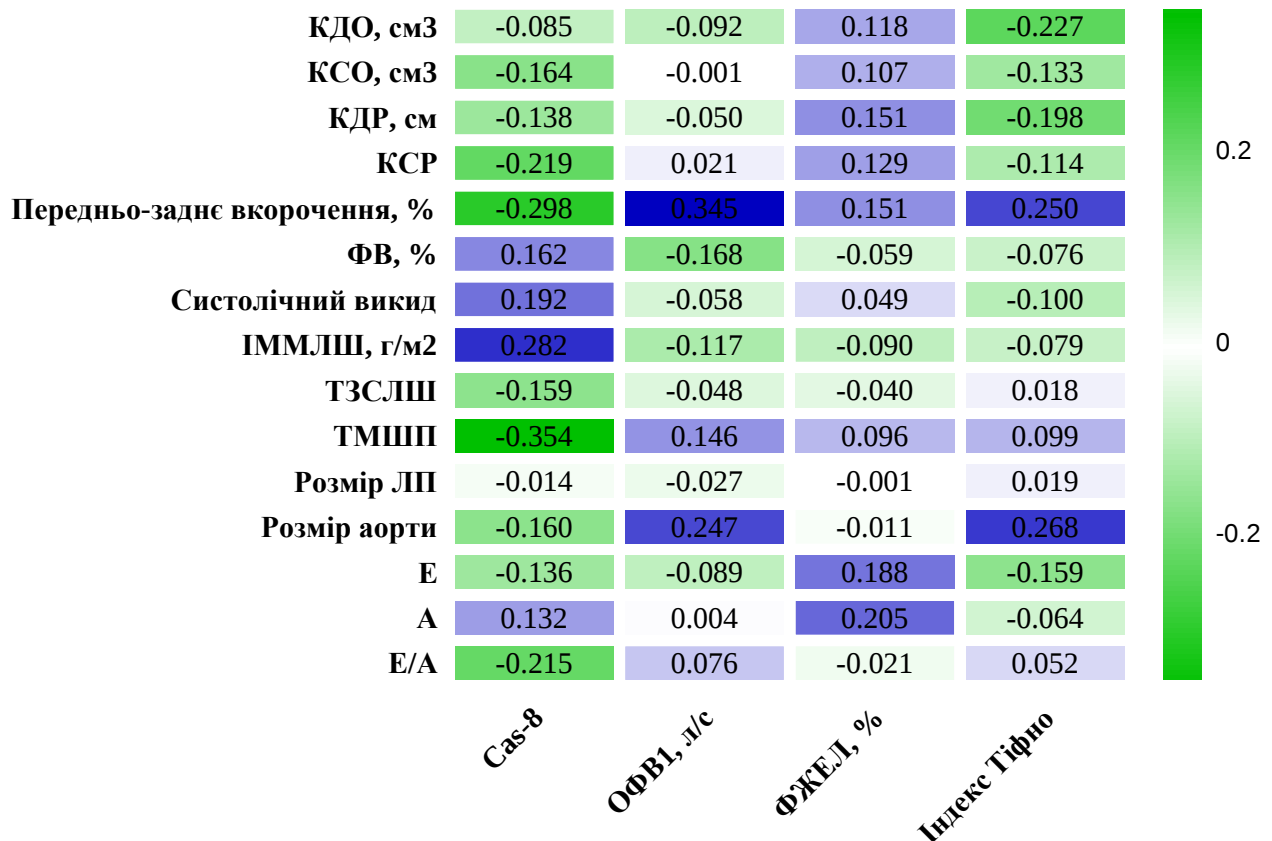


Рис. 3.3 Кореляційний аналіз рівнів каспази-8 та показників ФЗД із характеристиками УЗД серця пацієнтів із коморбідним ХОЗЛ і ГХ.

При цьому, відзначалися й невірогідні слабкі прямі взаємозалежності значень каспази-8 та показників ФВ ($\rho=0,162$; $p=0,272$), СВ ($\rho=0,192$; $p=0,191$) і значень ІММЛШ ($\rho=0,282$; $p=0,052$) й А ($\rho=0,132$; $p=0,372$) та вірогідні зворотні: слабкі – із рівнями ПЗВ ($\rho=-0,298$; $p=0,039$) та середньої сили – із розмірами аорти ($\rho=-0,354$; $p=0,014$) – рис. 3.3.

В свою чергу, значення ОФВ₁ визначали більшістю невірогідні слабкі кореляції: зворотні – із рівнями КДО ($\rho=-0,092$; $p=0,533$), КСО ($\rho=-0,001$; $p=0,993$), КДР ($\rho=-0,050$; $p=0,736$), ФВ ($\rho=-0,168$; $p=0,253$) та СВ ($\rho=-0,058$; $p=0,697$), показниками ІММЛШ ($\rho=-0,117$; $p=0,427$) і розміру ЛП ($\rho=-0,048$; $p=0,747$) та КСР ($\rho=0,021$; $p=0,888$) й Е ($\rho=-0,089$; $p=0,549$) та прямі – з розмірами аорти ($\rho=0,146$; $p=0,322$), показниками А ($\rho=0,004$; $p=0,978$) й Е/А ($\rho=0,076$; $p=0,608$). Також, було визначено вірогідні взаємозалежності рівнів ОФВ₁ із ПЗВ

($\rho=0,345$; $p=0,016$) – рис. 3.3.

Слід вказати, що отримані характеристики ФЖЕЛ визначили лише невірогідні слабкі взаємозалежності: зворотні – із показниками ФВ ($\rho=-0,059$; $p=0,688$), ІММЛШ ($\rho=-0,090$; $p=0,542$), розміру ЛП ($\rho=-0,040$; $p=0,787$) та значеннями Е/А ($\rho=-0,021$; $p=0,886$) й прямі – з рівнями КДО ($\rho=0,118$; $p=0,424$), КСО ($\rho=0,107$; $p=0,468$), КДР ($\rho=0,151$; $p=0,305$), КСР ($\rho=0,129$; $p=0,383$) і ПЗВ ($\rho=0,151$; $p=0,305$) та значеннями СВ ($\rho=0,049$; $p=0,742$), розмірів аорти ($\rho=0,096$; $p=0,518$), Е ($\rho=0,188$; $p=0,200$) та А ($\rho=0,205$; $p=0,163$) – рис. 3.3.

При цьому, Індекс Тіффно корелював лише невірогідно слабо зворотньо – з показниками КДО ($\rho=-0,227$; $p=0,121$), КСО ($\rho=-0,133$; $p=0,367$), КДР ($\rho=-0,198$; $p=0,177$) і КСР ($\rho=-0,114$; $p=0,441$), значеннями ФВ ($\rho=-0,076$; $p=0,609$), СВ ($\rho=-0,100$; $p=0,501$), ІММЛШ ($\rho=-0,079$; $p=0,594$) й Е ($\rho=-0,159$; $p=0,282$) та А ($\rho=-0,064$; $p=0,667$) і прямо – з рівнями ПЗВ ($\rho=0,250$; $p=0,087$), розмірами ЛП ($\rho=0,018$; $p=0,906$) і аорти ($\rho=0,099$; $p=0,505$) та значеннями Е/А ($\rho=0,052$; $p=0,725$) – рис. 3.3.

В свою чергу, ми провели визначення кореляційних взаємозв'язків імунологічних показників запальної реакції зі значеннями УЗД серця в групі контролю – рис. 3.4. Так, значення ВНЛ мали невірогідні слабкі зворотні кореляції з рівнями КДО ($\rho=-0,110$; $p=0,563$), КДР ($\rho=-0,170$; $p=0,370$), ФВ ($\rho=-0,061$; $p=0,750$), СВ ($\rho=-0,034$; $p=0,857$) і розмірами ЛП ($\rho=-0,254$; $p=0,176$) та прямі – з показниками КСО ($\rho=0,172$; $p=0,363$), КСР ($\rho=0,017$; $p=0,930$), ІММЛШ ($\rho=0,239$; $p=0,204$). При цьому, відзначалися вірогідні зворотні середньої сили взаємозалежності з розмірами аорти ($\rho=-0,471$; $p=0,009$) – рис. 3.4. Також, констатувалися невірогідні слабкі зворотні кореляційні взаємозалежності значень ВНМ із показниками КДО ($\rho=-0,058$; $p=0,759$), КДР ($\rho=-0,002$; $p=0,993$), КСР ($\rho=-0,028$; $p=0,883$), характеристиками ФВ ($\rho=-0,262$; $p=0,162$), СВ ($\rho=-0,294$; $p=0,114$), показниками ІММЛШ ($\rho=-0,256$; $p=0,172$), розмірами ЛП ($\rho=-0,236$; $p=0,209$) та аорти ($\rho=-0,179$; $p=0,344$). Були визначені й прямі невірогідні слабкої сили кореляції між значеннями ВНМ і рівнями КСО ($\rho=0,115$; $p=0,547$) – рис. 3.4.

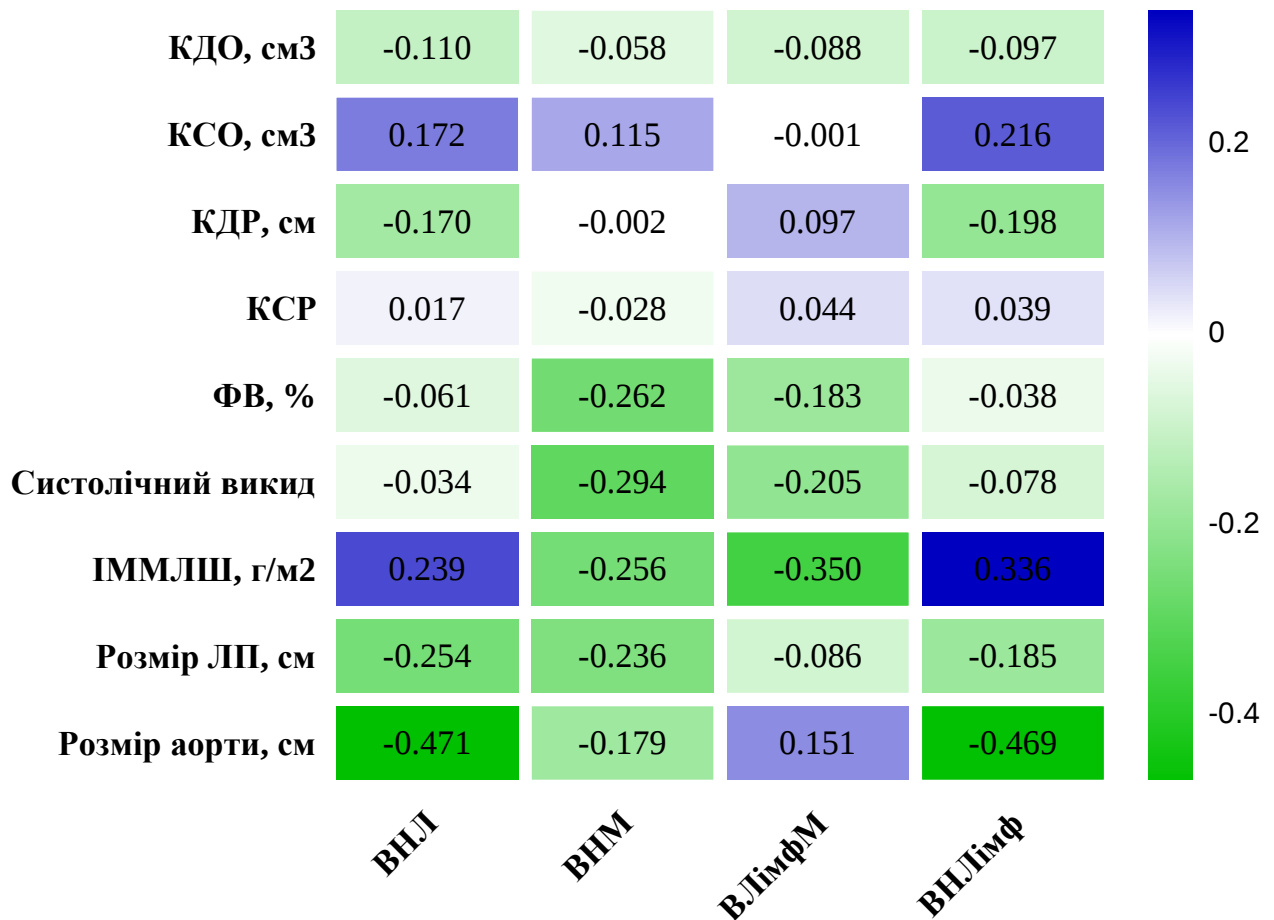


Рис. 3.4 Кореляційний аналіз індексів запалення зі значеннями УЗД серця пацієнтів групи контролю.

Окрім цього, були ідентифіковані невірогідні слабкі зворотні кореляційні взаємозалежності між значеннями ВЛімфМ і рівнями КДО ($\rho=-0,088$; $p=0,651$), КСО ($\rho=-0,001$; $p=0,996$), КДР ($\rho=0,097$; $p=0,616$), СВ ($\rho=-0,205$; $p=0,287$), показниками ІММЛШ ($\rho=-0,350$; $p=0,063$), розмірами ЛП ($\rho=-0,086$; $p=0,659$) і рівнями ФВ ($\rho=-0,183$; $p=0,341$) і КСР ($\rho=0,044$; $p=0,821$) та прямі – з характеристиками розмірів аорти ($\rho=0,151$; $p=0,434$) – рис. 3.4.

Також, були констатовані слабкі невірогідні зворотні взаємозалежності між значеннями ВНЛімф і рівнями КДО ($\rho=-0,097$; $p=0,608$), КДР ($\rho=-0,198$; $p=0,294$), ФВ ($\rho=-0,038$; $p=0,840$), СВ ($\rho=-0,078$; $p=0,681$), розмірами ЛП ($\rho=-0,185$; $p=0,328$) та прямі – з показниками КСО ($\rho=0,216$; $p=0,251$), КСР ($\rho=0,039$; $p=0,839$) та

ІММЛШ ($\rho=0,336$; $p=0,069$). Також, були визначені вірогідні середньої сили зворотні кореляції з розмірами аорти ($\rho=-0,469$; $p=0,009$) – рис. 3.4.

Окрім цього, були визначені й кореляційні взаємозалежності імунологічних показників запальної реакції зі значеннями УЗД серця хворих із групи з ізолюваним ХОЗЛ – рис. 3.5.

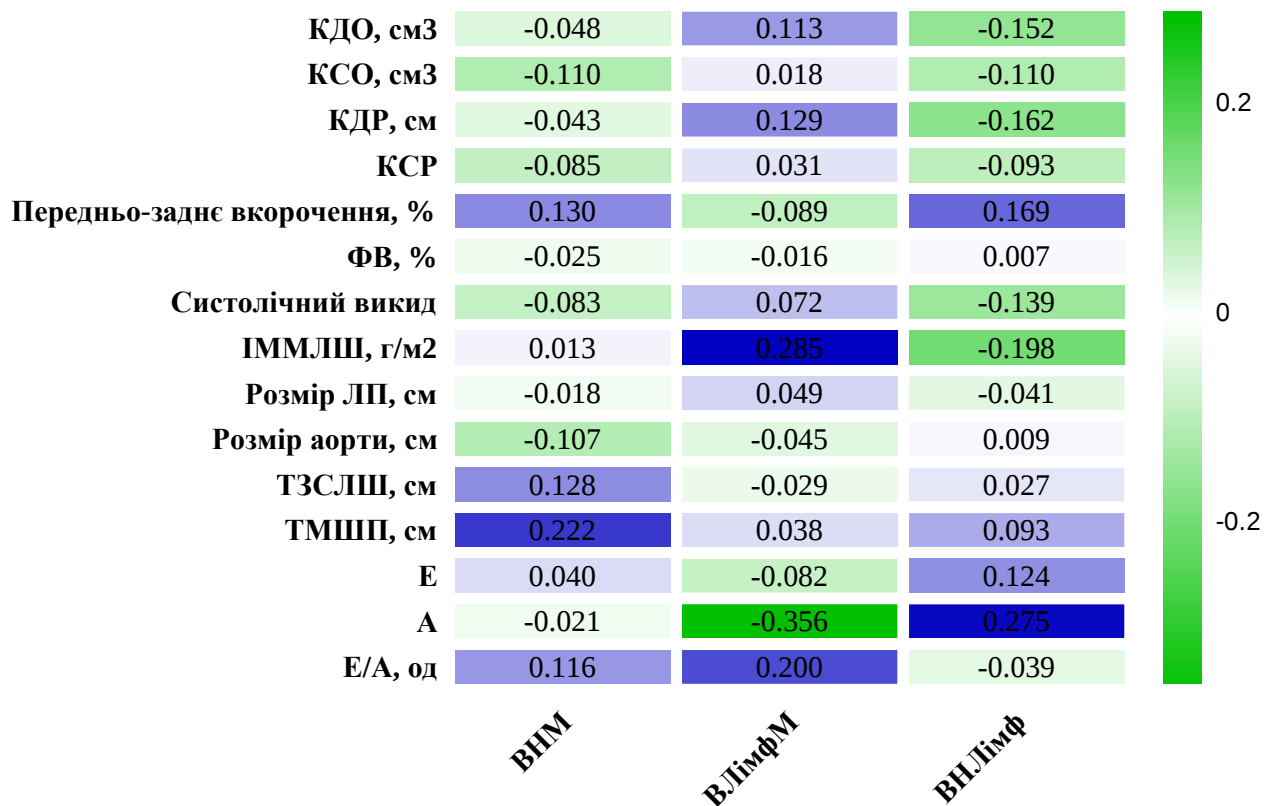


Рис. 3.5 Кореляційний аналіз індексів запалення з показниками УЗД серця пацієнтів із ізолюваним ХОЗЛ.

Так, було визначено наявність невірогідних слабких зворотних кореляційних взаємозалежностей значень ВНЛ і показників КДО ($\rho=-0,194$; $p=0,191$), КСО ($\rho=-0,151$; $p=0,312$), КДР ($\rho=-0,204$; $p=0,168$), КСР ($\rho=-0,136$; $p=0,363$), характеристик ФВ ($\rho=-0,002$; $p=0,991$), СВ ($\rho=-0,153$; $p=0,304$), ІММЛШ ($\rho=-0,154$; $p=0,300$) та Е/А ($\rho=-0,007$; $p=0,963$), розмірів ЛП ($\rho=-0,019$; $p=0,900$) та аорти ($\rho=-0,018$; $p=0,903$) й прямі – з показниками ПЗВ ($\rho=0,166$; $p=0,264$), Е ($\rho=0,106$; $p=0,476$) й А ($\rho=0,213$; $p=0,150$) – рис. 3.5.

Окрім цього, було ідентифіковано наявність невірогідних слабких зворотних кореляцій характеристик ВНМ і значень КДО ($\rho=-0,048$; $p=0,751$), КСО ($\rho=-0,110$; $p=0,463$), КДР ($\rho=-0,043$; $p=0,775$), КСР ($\rho=-0,085$; $p=0,572$), ФВ ($\rho=-0,025$; $p=0,865$) і СВ ($\rho=-0,083$; $p=0,577$) та розмірів ЛП ($\rho=-0,018$; $p=0,906$) і аорти ($\rho=-0,107$; $p=0,475$) та рівнів А ($\rho=-0,021$; $p=0,890$) й прямих – із показниками Е ($\rho=0,040$; $p=0,791$), ПЗВ ($\rho=0,130$; $p=0,384$), ІММЛШ ($\rho=0,013$; $p=0,931$) та співвідношення Е/А ($\rho=0,116$; $p=0,443$) – рис. 3.5.

Також, дослідженням встановлено наявність невірогідних слабких зворотних взаємозалежностей між показниками ВЛімфМ і значеннями ПЗВ ($\rho=-0,089$; $p=0,552$), ФВ ($\rho=-0,016$; $p=0,913$), розмірів аорти ($\rho=-0,045$; $p=0,766$) та Е ($\rho=-0,082$; $p=0,584$) й прямих – із рівнями КДО ($\rho=0,113$; $p=0,451$), КСО ($\rho=0,018$; $p=0,904$), КДР ($\rho=0,129$; $p=0,388$), КСР ($\rho=0,031$; $p=0,835$), СВ ($\rho=0,072$; $p=0,632$), ІММЛШ ($\rho=0,285$; $p=0,052$), розмірів ЛП ($\rho=0,049$; $p=0,747$) та значень Е/А ($\rho=0,200$; $p=0,183$). Також, були констатовані вірогідні середньої сили кореляції між показниками ВЛімфМ та А ($\rho=-0,356$; $p=0,014$) – рис. 3.5.

Слід вказати, що характеристики ВНЛімф також визначили лише невірогідні слабкі кореляційні взаємозалежності: зворотні – з рівнями КДО ($\rho=-0,152$; $p=0,309$), КСО ($\rho=-0,110$; $p=0,461$), КДР ($\rho=-0,162$; $p=0,278$), КСР ($\rho=-0,093$; $p=0,535$), СВ ($\rho=-0,139$; $p=0,353$) та значеннями ІММЛШ ($\rho=-0,198$; $p=0,182$) й Е/А ($\rho=-0,039$; $p=0,799$) та розмірами ЛП ($\rho=-0,041$; $p=0,786$) й прямі – з характеристиками ПЗВ ($\rho=0,169$; $p=0,256$), ФВ ($\rho=0,007$; $p=0,964$), розмірами аорти ($\rho=0,009$; $p=0,952$), показниками Е ($\rho=0,124$; $p=0,405$) і А ($\rho=0,275$; $p=0,061$) – рис. 3.5.

При цьому, нами також було проаналізовано наявність кореляційних взаємозалежностей імунологічних показників запальної реакції зі значеннями УЗД серця пацієнтів у групі хворих із коморбідним перебігом ХОЗЛ і ГХ – рис. 3.6. Так, дослідженням було визначено наявність лише невірогідних слабких зворотних кореляцій показників ВНЛ із рівнями КДО ($\rho=-0,089$; $p=0,549$), КСО ($\rho=-0,031$; $p=0,836$), КДР ($\rho=-0,017$; $p=0,909$), ФВ ($\rho=-0,190$; $p=0,195$), СВ ($\rho=-$

0,119; $p=0,422$), розмірами ЛП ($\rho=-0,113$; $p=0,446$) і характеристиками Е ($\rho=-0,177$; $p=0,229$), А ($\rho=-0,082$; $p=0,577$) й Е/А ($\rho=-0,086$; $p=0,559$) та прямих – із значеннями КСР ($\rho=0,072$; $p=0,627$), ПЗВ ($\rho=0,105$; $p=0,477$), ІММЛШ ($\rho=0,037$; $p=0,8050$) та розмірів аорти ($\rho=0,044$; $p=0,767$) – рис. 3.6.

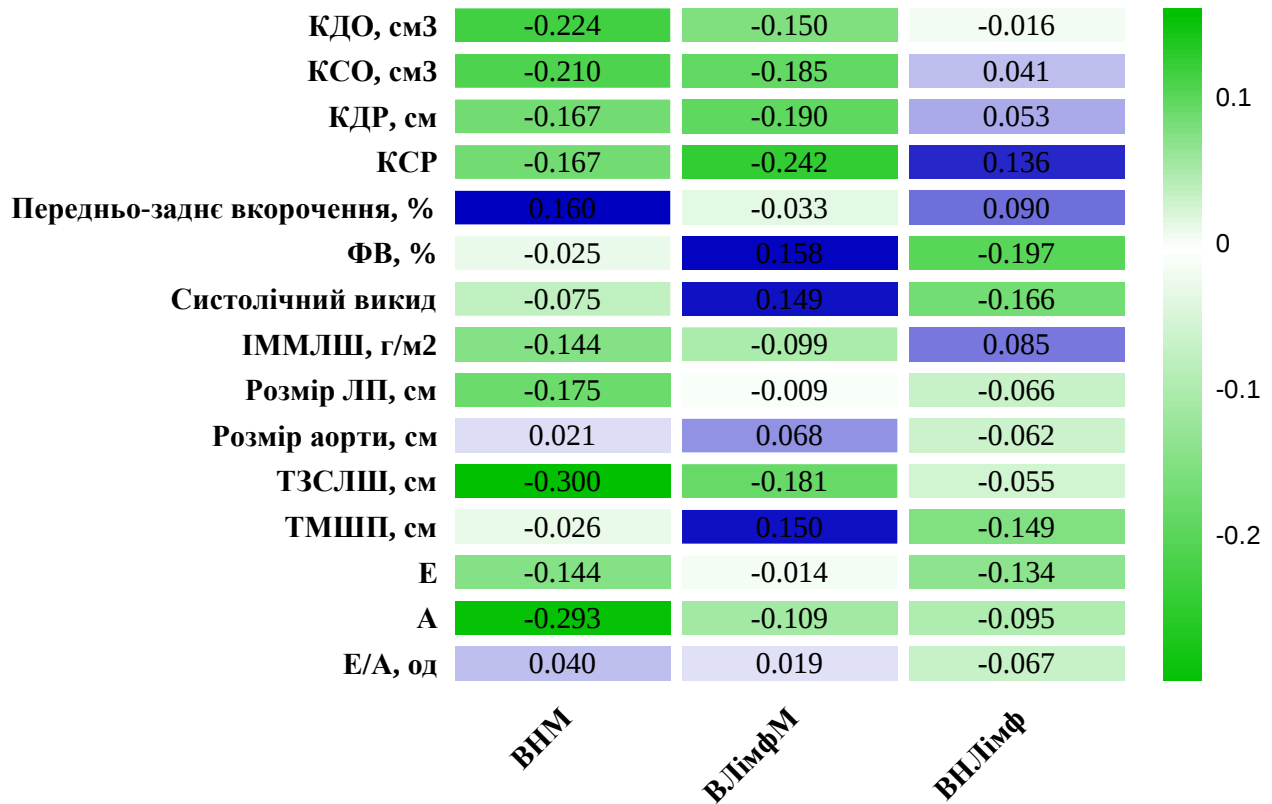


Рис. 3.6 Кореляційний аналіз індексів запалення зі значеннями УЗД серця пацієнтів із коморбідними ХОЗЛ та ГХ.

Висновки до розділу 3:

Таким чином, при визначенні клінічних, лабораторних та інструментальних особливостей перебігу коморбідності ХОЗЛ і ГХ було:

1. Встановлено достовірне ($p<0,001$) переважання рівнів відносної кількості лімфоцитів та моноцитів при коморбідності ХОЗЛ і ГХ і при ізолюваній ХОЗЛ порівняно з контролем: відповідно 28,0 [24,0; 33,5] і 28,0 [26,0; 31,0] та 36,0

[30,0; 40,0] % (показники лімфоцитів) та відповідно 9,0 [7,0; 10,0], 8,0 [6,0; 9,0] й 4,0 [4,0; 6,0] % (значення моноцитів).

3. Зафіксовано переважання рівнів АСТ, АЛТ та ГГТ у пацієнтів з коморбідним перебігом ХОЗЛ і ГХ, порівняно з ізольованим ХОЗЛ та контролем: відповідно АСТ ($p < 0,001$) – 87,1 [18,0; 118,1] Од/л, 45,8 [20,9; 79,5] Од/л й 16,3 [11,4; 23,8] Од/л; АЛТ – 70,9 [13,5; 96,2] Од/л ($p = 0,758$) і 16,0 [9,5; 29,0] Од/л ($p = 0,001$) й 18,4 [12,5; 24,7] Од/л; ГГТ – 46,0 [32,2; 64,4] Од/л ($p = 0,013$) і 30,2 [12,8; 44,5] Од/л ($p < 0,001$) та 18,6 [14,6; 25,0] Од/л ($p = 0,013$).

5. Найбільш суттєві порушення ФЗД зареєстровані у пацієнтів з коморбідним перебігом ХОЗЛ та ГХ, зокрема ОФВ₁, який був достовірно ($p < 0,001$) нижчим порівняно з пацієнтами з ізольованим перебігом ХОЗЛ та контролем. Рівнів ЖЕЛ незначно переважали у пацієнтів з ізольованим ХОЗЛ, ніж коморбідним ХОЗЛ та ГХ, та медіана в обох групах була достовірно ($p < 0,001$) нижча за контроль.

6. Найвища активність каспази-8 спостерігалася в групі коморбідного перебігу ХОЗЛ та ГХ, та становила медіанно 3,8 нг/мл, в групі ізольованого ХОЗЛ показник був достовірно ($p < 0,001$) нижчим та складав 3,5 нг/мл по медіані. В групі контролю відповідне значення було достовірно ($p < 0,001$) майже в 1,5 рази нижче ніж в основній та групі порівняння.

7. Визначено достовірно ($p < 0,001$) значимі порушення структурно-функціонального стану міокарда за коморбідного перебігу ХОЗЛ з ГХ та ізольованою ХОЗЛ порівняно з контролем: відповідно в 1,5 рази вищі параметри КДО, переважання в 0,5–1,5 разів значень КСО та КДР, СВ в основній та групі порівняння переважали майже на 30 %. Фракція викиду була кількісно незначно проте достовірно ($p < 0,001$) нижча у пацієнтів з коморбідним перебігом ХОЗЛ та ГХ. Достовірно гірші значення ІММЛШ реєструвалися в групі коморбідного перебігу ХОЗЛ та ГХ, ніж у пацієнтів з ізольованим ХОЗЛ та в контролі: відповідно 109,0 [102,0; 121,0] г/м², 103,0 [99,0; 113,0] г/м² та 77,0 [70,8; 81,3] г/м².

За матеріалами розділу опубліковано:

1. **Tverezovskiy, V. M.**, Kapustnyk, V. A., Shelest, B. O., & Sukhonos, N. K. (2023). Association of Caspase-8 Levels With Respiratory Parameters and Presence of Hypertension in COPD Patients. *Wiadomości Lekarskie*, 76(5), 1265–1271. <https://doi.org/10.36740/wlek202305220>
2. Kapustnik, V. A., & **Tverezovskiy, V. M.** (2022). Relationships between Caspase-8 levels and respiratory function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Wiadomości Lekarskie*, 75(5), 1211–1225. <https://doi.org/10.36740/wlek202205128>
3. **Tverezovskiy, V. M.** (2023). Laboratory and instrumental characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease and hypertension. *Medicine Today and Tomorrow*, 92(2). <https://doi.org/10.35339/msz.2023.92.2.tve>
4. **Tverezovskiy, V.**, Kapustnyk, V., & Shelest, B. (2023). Ps-C06-8: Concomitant Hypertension Influences Caspase-8 Levels in COPD Patients. *Journal of Hypertension*, 41(Suppl 1), e198. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000914700.13957.75>
5. **Tverezovskiy, V.**, & Kapustnyk, V. (2022). Predictive value of caspase-8 in hypertension development in COPD patients. *01.01 - Clinical Problems - No Related to Asthma or COPD*, 1754. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2022.1754>.

РОЗДІЛ 4

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ІНДЕКСІВ ЗАПАЛЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ ТА ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

Згідно даних останніх досліджень, ступінь системного запалення, яке невід’ємно супроводжує ХОЗЛ та ГХ, можливо оцінити за допомогою даних клінічного аналізу крові. В джерелах літератури широкого розповсюдження дійшли такі показники, як відношення нейтрофілів до лімфоцитів (ВНЛімф), відношення лімфоцитів до моноцитів (ВЛімфМ), відношення тромбоцитів до лімфоцитів та інші. Так, автори [12] зазначають, що дані показники можуть бути корисним інструментом для прогнозування перебігу хронічного обструктивного захворювання легень, оскільки безпосередньо беруть участь у формуванні системної запальної реакції.

Переважає більшість досліджень індексів запалення фокусуються на вивченні зв’язку даних показників з прогнозуванням та перебігом онкологічної патології, оскільки за неї виникає суттєве порушення зокрема імунної регуляції. Так, Goto та співавт. зазначають, що відношення тромбоцитів до лімфоцитів, за даними досліджень, достеменно відображають рівень системного запалення та корелює зі ступенем виживання за низки онкологічних захворювань. Крім цього, [98, 142] автори підкреслюють на цінності даних індексів у пацієнтів з неврологічною та кардіологічною патологією. З іншого боку отримання та розрахунок зазначених коефіцієнтів є економічно вигідним методом, який можна проводити рутинно у повсякденній практиці, оскільки він залучає лише показники загального аналізу крові.

Визначено наявність асоціації зокрема підвищення ВНЛімф з вищою вірогідністю летального результату у пацієнтів з інсультом (ВШ = 2,079 [95,0 % ДІ 1,232–3,506; $p = 0,006$]).

В дослідженні [145] зазначено, що середні рівні ВНЛімф достовірно різнилися в залежності від ступеню важкості нічного апное уві сні. Підкреслено, що хронічне ушкодження дихальних шляхів стимулює розвиток локальної запальної реакції.

В даному розділі надано характеристику значень досліджених індексів запальної реакції за основними групами дослідження. Додатково показані медіанні значення вивчених індексів запальної реакції в залежності від тертілів рівнів каспази-8 та ОФВ 1.

4.1 Характеристика індексів запальної реакції в основних групах та в залежності від ступеню порушень функції зовнішнього дихання

Таблиця 4.1

Характеристика вивчених відношень формених елементів крові у пацієнтів основних груп дослідження, Ме [IQR]

Показники	Контроль (n = 30)	ХОЗЛ (n = 47)	ХОЗЛ та ГХ (n = 48)	p ₁	p ₂	p ₃
ВНЛейк	0,57 [0,54; 0,64]	0,62 [0,56; 0,66]	0,62 [0,56; 0,65]	0,039	0,073	0,607
ВНМ	13,75 [9,05; 16,31]	7,63 [6,40; 9,86]	7,00 [5,98; 8,68]	< 0,001	< 0,001	0,166
ВЛімфМ	7,75 [5,92; 10,00]	3,75 [2,89; 4,67]	3,35 [2,41; 4,60]	< 0,001	< 0,001	0,196
ВМЛімф	0,13 [0,10; 0,17]	0,27 [0,21; 0,35]	0,30 [0,22; 0,42]	< 0,001	< 0,001	0,196
ВНЛімф	1,61 [1,32; 2,12]	2,29 [1,74; 2,62]	2,16 [1,69; 2,75]	0,001	< 0,001	0,738

Примітка: **ВНЛейк** — відношення нейтрофілів до лейкоцитів; **ВНМ** — відношення нейтрофілів до моноцитів; **ВЛімфМ** — відношення

лімфоцитів до моноцитів; **ВМЛімф** — відношення моноцитів до лімфоцитів; **ВНЛімф** — відношення нейтрофілів до лімфоцитів; **p₁** — достовірність відмінностей між контролем та основною групою; **p₂** — достовірність відмінностей між контролем та групою порівняння; **p₃** — достовірність відмінностей між основною та групою порівняння.

Аналіз розрахованих індексів запалення показав наступні тенденції. Так, згідно даних з табл. 4.1, ВНЛейк найнижче значення (0,57 [0,54; 0,64]) було зареєстровано в групі контролю, яке було достовірно ($p = 0,039$) нижче, ніж у пацієнтів з ХОЗЛ (0,62 [0,56; 0,66]), та нижче, ніж в групі ХОЗЛ та ГХ (0,62 [0,56; 0,65], $p = 0,073$). Достовірної різниці між основною та групою порівняння визначено не було ($p = 0,607$). Аналіз показника ВНМ визначив його майже двократне переважання в групі контролю (13,75 [9,05; 16,31]), що було достовірно ($p < 0,001$) вище, ніж в групі порівняння (7,63 [6,40; 9,86]) та основній групі (7,00 [5,98; 8,68]). При цьому, різниця між основною та групою порівняння була трохи нижчою, ніж встановлений рівень достовірності ($p = 0,166$), табл. 4.1.

Показник ВЛімфМ визначив також двократне переважання значення в групі контролю (7,75 [5,92; 10,00]), що було достовірно ($p < 0,001$) вище, ніж в основній (3,35 [2,41; 4,60]) та групі порівняння (3,75 [2,89; 4,67]). Достовірної різниці щодо даного показника між основою та групою порівняння визначено не було, хоча медіанне значення було дещо вищим серед пацієнтів з ізолюваним перебігом ХОЗЛ, табл. 4.1.

Значення ВНЛ було найнижчим в групі контролю та складало 1,61 [1,32; 2,12], що було достовірно ($p = 0,001$) нижчим за відповідний показник групи порівняння (2,29 [1,74; 2,62]) та основної групи (2,16 [1,69; 2,75], $p < 0,001$). Серед пацієнтів двох останніх груп дослідження достовірної різниці визначено не було, хоча показник незначно переважав у пацієнтів з ізолюваним ХОЗЛ ($p = 0,738$), табл. 4.1.

Характеристика вивчених відношень формених елементів крові у пацієнтів групи контролю за тертилями рівнів ОФВ₁, Ме [IQR]

Показники	1 тертиль	2 тертиль	3 тертиль	p ₁	p ₂	p ₃
	Контроль (n = 30)					
	ОФВ ₁ ≤ 83,56 %, (n=10)	ОФВ ₁ > 83,56 % ≤ 86,63 %, (n=10)	ОФВ ₁ > 86,63 %, (n=10)			
ВНЛейк	0,56 [0,50; 0,64]	0,58 [0,52; 0,65]	0,56 [0,55; 0,61]	0,631	0,912	0,739
ВНМ	11,1 [8,3; 14,3]	13,6 [9,16; 17,7]	14,1 [10,8; 18,1]	0,436	0,315	0,739
ВЛімфМ	7,00 [5,80; 9,75]	9,00 [4,59; 9,83]	9,50 [6,45; 10,8]	0,842	0,190	0,497
ВМЛімф	0,14 [0,10; 0,17]	0,12 [0,10; 0,20]	0,11 [0,09; 0,16]	0,769	0,190	0,436
ВНЛімф	1,50 [1,20; 2,14]	1,62 [1,32; 2,25]	1,49 [1,35; 1,92]	0,631	0,912	0,579

Примітка: **ВНЛейк** — відношення нейтрофілів до лейкоцитів; **ВНМ** — відношення нейтрофілів до моноцитів; **ВЛімфМ** — відношення лімфоцитів до моноцитів; **ВМЛімф** — відношення моноцитів до лімфоцитів; **ВНЛімф** — відношення нейтрофілів до лімфоцитів; **p₁** — достовірність відмінностей між 1-им та 2-им тертилем; **p₂** — достовірність відмінностей між 1-им та 3-ім тертилем; **p₃** — достовірність відмінностей між 2-им та 3-ім тертилем.

Аналізуючи медіани ВНЛ у групі контролю в залежності від тертилю ОФВ₁ не було визначено достовірної різниці між підгрупами нижніх, середніх та найвищих значень ОФВ₁. Стосовно ВНМ, найбільший показник реєструвався у підгрупі найвищого тертилю ОФВ₁ (> 86,63 %) — 14,1 [10,8; 18,1]. При цьому, найнижчий медіанний показник було отримано в групі найменшого тертилю (≤ 83,56 %) — 11,1 [8,30; 14,3], табл. 4.2.

Майже однакові медіанні значення ВЛМ спостерігалися у середньому та вищому тертилях ОФВ₁: відповідно 9,00 [4,59; 9,83] та 9,50 [6,45; 10,8] ($p = 0,739$). Достовірних відмінностей між підгрупами не було отримано. ВМЛ показало подібну динаміку в групі контролю — медіани показників були майже однаковими та достовірно не різнилися, табл. 4.2.

ВНЛ в групі контролю достовірно не різнилося в залежності від тертилю ОФВ₁ та визначило найвищі значення в середньому тертилі: 1,62 [1,32; 2,25], табл. 4.2.

Таблиця 4.3

Характеристика вивчених відношень формених елементів крові у пацієнтів з ізолюваним ХОЗЛ за тертилями рівнів ОФВ₁, Me [IQR]

Показники	1 тертиль	2 тертиль	3 тертиль	p ₁ p ₂ p ₃		
	ХОЗЛ (n = 47)					
	ОФВ ₁ ≤ 59,84 %, n = 15	ОФВ ₁ > 59,84 % ≤ 64,00 %, n = 19	ОФВ ₁ > 64,01 %, n = 13			
ВНЛейк	0,57 [0,54; 0,65]	0,64 [0,58; 0,68]	0,62 [0,57; 0,67]	0,137	0,316	0,910
ВНМ	7,62 [5,70; 10,67]	7,56 [6,40; 9,86]	7,78 [7,01; 10,3]	0,864	0,496	0,677
ВЛімфМ	4,11 [3,25; 4,67]	3,36 [2,40; 5,20]	4,00 [2,62; 5,08]	0,242	0,525	0,545
ВМЛімф	0,24 [0,21; 0,31]	0,30 [0,19; 0,42]	0,25 [0,20; 0,38]	0,242	0,525	0,545
ВНЛімф	1,84 [1,57; 2,46]	2,38 [1,90; 2,67]	2,29 [1,72; 2,57]	0,120	0,294	0,677

Примітка: **ВНЛейк** — відношення нейтрофілів до лейкоцитів; **ВНМ** — відношення нейтрофілів до моноцитів; **ВЛімфМ** — відношення лімфоцитів до моноцитів; **ВМЛімф** — відношення моноцитів до лімфоцитів; **ВНЛімф** — відношення нейтрофілів до лімфоцитів; **p₁** — достовірність

відмінностей між 1-им та 2-им тертилем; p_2 — достовірність відмінностей між 1-им та 3-ім тертилем; p_3 — достовірність відмінностей між 2-им та 3-ім тертилем.

Як можна бачити з табл. 4.3, медіанний показник ВНЛ достовірно не різнився між дослідженими підгрупами та був найменшим серед пацієнтів з найменшими значеннями $ОФВ_1$ — 0,57 [0,54; 0,65]. Медіана ВНМ при цьому була найменшою серед пацієнтів з середніми значенням $ОФВ_1$ даної групи, табл. 4.3.

Найвищі медіанні показники ВЛМ було отримано у пацієнтів з найнижчими значеннями $ОФВ_1$ — 4,11 [3,25; 4,67]. Слід додати, що медіана ВНЛ була суттєво меншою у пацієнтів з ХОЗЛ та найнижчим $ОФВ_1$, проте достовірно не різнилася з відповідними значеннями інших підгруп, табл. 4.3

Таблиця 4.4

Характеристика вивчених відношень формених елементів крові у пацієнтів з коморбідними ХОЗЛ та ГХ за тертилями рівнів $ОФВ_1$, Ме [IQR]

Показники	1 тертиль	2 тертиль	3 тертиль	p ₁	p ₂	p ₃
	ХОЗЛ та ГХ (n = 47)					
	ОФВ ₁ ≤ 54,34 %, n = 16	ОФВ ₁ > 54,34 % ≤ 58,00 %, n = 20	ОФВ ₁ > 58,01 %, n = 12			
ВНЛейк	0,62 [0,58; 0,65]	0,60 [0,53; 0,65]	0,62 [0,55; 0,67]	0,498	0,928	0,552
ВНМ	6,60 [5,56; 8,15]	6,67 [5,97; 9,42]	7,41 [6,48; 9,63]	0,626	0,324	0,408
ВЛімфМ	2,76 [2,28; 3,89]	3,41 [2,58; 4,93]	3,44 [2,64; 5,11]	0,290	0,146	0,687
ВМЛімф	0,36 [0,26; 0,43]	0,29 [0,20; 0,39]	0,29 [0,12; 0,38]	0,290	0,146	0,687

ВНЛімф	2,30 [2,05; 2,81]	2,05 [1,50; 2,75]	2,24 [1,54; 2,66]	0,249 0,423 0,924
--------	----------------------	----------------------	----------------------	-------------------

Примітка: **ВНЛейк** — відношення нейтрофілів до лейкоцитів; **ВНМ** — відношення нейтрофілів до моноцитів; **ВЛімфМ** — відношення лімфоцитів до моноцитів; **ВМЛімф** — відношення моноцитів до лімфоцитів; **ВНЛімф** — відношення нейтрофілів до лімфоцитів; **p₁** — достовірність відмінностей між 1-им та 2-им тертилем; **p₂** — достовірність відмінностей між 1-им та 3-ім тертилем; **p₃** — достовірність відмінностей між 2-им та 3-ім тертилем.

Усі досліджені індекси запалення у пацієнтів з коморбідним перебігом ХОЗЛ та ГХ достовірно не відрізнялися в залежності від тертиля ОФВ₁. Так, було визначено, що ВНЛ було однаковим серед пацієнтів нижнього та верхнього тертилів ОФВ₁: відповідно 0,62 [0,58; 0,65] та 0,62 [0,55; 0,67] ($p = 0,928$). Значення показника у пацієнтів середнього тертиля ОФВ₁ було чисельно недостовірно нижче, ніж у зазначених попередньо тертилях ОФВ₁ (0,60 [0,53; 0,65], $p = 0,498$ та $p = 0,552$), табл. 4.4.

Кількісно медіана показника ВНМ була найвищою у пацієнтів верхнього тертилю ОФВ₁: 7,41 [6,48; 9,63], але даний показник недостовірно переважав відносно значень нижнього (6,60 [5,56; 8,15], $p = 0,324$) та середнього тертилів (6,67 [5,97; 9,42], $p = 0,408$), табл. 4.4.

Медіанне значення ВЛімфМ переважало в у пацієнтів з верхнім тертилем та складало 3,44 [2,64; 5,11], хоча й показник був недостовірно вищим за пацієнтів з середнім тертилем змін ОФВ₁ (3,41 [2,58; 4,93], $p = 0,687$) та нижнім тертилем (2,76 [2,28; 3,89], $p = 0,146$), табл. 4.4.

Достовірних відмінностей відносно медіанного значення ВНЛімф у пацієнтів з різним тертилем змін ОФВ₁ в групі ХОЗЛ та ГХ отримано не було, хо найнижче значення було у пацієнтів з середнім тертилем (2,05 [1,50; 2,75], табл. 4.4.

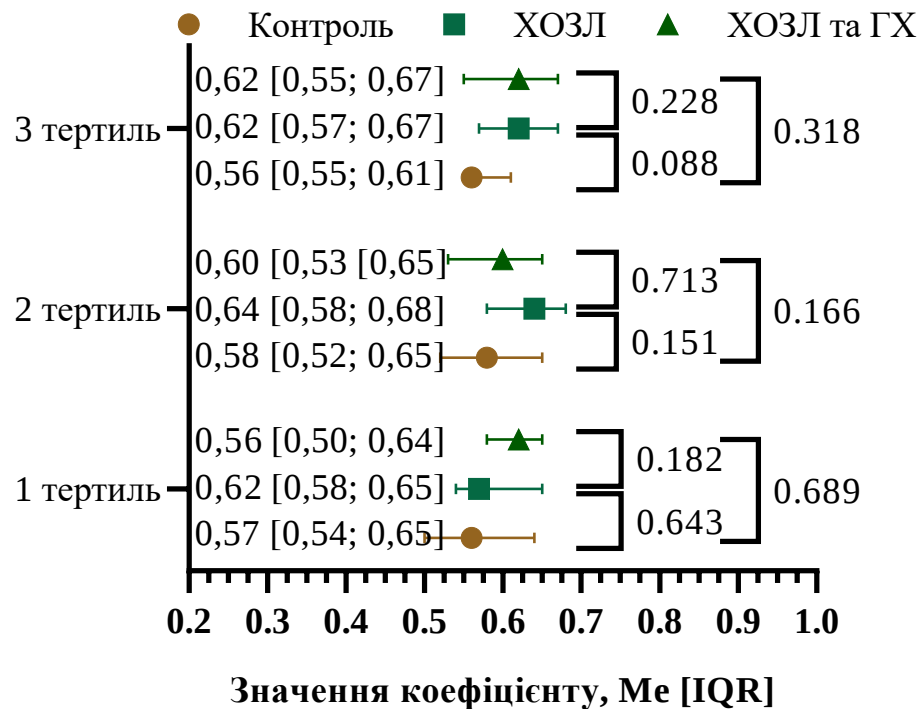


Рисунок 4.1 Відношення нейтрофілів до лейкоцитів в залежності від тертиля ОФВ₁.

Так, визначено недостовірну різницю між показниками ВНЛ у пацієнтів 1 тертилю ОФВ₁, з найменшим значенням в групі коморбідного перебігу ХОЗЛ та ГХ (0,56 [0,50; 0,64]) та найвищим — у пацієнтів з ізольованим ХОЗЛ (0,62 [0,58; 0,65]). Серед пацієнтів з серединними значеннями ОФВ₁ зберігалася подібна тенденція та достовірної різниці між дослідженими групами визначено не було. Медіани ВНЛ серед пацієнтів вищого тертилю ОФВ₁ медіанні значення даного індексу запалення були майже однакові, проте слід зазначити, що визначалася тенденція до достовірного переважання показника в групі ХОЗЛ порівняно з контролем: відповідно 0,62 [0,57; 0,67] та 0,56 [0,55; 0,61], рис. 4.1.

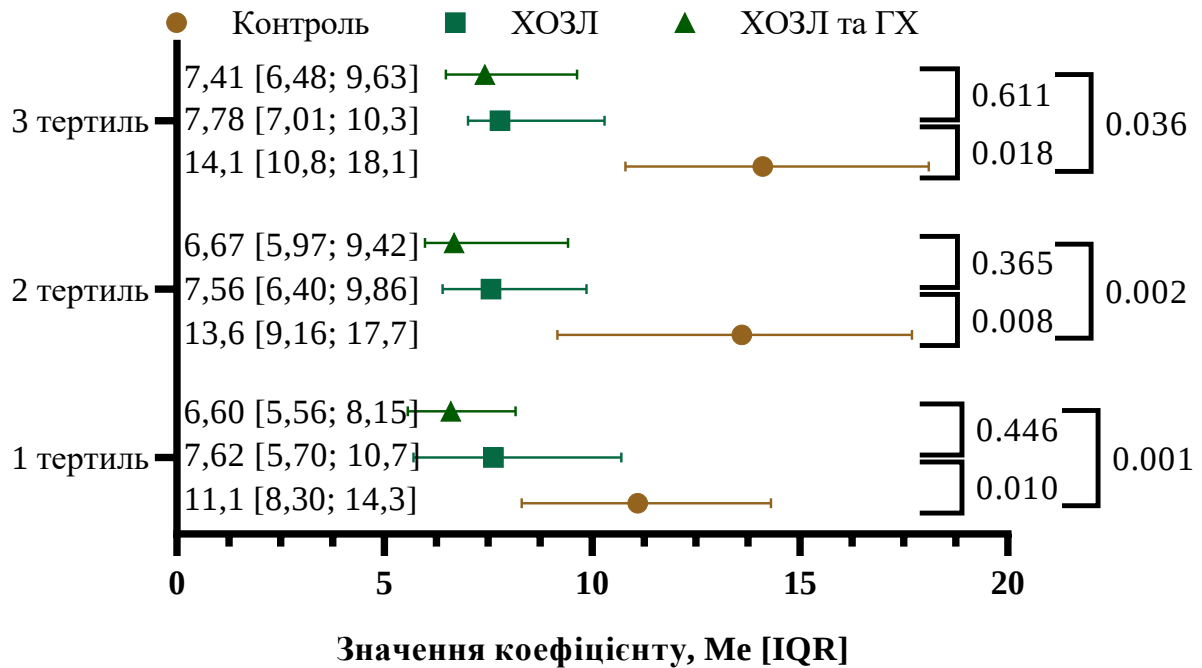


Рисунок 4.2 Відношення нейтрофілів до моноцитів в залежності від тертиля ОФВ₁.

У пацієнтів з 1 тертилем значення ОФВ₁ значення ВНМ було достовірно нижчим порівняно з контролем як у пацієнтів з коморбідним ХОЗЛ та ГХ ($p=0,001$), так і з ізольованим ХОЗЛ ($p=0,010$). В підгрупі 2 тертиля ОФВ₁ рівнів зазначеного показника запальної реакції майже в півтора рази превалювали в контролі, порівняно з коморбідним перебігом ХОЗЛ та ГХ (відповідно 13,6 та 6,67 по медіані, $p=0,002$) та з пацієнтами з ізольованим ХОЗЛ (7,56 по медіані, $p=0,008$). В третьому тертілі змін ОФВ₁ зазначений показник майже в два рази був нижчий у пацієнтів з коморбідним ХОЗЛ та ГХ (7,41 по медіані), що було достовірно ($p=0,036$) у порівнянні з контролем (рис. 4.2).

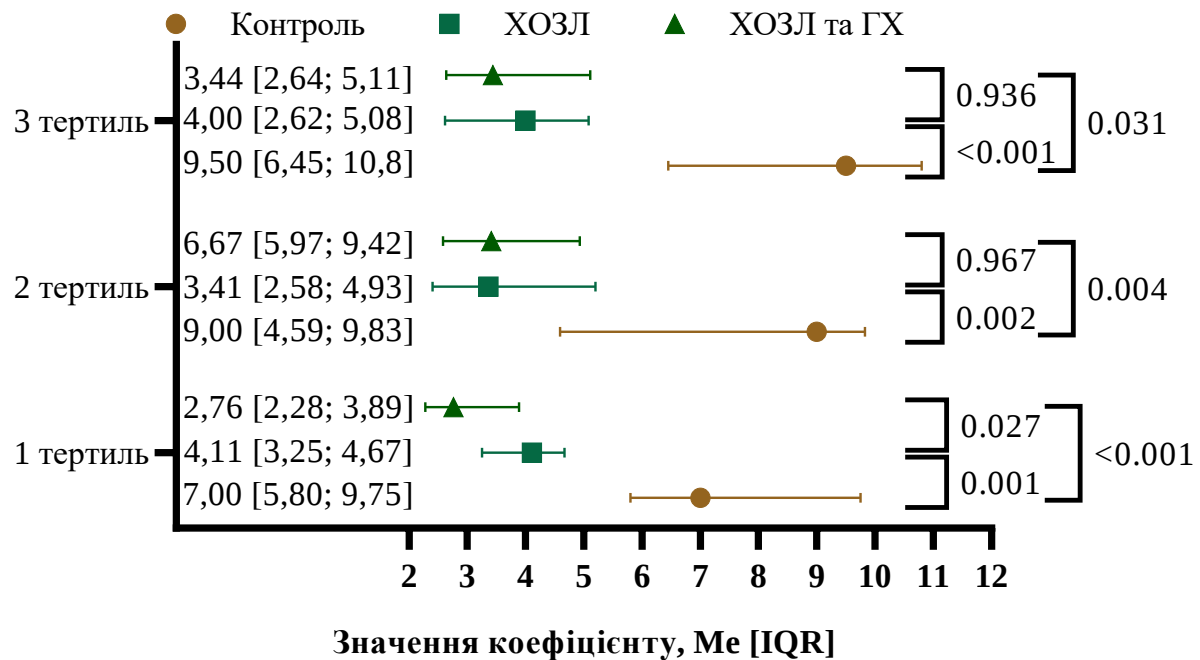


Рисунок 4.3 Відношення лімфоцитів до моноцитів в залежності від тертиля ОФВ₁.

Стосовно показника запальної реакції ВЛімфМ, проведений аналіз показав, що вже в 1 тертілі змін ОФВ₁ медіанне значення в групі контролю, достовірно переважало порівняно з коморбідним ХОЗЛ та ГХ (2,76 [2,28; 3,89], $p < 0,001$), та з ізолюваним ХОЗЛ — 4,11 [3,25; 4,67]. При чому була отримана достовірна різниця між медіанами значень основної та групи порівняння ($p = 0,027$).

Подібна картина спостерігалася й відносно ВЛімфМ в 2 тертілі змін ОФВ₁, проте достовірно не різнилися медіани показників між пацієнтами з коморбідним перебігом ХОЗЛ та ГХ та ізолюваним ХОЗЛ, хоча й останні майже в 3 рази були достовірно ($p < 0,01$) нижчі за групу контролю.

В третьому тертілі змін ОФВ₁ значення ВЛімфМ були найвищими в контролі, що було достовірно вище за групу з ХОЗЛ та ГХ ($p = 0,031$) та за пацієнтів групи ізолюваного ХОЗЛ ($p < 0,001$). Як і попередньо, достовірної різниці між основною та групою порівняння визначено не було, хоча медіана ВЛімфМ в групі коморбідного ХОЗЛ та ГХ була найнижчою (рис. 4.3).

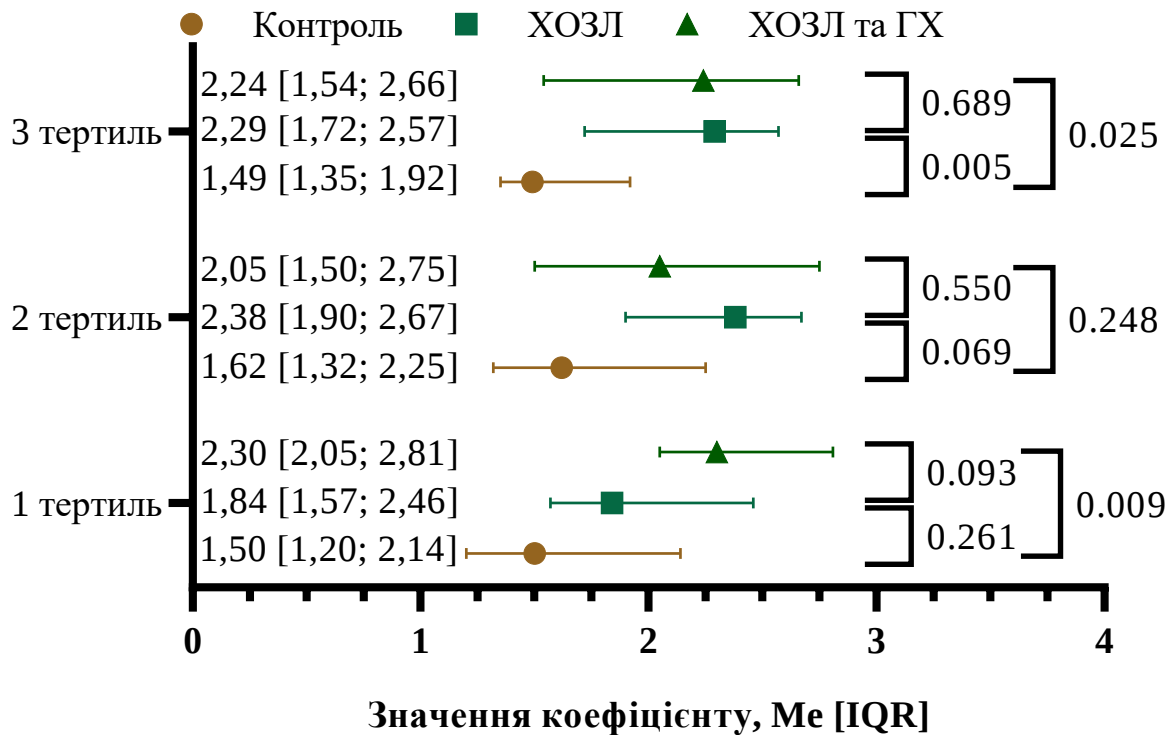


Рисунок 4.4 Відношення нейтрофілів до лімфоцитів в залежності від тертиля OFV₁.

Так, у з найнижчими значеннями OFV₁ медіана ВНЛ достовірно переважала в групі коморбідного перебігу ХОЗЛ та ГХ, порівняно з контролем. У порівнянні з групою ХОЗЛ відповідний показник мав тенденцію до достовірного переважання. У випадку середніх значень OFV₁ медіани ВНЛ були майже однаковими, майже достовірно переважаючи у групі ізолюваного перебігу ХОЗЛ на контролем (відповідно 2,38 [1,90; 2,67] та 1,62 [1,32; 2,25], $p = 0,069$).

4.2 Аналіз асоціацій індексів запальної реакції з наявністю коморбідного перебігу ХОЗЛ та ГХ та ізолюваного ХОЗЛ

В даному підрозділі розглянуто характеристику змін рівнів індексів запальної реакції в обстеженій когорті пацієнтів в залежності від наявності

коморбідних ХОЗЛ та ГХ та за його ізолюваного перебігу. Визначено характер та направленість даних взаємозв'язків та окреслено їх патогенетичне значення.

Так, регресійний аналіз (табл. 4.5) визначив, що порівняно з контролем наявність ізолюваного ХОЗЛ достовірно ($p = 0,040$) асоціюється зі збільшенням середніх рівнів ВНЛ ($0,576$ [95,0 % ДІ $0,554-0,559$]) на $0,031$ [95,0 % ДІ $0,001-0,060$], а при коморбідному перебігу даний показник в середньому збільшується на $0,026$ [95,0 % ДІ $-0,003-0,055$], $p = 0,075$. Стосовно ВНМ, то наявність ХОЗЛ, порівняно зі здоровими особами, достовірно ($p < 0,001$) асоційована зі зниженням даного індексу на $-5,107$ [95,0 % ДІ $-6,856-3,358$]; у випадку коморбідного перебігу ХОЗЛ та ГХ значення знижується ще більше: $-5,778$ [95,0 % ДІ $-7,520-4,036$], $p < 0,001$ від контролю.

Таблиця 4.5

Рівні індексів запалення в залежності від наявної ХОЗЛ чи ХОЗЛ та ГХ порівняно з групою контролю

Групи дослідження	Коефіцієнт (відношення відповідних запальних показників)	Нижній 95,0 % ДІ	Верхній 95,0 % ДІ	p
Відношення нейтрофілів до лейкоцитів				
<i>Контроль</i>	0,576	0,554	0,559	< 0,001
<i>Ізолюваний ХОЗЛ</i>	0,031	0,001	0,060	0,040
<i>ХОЗЛ+ГХ</i>	0,026	-0,003	0,055	0,075
Відношення нейтрофілів до моноцитів				
<i>Контроль</i>	13,486	12,120	14,852	< 0,001
<i>Ізолюваний ХОЗЛ</i>	-5,107	-6,856	-3,358	< 0,001
<i>ХОЗЛ+ГХ</i>	-5,778	-7,520	-4,036	< 0,001
Відношення лімфоцитів до моноцитів				

<i>Контроль</i>	8,080	7,301	8,859	< 0,001
<i>Ізольований ХОЗЛ</i>	-4,096	-5,086	-3,106	< 0,001
<i>ХОЗЛ+ГХ</i>	-4,323	-5,310	-3,337	< 0,001
Відношення моноцитів до лімфоцитів				
<i>Контроль</i>	0,147	0,109	0,185	< 0,001
<i>Ізольований ХОЗЛ</i>	0,141	0,092	0,190	< 0,001
<i>ХОЗЛ+ГХ</i>	0,171	0,122	0,220	< 0,001
Відношення нейтрофілів до лімфоцитів				
<i>Контроль</i>	1,716	1,474	1,958	< 0,001
<i>Ізольований ХОЗЛ</i>	0,514	0,204	0,824	0,001
<i>ХОЗЛ+ГХ</i>	0,555	0,246	0,863	0,001

Подібну тенденцію було визначено стосовно ВЛМ. Порівняно з контролем (8,080 [95,0 % ДІ 7,301–8,859]) у пацієнтів з ізольованим ХОЗЛ показник знижувався на -4,096 [95,0 % ДІ -5,086–-3,106] ($p < 0,001$), а за коморбідного ХОЗЛ та ГХ — на -4,323 [95,0 % ДІ -5,310–-3,337], $p < 0,001$.

Аналізуючи значення ВМЛ, середні показники мали достовірну тенденцію до збільшення порівняно з контролем (0,147 [95,0 % ДІ 0,109–0,185]) у пацієнтів з ХОЗЛ на 0,141 [95,0 % ДІ 0,092–0,190] ($p < 0,001$) та у пацієнтів з ХОЗЛ та ГХ на 0,171 [95,0 % ДІ 0,122–0,220] ($p < 0,001$). ВНЛ достовірно підвищувалося у пацієнтів з ХОЗЛ (на 0,514 [95,0 % ДІ 0,204–0,824], $p < 0,001$) та ХОЗЛ й ГХ (на 0,555 [95,0 % ДІ 0,246–0,863], $p < 0,001$) порівняно з контролем (1,716 [95,0 % ДІ 1,474–1,958]).

Таблиця 4.6

Зміни рівнів запальних індексів запалення в залежності від наявності або відсутності супутньої ГХ у пацієнтів з ХОЗЛ

Групи дослідження	Коефіцієнт (відношення відповідних запальних показників)	Нижній 95,0 % ДІ	Верхній 95,0 % ДІ	p
Відношення нейтрофілів до лейкоцитів				
<i>Ізольований ХОЗЛ</i>	0,607	0,588	0,626	< 0,001
<i>ХОЗЛ+ГХ</i>	-0,004	-0,031	0,022	0,745
Відношення нейтрофілів до моноцитів				
<i>Ізольований ХОЗЛ</i>	8,379	7,550	9,208	< 0,001
<i>ХОЗЛ+ГХ</i>	-0,671	-1,838	0,495	0,256
Відношення лімфоцитів до моноцитів				
<i>Ізольований ХОЗЛ</i>	3,984	3,483	4,485	< 0,001
<i>ХОЗЛ+ГХ</i>	-0,227	-0,933	0,478	0,524
Відношення моноцитів до лімфоцитів				
<i>Ізольований ХОЗЛ</i>	0,288	0,255	0,321	< 0,001
<i>ХОЗЛ+ГХ</i>	0,030	-0,017	0,077	0,204
Відношення нейтрофілів до лімфоцитів				
<i>Ізольований ХОЗЛ</i>	2,230	2,023	2,437	< 0,001
<i>ХОЗЛ+ГХ</i>	0,040	-0,251	0,332	0,784

Середні рівні ВНЛ за наявності супутньої гіпертонічної хвороби зменшувалися проте недостовірно порівняно з пацієнтами з ізольованим ХОЗЛ ($p = 0,745$). Подібна тенденція спостерігалася стосовно ВНМ: для пацієнтів з супутньою ГХ було характерно зниження даного показника, проте недостовірне (на $-0,671$ [95,0 % ДІ $-1,838-0,495$], $p = 0,256$). Не було також отримано достовірного впливу наявності супутньої гіпертонічної хвороби на рівні ВЛімфМ: показник недостовірно знижувався на $-0,227$ [95,0 % ДІ $-0,933-0,478$], $p = 0,524$ (табл. 4.6).

Середні значення індексів ВМЛ та ВНЛімф достовірно не залежали від наявності супутньої гіпертензії у пацієнтів з ХОЗЛ: для обох було характерно недостовірне (відповідно $p = 0,204$ та $p = 0,784$) збільшення за наявності коморбідної ГХ (табл. 4.6).

Висновки до розділу 4:

Таким чином вивчення характеристик індексів запальної реакції у пацієнтів з коморбідним перебігом ХОЗЛ та ГХ показало:

1. Достовірно значний розвиток запальних реакцій при коморбідності ХОЗЛ і ГЗ та ізольованій ХОЗЛ порівняно з контролем за індексами запальних реакцій: ВНЛ (0,62 [0,56; 0,65]; $p=0,039$ і 0,62 [0,56; 0,66]; $p=0,073$ й 0,57 [0,54; 0,64]), ВНМ (7,00 [5,98; 8,68]; $p<0,001$ та 7,63 [6,40; 9,86]; $p<0,001$ і 13,75 [9,05; 16,31]), ВЛМ (3,35 [2,41; 4,60]; $p<0,001$ й 3,75 [2,89; 4,67]; $p<0,001$ і 7,75 [5,92; 10,00]), ВМЛ (0,30 [0,22; 0,42]; $p<0,001$ і 0,27 [0,21; 0,35]; $p<0,001$ й 0,13 [0,10; 0,17]), ВНЛімф (2,16 [1,69; 2,75]; $p=0,001$ й 2,29 [1,74; 2,62]; $p<0,001$ та 1,61 [1,32; 2,12]).

2. Наявність вірогідних асоціацій індексів запалення, що констатували можливість збільшення рівнів ВНЛ при ХОЗЛ порівняно з контролем на 0,031 (95,0 % ДІ 0,001–0,060; $p=0,040$), ВМЛ – на 0,141 (95,0 % ДІ 0,092–0,190; $p<0,001$) і ВНЛімф – на 0,514 (95,0 % ДІ 0,204–0,824; $p<0,001$) та зниження показників ВНМ – на 5,107 (95,0 % ДІ -6,856–3,358; $p<0,001$) і ВЛМ – на 4,096 (95,0 % ДІ -5,086–3,106; $p<0,001$). Можливість збільшення індексів ВМЛ і ВНЛімф при ХОЗЛ і ГХ порівняно з контролем на 0,171 й 0,555 (відповідно 95,0 % ДІ 0,122–0,220; $p<0,001$ і 95,0 % ДІ 0,246–0,863; $p=0,001$) та зниження індексів ВНМ і ВЛМ на 5,778 й 4,323 (відповідно 95,0 % ДІ -7,520–4,036; $p<0,001$ і 95,0 % ДІ -5,310–3,337; $p<0,001$).

За матеріалами розділу опубліковано:

1. **Tverezovskyi, V. M.**, Kapustnyk, V. A, Shelest, B. O., & Sadovenko, O. L. (2022). Prognostic potential of lymphocyte-to-monocyte ratio and Caspase-8 in prediction of chronic obstructive pulmonary disease development. *Wiadomosci lekarskie*, 75 11 pt 1, 2677-2682.

РОЗДІЛ 5

ПРОГНОЗУВАННЯ КОМОРБІДНОГО ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ

В розділі 5 представлені результати щодо прогнозу, побудованому на підставі аналізу досліджених показників (епідеміологічних, анамнестичних, лабораторних, біохімічних та інструментальних) обстежених пацієнтів з коморбідним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічною хворобою та з ізольованим хронічним обструктивним захворюванням легень. Сформовано математичні моделі прогнозування розвитку ізольованого перебігу ХОЗЛ та коморбідного перебігу даних захворювань та надано класифікаційні характеристики даних моделей.

В підрозділі 5.1 визначені прогностичні фактори розвитку ХОЗЛ. Так, було проаналізовано досліджені параметри та виокремлено найбільш достовірні фактори, асоційовані з наявністю ХОЗЛ у обстежених пацієнтів. Сформовано три прогностичні моделі, в яких оцінено вплив відповідно рівнів caspase-8 (модель 1), ВЛімфМ (модель 2) та комбінації зазначених предикторів (модель 3).

В підрозділі 5.2 показано фактори прогнозування розвитку коморбідного перебігу ХОЗЛ та ГХ. Визначення найбільш достовірних факторів дозволило сформулювати дві прогностичні моделі та оцінити їх класифікаційні характеристики.

Проведення аналізу проходило за певним етапним алгоритмом для отримання найбільш достовірних предикторів коморбідного перебігу ХОЗЛ та ГХ. Так, на першому етапі усі отримані дані обстежених пацієнтів були об'єднані в групи за своїм значенням: епідеміологічні, анамнестичні, лабораторні, біохімічні та інструментальні. З них були виокремлені достовірні предиктори. Наступним етапом отримані попередньо зазначені показники були обраховані за методом одночасного включення та, у подальшому, зворотного виключення

Вальда. Після цього етапу був проведений аналіз найбільш достовірних предикторів дозволив сформулювати математичне рівняння прогнозування розвитку коморбідного перебігу ХОЗЛ та ГХ. Також надано класифікаційні характеристики, зокрема чутливість та специфічність, вираховані оптимальні граничні значення моделі.

5.1 Аналіз досліджуваних чинників в якості предикторів розвитку ізолюваного хронічного обструктивного захворювання легень

Таблиця 5.1

Визначення прогностичних можливостей досліджених параметрів відносно розвитку ХОЗЛ

Предиктори	Уніваріативний аналіз			Метод зворотного виключення Вальда		
	ВШ	95 % ДІ	p	ВШ	95 % ДІ	p
<i>Вік, років</i>	1,060	0,982–1,144	0,136	1,173	0,983–1,399	0,076
<i>Стать, жіноча</i>	1,571	0,601–4,110	0,357	—		
<i>ІМТ, кг/м²</i>	0,993	0,905–1,089	0,879	—		
<i>САТ, мм рт. ст.</i>	1,094	1,018–1,176	0,015	1,196	1,028–1,391	0,021
<i>ДАТ, мм рт. ст.</i>	0,850	0,743–0,974	0,019	0,820	0,665–1,012	0,064
<i>Гемоглобін, г/л</i>	1,042	0,999–1,086	0,056	—		
<i>ШОЕ, мм/год</i>	1,034	0,916–1,167	0,587	—		
<i>Еритроцити, 10¹²/л</i>	2,436	0,778–7,624	0,126	—		
<i>Лейкоцити, 10⁹/л</i>	1,287	0,901–1,838	0,165	—		
<i>П/я, %</i>	1,078	0,753–1,545	0,681	—		
<i>С/я, %</i>	1,069	0,996–1,148	0,066	—		
<i>Еоз., %</i>	0,816	0,525–1,268	0,366	—		
<i>Лімф., %</i>	0,855	0,785–0,932	< 0,001	—		
<i>Моно, %</i>	1,916	1,419–2,588	< 0,001	—		

<i>ВЛімфМ</i>	0,455	0,321–0,643	< 0,001	0,371	0,217–0,634	< 0,001
<i>Cas-8, нг/мл</i>	11,273	3,100–40,995	< 0,001	12,823	2,104–78,134	0,006

Так, уніваріативний аналіз можливих предикторів, асоційованих з розвитком ХОЗЛ показав, що старший вік збільшує вірогідність розвитку ХОЗЛ на 6,0 % (ВШ = 1,060 [95,0; ДІ 0,982–1,144], $p = 0,136$). Достовірного впливу статі на вірогідність розвитку ХОЗЛ отримано не було (ВШ = 1,571 [95,0 % ДІ 0,601–4,110], $p = 0,357$). Вищий індекс маси тіла асоціювався з вірогідністю розвитку зворотно, проте показник не був достовірним: ВШ = 0,993 [95,0 % ДІ 0,905–1,089], $p = 0,879$. Поряд з цим, вищий САТ збільшував вірогідність розвитку ХОЗЛ майже на 10,0 % (ВШ = 1,094 [95,0 % ДІ 1,018–1,176], $p = 0,015$), при цьому значення ДАТ мало зворотну асоціацію: ВШ = 0,850 [95,0 % ДІ 0,743–0,974], $p = 0,019$.

На межі встановленого рівню достовірності була визначена асоціація рівнів гемоглобіну з розвитком ХОЗЛ: ВШ = 1,042 [95,0 % ДІ 0,999–1,086], $p = 0,056$, проте в мультиваріативному аналізі даний показник не був достовірним. Значення ШОЕ, еритроцитів, лейкоцитів, п/я, с/я нейтрофілів та еозинофілів не показали достовірної асоціації з ХОЗЛ як в уніваріативному, так й в мультиваріативному аналізах, табл. 5.1.

Слід наголосити, що зниження відносної кількості лімфоцитів та підвищення рівню моноцитів асоціювалося з більшою вірогідністю розвитку ХОЗЛ в уніваріативному аналізі: відповідно ВШ = 0,855 [95,0 % ДІ 0,785–0,932], $p < 0,001$ та ВШ = 1,916 [95,0 % ДІ 1,419–2,588], $p < 0,001$. При цьому, досліджений показник ВЛМ показав зворотну асоціацію з розвитком ХОЗЛ як в уніваріативному, так й в мультиваріативному аналізах: відповідно ВШ = 0,455 [95,0 % ДІ 0,321–0,643], $p < 0,001$ та ВШ = 0,371 [95,0 % ДІ 0,217–0,634], $p < 0,001$, табл. 5.1.

Збільшення рівнів каспази-8 було достовірно асоційовано з розвитком ХОЗЛ у обстежених пацієнтів в обох типах аналізу: відповідно

ВШ = 11,273 [95,0 % 3,100–40,995], $p < 0,001$ та ВШ = 12,823 [95,0 % ДІ 2,104–78,134], $p = 0,006$, табл. 5.1.

Таблиця 5.2

Порівняння розроблених моделей відносно розвитку ХОЗЛ

Предиктор	Модель 1 *			Модель 2 *			Модель 3 †		
	ВШ	95 % ДІ	p	ВШ	95 % ДІ	p	ВШ	95 % ДІ	p
<i>Вік, років</i>	1,067	0,959– 1,188	0,235	1,157	1,001– 1,336	0,049	1,173	0,983– 1,399	0,076
<i>CAT, мм рт. ст.</i>	1,135	1,033– 1,248	0,009	1,134	1,006– 1,279	0,040	1,196	1,028– 1,391	0,021
<i>ДАТ, мм рт. ст.</i>	0,903	0,792– 1,030	0,129	0,890	0,754– 1,050	0,168	0,820	0,656– 1,012	0,064
<i>ВЛімфМ</i>	—			0,393	0,252– 0,611	< 0,001	0,371	0,217– 0,634	< 0,001
<i>Cas-8, нг/мл</i>	12,819	3,224– 50,974	< 0,001	—			12,82	2,104– 78,134	0,006

Примітка: *CAT* — систолічний артеріальний тиск; *ДАТ* — діастолічний артеріальний тиск; *LMR* — співвідношення лімфоцитів до моноцитів; *Cas-8* — каспаза-8.

* — тільки *Cas-8* (Nagelkerke $R^2 = 0,436$; HL-GoF: $\chi^2 = 11,454$, $p = 0,177$);

* — тільки *ВЛімфМ* (Nagelkerke $R^2 = 0,661$; HL-GoF: $\chi^2 = 6,483$, $p = 0,593$);

† — *Cas-8* та *ВЛімфМ* (Nagelkerke $R^2 = 0,750$; HL-GoF: $\chi^2 = 2,955$, $p = 0,937$).

Так, модель 1 демонструє, що підвищений рівень *Cas-8* безпосередньо пов'язаний з розвитком ХОЗЛ (ВШ = 12,819 [95,0 % ДІ 3,224–50,974], $p < 0,001$). У моделі 2 співвідношення лімфоцитів до моноцитів виявило зворотний зв'язок з розвитком ХОЗЛ: ВШ = 0,393 [95,0 % ДІ 0,252–0,611], $p < 0,001$. Крім того, в моделі 3 можна побачити, що і *Cas-8*, і *LRM* значною мірою пов'язані з розвитком ХОЗЛ: відповідно ВШ = 12,823 [95,0 % ДІ 2,104–78,134] ($p = 0,006$) та ВШ = 0,371 [95,0 % ДІ 0,217–0,634] ($p < 0,001$).

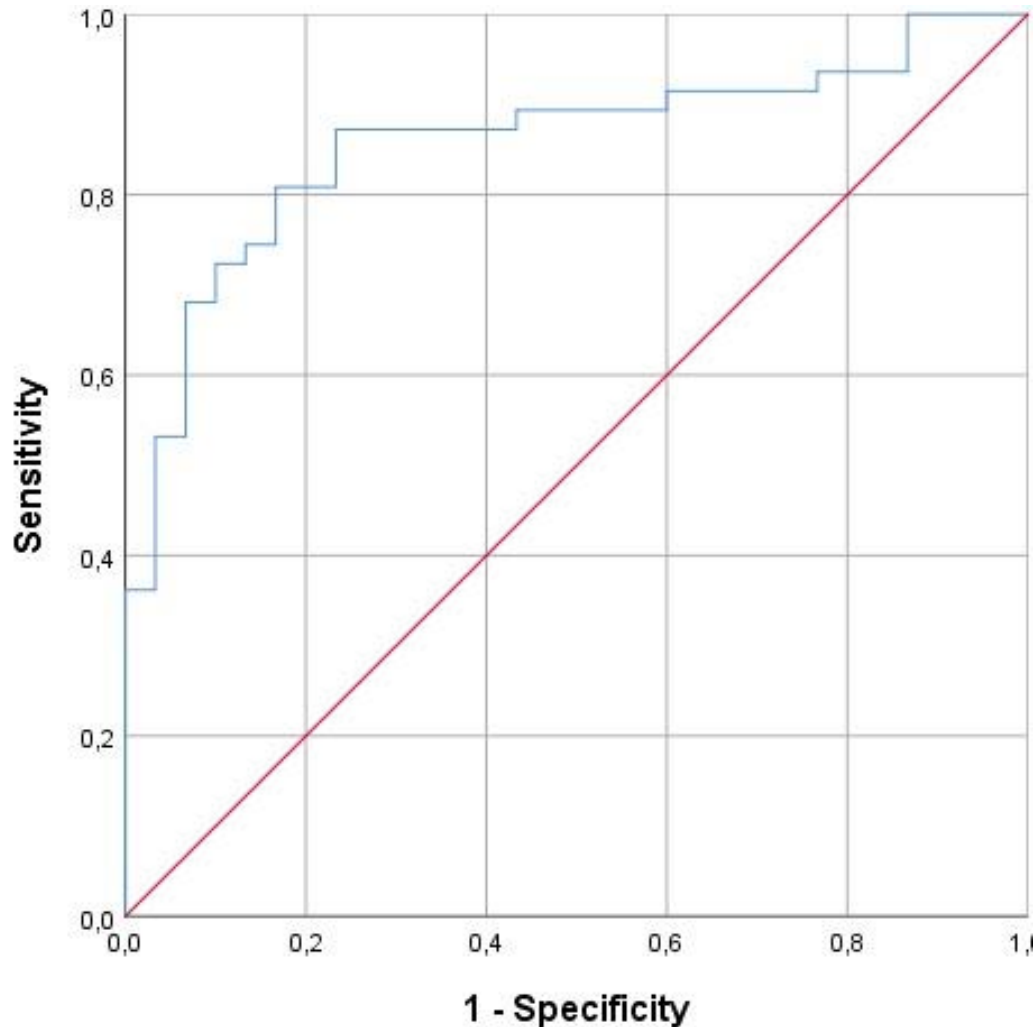


Рисунок 5.1 ROC-крива моделі 1.1 (включення рівнів Cas-8 як предиктора розвитку ХОЗЛ). AUC = 0.858 [95.0 % CI 0.773–0.943], $p < 0.001$

Аналіз також показав, що модель 1 з Cas-8 мала лише найнижчі параметри тесту Nagelkerke R^2 і тесту Хосмера-Лемешоу, тоді як модель 2 з включеним ВЛімфМ мала набагато вищі показники загальної придатності та дисперсії. Нарешті, включення як Cas-8, так і ВЛімфМ дало найвищі результати за значеннями Nagelkerke R^2 , так і придатності до класифікації, що свідчить про більшу прогностичну здатність у прогнозуванні розвитку ХОЗЛ у здорових осіб.

Якість розроблених моделей перевіряли за допомогою ROC-аналізу. На рис. 5.1 видно, що модель 1.1 мала AUC = 0,858 [95,0 % ДІ 0,773–0,943], $p < 0,001$. Модель 1.2 (рис. 5.2) мала AUC = 0,923 [95,0 % ДІ 0,866–0,980],

$p < 0,001$, а модель 1.3 (рис. 5.3) — $AUC = 0,953$ [95,0 % ДІ 0,913–0,994], $p < 0,001$.

На рис 5.1, видно, що оцінка лише значення каспази-8 в моделі 1.1 обумовлює класифікаційні характеристики моделі на рівні $AUC = 0,858$ [95,0 % СІ 0,773–0,943], $p < 0,001$, що є достатнім, але не досить високим показником, у зв'язку з чим, було розроблено моделі з урахуванням значення лише ВЛімфМ (модель 1.2, рис. 5.2) та каспази-8 й ВЛімфМ (модель 1.3, рис. 5.3).

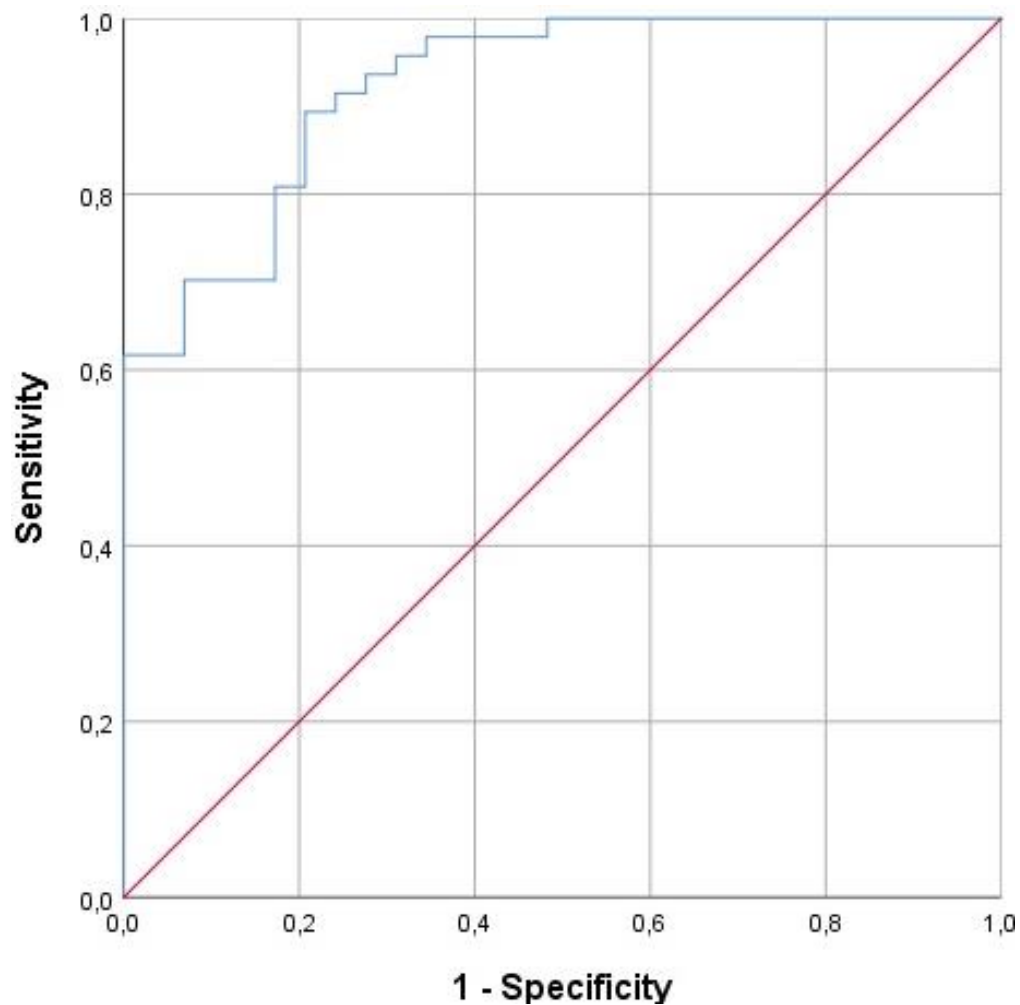


Рисунок 5.2 ROC-крива моделі 1.2 (включення показника ВЛімфМ як предиктора розвитку ХОЗЛ). $AUC = 0.923$ [95.0 % СІ 0.866–0.980], $p < 0.001$

Як можна бачити з рис. 5.2, модель 1.2, яка враховує оцінку значення ВЛімфМ, має високі прогностичні високі прогностичні характеристики:

AUC = 0.923 [95.0 % CI 0.866–0.980], $p < 0.001$, які переважають, порівняно з моделлю 1.1, де враховуються рівні каспази-8 (рис. 5.1).

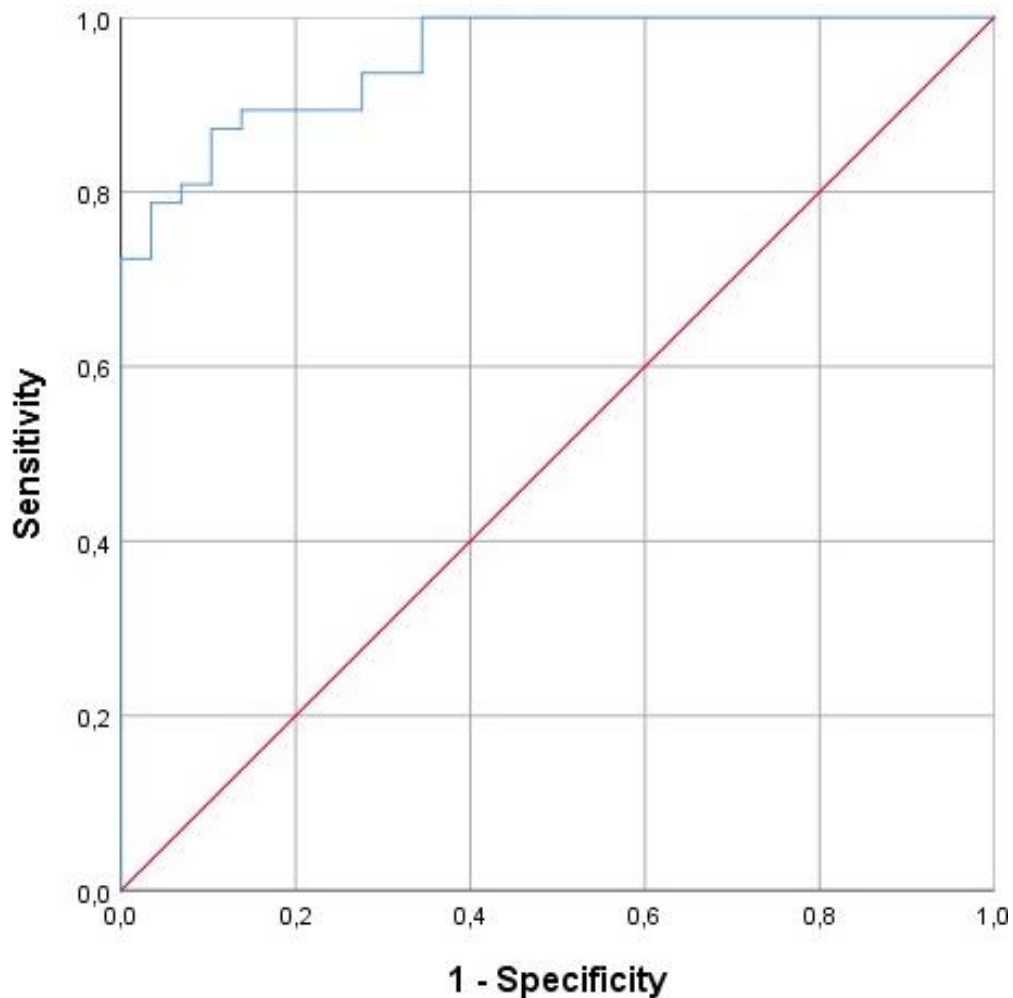


Рисунок 5.3 ROC-крива моделі 1.3 (включення рівнів Cas-8 та показника ВЛімфМ як предикторів розвитку ХОЗЛ). AUC = 0.923 [95.0 % CI 0.866–0.980], $p < 0.001$

Як можна бачити з рис. 5.3, модель 1.3, яка враховує одночасну оцінку показників каспази-8 та ВЛімфМ, має найвищі прогностичні характеристики: AUC = 0.923 [95.0 % CI 0.866–0.980], $p < 0.001$.

5.2 Аналіз досліджуваних чинників в якості предикторів розвитку коморбідного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби

Таблиця 5.3

Предикторні властивості епідеміологічних та анамнестичних показників властивості в прогнозуванні коморбідного перебігу ХОЗЛ та ГХ

Показник	Метод одночасного включення			Метод зворотного виключення Вальда		
	ВШ	95 % ДІ	p	ВШ	95 % ДІ	p
<i>Стать, жіноча</i>	0,755	0,294–1,940	0,559	—		
<i>Вік, років</i>	0,869	0,787–0,960	0,006	0,875	0,794–0,964	0,007
<i>ІМТ, кг/м²</i>	1,055	0,968–1,150	0,223	—		
<i>Тривалість ХОЗЛ, років</i>	1,208	1,004–1,452	0,045	1,227	1,018–1,479	0,032

Серед епідеміологічних та анамнестичних показників звертають на себе увагу показники віку та тривалості основного захворювання. Так, зі збільшенням віку вірогідність коморбідного перебігу знижувалася на 12,5 %: ВШ = 0,875 [95,0% ДІ 0,794–0,964], $p = 0,007$. При чому, тривалість ХОЗЛ асоціювалася з більшою вірогідністю приєднання ГХ: ВШ = 1,227 [95,0 % ДІ 1,018–1,479], $p = 0,032$ (табл. 5.3).

Таблиця 5.4

Предикторні властивості показників клінічного аналізу крові в прогнозуванні коморбідного перебігу ХОЗЛ та ГХ

Показник	Метод одночасного включення			Метод зворотного виключення Вальда		
	ВШ	95 % ДІ	p	ВШ	95 % ДІ	p
<i>Гемоглобін, г/л</i>	0,968	0,868–1,080	0,558	—		

<i>ШОЕ, см/год</i>	0,998	0,886–1,123	0,968	—
<i>Еритроцити, 10¹²/л</i>	1,805	0,114–28,694	0,676	—
<i>Лейкоцити, 10¹²/л</i>	0,816	0,585–1,138	0,230	—
<i>П/я, %</i>	0,929	0,525–1,642	0,799	—
<i>С/я, %</i>	1,201	0,755–1,912	0,439	—
<i>Еозинофіли, %</i>	1,748	1,010–3,025	0,046	1,400 1,030–1,904 0,032
<i>Лімфоцити, %</i>	1,190	0,750–1,889	0,460	—
<i>Моноцити, %</i>	1,229	0,757–1,995	0,404	—

Серед параметрів клінічного аналізу крові визначено, що вищі рівні еозинофілів прямо асоційовані з коморбідним перебігом ХОЗЛ та ГХ як в уні-, так й мультиваріативному аналізі: відповідно ВШ=1,748 [95,0 % ДІ 1,010–3,025], $p = 0,046$ та ВШ = 1,400 [95,0 % ДІ 1,030–1,904], $p = 0,032$.

Таблиця 5.5

Предикторні властивості показників біохімічного аналізу крові в прогнозуванні коморбідного перебігу ХОЗЛ та ГХ

Показник	Метод одночасного включення			Метод зворотного виключення Вальда		
	ВШ	95 % ДІ	p	ВШ	95 % ДІ	p
<i>АСТ, Од/л</i>	1,013	0,992–1,033	0,221	1,019	1,003–1,035	0,019
<i>АЛТ, Од/л</i>	1,004	0,981–1,027	0,733	—		
<i>ГГТ, Од/л</i>	1,015	0,985–1,047	0,327	—		
<i>ЛФ, Од/л</i>	0,995	0,980–1,010	0,499	—		
<i>Альбумін, г/л</i>	0,980	0,889–1,080	0,684	—		
<i>Загальний білок, г/л</i>	0,967	0,885–1,057	0,458	—		
<i>Глюкоза, ммоль/л</i>	1,067	0,629–1,809	0,810	—		
<i>ЗХ, ммоль/л</i>	1,292	0,888–1,882	0,181	—		

ТГ, ммоль/л	2,716	1,524–4,841	0,001	3,415	2,122–5,496	<0,001
-------------	-------	-------------	-------	-------	-------------	--------

Так, було визначено, що збільшення рівнів АСТ асоційовано зі збільшенням вірогідності наявності коморбідного перебігу ХОЗЛ та ГХ на 1,3 % (ВШ = 1,013 [95,0 % ДІ 0,992–1,033], $p = 0,221$). При цьому, рівні АЛТ та ГГТ були асоційовані зі збільшенням вірогідності коморбідного перебігу ХОЗЛ та ГХ відповідно на 0,4 % та 1,5%, проте показники були недостовірні. Вищі рівні альбуміну та загального білку були асоційовані з вищою вірогідністю ізольованого перебігу ХОЗЛ (на 2,0 % та 3,3 % відповідно). Рівні глюкози показали недостовірну вірогідність асоціації з коморбідним перебігом ХОЗЛ та ГЗ на збільшуючи її на 6,7 % ($p = 0,810$). Високі рівні загального холестерину асоціювалися з коморбідним перебігом ХОЗЛ та ГХ, проте показник був недостовірний: ВШ = 1,292 [95,0 % ДІ 0,888–1,882], $p = 0,181$. При цьому, підвищення тригліцеридів в уніваріативному аналізі достовірно ($p = 0,001$) асоціювалося зі збільшенням вірогідності коморбідного перебігу ХОЗЛ та ГХ в 2,7 рази: ВШ = 2,716 [95,0 % ДІ 1,524–4,841] табл. 5.5.

Таблиця 5.6

Предикторні властивості показників функції зовнішнього дихання в прогнозуванні коморбідного перебігу ХОЗЛ та ГХ

Показник	Метод одночасного включення			Метод зворотного виключення Вальда		
	ВШ	95 % ДІ	p	ВШ	95 % ДІ	p
ОФВ1, %	0,765	0,658–0,890	0,001	0,765	0,658–0,890	0,001
ФЖЕЛ, %	1,211	0,949–1,546	0,123	1,207	1,000–1,456	0,050
ЖЕЛ, %	0,995	0,806–1,228	0,960	—		

Стосовно параметрів функції зовнішнього дихання, то найбільшу асоціацію було отримано відносно ОФВ 1. Вищі значення ОФВ 1 асоціювалися саме з

ізолюваним перебігом ХОЗЛ (ВШ =0,765 [95,0 % ДІ 0,658–0,890], $p = 0,001$). При цьому, підвищення ФЖЕЛ було більше асоційовано з коморбідним перебігом ХОЗЛ та ГХ: ВШ = 1,211 [95,0 % ДІ 0,949–1,546], $p = 0,123$. В мультиваріативному аналізі було визначено, що рівні ОФВ 1 та ФЖЕЛ є достовірними предикторами коморбідного перебігу ХОЗЛ та ГХ, проте показники асоціюються з 20,0 % збільшенням вірогідності відповідно зворотно та прямо (табл. 5.6).

Таблиця 5.7

Предикторні властивості показників апоптозу в прогнозуванні коморбідного перебігу ХОЗЛ та ГХ

Показник	Уніваріативний аналіз		
	ВШ	95 % ДІ	p
<i>Caspase-8, нг/мл</i>	11,041	3,006–40,550	<0,001

Збільшення рівні Cas-8 асоційовано з 11-кратним підвищення вірогідності розвитку коморбідного перебігу ХОЗЛ та ГХ (табл.5.7).

Таблиця 5.8

Предикторні властивості відношення лімфоцитів до моноцитів в прогнозуванні коморбідного перебігу ХОЗЛ та ГХ

Показник	Уніваріативний аналіз		
	ВШ	95 % ДІ	p
<i>ВЛімфМ</i>	0,925	0,730–1,173	0,520

В уніваріативному аналізі не було отримано достовірної асоціації показника ВЛМ з розвитку зазначеної коморбідності, проте попередній аналіз показав його прогностичні можливості, тому його було включено в подальше формування математичної моделі прогнозу (табл. 5.8).

Предикторні властивості показників ЕХО-КС в прогнозуванні коморбідного перебігу ХОЗЛ та ГХ

Показник	Метод одночасного включення		
	ВШ	95 % ДІ	p
<i>КДО, см³</i>	1,013	0,983–1,044	0,390
<i>КСО, см³</i>	1,002	0,967–1,038	0,910
<i>КДР, см</i>	0,619	0,088–4,336	0,629
<i>КСР</i>	0,750	0,077–7,315	0,805
<i>ПЗВ, %</i>	0,934	0,779–1,120	0,459
<i>ФВ, %</i>	1,002	0,916–1,097	0,958
<i>Систолічний викид, мл</i>	1,005	0,970–1,041	0,801
<i>ІММЛШ, г/м²</i>	0,999	0,961–1,039	0,976
<i>Розмір ЛП, см</i>	0,960	0,433–2,127	0,920
<i>Розмір аорти, см</i>	0,947	0,222–4,049	0,942

Звертає на себе увагу, що при застосуванні методу одночасного включення досліджені параметри ехокардіографії не показали достовірного зв'язку з розвитком коморбідного перебігу ХОЗЛ та ГХ. Так, значення КДО та КСО підвищували зазначену вірогідність відповідно на 1,3 та 0,2 %. В той же час КДР та КСР асоціювалися зворотно, знижуючи вірогідність на 39,1 % та 25,0 % відповідно. Розмір передньо-заднього вкорочення також асоціювався зворотно: 66,0 %. Значення ПЗВ, ФВ, систолічного викиду, ІММЛШ, розмірів ЛП та аорти не визначили достовірної асоціації з розвитком зазначеної коморбідності (табл. 5.9).

Таблиця 5.10

Достовірні предиктори коморбідного перебігу ХОЗЛ та ГХ з урахуванням апоптозу, індексів запальної реакції та ЕХО-КС (модель 1.4)

Показник	Уніваріативний аналіз			Метод зворотного виключення			
	ВШ	95 % ДІ	p	β	ВШ	95 % ДІ	p
<i>Вік, років</i>	0,825	0,726–0,937	<0,001	-0,214	0,807	0,704–0,925	0,002
<i>Cas-8, нг/мл</i>	12,032	2,602–55,638	0,001	2,607	13,561	2,800–65,671	0,001
<i>ОФВ1, %</i>	0,878	0,777–0,993	0,038	-0,127	0,881	0,778–0,997	0,044
<i>ВЛімфМ</i>	0,780	0,568–1,071	0,125	-0,277	0,758	0,548–1,049	0,095
<i>КДО, см³</i>	1,026	0,995–1,059	0,103	0,027	1,027	0,996–1,059	0,091
<i>КДР, см</i>	0,231	0,037–1,434	0,116	-1,559	0,210	0,034–1,313	0,095
Константа моделі				16,874	0,029		

Після аналізу досліджених змінних за підгрупами показників, найбільш достовірні було відібрано для формування моделі прогнозування коморбідного перебігу ХОЗЛ та ГХ. Так, більший вік пацієнтів асоціювався з ізольованим перебігом ХОЗЛ (ВШ =0,807 [95,0% ДІ 0,704–0,925], $p = 0,002$); вищі рівні каспази-8 збільшували вірогідність коморбідного перебігу в 13,5 % разів ($p = 0,001$). Вищі значення ОФВ1 та ВЛімфМ асоціювалися з ізольованим перебігом ХОЗЛ. На межі встановленого рівню достовірності було отримано асоціацію рівнів КДО та КДР, які асоціювалися відповідно з 2,7 % та 79,0 % підвищенням та зниженням вірогідності коморбідного перебігу ХОЗЛ та ГХ.

Модель 1.4:

$$\begin{aligned} &\text{Вірогідність розвитку коморбідного перебігу ХОЗЛ та ГХ} = \\ &= 16,874 + [-0,214 \times \text{Вік, років}] + [2,607 \times \text{Caspase-8, нг/мл}] + [-0,127 \times \text{ОФВ1, \%}] + \\ &\quad + [-0,277 \times \text{ВЛімфМ}] + [0,027 \times \text{КДО, см}^3] + [-1,559 \times \text{КДР, см}] \end{aligned}$$

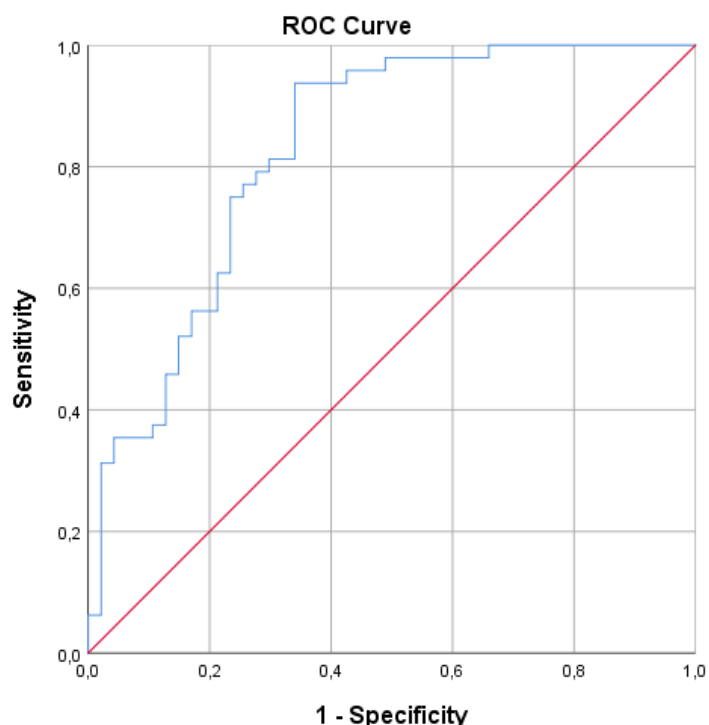


Рисунок 5.4 ROC-крива моделі 1.4 (AUC=0,828 [95,0 % ДІ 0,745–0,912], $p < 0,001$)

Таблиця 5.11

Класифікаційні характеристики моделі 1.4

Показник	Значення	Чутливість, %	Специфічність, %
Оптимальне значення	-0,6552	93,8	63,8
Найвища чутливість	-1,6650	97,9	34,0
Найвища специфічність	3,2900	0,06	99,8

Таблиця 5.12

Достовірні предиктори коморбідного перебігу ХОЗЛ та ГХ з урахуванням показників апоптозу, функції зовнішнього дихання та біохімічних параметрів (модель 1.5)

Показник	Метод одночасного включення	Метод зворотного виключення Вальда
----------	--------------------------------	---------------------------------------

	ВШ	95 % ДІ	p	β	ВШ	95 % ДІ	p
<i>Вік, років</i>	0,793	0,683–0,921	0,002	-0,176	0,839	0,743–0,947	0,005
<i>ІМТ, кг/м²</i>	1,046	0,939–1,165	0,415		—		
<i>Еоз, %</i>	1,249	0,844–1,850	0,266		—		
<i>АСТ, Од/л</i>	1,022	1,007–1,037	0,004	0,021	1,021	1,008–1,035	0,002
<i>ФЖЕЛ, %</i>	1,226	0,982–1,531	0,073	0,213	1,237	1,006–1,522	0,044
<i>ОФВ1, %</i>	0,743	0,607–0,910	0,004	-0,267	0,765	0,638–0,919	0,040
<i>Caspase-8</i>	16,906	3,058–93,477	0,001	2,813	16,664	3,337–83,208	0,001
<i>ВЛімфМ</i>	0,785	0,535–1,152	0,217		—		
<i>КДО, см</i>	1,029	0,989–1,070	0,162		—		
<i>КСО, см³</i>	0,156	0,015–1,626	0,120		—		
<i>Константа моделі</i>					1,254		0,862

До формування моделі 1.5 було включено деякі параметри біохімічного аналізу крові. Так, мультиваріативний аналіз визначив, що вищий вік та ОФВ1 асоціюються з ізольованим перебігом ХОЗЛ: відповідно ВШ = 0,839 [95,0 % ДІ 0,743–0,947], $p = 0,005$ та ВШ = 0,765 [0,638–0,919], $p = 0,040$. В той час як вищі рівні АСТ, ФЖЕЛ та каспази-8 збільшують вірогідність коморбідного перебігу ХОЗЛ та ГХ: відповідно ВШ = 1,021 [95,0 % ДІ 1,008–1,035], $p = 0,002$, ВШ = 1,237 [95,0 % ДІ 1,006–1,522], $p = 0,044$ та ВШ = 16,664 [95,0 % ДІ 3,337–83,208], $p = 0,001$.

Модель 1.5:

$$\begin{aligned}
 &\text{Вірогідність розвитку коморбідного перебігу ХОЗЛ та ГХ} = \\
 &= 1,254 + [-0,176 \times \text{Вік, років}] + [0,021 \times \text{АСТ, Од/л}] + [0,213 \times \text{ФЖЕЛ, \%}] + \\
 &\quad + [-0,267 \times \text{ОФВ1, \%}] + [2,813 \times \text{Caspase-8, нг/мл}]
 \end{aligned}$$

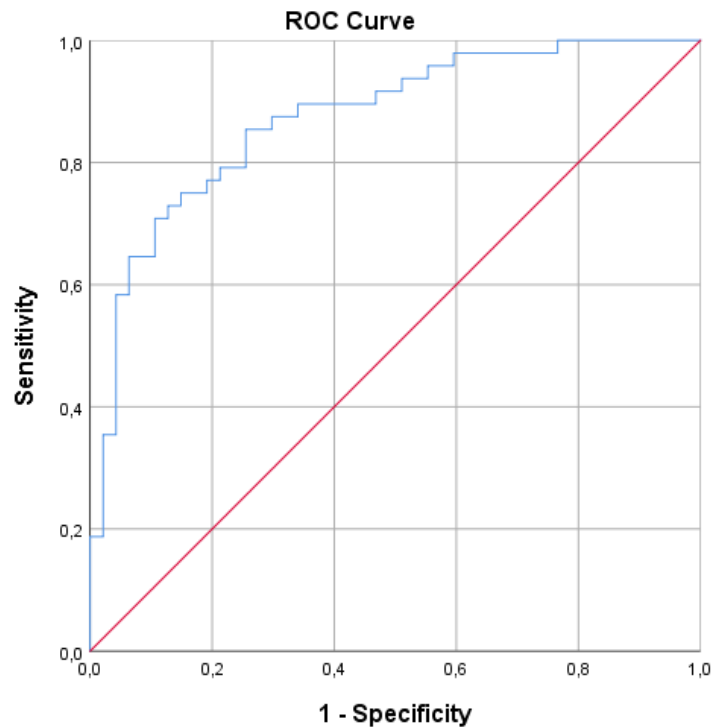


Рисунок 5.5 ROC-крива моделі 1.5 (AUC=0,872 [95,0 % ДІ 0,802–0,943], $p < 0,001$)

Таблиця 5.13

Класифікаційні характеристики моделі 2

Показник	Значення	Чутливість, %	Специфічність, %
Оптимальне значення	-0,6071	87,5	70,2
Найвища чутливість	-2,0162	97,9	26,7
Найвища специфічність	2,0631	0,292	99,7

Висновки до розділу 5

При визначенні асоціацій медико-анамнестичних і лабораторних та інструментальних характеристик хворих із ХОЗЛ і ГХ та вивчення прогностичних можливостей даних характеристик було визначено:

1. Вірогідно за уніваріативним аналізом констатовано більші можливості впливу на розвиток ХОЗЛ збільшення рівнів гемоглобіну (ВШ=1,042; 95,0 % ДІ 0,999–1,086; $p=0,056$), моноцитів (ВШ=1,916; 95,0 % ДІ 1,419–2,588; $p<0,001$),

рівнів САТ (ВШ=1,094; 95,0 % ДІ 1,018–1,176; $p=0,015$) і ДАТ (ВШ=0,850; 95,0 % ДІ 0,743–0,974; $p=0,019$) та відношення лімфоцити/моноцити (ВШ=0,455; 95,0 % ДІ 0,321–0,643; $p<0,001$) й caspase-8 (ВШ=11,273; 95,0 % ДІ 3,100–40,995; $p<0,001$) та зменшення таких шансів при кількісному збільшенні показників лімфоцитів (ВШ=0,855; 95,0 % ДІ 0,785–0,932; $p<0,001$).

2. Достовірно за мультиваріативним аналізом зафіксовано більші шанси на розвиток ХОЗЛ при збільшенні показників САТ (ВШ=1,196; 95,0 % ДІ 1,028–1,391; $p=0,021$) і caspase-8 (ВШ=12,823; 95,0 % ДІ 2,104–78,134 0,006) і зменшення – при збільшенні рівнів ДАТ (ВШ=0,820; 95,0 % ДІ 0,665–1,012; $p=0,064$) і відношення лімфоцити/моноцити (ВШ=0,371; 95,0 % ДІ 0,217–0,634; $p<0,001$).

3. Вірогідно визначено збільшені шанси за уніваріативним аналізом на розвиток коморбідності ХОЗЛ і ГХ при значній тривалості ХОЗЛ (ВШ=1,208; 95,0 % ДІ 1,004–1,452; $p=0,045$), збільшенні рівнів еозинофілів (ВШ=1,748; 95,0 % ДІ 1,010–3,025; $p=0,046$), ТГ (ВШ=2,716; 95,0 % ДІ 1,524–4,841; $p=0,001$) і caspase-8 (ВШ=11,041; 95,0 % ДІ 3,006–40,550; $p<0,001$) та зменшені шанси при низьких вікових характеристиках пацієнтів (ВШ=0,869; 95,0 % ДІ 0,787–0,960; $p=0,006$) і низьких показниках ОФВ₁ (ВШ=0,765 ; 95,0 % ДІ 0,658–0,890; $p=0,001$).

5. Достовірно зафіксовано високі шанси на коморбідність ХОЗЛ і ГХ за мультиваріативним аналізом при значній тривалості ХОЗЛ (ВШ=1,227; 95,0 % ДІ 1,018–1,479; $p=0,032$), збільшенні рівнів еозинофілів (ВШ=1,400; 95,0 % ДІ 1,030–1,904; $p=0,032$), АСТ (ВШ=1,019; 95,0 % ДІ 1,003–1,035; $p=0,019$) і ТГ (ВШ=3,415; 95,0 % ДІ 2,122–5,496; $p<0,001$) і високих значеннях ФЖЕЛ (ВШ=1,207; 95,0 % ДІ 1,000–1,456; $p=0,050$) та зменшені шанси при низьких вікових характеристиках (ВШ=0,875; 95,0 % ДІ 0,794–0,964; $p=0,007$) і низьких ОФВ₁ (ВШ=0,765; 95,0 % ДІ 0,658–0,890; $p=0,001$).

6. Розроблено модель прогнозування розвитку коморбідного перебігу ХОЗЛ та ГХ: $16,874 + [-0,214 \times \text{вік, роки}] + [2,607 \times \text{caspase-8, нг/мл}] +$

$[-0,127 \times \text{ОФВ}_1, \text{\%}] + [-0,277 \times \text{відношення лімфоцити/моноцити}] + [0,027 \times \text{КДО, см}^3] + [-1,559 \times \text{КДР, см}]$, яка має високі класифікаційні характеристики (за оптимального граничного значення $-0,6552$ чутливість 93,8 % і специфічність 63,8 %). Вірогідно визначено значні збільшення шансів на коморбідність ХОЗЛ і ГХ (в 13,561 разів) при збільшенні рівнів caspase-8 (ВШ=13,561; 95,0 % ДІ 2,800–65,671; $p=0,001$) і зниження шансів (на 11,9 % і 19,3 %) відповідно при низьких рівнях ОФВ_1 (ВШ=0,881; 95,0 % ДІ 0,778–0,997; $p=0,044$) і при більш молодому віці (ВШ=0,807; 95,0 % ДІ 0,704–0,925; $p=0,002$).

7. Вирахувано модель прогнозування розвитку коморбідного перебігу ХОЗЛ та ГХ із врахуванням біохімічних показників хворих: $1,254 + [-0,176 \times \text{вік, років}] + [0,021 \times \text{АСТ, Од/л}] + [0,213 \times \text{ФЖЕЛ, \%}] + [-0,267 \times \text{ОФВ}_1, \text{\%}] + [2,813 \times \text{caspase-8, нг/мл}]$, яка має високі кваліфікаційні якості (при оптимальному граничному значенні $-0,6071$ чутливість 87,5 % і специфічність 70,2 %). Вірогідно визначено значно збільшені шанси (в 16,64 рази) на коморбідність при збільшенні рівнів caspase-8 (ВШ=16,664; 95,0 % ДІ 3,337–83,208; $p=0,001$) і в 1,021 та 1,237 разів при збільшенні відповідних рівнів АСТ (ВШ=1,021; 95,0 % ДІ 1,008–1,035; $p=0,002$) і ФЖЕЛ (ВШ=1,237; 95,0 % ДІ 1,006–1,522; $p=0,044$) та знижені шанси (на 16,1 % і 23,5 %) при відповідних низьких значеннях вікових характеристик (ВШ=0,839; 95,0 % ДІ 0,743–0,947; $p=0,005$) і ОФВ_1 (ВШ=0,765; 95,0 % ДІ 0,638–0,919; $p=0,040$).

За матеріалами розділу опубліковано:

1. **Tverezovsky, V. M.**, Kapustnyk, V. A., Shelest, B. O., & Sadovenko, O. L. (2022). Prognostic Potential of Lymphocyte-To-Monocyte Ratio and Caspase-8 in Prediction of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Development. *Wiadomosci Lekarskie* (Warsaw, Poland: 1960), 75(11), 2677–2682. <https://doi.org/10.36740/WLek202211122>

2. **Tverezovskyi, V., & Kapustnyk, V.** (2022). Predictive value of caspase-8 in hypertension development in COPD patients. *01.01 - Clinical Problems - No Related to Asthma or COPD*, 1754. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2022.1754>

3. Kapustnyk, V. A., & **Tverezovskyi, V. M.** (2022). Relationships between caspase-8 levels and respiratory function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Wiadomości Lekarskie (Scientific-Practical Conference With International Participation for the World Health Day 2022)*, 75(5), 1211–1225. <https://doi.org/10.36740/wlek202205128>

4. **Tverezovskyi, V., Kapustnyk, V., & Shelest, B.** (2023). Ps-C06-8: Concomitant Hypertension Influences Caspase-8 Levels in Copd Patients. *Journal of Hypertension*, 41(Suppl 1), e198. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000914700.13957.75>

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є прогресуючим захворюванням, з частково оборотним порушенням прохідності бронхів [76], яке виникає вторинно внаслідок резистентності бронхіального дерева і емфізематозного ремоделювання легень. Поширеність ХОЗЛ оцінюють на рівні 10,1 % світової популяції [133]. ХОЗЛ є третьою причиною смертності та захворюваності в світі з тенденцією до збільшення частоти. Вдихання диму та інших інгаляційних тригерів [49] запускає міграцію клітин, зокрема, нейтрофілів і макрофагів, які секретують низку прозапальних речовин. Бронхообструкція і запалення є провідними патофізіологічними механізмами захворювання. В подальшому це призводить до ремоделювання повітроносних шляхів. Одним з факторів ризику у пацієнтів з ХОЗЛ є куріння [133], з частотою до 90 % усіх випадків ХОЗЛ, яке може стати тригером для розвитку системних та клінічних ускладнень, зокрема супутньої серцево-судинної патології (ССП). Автори [4] повідомляють про достовірно ($p = 0,04$) більший ризик розвитку серцево-судинних катастроф, зокрема інсульту, у пацієнтів із ХОЗЛ, що палять: відношення шансів (ВШ)=4,06 (95% довірчий інтервал (ДІ) 1,57–10,46).

Di Daniele та співавт. [40] зазначає, що гіпертонічна хвороба (ГХ) є найбільш поширеною коморбідною патологією у пацієнтів із ХОЗЛ [5]. Частота ГХ в світі складає 31,1 % (95 % ДІ 30,0–32,2 %). Майже 17 % госпіталізованих пацієнтів із ХОЗЛ мають ГХ як супутню патологію. Одним із механізмів розвитку ГХ є збільшення жорсткості артерій, що обумовлює формування підвищеного тиску та розвитку серцево-судинних ускладнень [40]. Kim та співавт. [74] додають, що майже третина пацієнтів із ХОЗЛ помирають в наслідок серцево-судинних ускладнень. Пацієнти із а ГХ, ніж пацієнти без ГХ мають достовірно вищі показники віку ($59,6 \pm 10,8$ р. та $54,9 \pm 10,6$ р. відповідно; $p < 0,01$); індекс маси тіла (ІМТ) ($24,9 \pm 2,8$ кг/м² та $23,9 \pm 2,6$ кг/м²; $p < 0,01$); вищу частоту ХОЗЛ (22,9% та 14,3 % відповідно; $p < 0,01$). Мультиваріативний аналіз показав, що ХОЗЛ незалежно асоційована із ГХ: ВШ=1,71 (95 % ДІ 1,37–2,13; $p < 0,001$).

Поряд з цим, пошкодження шлуночків серця у пацієнтів з ХОЗЛ асоційоване насамперед з підвищенням жорсткості судинної стінки. Відзначено наявність достовірної кореляції між ОФВ_1 з жорсткістю артерій і ступеню обструкції з дисфункцією правого шлуночка у пацієнтів з ХОЗЛ, що актуалізує тісний взаємозв'язок між даними патологіями, з огляду на значне взаємне погіршення їх перебігу.

Одним з механізмів розвитку серцево-судинної патології вважається потенціювання оксидативного стресу за ХОЗЛ, що значною мірою уражує серцево-судинну систему. Залучення в патогенез зазначеної коморбідності легеневих судин (легенева гіпертензія) формує розвиток правошлуночкової СН.

На даний час є недостатня кількість досліджень щодо апоптотичної активності бронхів, як й активності каспаз (зокрема каспази-8 та каспази-9). Одним із важливих елементів патогенезу розвитку ХОЗЛ є зміни бронхіального епітелію. Клітини повітроносних шляхів секретують низку запальних медіаторів та протеаз. Визначається сквамозне ремоделювання епітелію бронхів у пацієнтів із ХОЗЛ, що може бути наслідком процесу проліферації його клітин. Поряд із цим, автори показують, що апоптоз структурних клітин легені (ендо- та епітелію) також може значною мірою обумовлювати процес розвитку захворювання. Автори додають, що у пацієнтів із ХОЗЛ посилений апоптоз клітин бронхолегеневої системи значно перевищує можливості проліферації, що, як наслідок, обумовлює ураження паренхіми легень та формування емфіземи [49].

Поряд із цим, апоптотичні процеси визначаються й у пацієнтів із ГХ, з огляду на хронічний вплив підвищеного тиску. Зокрема, гіпертрофія міокарду лівого шлуночка, яка часто визначається серед пацієнтів із ГХ, в подальшому формує лівошлуночкову серцеву недостатність, яка є найбільш частою причиною смертності таких пацієнтів. Проте, автори [131] зазначають, що механізм розвитку апоптозу клітин міокарду в даному випадку вивчений недостатньо.

Апоптоз є запрограмованою клітинною смертю, який направлений на елімінацію уражених чи ушкоджених клітин [49]. Визначається, що процес

апоптозу ініціюється приєднуванням до специфічних рецепторів — суперсімейства факторів некрозу пухлин. Поряд із цим, визначено, що каспаза-8 відіграє роль в проліферації та дозріванні лімфоїдної тканини та пов'язане із позитивною чи негативною регуляцією інтерлейкіну (ІЛ)-1. Вищезазначене є актуальним питанням щодо вивчення взаємодії каспази-8 із іншими запальними медіаторами. Зазначається, що патогенез запального ураження легень пов'язаний із порушеннями імунної відповіді Т-хелперами 2 типу, зокрема продукції ними цитокінів ІЛ-4, ІЛ-3 та ІЛ-13. При чому, визначено, що каспаза-8 грає важливу роль в диференціації та активації зазначених Т-хелперів.

Порушення балансу між протеолітичною та антипротеолітичною системою, хронічний оксидативний стрес у пацієнтів із ХОЗЛ значною мірою обумовлюють апоптотичну активність та деструкцію паренхіми легень. Медіація системи апоптозу ґрунтується на трьох механізмах: рецептор-обумовлений зовнішній шлях, внутрішній мітохондріальний та шлях залучення ендоплазматичного ретикулуму [49]. Біохімічно цей процес обумовлений активністю, зокрема, каспази-8, яка грає роль в рецептор-обумовленому механізмі, під дією каспази-3.

Gogebakan et al. [49] в своєму дослідженні визначили достовірне ($p = 0,001$) збільшення апоптотичних клітин у пацієнтів із ХОЗЛ у порівнянні із групою курців без ХОЗЛ ($4,86 \pm 3,20$ % та $2,71 \pm 1,61$ % відповідно). Активність каспази-8, поряд із цим, також була достовірно ($p = 0,031$) вищою у пацієнтів із ХОЗЛ, ніж в групі курців без ХОЗЛ: $0,01 \pm 0,0014$ та $0,0075 \pm 0,0019$. Вивчення тканини легені у пацієнтів із емфіземою визначило значну апоптотичну активність цих ділянок, включаючи альвеолярні епітеліальні, клітини ендотелію та фібробласти. Слід зазначити, що незважаючи на посилену проліферативну активність, вона не корелювала зі ступенем апоптозу, що підтверджує зрив проліферативно-апоптотичної рівноваги у пацієнтів із ХОЗЛ та актуалізує подальше дослідження, з огляду на коморбідність ХОЗЛ та ГХ, коли перебіг ХОЗЛ ускладнюється порушеннями кардіогемодинаміки.

Тому метою нашого дослідження було визначено оптимізацію діагностики та прогнозування коморбідного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби шляхом оцінки показників апоптозу (каспази-8), запальної реакції та центральної гемодинаміки.

Дисертація виконана відповідно до планів наукових досліджень кафедри внутрішніх та професійних хвороб Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України: «Удосконалення діагностики та прогнозування кардіоваскулярних порушень за артеріальної гіпертензії у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень» (№ державної реєстрації 0119u002895 2019–2021). Дослідження було схвалено комісією з етики та біоетики ХНМУ (протокол № 6 від 02.10.2019 р.). Проведена дисертаційна робота виконувалася згідно з існуючими міжнародними та вітчизняними рекомендаціями з біоетичних норм та правил щодо проведення клінічних досліджень за участю людини. Усі обстежені нами респонденти в повній мірі мали інформацію щодо їх добровільної участі у дослідженні й обов'язковому дотриманні конфіденційності отриманої особистої інформації; володіли в письмовому вигляді повною інформацією щодо основної мети виконуваної наукової роботи та її завдань, тривалості та суті дисертаційного дослідження. Усі респонденти брали участь у науковому дослідженні повністю за власним бажанням, яке підтверджували особистим підписанням відповідної інформованої згоди. Кожен з респондентів був поінформований виконавцем дослідження щодо його обов'язків та прав і можливості завершення участі у науковому дослідженні у будь-який час його проведення без будь-яких наслідків та пояснення таких дій.

Діагноз ХОЗЛ встановлювали відповідно до наказу МОЗ України № 555 від 27 червня 2013 року «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень», уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та

медичної реабілітації хронічне обструктивне захворювання легені (2013) та адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах, «Хронічне обструктивне захворювання легень» (2013) та з урахуванням рекомендацій Американського торакального товариства (American Thoracic Society, ATS), наукового комітету Глобальної стратегії з діагностики, ведення та запобігання ХОЗЛ (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD) [1].

Діагноз ГХ, її ступінь та стадія обстежених нами пацієнтів встановлювався згідно з наказом МОЗ України №384 від 24 травня 2012 року «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії» та критеріїв уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» (2012) та рекомендацій Американської кардіологічної асоціації (American Heart Association, АНА), Американського коледжу кардіології (American College of Cardiology, ACC), Американського товариства гіпертонії (American Society of Hypertension, ASH), Європейського товариства гіпертонії (European Society of Hypertension, ESH) та Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology, ESC) і рекомендацій Асоціації кардіологів України.

Вимірювання АТ проводилося згідно з існуючими практичними рекомендаціями за методом Короткова тонометром Microlife BP AG1-20 (Швейцарія) на кожній руці тричі з 2-хв. інтервалом;

- антропометричні показники вимірювали загальноприйнятними методиками відповідно до існуючих практичних рекомендацій;

- ІМТ розраховували стандартно та оцінювали за рекомендаціями ВООЗ: показники в межах 18,5–24,5 кг/м² оцінювали як нормальні; 24,6–29,9 кг/м² – визначалася підвищена маса тіла; 30,0–34,9 кг/м² – характеризувалося ожиріння І-го ступеня; 35,0–39,9 кг/м² та більше 40,0 кг/м² – відповідно, ожиріння II-го та III-го ступенів;

- реєстрація ЕКГ проводилася загальноприйнятим способом відповідно до

стандартних вимог з використанням 12-канального реєстратора зі швидкістю 50 мм/с на комп'ютерному електрокардіографі «Cardiolab 2000» ХАІ-МЕДИКА (Україна);

- спірометрія (параметри ФЗД з визначенням основних об'ємів та ємностей легень) виконувалася загальноприйнятим способом згідно з рекомендаціями Американського торакального товариства (American Thoracic Society, ATS) і Європейського респіраторного товариства (European Respiratory Society, ERS) [2.15];

- УЗД серця (в т.ч. Доплер-ЕхоКГ) проводили загальноприйнятим способом відповідно до стандартних вимог за допомогою апарату «Esaote MyLab 40» (Італія);

- рентгенографія органів грудної порожнини виконувалася згідно зі стандартними вимогами за допомогою цифрового рентген-апарату Siemens AXIOM Iconos R200 (Німеччина) загальноприйнятим способом;

- визначення вмісту каспази-8 проводили за допомогою реактивів Human Caspase 8 (CASP8) ELISA Kit (ElabScience, Сполучені Штати Америки).

Статистичну обробку отриманих при проведенні дослідження результатів виконано із застосуванням пакета прикладних програм за допомогою персонального комп'ютеру AMD® Ryzen® 5 із використанням пакету прикладних програм: Microsoft Excel 365, Statsoft Statistica 10.0 для Windows, IBM SPSS 25.0 для Windows.

Згідно з метою та основними завданнями нашого дослідження ми обстежили 125 пацієнтів, серед яких виокремили 3 групи: I група (основна) – 47 хворих з коморбідним перебігом ХОЗЛ та ГХ, II група (порівняння) – 48 пацієнтів із ізольованим перебігом ХОЗЛ, III група (контрольна) – 30 практично здорових осіб. Медіанний вік обстежених пацієнтів становив: для групи з ХОЗЛ 62,0 [59,0; 66,0] років, а для групи ХОЗЛ із ГХ – 60,0 [58,0; 62,8] років і для контрольної – 63,0 [55,5; 65,0] років. Медіанна тривалість ХОЗЛ була більшою на 1,5 роки в групі коморбідності ХОЗЛ і ГХ, порівняно з ізольованою ХОЗЛ

(відповідно 8,5 [7,0; 10,0] років і 7,0 [6,0; 9,0] років). Тривалість же ГХ відмічалася на рівні 7,0 [6,0; 8,0] років. Значення ІМТ в усіх групах фіксувалися практично на однаковому рівні: в групі ХОЗЛ і ГХ — 29,7 [26,1; 31,9] кг/м²; в групі з ізольованим ХОЗЛ — 27,1 [25,9; 32,3] кг/м²; та в контролі — 28,9 [26,1; 31,3] кг/м².

Дослідження, проведене Kim та співавт. [74] серед 4043 пацієнтів-курців, показало, що пацієнти із гіпертензією мали достовірно вищі показники систолічного, діастолічного та пульсового АТ в групі пацієнтів із гіпертензією: відповідно 134,3±14,8 мм рт. ст., 84,4±11,6 мм рт. ст. та 49,9±14,1 мм рт. ст. У групі порівняння відповідні показники склали 116,3±10,7 мм рт. ст., 76,4±7,6 мм рт. ст. та 39,8±8,7 мм рт. ст. [74]. Проведення регресійного аналізу показало достовірну ($p < 0,01$) асоціацію ХОЗЛ та гіпертензії після стандартизації даних за віком та анамнезом паління: відношення шансів (ВШ) = 1,71 [95 % ДІ 1,37–2,13] [74].

В нашому дослідженні медіани САТ і ДАТ були достовірно ($p < 0,001$) вищими у хворих із коморбідністю ХОЗЛ і ГХ (відповідно 140 [131,3; 145,0] і 85,0 [80,0; 90,0] мм рт. ст.) порівняно з пацієнтами з ізольованою ХОЗЛ (відповідно 130 [120,0; 130,0] і 80,0 [75,0; 80,0] мм рт. ст.) і контрольною групою (відповідно 120 [115,0; 130,0] і 80,0 [80,0; 85,0] мм рт. ст.).

Розвиток ускладнень та загострень суттєво впливають на перебіг захворювання [151, 40, 16]. Zhao та співавт. [151] показують, що розвиток ускладнень в наслідок вірусної чи бактеріальної інфекції прискорюють прогресування захворювання, знижують якість життя пацієнтів та збільшують ризик смертності [74]. Murray та співавт. [94] додають, що якщо куріння напрямую порушує структуру епітелію, вірусні інфекції, які часто присутні у пацієнтів із ХОЗЛ, впливають на фенотип епітелію та його функцію, пришвидшуючи прогресування захворювання й знижуючи дихальну функцію. Крім цього, часто ускладнення перебігу ХОЗЛ спровоковані бактеріальним інфікуванням нижніх дихальних шляхів та їх навантаження знаходиться у прямій залежності із

маркерами нейтрофільного запального процесу [16]. Останнє, на думку Bewley та співавт. [16], обґрунтовує порушення імунітету нижніх дихальних шляхів як одного з головних елементів патогенезу ХОЗЛ. На думку Roversi та співавт. [117], паління є основним фактором ризику розвитку ХОЗЛ, проте окрім легень значну шкоду завдає серцево-судинній системі, що визначає підвищений розвиток серцево-судинної супутньої патології [129] у пацієнтів із ХОЗЛ. Генералізація запального процесу у таких пацієнтів результує в збільшенні ризиків розвитку серцево-судинної патології, діабету, депресії, когнітивних порушень, остеопорозу тощо [129]. Поряд із цим, досліджено, що власне легенева недостатність асоційована із підвищеним ризиком розвитку серцевої недостатності, інфаркту міокарду та фібриляції передсердь [117]. На думку дослідників [129], коморбідна патологія значно ускладнює ХОЗЛ, тому лікування супутніх захворювань може полегшити його перебіг, оскільки в більшості випадків такі пацієнти помирають саме від ускладнень супутньої патології.

В нашому дослідженні визначено, що рівні с/я нейтрофілів були найнижчі в групі контролю та достовірно різнилися порівняно з ізольованим ХОЗЛ та коморбідним ХОЗЛ та ГХ: відповідно 55,0 [50,8; 61,0] %, 59,0 [54,0; 63,0] %; $p = 0,028$ та 59,0 [52,3; 62,0] %; $p = 0,043$.

Слід зазначити, що найбільша відносна кількість лімфоцитів була в групі контролю (36,0 [30,0; 40,0] %) та достовірно ($p < 0,001$) перевищувала відповідний показник серед пацієнтів основної (28,0 [24,0; 33,5] %) та групи порівняння (28,0 [26,0; 31,0] %). В свою чергу, рівні моноцитів групи контролю були найнижчими та достовірно ($p < 0,001$) меншими за відповідні в основній та групі порівняння: відповідно.

Згідно даних останніх досліджень, ступінь системного запалення, яке невід'ємно супроводжує ХОЗЛ та ГХ, можливо оцінити за допомогою даних клінічного аналізу крові. В джерелах літератури широкого розповсюдження дійшли такі показники, як відношення нейтрофілів до лімфоцитів (ВНЛімф), відношення лімфоцитів до моноцитів (ВЛімфМ), відношення тромбоцитів до

лімфоцитів та інші. Так, автори (12) зазначають, що дані показники можуть бути корисним інструментом для прогнозування перебігу хронічного обструктивного захворювання легень, оскільки безпосередньо беруть участь у формуванні системної запальної реакції. В дослідженні 145 зазначено, що середні рівні ВНЛімф достовірно різнилися в залежності від ступеню важкості нічного апное уві сні. Підкреслено, що хронічне ушкодження дихальних шляхів стимулює розвиток локальної запальної реакції.

В нашому дослідженні аналіз розрахованих індексів запалення показав наступні тенденції. Так, найнижче значення ВНЛейк (0,57 [0,54; 0,64]) було зареєстровано в групі контролю, яке було достовірно ($p = 0,039$) нижче, ніж у пацієнтів з ХОЗЛ (0,62 [0,56; 0,66]), та нижче, ніж в групі ХОЗЛ та ГХ (0,62 [0,56; 0,65], $p = 0,073$). Аналіз показника ВНМ визначив його майже двократне переважання в групі контролю (13,75 [9,05; 16,31]), що було достовірно ($p < 0,001$) вище, ніж в групі порівняння та основній групі. Показник ВЛімфМ визначив також двократне переважання значення в групі контролю (7,75 [5,92; 10,00]), що було достовірно ($p < 0,001$) вище, ніж в основній (3,35 [2,41; 4,60]).

Регресійний аналіз визначив, що порівняно з контролем наявність ізольованого ХОЗЛ достовірно ($p = 0,040$) асоціюється зі збільшенням середніх рівнів ВНЛ (0,576 [95,0 % ДІ 0,554–0,559]) на 0,031 [95,0 % ДІ 0,001–0,060], а при коморбідному перебігу даний показник в середньому збільшується на 0,026 [95,0 % ДІ -0,003–0,055], $p = 0,075$. Стосовно ВНМ, то наявність ХОЗЛ, порівняно зі здоровими особами, достовірно ($p < 0,001$) асоційована зі зниженням даного індексу на -5,107 [95,0 % ДІ -6,856–-3,358]; у випадку коморбідного перебігу ХОЗЛ та ГХ значення знижується ще більше: -5,778 [95,0 % ДІ -7,520–-4,036], $p < 0,001$ від контролю. Подібну тенденцію було визначено стосовно ВЛМ. Порівняно з контролем (8,080 [95,0 % ДІ 7,301–8,859]) у пацієнтів з ізольованим ХОЗЛ показник знижувався на -4,096 [95,0 % ДІ -5,086–-3,106] ($p < 0,001$), а за коморбідного ХОЗЛ та ГХ — на -4,323 [95,0 % ДІ -5,310–-3,337], $p < 0,001$.

Середні рівні ВНЛ за наявності супутньої гіпертонічної хвороби зменшувалися проте недостовірно порівняно з пацієнтами з ізольованим ХОЗЛ ($p = 0,745$). Подібна тенденція спостерігалася стосовно ВНМ: для пацієнтів з супутньою ГХ було характерно зниження даного показника на $-0,671$ [95,0 % ДІ $-1,838$ – $-0,495$]. Не було також отримано достовірного впливу наявності супутньої гіпертонічної хвороби на рівні ВЛімфМ: показник недостовірно знижувався на $-0,227$ [95,0 % ДІ $-0,933$ – $-0,478$]. Середні значення індексів ВМЛ та ВНЛімф достовірно не залежали від наявності супутньої гіпертензії у пацієнтів з ХОЗЛ: для обох було характерно недостовірне збільшення за наявності коморбідної ГХ.

Слід вказати, що за отриманими нами значеннями біохімічного аналізу крові обстежених хворих відзначалися значні переважання практично всіх показників у групі коморбідності ХОЗЛ і ГХ порівняно з ізольованою ХОЗЛ і контрольною групою. При цьому, також практично всі значення біохімічного аналізу крові значно перевищували серед пацієнтів із ізольованою ХОЗЛ у порівнянні з контрольною групою. Дослідженням встановлено переважання загального білку в контрольній групі порівняно з ізольованою ХОЗЛ і при її коморбідності з ГХ, що визначало значне зниження білку при ХОЗЛ. Так, вірогідно рівні загального білку значно перевищували в контрольній групі ($76,4$ [69,7; 79,6] г/л) показники пацієнтів із ізольованою ХОЗЛ ($75,0$ [64,5; 76,6]; $p = 0,028$, г/л) та значення хворих із коморбідністю ХОЗЛ і ГХ ($67,7$ [61,8; 74,7]; $p = 0,001$, г/л). Вірогідність різниці отриманих результатів між групою хворих із ізольованою ХОЗЛ та при її коморбідності з ГХ була невірогідною і склала $p = 0,111$.

Всі інші характеристики біохімічного аналізу крові були значно вищими в групі із коморбідністю ХОЗЛ і ГХ та з ізольованою ХОЗЛ порівняно зі значеннями контрольної групи, а в групі коморбідності ХОЗЛ і ГХ відмічалися найвищі значення.

Так, рівні АСТ були значно вищими в групі ХОЗЛ із ГХ ($87,1$ [18,0; 118,1] Од/л) вірогідно ($p < 0,001$) та у хворих із ізольованою ХОЗЛ ($45,8$ [20,9;

79,5] Од/л) значно перевищуючи показники групи контролю (16,3 [11,4; 23,8] Од/л); значущість різниці між групою ХОЗЛ і ГХ та ізолюваною ХОЗЛ склала $p = 0,077$. При цьому, такі ж тенденції виявили рівні АЛТ (відповідно 70,9 [13,5; 96,2] Од/л $p = 0,001$ і 18,4 [12,5; 24,7] Од/л; $p = 0,758$ та 16,0 [9,5; 79,0] Од/л. Достовірність різниці між ХОЗЛ і ГХ та ізолюваною ХОЗЛ склала $p = 0,026$).

Оксидативний стрес є одним із компонентів ХОЗЛ та ХОЗЛ-асоційованих супутніх захворювань, зокрема серцево-судинних захворювань [135]. З іншого боку, хронічне запалення, яке обумовлює продукцію запальних цитокінів та оксидативний стрес, у сукупності із зазначеними факторами посилюють жорсткість артеріальної стінки та стимулює формування ендотеліальної дисфункції, які посилюються з віком та анамнез чи поточне паління [74]. В дослідження Kim та співавт. [74] пульсовий тиск, який є показником жорсткості артерій, визначив значний зв'язок із обструктивними змінами легень, зокрема із відношенням ОФВ₁ до ФЖЄЛ) та безпосередньо до ОФВ₁. Було досліджено, що вплив активних форм кисню залежать від концентрації: підвищена їх кількість обумовлює розвиток структурних змін, в той час як знижена — зменшує проліферативну активність клітин, індукує апоптоз та некроз [9].

В дослідженні відзначено значно знижені рівні ФЗД при ХОЗЛ, особливо при його коморбідності з ГХ. Так, вірогідно ($p < 0,001$) значення ОФВ₁ значно переважали в контрольній групі (85,0 [83,0; 88,7] %) порівняно з показниками ізолюваного ХОЗЛ (61,0 [58,0; 65,0] %) і при його коморбідності з ГХ (57,0 [54,0; 60,0] %) і вірогідно ($p = 0,001$) були найнижчими в основній групі порівняно з групою порівняння. Слід вказати, що рівні ЖЕЛ й співвідношення ОФВ/ФЖЕЛ вірогідно ($p < 0,001$) перевищували в контрольній групі порівняно з ізолюваною ХОЗЛ і коморбідною ХОЗЛ і ГХ. Відповідна статистична різниця між ізолюваним ХОЗЛ і при його поєднанні з ГХ склала $p = 0,091$ і $p = 0,014$. Значення ж ОФВ₁ при проведенні проби з сальбутамолом були дещо вищими при коморбідності ХОЗЛ і ГХ (3,20 [3,00; 4,07] %) порівняно з ізолюваною ХОЗЛ (3,10 [1,68; 3,53] %).

Слід відзначити, що за аналізом рівнів Caspase-8 серед обстежених пацієнтів була визначена вірогідна ($p < 0,001$) статистична різниця у порівнянні усіх груп. При цьому, було визначено значне переважання рівнів каспази-8 у групі з коморбідною ХОЗЛ і ГХ (3,79 [3,57; 3,84] Од/л) і з ізольованою ХОЗЛ (3,48 [2,99; 3,72] Од/л) порівняно з контрольною групою (2,83 [2,58; 3,01] Од/л).

Запалення є фізіологічною реакцією організму на ураження тканин чи появу інфекційних агентів, яка обумовлює активацію імунітету та стимулює адаптивні, компенсаторні та репараційні реакції організму [35]. Системне запалення є позалегеневим проявом ХОЗЛ [129], при якому доведено наявність підвищення прозапальних цитокінів та С-реактивного протеїну, які є тригером розвитку атеросклерозу, який в свою чергу збільшує ризик розвитку серцево-судинних захворювань [35, 129]. Визначається тенденція про підвищення частоти ХОЗЛ серед жінок, що палять. Основними аспектами цього є більша сприйнятливність жінок до негативних факторів куріння, меншому анатомічному просвіту бронхів. Недостатня частота діагностики ХОЗЛ серед жінок може бути пов'язана з недооцінкою впливу різних чинників і деякими відмінностями в клінічних проявах. Визначається велика частота серцевої недостатності (СН) зі збереженою фракцією викиду (ФВ) серед жінок, при чому спільність симптоматики ХОЗЛ і СН часто ускладнює виявлення легеневої патології у пацієнтів з СН. Одним з механізмів розвитку серцево-судинної патології вважається потенціювання оксидативного стресу за ХОЗЛ, що значною мірою уражує серцево-судинну систему. Залучення в патогенез зазначеної коморбідності легневих судин (легенева гіпертензія) формує розвиток правошлуночкової СН. Основні ланки патогенезу зазначених процесів включають в себе судинне ремоделювання і дерегуляцію діяльності гладкої мускулатури.

Так значення характеристик УЗД серця обстежених пацієнтів виявили практично за усіма показниками вірогідну статистичну різницю між контрольною групою та хворими з ХОЗЛ та особливо ХОЗЛ та ГХ. Варто зазначити, що статистичної ж різниці між групами з коморбідним ХОЗЛ і ГХ та ізольованим

ХОЗЛ за жодним із досліджуваних компонентів встановлено не було. Так, рівні КДО склали в основній та групі порівняння відповідно 107,0 [84,0; 128,0] см³; $p < 0,001$ і 95,0 [75,0; 120,0] см³; $p = 0,138$. В свою чергу, показники КСО також були більшими в основній (47,0 [34,0; 64,0] см³; $p < 0,001$) і групі порівняння (41,0 [32,0; 54,0] см³; $p < 0,001$) порівняно з контролем (29,3 [24,7; 39,8] см³). КДР визначив таку ж тенденцію (відповідно 4,70 [4,20; 5,10] см; $p < 0,001$ і 4,60 [4,20; 5,00] см; $p < 0,001$ та 3,89 [3,58; 4,31] см; різниця між групами з ХОЗЛ становила $p = 0,388$), як і рівні КСР (відповідно 3,20 [2,90; 3,80] см; $p = 0,010$ та 3,20 [2,90; 3,60] см; $p = 0,012$ і 2,94 [2,54; 3,28] см; статистично значущої різниці між пацієнтами з коморбідним ХОЗЛ і ГХ та ізольованим ХОЗЛ дослідженням встановлено не було, $p = 0,699$). На таку ж вірогідну ($p < 0,001$) тенденцію вказали й отримані показники СВ та ІММЛШ.

Гіпертензія є поширеною патологією в популяції, поширеність якої в світі становить 31,1 % [95 % ДІ 30,0–32,2 [74, 31] із тенденцією до збільшення з віком. У пацієнтів із 3 та 4 стадією ХОЗЛ супутня гіпертонічна хвороба визначається частіше, та маючи переважно безсимптомний перебіг, значно впливає на якість життя [70], зокрема загального та психічного здоров'я, фізичного функціонування та є вагомим фактором ризику госпіталізації у пацієнтів із ХОЗЛ, при чому майже 25 % пацієнтів із ХОЗЛ помирають в наслідок серцево-судинних пригод. Morgan та співавт. [90] повідомляють, що шанси наявності серцево-судинної патології у пацієнтів із ХОЗЛ, порівняно із пацієнтами без ХОЗЛ, становить ВШ = 2,46 [95 % ДІ 2,02–3,00].

Апоптоз є програмованою клітинною смертю [87], направленою на видалення ушкоджених чи уражених клітин [49], який регулюється на молекулярному рівні [138]. Виділяють три основні шляхи реалізації апоптозу: рецептор-медійований зовнішній, внутрішній мітохондріальний та механізм ендоплазматичного ретикулуму [49]. Так, до ефекторів зовнішнього механізму належить каспаза-8, яка із каспазою-9 активується під дією каспази-3. Згідно даних літератури [80], апоптоз відіграє важливу роль в розвитку ХОЗЛ, що

підтверджується збільшенням кількості зокрема каспази-3 та каспази-8 [80]. Інтенсивне хронічне запалення легень та епітелію дихальних шляхів у поєднанні із оксидативним стресом у пацієнтів із ХОЗЛ та дисбалансом протеолітично-антипротеолітичної систем призводять до деструкції легеневої тканини [49, 151, 80]. За нормальних умов оксидантна та антиоксидантна системи знаходяться в балансі [151]. Проте тривале запалення обумовлює виділення та накопичення активних форм кисню, які прискорюють формування оксидативного стресу, інтенсивність якого значно перевищує можливості антиоксидантного захисту легеневої тканини [151].

Так, Gogebakan та співавт. [49] в своєму дослідженні показали, що у пацієнтів із ХОЗЛ процеси апоптозу достовірно ($p = 0,015$) інтенсивніші, ніж у пацієнтів без ХОЗЛ, які палять. Відсоток апоптотичних бронхіальних епітеліоцитів склав відповідно $4,86 \pm 3,20 \%$ та $2,71 \pm 1,61 \%$ [49]. В той же час, експресія мРНК каспази-8 була достовірно ($p = 0,031$) більш інтенсивною у пацієнтів з ХОЗЛ, порівняно із пацієнтами другої групи: $0,01 \pm 0,0014$ та $0,0075 \pm < 0,0019$ відповідно. Отримані дані підтверджують залучення механізму каспази-8 в патогенез ХОЗЛ [49].

Результати проведеного нами дослідження показали наступне. В уніваріативному аналізі визначено, що старший вік збільшує вірогідність розвитку ХОЗЛ на $6,0 \%$ ($p = 0,136$). Вищий САТ збільшував вірогідність розвитку ХОЗЛ майже на $10,0 \%$ ($p = 0,015$), при цьому значення ДАТ мало зворотну асоціацію: ВШ = $0,850$ [95,0 % ДІ $0,743-0,974$], $p = 0,019$.

Зниження відносної кількості лімфоцитів та підвищення рівню моноцитів асоціювалося з більшою вірогідністю розвитку ХОЗЛ в уніваріативному аналізі: відповідно ВШ = $0,855$ [95,0 % ДІ $0,785-0,932$], $p < 0,001$ та ВШ = $1,916$ [95,0 % ДІ $1,419-2,588$], $p < 0,001$. При цьому, досліджений показник ВЛМ показав зворотну асоціацію з розвитком ХОЗЛ як в уніваріативному, так й в мультиваріативному аналізах: відповідно ВШ = $0,455$ [95,0 % ДІ $0,321-0,643$], $p < 0,001$ та ВШ = $0,371$ [95,0 % ДІ $0,217-0,634$], $p < 0,001$, табл. 5.1.

Збільшення рівнів каспази-8 було достовірно ($p < 0,01$) асоційовано з розвитком ХОЗЛ у обстежених пацієнтів в обох типах аналізу більше ніж в 11 разів.

Враховуючи, що безпосередній вплив процесів запалення та апоптозу асоціюється з розвитком супутньої патології при хронічному обструктивного захворюванні легень, нами було проведено математичний аналіз з подальшим виокремленням найбільш достовірних предикторів розвитку гіпертонічної хвороби на тлі хронічного обструктивного захворювання легень. Фінальним етапом було формування математичних моделей, які б в якості «другої думки» дозволили б на практиці прогнозувати розвиток серцево-судинних ускладнень, зокрема гіпертензії, у таких пацієнтів, та оптимізувати діагностичну та лікувальну тактику.

Так, серед епідеміологічних та анамнестичних показників звертають на себе увагу показники віку та тривалості основного захворювання: зі збільшенням віку вірогідність коморбідного перебігу знижувалася на 12,5 % ($p = 0,007$). При чому, тривалість ХОЗЛ асоціювалася з більшою на 22,7 % вірогідністю приєднання ГХ ($p = 0,032$). Вищі рівні еозинофілів прямо асоційовані з коморбідним перебігом ХОЗЛ та ГХ як в уні-, так й мультиваріативному аналізі майже в 1,5 разів. Збільшення рівнів АСТ асоційовано зі збільшенням вірогідності наявності коморбідного перебігу ХОЗЛ та ГХ на 1,3 %. При цьому, підвищення тригліцеридів в унівріативному аналізі достовірно ($p = 0,001$) асоціювалося зі збільшенням вірогідності коморбідного перебігу ХОЗЛ та ГХ в 2,7 рази: ВШ = 2,716 [95,0 % ДІ 1,524–4,841].

Серед параметрів ФЗД найбільшу асоціацію було отримано відносно ОФВ 1: його вищі значення асоціювалися саме з ізольованим перебігом ХОЗЛ (ВШ = 0,765 [95,0 % ДІ 0,658–0,890], $p = 0,001$). При цьому, підвищення ФЖЕЛ було більше асоційовано з коморбідним перебігом ХОЗЛ та ГХ: ВШ = 1,211 [95,0 % ДІ 0,949–1,546], $p = 0,123$. В мультиваріативному аналізі було визначено, що рівні ОФВ 1 та ФЖЕЛ є достовірними предикторами коморбідного

перебігу ХОЗЛ та ГХ. Збільшення рівні Cas-8 асоційовано з 11-кратним підвищення вірогідності розвитку коморбідного перебігу ХОЗЛ та ГХ.

Параметри КДО та КСО підвищували вірогідність коморбідного перебігу ХОЗЛ та ГХ відповідно на 1,3 та 0,2 %. В той же час КДР та КСР асоціювалися зворотно, знижуючи вірогідність на 39,1 % та 25,0 % відповідно. Розмір передньо-заднього вкорочення також асоціювався зворотно: 66,0 %.

Нами було сформовано дві прогностичні моделі, які включали в себе відповідно блок змінних ультразвукових параметрів серця та блок параметрів біохімічного аналізу крові.

В першому випадку більший вік пацієнтів асоціювався з ізольованим перебігом ХОЗЛ (ВШ = 0,807 [95,0% ДІ 0,704–0,925], $p = 0,002$); вищі рівні каспази-8 збільшували вірогідність коморбідного перебігу в 13,5 разів ($p = 0,001$). Вищі значення ОФВ1 та ВЛімфМ асоціювалися з ізольованим перебігом ХОЗЛ. На межі встановленого рівню достовірності було отримано асоціацію рівнів КДО та КДР, які асоціювалися відповідно з 2,7 % та 79,0 % підвищенням та зниженням вірогідності коморбідного перебігу ХОЗЛ та ГХ. Сформована модель мала чутливість 93,8 % та 63,8 % специфічності.

В другій моделі вищий вік та ОФВ1 асоціюються з ізольованим перебігом ХОЗЛ: відповідно ВШ = 0,839 [95,0 % ДІ 0,743–0,947], $p = 0,005$ та ВШ = 0,765 [0,638–0,919], $p = 0,040$. В той час як вищі рівні АСТ, ФЖЕЛ та каспази-8 збільшують вірогідність коморбідного перебігу ХОЗЛ та ГХ: відповідно на 2,1 % ($p = 0,002$), 23,7 % ($p = 0,044$) та в 16 разів ($p = 0,001$). Запропонований предикторний алгоритм має 87,5 % чутливості та 70,2 % специфічності.

Таким чином, проведене дисертаційне дослідження доповнює дані щодо ролі каспази-8 в патогенезі коморбідного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби. Поглиблює дані щодо характеру та змін параметрів запальної реакції та апоптозу структурно-функціональних змін серця, параметрів клінічного та біохімічного аналізів крові в даній когорті

пацієнтів; встановлено їх зв'язок з наявністю супутньої гіпертонічної хвороби та відмінності в залежності від ступеню важкості змін функції зовнішнього дихання. Розроблено математичні моделі попередньої оцінки зазначених змін та математичні моделі прогнозування коморбідного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби, які враховують вивчені клініко-анамнестичних, лабораторних параметрів, показники апоптозу, запалення та гемодинаміки. Вищезазначені прогностичні алгоритми мають високі класифікаційні параметри та можуть бути рекомендовані до застосування в клінічній практиці з метою раннього прогнозування поєднаного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби.

Розроблений додатково математичний алгоритм оцінки ризику приєднання гіпертонічної хвороби до наявного хронічного обструктивного захворювання легень на підставі визначення параметрів апоптозу, системної запальної реакції та параметрів біохімічного аналізу крові надасть змогу оцінити ризики на ранніх етапах та в обсязі рутинних клініко-діагностичних заходів, що дозволить оптимізувати подальший клінічний перебіг та профілактичні заходи, шляхом безпосередньої корекції майбутніх та вже наявних патологічних змін.

Враховуючи встановлену гіперактивацію параметрів каспази-8, зокрема в комплексі змін функції зовнішнього дихання та порушень клінічних і біохімічних характеристик крові, структурно-функціонального стану міокарда й індексів запалення вдосконалено наукові знання щодо патогенетичних можливостей ведення таких хворих, що дасть змогу ефективізувати діагностування та прогнозування перебігу коморбідного поєднання хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби та покращити прогноз лікування.

ВИСНОВКИ

Таким чином, при визначенні можливостей оптимізації діагностики та прогнозування коморбідного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби за показниками апоптозу та гемодинаміки хворих було:

1. Визначено достовірно значимі зміни клінічних і біохімічних показників крові пацієнтів з поєднаним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби, які переважали, порівняно з ізольованим хронічним обструктивним захворюванням легень, зокрема більша тривалість основного захворювання, достовірно вища концентрація каспази-8 (відповідно 3,79 нг/мл і 3,48 нг/мл), вищі рівні моноцитів, загального білку (на 10,0 %), двократне переважання рівнів аланінамінотрансферази, вище значення гамма-глутамілтранспептидази (на 30 %) та відмічено трикратне збільшення рівнів тригліцеридів.

2. Відзначено достовірно виражені порушення функції зовнішнього дихання у пацієнтів з коморбідним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби, ніж за ізольованого перебігу хронічного обструктивного захворювання легень, зокрема нижчі об'єм форсованого видиху за першу секунду, життєва ємність легень та індекс Тіффно. Отримано дані щодо більш виражених змін структурно-функціонального стану міокарда у пацієнтів з зазначеною коморбідністю, зокрема: вищий на 5,0% кінцевий діастолічний та кінцевий систолічний об'єм, достовірно вищий кінцевий діастолічний розмір та серцевий викид, та більший індекс маси міокарда лівого шлуночка (109,0 й 103,0 г/м² відповідно).

3. Визначено наявність вірогідних асоціацій індексів запалення, зокрема рівнів відношення нейтрофілів до лейкоцитів при хронічному обструктивному захворюванні легень порівняно з контролем (на 0,031) і відношення моноцитів до лімфоцитів (на 0,141) і нейтрофілів до лімфоцитів (на 0,514) та зниження

відношення нейтрофілів до моноцитів (на 5,107) і лімфоцитів до моноцитів (на 4,096). Встановлено вірогідне збільшення вивчених індексів запалення у пацієнтів з коморбідним, ніж з ізольованим перебігом та контролем в декілька разів.

4. Розроблено модель прогнозування розвитку коморбідного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби, враховуючи рівні каспази-8, вік, оцінку рівнів об'єму форсованого видиху за 1 секунду, індекс відношення лімфоцитів до моноцитів й ультразвукові параметри серця, та чутливість 93,8 % і специфічність 63,8 %.

5. Сформовано модель прогнозування розвитку коморбідного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби із врахуванням біохімічних показників хворих, яка має високі кваліфікаційні якості (чутливість 87,5 % і специфічність 70,2 %). Визначено достовірно вищі шанси (в 16,64 рази) на розвиток коморбідного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби при збільшенні рівнів каспази-8 (в 16,6 разів) збільшенні рівнів аспартатамінотрансферази та форсованої життєвої ємності легень (на 2,1 % та 23,7 % відповідно) та знижені вірогідності при збільшенні віку та об'єму форсованого видиху за першу секунду (на 16,1 % і 23,5 % відповідно)

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для оптимізації діагностики та прогнозування розвитку коморбідного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби рекомендується визначення рівнів каспази-8 та індексу відношення лімфоцитів до моноцитів, з подальшою оцінкою їх в комплексі прогностичної моделі. Розроблений алгоритм з чутливістю >90 % дозволяє оцінити вірогідність приєднання гіпертонічної хвороби та є високонадійним та дозволяє в клінічній практиці здійснювати дане прогнозування з метою індивідуалізації лікувально-профілактичних заходів.

2. Розроблений додатково математичний алгоритм оцінки ризику приєднання гіпертонічної хвороби до наявного хронічного обструктивного захворювання легень на підставі визначення параметрів апоптозу, системної запальної реакції та параметрів біохімічного аналізу крові надасть змогу оцінити ризики на ранніх етапах та в обсязі рутинних клініко-діагностичних заходів, що дозволить оптимізувати подальший клінічний перебіг та профілактичні заходи, шляхом безпосередньої корекції майбутніх та вже наявних патологічних змін.

3. Враховуючи встановлену гіперактивацію параметрів каспази-8, зокрема в комплексі змін функції зовнішнього дихання та порушень клінічних і біохімічних характеристик крові, структурно-функціонального стану міокарда й індексів запалення вдосконалено наукові знання щодо патогенетичних можливостей ведення таких хворих, що дасть змогу ефективізувати діагностування та прогнозування перебігу коморбідного поєднання хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби та покращити прогноз лікування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. (NIH), N. I. of H., (NHLBI), N. H. L. and B. I., & (WHO), W. H. O. (2008). *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) : Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 1–111. <http://www.goldcopd.com/workshop/index.html>
2. Alter P., Jörres R. A., Watz H., Welte T. [et al.] Left ventricular volume and wall stress are linked to lung function impairment in COPD. *Int J Cardiol*. 2018. 261. P. 172-178. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.02.074.
3. Alter P., Mayerhofer B. A., Kahnert K., Watz H. [et al.] Prevalence of cardiac comorbidities, and their underdetection and contribution to exertional symptoms in COPD: results from the COSYCONET cohort. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019. 14. P. 2163-2172. doi: 10.2147/COPD.S209343.
4. Alter P., Watz H., Kahnert K., Pfeifer M. [et al.] Airway obstruction and lung hyperinflation in COPD are linked to an impaired left ventricular diastolic filling. *Respir Med*. 2018. 137. P. 14-22. doi: 10.1016/j.rmed.2018.02.011.
5. Alter, P., Orszag, J., Kellerer, C., Kahnert, K., Speicher, T., Watz, H., Bals, R., Welte, T., Vogelmeier, C. F., & Jörres, R. A. (2020). Prediction of air trapping or pulmonary hyperinflation by forced spirometry in COPD patients: Results from COSYCONET. *ERJ Open Research*, 6(3), 1–9. <https://doi.org/10.1183/23120541.00092-2020>
6. Alter, P., Watz, H., Kahnert, K., Rabe, K. F., Biertz, F., Fischer, R., Jung, P., Graf, J., Bals, R., Vogelmeier, C. F., & Jörres, R. A. (2019). Effects of airway obstruction and hyperinflation on electrocardiographic axes in COPD. *Respiratory Research*, 20(1), 61. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1025-y>
7. Anees ur Rehman, Ahmad Hassali, M. A., Muhammad, S. A., Shah, S., Abbas, S., Hyder Ali, I. A. Bin, & Salman, A. (2020). The economic burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the USA, Europe, and Asia: results from a systematic review of the literature. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 20(6), 661–672. <https://doi.org/10.1080/14737167.2020.1678385>

8. Axson E. L., Ragutheeswaran K., Sundaram V., Bloom C. I. [et al.] Hospitalisation and mortality in patients with comorbid COPD and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res.* 2020. 21 (1). P. 54. doi: 10.1186/s12931-020-1312-7.
9. Bagdonas E., Raudoniute J., Bruzauskaite I., Aldonyte R. Novel aspects of pathogenesis and regeneration mechanisms in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015. 10. P. 995-1013. doi: 10.2147/COPD.S82518.
10. Bal N. B., Han S., Kiremitci S., Sadi G. [et al.] Hypertension-induced cardiac impairment is reversed by the inhibition of endoplasmic reticulum stress. *J Pharm Pharmacol.* 2019. 71 (12). P. 1809-1821. doi: 10.1111/jphp.13169.
11. Bal N. B., Han S., Kiremitci S., Uludag M. O. [et al.] Reversal of deleterious effect of hypertension on the liver by inhibition of endoplasmic reticulum stress. *Mol Biol Rep.* 2020. 47 (3). P. 2243-2252. doi: 10.1007/s11033-020-05329-2.
12. Baldemir, R., & Cirik, M. Ö. (2022). Practical parameters that can be used for nutritional assessment in patients hospitalized in the intensive care unit with the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine*, 101(24), e29433. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000029433>
13. Beaumont M., Forget P., Couturaud F., Reyhler G. Effects of inspiratory muscle training in COPD patients: A systematic review and meta-analysis. *Clin Respir J.* 2018. 12 (7). P. 2178-2188. doi: 10.1111/crj.12905.
14. Bermudez G., Jasul Jr G., David-Wang A., Jimeno C. [et al.] Association of Metabolic Syndrome with the Severity of Airflow Obstruction in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J ASEAN Fed Endocr Soc.* 2018. 33 (2). P. 181-187. doi: 10.15605/jafes.033.02.11.
15. Bernardo I. Targeting oxidant-dependent mechanisms for the treatment of COPD and its comorbidities. *Pharmacol Ther.* 2015. 155. P. 60–79. doi: 10.1016/j.pharmthera.2015.08.005.
16. Bewley M. A., Preston J. A., Mohasin M., Marriott H. M. [et al.] Impaired Mitochondrial Microbicidal Responses in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Macrophages. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017. 196 (7). P. 845-855. doi: 10.1164/rccm.201608-1714OC.

17. Bodas M., Vij N. Augmenting autophagy for prognosis based intervention of COPD-pathophysiology. *Respir Res.* 2017. 18 (1). P. 83. doi: 10.1186/s12931-017-0560-7.

18. Börekçi S., Demir T., Dilektaşlı A. G., Uygun M. [et al.] A Simple Measure to Assess Hyperinflation and Air Trapping: 1-Forced Expiratory Volume in Three Second / Forced Vital Capacity. *Balkan Med J.* 2017. 34 (2). P. 113-118. doi: 10.4274/balkanmedj.2015.0857.

19. Brassington K., Selemidis S., Bozinovski S., Vlahos R. New frontiers in the treatment of comorbid cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Sci (Lond).* 2019. 133 (7). P. 885-904. doi: 10.1042/CS20180316.

20. Calzetta L., Cazzola M., Matera M. G., Rogliani P. Adding a LAMA to ICS/LABA Therapy: A Meta-analysis of Triple Combination Therapy in COPD. *Chest.* 2019. 155 (4). P. 758-770. doi: 10.1016/j.chest.2018.12.016.

21. Cazzola M., Rogliani P., Calzetta L., Hanania N. A. [et al.] Impact of Mucolytic Agents on COPD Exacerbations: A Pair-wise and Network Meta-analysis. *COPD.* 2017. 14 (5). P. 552-563. doi: 10.1080/15412555.2017.1347918.

22. Chen W., Thomas J., Sadatsafavi M., FitzGerald J. M. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2015. 3 (8). P. 631-639. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00241-6.

23. Chen, S., Kuhn, M., Prettner, K., Yu, F., Yang, T., Bärnighausen, T., Bloom, D. E., & Wang, C. (2023). The global economic burden of chronic obstructive pulmonary disease for 204 countries and territories in 2020–50: a health-augmented macroeconomic modelling study. *The Lancet Global Health*, 11(8), e1183–e1193. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(23\)00217-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(23)00217-6)

24. Chen, Y.-T., Ying, F., Chang, K., & Hsieh, Y.-H. (2016). Study of Patientss Willingness to Pay for a Cure of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Taiwan. *SSRN Electronic Journal*. <https://doi.org/10.2139/ssrn.2734827>
25. Cherneva R. VI., Gospodinova M. V., Denche S. V., Petkov R. B. [et al.] Stress echocardiography for left ventricular diastolic dysfunction detection in patients with non-severe chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional study. *Croat Med J*. 2019. 60 (5). P. 449-457. doi: 10.3325/cmj.2019.60.449.
26. Cherneva R., Denchev S., Cherneva Z. The 'right way' to the left chamber in non-severe COPD: Echocardiographic predictors for stress-induced left ventricular diastolic dysfunction. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2020. 48 (4). P. 380-391. doi: 10.5543/tkda.2020.89238.
27. Cherneva Z., Cherneva R. The Role of Stress Echocardiography in the Early Detection of Diastolic Dysfunction in Non-Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Arq Bras Cardiol*. 2021. 116 (2). P. 259-265. doi: 10.36660/abc.20190623.
28. Cherneva Z., Valev D., Youroukova V., Cherneva R. Left ventricular diastolic dysfunction in non-severe chronic obstructive pulmonary disease - a step forward in cardiovascular comorbidome. *PLoS One*. 2021. 16 (3). P. e0247940. doi: 10.1371/journal.pone.0247940.
29. Cheyne W. S., Williams A. M., Harper M. I., Eves N. D. Acute volume loading exacerbates direct ventricular interaction in a model of COPD. *J Appl Physiol* (1985). 2017. 123 (5). P. 1110-1117. doi: 10.1152/japplphysiol.01109.2016.
30. Chuang M.-L., Lin I-F. Investigating the relationships among lung function variables in chronic obstructive pulmonary disease in men. *PeerJ*. 2019. 7. P. e7829. doi: 10.7717/peerj.7829.
31. Cochran, W. G. (1952). The Chi-square Test of Goodness of Fit. *The Annals of Mathematical Statistics*, 23(3), 315–345. <https://www.jstor.org/stable/2236678>

32. Corlateanu A., Covantev S., Mathioudakis A. G., Botnaru V. [et al.] Prevalence and burden of comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respir Investig*. 2016. 54 (6). P. 387-396. doi: 10.1016/j.resinv.2016.07.001.

33. Cuttica M. J., Bhatt S. P., Rosenberg S. R., Beussink L. [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. 12. P. 1439-1446. doi: 10.2147/COPD.S131413

34. Cuttica, M. J., Shah, S. J., Rosenberg, S. R., Orr, R., Beussink, L., Dematte, J. E., Smith, L. J., & Kalhan, R. (2011). Right heart structural changes are independently associated with exercise capacity in non-severe COPD. *PLoS ONE*, 6(12), e29069. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029069>

35. Damen M. S. M. A., Popa C. D., Netea M. G., Dinarello C. A. [et al.] Interleukin-32 in chronic inflammatory conditions is associated with a higher risk of cardiovascular diseases. *Atherosclerosis*. 2017. 264. P. 83-91. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.07.005.

36. Das N., Topalovic M., Aerts J.-M., Janssens W. Area under the forced expiratory flow-volume loop in spirometry indicates severe hyperinflation in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019. 14 P. P. 409-418. doi: 10.2147/COPD.S185931.

37. De Falco G., Colarusso C., Terlizzi M., Popolo A. [et al.] Chronic Obstructive Pulmonary Disease-Derived Circulating Cells Release IL-18 and IL-33 under Ultrafine Particulate Matter Exposure in a Caspase-1/8-Independent Manner. *Front Immunol*. 2017. 8. P. 1415. doi: 10.3389/fimmu.2017.01415.

38. de Lucas-Ramos P., Izquierdo-Alonso J. L., Rodriguez-Gonzalez Moro J. M., Frances J. F. [et al.] Chronic obstructive pulmonary disease as a cardiovascular risk factor. Results of a case-control study (CONSISTE study). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012. 7. P. 679-684. doi: 10.2147/COPD.S36222.

39. del Castillo, J. G., Candel, F. J., de la Fuente, J., Gordo, F., Martín-Sánchez, F. J., Menéndez, R., Mujal, A., & Barberán, J. (2018). Manejo integral del paciente con

exacerbación aguda de la enfermedad pulmonary. *Revista Española de Quimioterapia*, 31(5), 461.

/pmc/articles/PMC6194861/%0A/pmc/articles/PMC6194861/?report=abstract%0Ahttps://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6194861/

40. Di Daniele, N. (2015). Therapeutic approaches of uncomplicated arterial hypertension in patients with COPD. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*, 35, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2015.09.004>

41. Dursunoğlu N., Köktürk N., Baha A., Bilge A. K. [et al.] Comorbidities and their impact on chronic obstructive pulmonary disease. *Tuberk Toraks*. 2016. 64 (4). P. 289-298.

42. Effing, T. W., Bourbeau, J., Trappenburg, J., Lenferink, A., Cafarella, P., Coultas, D., Meek, P., van der Valk, P., Bischoff, E. W. M. A., Bucknall, C., Dewan, N. A., Early, F., Fan, V., Frith, P., Janssen, D. J. a, Mitchell, K., Morgan, M., Nici, L., Patel, I., ... van der Palen, J. (2016). Definition of a COPD self-management intervention: International Expert Group consensus. *European Respiratory Journal*, 48(1), 1–9. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00025-2016%0Apapers3://publication/doi/10.1183/13993003.00025-2016>

43. Faludi, R., Hajdu, M., Vértes, V., Nógrádi, Á., Varga, N., Illés, M. B., Sárosi, V., Alexy, G., & Komócsi, A. (2016). Diastolic Dysfunction Is a Contributing Factor to Exercise Intolerance in COPD. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 13(3), 345–351. <https://doi.org/10.3109/15412555.2015.1084614>.

44. Fenster, B. E., Holm, K. E., Weinberger, H. D., Moreau, K. L., Meschede, K., Crapo, J. D., Make, B. J., Bowler, R., Wamboldt, F. S., & Hoth, K. F. (2015). Right ventricular diastolic function and exercise capacity in COPD. *Respiratory Medicine*, 109(10), 1287–1292. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.09.003>

45. Fermont J. M., Masconi K. L., Jensen M. T., Ferrari R. [et al.] Biomarkers and clinical outcomes in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2019. 74 (5). P. 439-446. doi: 10.1136/thoraxjnl-2018-211855.

46. Franssen F. M., Alter P., Bar N., Benedikter B. J. [et al.] Personalized medicine for patients with COPD: where are we?. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019. 14. P. 1465-1484. doi: 10.2147/COPD.S175706.

47. Garavaglia, S., Sharma, A., & Hill, M. (1998). a Smart Guide To Dummy Variables : Four Applications and a Macro. *Entropy*. <http://www.ats.ucla.edu/stat/sas/library/nesug98/p046.pdf>

48. Garcia-Arcos I., Geraghty P., Baumlin N., Campos M. [et al.] Chronic electronic cigarette exposure in mice induces features of COPD in a nicotine-dependent manner. *Thorax*. 2016. 71 (12). P. 1119-1129. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-208039.

49. Gogebakan, B., Bayraktar, R., Ulaşlı, M., Oztuzcu, S., Tasdemir, D., & Bayram, H. (2014). The role of bronchial epithelial cell apoptosis in the pathogenesis of COPD. *Molecular Biology Reports*, 41(8), 5321–5327. <https://doi.org/10.1007/s11033-014-3403-3>

50. Golpe R., Martín-Robles I., Sanjuán-López P., Cano-Jiménez E. [et al.] Prevalence of Major Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Caused by Biomass Smoke or Tobacco. *Respiration*. 2017. 94 (1). P. 38-44. doi: 10.1159/000472718.

51. Goto, W., Kashiwagi, S., Asano, Y., Takada, K., Takahashi, K., Hatano, T., Takashima, T., Tomita, S., Motomura, H., Hirakawa, K., & Ohira, M. (2018). Predictive value of lymphocyte-to-monocyte ratio in the preoperative setting for progression of patients with breast cancer. *BMC Cancer*, 18(1), 1137. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-5051-9>

52. Gouda M. M., Shaikh S. B., Chengappa D., Kandhal I. [et al.] Changes in the expression level of IL-17A and p53-fibrinolytic system in smokers with or without COPD. *Mol Biol Rep*. 2018. 45 (6). P. 2835-2841. doi: 10.1007/s11033-018-4398-y.

53. Greulich T., Weist B. J. D., Koczulla A. R., Janciauskiene S. [et al.] Prevalence of comorbidities in COPD patients by disease severity in a German population. *Respir Med*. 2017. 132. P. 132-138. doi: 10.1016/j.rmed.2017.10.007.

54. Gutiérrez Villegas, C., Paz-Zulueta, M., Herrero-Montes, M., Parás-Bravo, P., & Madrazo Pérez, M. (2021). Cost analysis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review. *Health Economics Review*, 11(1), 31. <https://doi.org/10.1186/s13561-021-00329-9>
55. Halpin, D. M. G., Celli, B. R., Criner, G. J., Frith, P., Victorina López Varela, M., Salvi, S., Vogelmeier, C. F., Chen, R., Mortimer, K., Montes de Oca, M., Aisanov, Z., Obaseki, D., Decker, R., & Agusti, A. (2019). It is time for the world to take COPD seriously: A statement from the GOLD board of directors. *European Respiratory Journal*, 54(1). <https://doi.org/10.1183/13993003.00914-2019>
56. Hardy, M. (2012). Using Dummy Variables As Regressors. *Regression with Dummy Variables*, 18–29. <https://doi.org/10.4135/9781412985628.n3>
57. Haybar H., Shahrabi S., Rezaeeyan H., Shirzad R. [et al.] Endothelial Cells: From Dysfunction Mechanism to Pharmacological Effect in Cardiovascular Disease. *Cardiovasc Toxicol*. 2019. 19 (1). P. 13-22. doi: 10.1007/s12012-018-9493-8.
58. Heubel A. D., Roscani M. G., Kabbach E. Z., Agnoletto A. G. [et al.] Left Ventricular Geometry in COPD Patients: ARE THERE ASSOCIATIONS WITH AIRFLOW LIMITATION, FUNCTIONAL CAPACITY, AND GRIP STRENGTH?. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2020. 40 (5). P. 341-344. doi: 10.1097/HCR.0000000000000483.
59. Hilde J. M., Hisdal J., Skjærten I., Hansteen V. [et al.] Left ventricular dysfunction in COPD without pulmonary hypertension. *PLoS One*. 2020. 15 (7). P. e023075. doi: 10.1371/journal.pone.0235075.
60. Hilde J. M., Skjærten I., Grøtta O. J., Hansteen V. [et al.] Right ventricular dysfunction and remodeling in chronic obstructive pulmonary disease without pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013. 62 (12). P. 1103-1111. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.091.
61. Hilde J. M., Skjærten I., Hansteen V., Melsom M. N. [et al.] Assessment of Right Ventricular Afterload in COPD. *COPD*. 2016. 13 (2). P. 176-85. doi: 10.3109/15412555.2015.1057275.

62. Hoo, Z. H., Candlish, J., & Teare, D. (2017). What is an ROC curve? *Emergency Medicine Journal*, 34(6), 357–359. <https://doi.org/10.1136/emmermed-2017-206735>
63. Hu Y., Yang W., Xie L., Liu T. [et al.] Endoplasmic reticulum stress and pulmonary hypertension. *Pulm Circ.* 2020. 10 (1). P. 2045894019900121. doi: 10.1177/2045894019900121.
64. Hu, Y., Huang, K., Ji, Z., Wang, S., Bai, M., Pan, S., Lin, Z., & Wu, Y. (2020). High neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with poor clinical outcome in patients with critically ill stroke. *Minerva Anestesiologica*, 86(9). <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.20.14310-4>
65. *Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Burden of Disease Study 2019. GBD Study Results* <http://ghdx.healthdata.org/gbd-resultstool> (2020). (2020). <http://ghdx.healthdata.org/gbd-resultstool>
66. Intengan H. D., Schiffrin E. L. Vascular remodeling in hypertension: roles of apoptosis, inflammation, and fibrosis. *Hypertension*. 2001. 38 (3). P. 581-587. doi: 10.1161/hy09t1.096249.
67. Jolly, K., Sidhu, M. S., Bates, E., Majothi, S., Sitch, A., Bayliss, S., Kim, H. J. S., & Jordan, R. E. (2018). Systematic review of the effectiveness of community-based self-management interventions among primary care COPD patients. *Npj Primary Care Respiratory Medicine*, 28(1). <https://doi.org/10.1038/s41533-018-0111-9>
68. Kadota T., Fujita Y., Yoshioka Y., Araya J. [et al.] Extracellular Vesicles in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Mol Sci.* 2016. 17 (11). P. e1801. doi: 10.3390/ijms17111801.
69. Kapustnik V. A., Istomina O. V. The relationship of vip level with cardiopulmonary parameters in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with hypertension. *Wiad Lek.* 2019. 72 (7). P. 1265-1268.
70. Katsi V., Kallistratos M. S., Kontoangelos K., Sakkas P. [et al.] Arterial Hypertension and Health-Related Quality of Life. *Front Psychiatry.* 2017. 8. P. 270. doi: 10.3389/fpsy.2017.00270.

71. Kaźmierczak M., Ciebiada M., Pękala-Wojciechowska A., Pawłowski M. [et al.] Evaluation of Markers of Inflammation and Oxidative Stress in COPD Patients with or without Cardiovascular Comorbidities. *Heart Lung Circ.* 2015. 24 (8). P. 817-823. doi: 10.1016/j.hlc.2015.01.019.
72. Keller N., Ozmadenci D., Ichim G., Stupack D. Caspase-8 function, and phosphorylation, in cell migration. *Semin Cell Dev Biol.* 2018. 82. P. 105-117. doi: 10.1016/j.semcdb.2018.01.009.
73. Kelsen S. G. The Unfolded Protein Response in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2016. 13 (Suppl. 2). P. S138-S145. doi: 10.1513/AnnalsATS.201506-320KV.
74. Kim S. H., Park J. H., Lee J. K., Heo E. Y. [et al.] Chronic obstructive pulmonary disease is independently associated with hypertension in men: A survey design analysis using nationwide survey data. *Medicine (Baltimore).* 2017. 96 (19). P. e6896. doi: 10.1097/MD.00000000000006826.
75. Lajas, A. C., Jimeno, E. R., Gallo González, V., Ramos, A. O., Puente Maestu, L., De, J., & Díez, M. (2018). Mortalidad y factores asociados al reingreso en los pacientes dados de alta por una exacerbación aguda de EPOC. *Revista de Patología ResPiRatoRia*, 21(3), 79–85.
76. Laurent S., Boutouyrie P. The structural factor of hypertension: large and small artery alterations. *Circ Res.* 2015. 116 (6). P. 1007-1021. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303596.
77. Lee K. Y., Chen T. T., Chiang L. L., Chuang H. C. [et al.] Proteasome activity related with the daily physical activity of COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017. 12. P. 1519-1525. doi: 10.2147/COPD.S132276.
78. Lenferink, A., Brusse-Keizer, M., van der Valk, P. D. L. P. M., Frith, P. A., Zwerink, M., Monninkhof, E. M., van der Palen, J., & Effing, T. W. (2017). Self-management interventions including action plans for exacerbations versus usual care in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017(8). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011682.pub2>

79. Lin F., Liao C., Sun Y., Zhang J. [et al.] Hydrogen Sulfide Inhibits Cigarette Smoke-Induced Endoplasmic Reticulum Stress and Apoptosis in Bronchial Epithelial Cells. *Front Pharmacol.* 2017. 8. P. 675. doi: 10.3389/fphar.2017.00675.
80. Liu X., Ma C., Wang X., Wang W. [et al.] Hydrogen coadministration slows the development of COPD-like lung disease in a cigarette smoke-induced rat model. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017. 12. P. 1309-1324. doi: 10.2147/COPD.S124547.
81. Lu Y., Chang R., Yao J., Xu X. [et al.] Effectiveness of long-term using statins in COPD - a network meta-analysis. *Respir Res.* 2019. 20 (1). P. 17. doi: 10.1186/s12931-019-0984-3.
82. Lunyera J., Kirenga B., Stanifer J. W., Kasozi S. [et al.] Geographic differences in the prevalence of hypertension in Uganda: Results of a national epidemiological study. *PLoS One.* 2018. 13 (8). P. e0201001. doi: 10.1371/journal.pone.0201001.
83. Mann, H. B., & Whitney, D. R. (1947). On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other. *The Annals of Mathematical Statistics*, 18(1), 50–60. <https://doi.org/10.1214/aoms/1177730491>
84. Matsunaga K., Harada M., Suizu J., Oishi K. [et al.] Comorbid Conditions in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Potential Therapeutic Targets for Unmet Needs. *J Clin Med.* 2020. 9 (10). P. 3078. doi: 10.3390/jcm9103078.
85. Mendy A., Forno E., Niyonsenga T., Gasana J. Blood biomarkers as predictors of long-term mortality in COPD. *Clin Respir J.* 2018. 12 (5). P. 1891-1899. doi: 10.1111/crj.12752.
86. Miravittles, M. (2017). Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). *Arch Bronconeumol*, 53(1), 2–64.
87. Mizumura K., Maruoka S., Shimizu T., Gon Y. Autophagy, selective autophagy, and necroptosis in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018. 13. P. 3156-3172. doi: 10.2147/COPD.S175830.

88. Mocan M., Mocan Hognogi L. D., Anton F. P., Chiorescu R. M. [et al.] Biomarkers of Inflammation in Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *Dis Markers*. 2019. 2019. P. 7583690. doi: 10.1155/2019/7583690.

89. Montezano A. C., Touyz R. M. Molecular mechanisms of hypertension--reactive oxygen species and antioxidants: a basic science update for the clinician. *Can J Cardiol*. 2012. 28 (3). P. 288-295. doi: 10.1016/j.cjca.2012.01.017.

90. Morgan A. D., Zakeri R., Quint J. K. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice?. *Ther Adv Respir Dis*. 2018. 12. P. 1-16. doi: 10.1177/1753465817750524.

91. Mouton A. J., Li X., Hall M. E., Hall J. E. Obesity, Hypertension, and Cardiac Dysfunction: Novel Roles of Immunometabolism in Macrophage Activation and Inflammation. *Circ Res*. 2020. 126 (6). P. 789-806. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.312321.

92. Muller P. T., Utida K. A. M., Augusto T. R. L., Spreafico M. V. P. [et al.] Left ventricular diastolic dysfunction and exertional ventilatory inefficiency in COPD. *Respir Med*. 2018. 145. P. 101-109. doi: 10.1016/j.rmed.2018.10.014.

93. Müllerova, H., Maselli, D. J., Locantore, N., Vestbo, J., Hurst, J. R., Wedzicha, J. A., Bakke, P., Agusti, A., Anzueto, A., Ivanov, Y., Kostov, K., Bourbeau, J., Fitzgerald, M., Hernández, P., Killian, K., Levy, R., Maltais, F., O'Donnell, D., Krepelka, J., ... Wallack, R. Z. (2015). Hospitalized exacerbations of COPD: Risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Chest*, 147(4), 999–1007. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0655>

94. Murray L. A., Dunmore R., Camelo A., Da Silva C. A. [et al.] Acute cigarette smoke exposure activates apoptotic and inflammatory programs but a second stimulus is required to induce epithelial to mesenchymal transition in COPD epithelium. *Respir Res*. 2017. 18 (1). P. 82. doi: 10.1186/s12931-017-0565-2.

95. Nadruz W. Myocardial remodeling in hypertension. *J Hum Hypertens*. 2015. 29 (1). P. 1-6. doi: 10.1038/jhh.2014.36.

96. Nasir S. A., Singh S., Fotedar M., Chaudhari S. K. [et al.] Echocardiographic Evaluation of Right Ventricular Function and its Role in the Prognosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Cardiovasc Echogr.* 2020. 30 (3). P. 125-130. doi: 10.4103/jcecho.jcecho_10_20.
97. Neves M. F., Cunha A. R., Cunha M. R., Gismondi R. A. [et al.] The Role of Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Its New Components in Arterial Stiffness and Vascular Aging. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2018. 25 (2). P. 137-145. doi: 10.1007/s40292-018-0252-5.
98. Novellino, F., Donato, A., Malara, N., Madrigal, J. L., & Donato, G. (2021). Complete blood cell count-derived ratios can be useful biomarkers for neurological diseases. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 35, 205873842110482. <https://doi.org/10.1177/20587384211048264>
99. Ntritsos G., Franek J., Belbasis L., Christou M. A. [et al.] Gender-specific estimates of COPD prevalence: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018. 13. P. 1507-1514. doi: 10.2147/COPD.S146390.
100. Oba Y., Keeney E., Ghatehorde N., Dias S. Dual combination therapy versus long-acting bronchodilators alone for chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018. 12 (12). P. CD012620. doi: 10.1002/14651858.CD012620.pub2.
101. Onishi K. Total management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as an independent risk factor for cardiovascular disease. *J Cardiol.* 2017. 70 (2). P. 128-134. doi: 10.1016/j.jjcc.2017.03.001.
102. Park H. J., Leem A. Y., Lee S. H., Song J. H. [et al.] Comorbidities in obstructive lung disease in Korea: data from the fourth and fifth Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015. 10. P. 1571-1582. doi: 10.2147/COPD.S85767.
103. Park J., Lee C.-H., Lee Y. J., Park J. S. [et al.] Longitudinal changes in lung hyperinflation in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017. 12 . P. 501-508. doi: 10.2147/COPD.S122909.

104. Patel, J., Coutinho, A., Lunacsek, O., & Dalal, A. (2018). COPD affects worker productivity and health care costs. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Volume 13*, 2301–2311. <https://doi.org/10.2147/COPD.S163795>
105. Pavasini R., Fiorencis A., Tonet E., Gaudenzi E. [et al.] Right Ventricle Function in Patients with Acute Coronary Syndrome and Concomitant Undiagnosed Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *COPD*. 2019. 16 (3-4). P. 284-291. doi: 10.1080/15412555.2019.1645105.
106. Pelà G., Calzi M. L., Pinelli S., Andreoli R. [et al.] Left ventricular structure and remodeling in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016. 11. P. 1015-1022. doi: 10.2147/COPD.S102831.
107. Prakash Y. S., Pabelick C. M., Sieck G. C. Mitochondrial Dysfunction in Airway Disease. *Chest*. 2017. 152 (3). P. 618-623. doi: 10.1016/j.chest.2017.03.020.
108. Qi X., Gurung P., Malireddi R. K., Karmaus P. W. [et al.] Critical role of caspase-8-mediated IL-1 signaling in promoting Th2 responses during asthma pathogenesis. *Mucosal Immunol*. 2017. 10 (1). P. 128-138. doi: 10.1038/mi.2016.25.
109. Qiao W., Zhang X., Kan B., Vuong A. M. [et al.] Hypertension, BMI, and cardiovascular and cerebrovascular diseases. *Open Med (Wars)*. 2021. 16 (1). P. 149-155. doi: 10.1515/med-2021-0014.
110. Rabe K. F., Hurst J. R., Suissa S. Cardiovascular disease and COPD: dangerous liaisons? *Eur Respir Rev*. 2018. 27 (149). P. 180057. doi: 10.1183/16000617.0057-2018.
111. Ravi A. K., Plumb J., Gaskell R., Mason S. [et al.] COPD monocytes demonstrate impaired migratory ability. *Respir Res*. 2017. 18 (1). P. 90. doi: 10.1186/s12931-017-0569-y.
112. Recio Iglesias J., Díez-Manglano J., López García F., Díaz Peromingo J. A. [et al.] Management of the COPD Patient with Comorbidities: An Experts Recommendation Document. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020. 15. P. 1015-1037. doi: 10.2147/COPD.S242009.

113. Recio Iglesias J., López García F., Pere Almagro P., Manuel Varela Aguilar J., Boixeda Viu R. [et al.] Spanish clinical practice consensus in internal medicine on chronic obstructive pulmonary disease patients with comorbidities (miEPOC). *Curr Med Res Opin.* 2020. 36 (6). P. 1033-1042. doi: 10.1080/03007995.2020.1749995.
114. Rehman, A. ur, Hassali, M. A. A., Muhammad, S. A., Harun, S. N., Shah, S., & Abbas, S. (2020). The economic burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Europe: results from a systematic review of the literature. *The European Journal of Health Economics*, 21(2), 181–194. <https://doi.org/10.1007/s10198-019-01119-1>
115. Rocha H. N. M., Garcia V. P., Batista G. M. S., Silva G. M. [et al.] Disturbed blood flow induces endothelial apoptosis without mobilizing repair mechanisms in hypertension. *Life Sci.* 2018. 209. P. 103-110. doi: 10.1016/j.lfs.2018.08.002.
116. Rodrigo G. J., Price D., Anzueto A., Singh D. [et al.] LABA/LAMA combinations versus LAMA monotherapy or LABA/ICS in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017. 12. P. 907-922. doi: 10.2147/COPD.S130482.
117. Roversi S., Fabbri L. M., Sin D. D., Hawkins N. M. [et al.] Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Diseases. An Urgent Need for Integrated Care. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016. 194 (11). P. 1319-1336. doi: 10.1164/rccm.201604-0690SO.
118. Rowlands D. J. Mitochondria dysfunction: A novel therapeutic target in pathological lung remodeling or bystander? *Pharmacol Ther.* 2016. 166. P. 96-105. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.06.019.
119. Sadhra S., Kurmi O. P., Sadhra S. S., Hubert Lam K. B. [et al.] Occupational COPD and job exposure matrices: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017. 12. P. 725-734. doi: 10.2147/COPD.S125980.

120. Santilli F., Guagnano M. T., Vazzana N., La Barba S. [et al.] Oxidative stress drivers and modulators in obesity and cardiovascular disease: from biomarkers to therapeutic approach. *Curr Med Chem.* 2015. 22 (5). P. 582-595. doi: 10.2174/0929867322666141128163739.
121. Sauler M., Bazan I. S., Lee P. J. Cell Death in the Lung: The Apoptosis-Necroptosis Axis. *Annu Rev Physiol.* 2019. 81. P. 375-402. doi: 10.1146/annurev-physiol-020518-114320.
122. Schober, P., & Schwarte, L. A. (2018). Correlation coefficients: Appropriate use and interpretation. *Anesthesia and Analgesia*, 126(5), 1763–1768. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002864>
123. Senoner T., Dichtl W. Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases: Still a Therapeutic Target?. *Nutrients.* 2019. 11 (9). P. 2090. doi: 10.3390/nu11092090.
124. Shapiro, S. S., & Wilk, M. B. (1965). An analysis of variance test for normality (complete samples). *Biometrika*, 52(3–4), 591–611. <https://doi.org/10.1093/biomet/52.3-4.591>
125. Sinha N., Dabla P. K. Oxidative stress and antioxidants in hypertension-a current review. *Curr Hypertens Rev.* 2015. 11 (2). P. 132-142. doi: 10.2174/1573402111666150529130922.
126. Slevin, P., Kessie, T., Cullen, J., Butler, M. W., Donnelly, S. C., & Caulfield, B. (2019). A qualitative study of chronic obstructive pulmonary disease patient perceptions of the barriers and facilitators to adopting digital health technology. *DIGITAL HEALTH*, 5, 205520761987172. <https://doi.org/10.1177/2055207619871729>
127. Smirnov, N. (1948). Table for Estimating the Goodness of Fit of Empirical Distributions. *The Annals of Mathematical Statistics*, 19(2), 279–281. <https://doi.org/10.1214/aoms/1177730256>
128. Sperandei, S. (2014). Understanding logistic regression analysis. *Biochemia Medica*, 24(1), 12–18. <https://doi.org/10.11613/BM.2014.003>

129. Stratev V., Petkova D., Dimitrova V., Petev J. Comorbidities of COPD in Bulgarian Patients - Prevalence and Association with Severity and Inflammation. *Folia Med (Plovdiv)*. 2018. 60 (1). P. 102-109. doi: 10.1515/folmed-2017-0078.
130. Sugiyama Y., Asai K., Yamada K., Kureya Y. [et al.] Decreased levels of irisin, a skeletal muscle cell-derived myokine, are related to emphysema associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017. 12. P. 765-772. doi: 10.2147/COPD.S126233.
131. Sun Y., Zhang T., Li L., Wang J. Induction of apoptosis by hypertension via endoplasmic reticulum stress. *Kidney Blood Press Res*. 2015. 40 (1). P. 41-51. doi: 10.1159/000368481.
132. Takahashi S., Betsuyaku T. The chronic obstructive pulmonary disease comorbidity spectrum in Japan differs from that in western countries. *Respir Investig*. 2015. 53 (6). P. 259-270. doi: 10.1016/j.resinv.2015.05.005.
133. Tang, Y., Cai, Q. H., Wang, Y. J., Fan, S. H., Zhang, Z. F., Xiao, M. Q., Zhu, J. Y., Wu, D. M., Lu, J., & Zheng, Y. L. (2017). Protective effect of autophagy on endoplasmic reticulum stress induced apoptosis of alveolar epithelial cells in rat models of COPD. *Bioscience Reports*, 37(6). <https://doi.org/10.1042/BSR20170803>
134. Tannus-Silva D. G. S., Rabahi M. F. State of the Art Review of the Right Ventricle in COPD Patients: It is Time to Look Closer. *Lung*. 2017. 195 (1). P. 9-17. doi: 10.1007/s00408-016-9961-5.
135. Thomson N. C. Targeting oxidant-dependent mechanisms for the treatment of respiratory diseases and their comorbidities. *Curr Opin Pharmacol*. 2018. 40. P. 1-8. doi: 10.1016/j.coph.2017.11.013.
136. Tiao, G. C., Draper, N. R., & Smith, H. (1968). Applied Regression Analysis. *Revue de l'Institut International de Statistique / Review of the International Statistical Institute*, 36(1), 104. <https://doi.org/10.2307/1401351>
137. Tsai M. J., Chang W. A., Jian S. F., Chang K. F. [et al.] Possible mechanisms mediating apoptosis of bronchial epithelial cells in chronic obstructive

pulmonary disease - A next-generation sequencing approach. *Pathol Res Pract*. 2018. 214 (9). P. 1489-1496. doi: 10.1016/j.prp.2018.08.002.

138. Tummers B., Green D. R. Caspase-8: regulating life and death. *Immunol Rev*. 2017. 277 (1). P. 76-89. doi: 10.1111/imr.12541.

139. Vij N., Chandramani-Shivalingappa P., Van Westphal C., Hole R., Bodas M. Cigarette smoke-induced autophagy impairment accelerates lung aging, COPD-emphysema exacerbations and pathogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2018. 314 (1). P. C73-C87. doi: 10.1152/ajpcell.00110.2016.

140. Watanabe K., Onoue A., Omori H., Kubota K. [et al.] Association Between Airflow Limitation and Carotid Intima-Media Thickness in the Japanese Population. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021. 16. P. 715-726. doi: 10.2147/COPD.S291477.

141. Watanabe Y., Tajiri K., Suzuki A., Nagata H. [et al.] Influence of cigarette smoking on biventricular systolic function independent of respiratory function: a cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020. 20 (1). P. 451. doi: 10.1186/s12872-020-01732-6

142. Wiegman C. H., Michaeloudes C., Haji G., Narang P. [et al.] Oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction drives inflammation and airway smooth muscle remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2015. 136 (3). P. 769-780. doi: 10.1016/j.jaci.2015.01.046.

143. Wilcoxon, F. (1945). Individual Comparisons by Ranking Methods. *Biometrics Bulletin*, 1(6), 80. <https://doi.org/10.2307/3001968>

144. Woo, L., Smith, H. E., & Sullivan, S. D. (2019). The Economic Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the Asia-Pacific Region: A Systematic Review. *Value in Health Regional Issues*, 18, 121–131. <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2019.02.002>

145. Yenigun, A., & Karamanli, H. (2015). Investigation of the relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and obstructive sleep apnoea syndrome. *The*

Journal of Laryngology & Otology, 129(9), 887–892.
<https://doi.org/10.1017/S0022215115001747>

146. Yildiz M., Oktay A. A., Stewart M. H., Milani R. V. [et al.] Left ventricular hypertrophy and hypertension. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020. 63 (1). P. 10-21. doi: 10.1016/j.pcad.2019.11.009.

147. Yin H. L., Yin S. Q., Lin Q. Y., Xu Y. [et al.] Prevalence of comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease patients: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017. 96 (19). P. e6836. doi: 10.1097/MD.00000000000006836.

148. You B., Liu Y., Chen J., Huang X. [et al.] Vascular peroxidase 1 mediates hypoxia-induced pulmonary artery smooth muscle cell proliferation, apoptosis resistance and migration. *Cardiovasc Res*. 2018. 114 (1). P. 188-199. doi: 10.1093/cvr/cvx234.

149. Zhang L., Wang W., Zhu B., Wang X. Epithelial Mitochondrial Dysfunction in Lung Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2017. 1038. P. 201-217. doi: 10.1007/978-981-10-6674-0_14.

150. Zhang W., Zhang Y., Li C.-W., Jones P. [et al.] Effect of Statins on COPD: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Chest*. 2017. 152 (6). P. 1159-1168. doi: 10.1016/j.chest.2017.08.015.

151. Zhao, Y. L., Li, F., Liu, Y. W., Shi, Y. J., Li, Z. H., Cao, G. K., & Zhu, W. (2017). Adiponectin attenuates endoplasmic reticulum stress and alveolar epithelial apoptosis in COPD rats. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 21(21), 4999–5007.

152. Zhu T., Li S., Wang J., Liu C. [et al.] Induced sputum metabolomic profiles and oxidative stress are associated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) severity: potential use for predictive, preventive, and personalized medicine. *EPMA J*. 2020. 11 (4). P. 645-659. doi: 10.1007/s13167-020-00227-w.

153. Архіпкіна О. Л. Особливості клінічного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень у хворих на гіпертонічну хворобу. *Медичні перспективи*. 2019. 24 (2). С. 40-45. doi: 10.26641/2307-0404.2019.2.170128.

154. Крахмалова Е. О., Токарева А. Ю. Молекулярно-генетичні аспекти ХОЗЛ: сучасний погляд на проблему та перспективи майбутнього. Український пульмонологічний журнал. 2019. 4. С. 61-66. doi: 10.31215/2306-4927-2019-106-4-61-66.

ДОДАТКИ

Список опублікованих праць за темою дисертації

1. **Tverezovskyi, V. M.**, Kapustnyk, V. A., Shelest, B. O., & Sukhonos, N. K. (2023). Association of Caspase-8 Levels With Respiratory Parameters and Presence of Hypertension in Copd Patients. *Wiadomości Lekarskie*, 76(5), 1265–1271. <https://doi.org/10.36740/wlek202305220>. (Здобувачем сформовано групи, проведено клініко-лабораторне та клініко-інструментальне обстеження хворих, аналіз і статистичну обробку отриманих даних, підготовлено статтю до друку).
2. **Tverezovskyi, V. M.**, Kapustnyk, V. A., Shelest, B. O., & Sadovenko, O. L. (2022). Prognostic Potential of Lymphocyte-To-Monocyte Ratio and Caspase-8 in Prediction of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Development. *Wiadomości Lekarskie* (Warsaw, Poland: 1960), 75(11), 2677–2682. <https://doi.org/10.36740/WLek202211122>. (Здобувачем сформовано групи, проведено клініко-лабораторне та клініко-інструментальне обстеження хворих, аналіз і статистичну обробку отриманих даних, підготовлено статтю до друку).
3. **Tverezovskyi, V. M.** (2023). Laboratory and instrumental characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease and hypertension. *Medicine Today and Tomorrow*, 92(2). <https://doi.org/10.35339/msz.2023.92.2.tve> (Здобувачем сформовано групи, проведено клініко-лабораторне та клініко-інструментальне обстеження хворих, аналіз і статистичну обробку отриманих даних, підготовлено статтю до друку).

Опубліковані наукові праці апробаційного характеру:

4. Kapustnik, V. A., & **Tverezovskyi, V. M.** (2022). Scientific-Practical Conference With International Participation for the World Health Day 2022. *Wiadomości Lekarskie*, 75(5), 1211–1225. <https://doi.org/10.36740/wlek202205128>

(Здобувачем проведено аналіз отриманих даних, статистичну обробку отриманих даних та підготовлено тези до друку).

5. Kapustnik, V. A., & **Tverezovskyi, V. M.** (2020). Aspects of apoptosis in chronic obstructive pulmonary disease and hypertension comorbidity. *Proceedings of the XXII International Scientific and Practical Conference "Modern Science and Its Impact on Humanity Development*, 56–58. <https://doi.org/https://doi.org/10.5281/zenodo.4107219> (Здобувачем проведено аналіз літературних даних, статистичну обробку отриманих даних та підготовлено тези до друку).

6. **Tverezovskyi, V. M.**, & Kapustnik, V. A. (2021). Role of apoptosis in the course of chronic obstructive pulmonary disease. *Збірник Матеріалів Науково-Практичної Конференції з Міжнародною Учасстю «YOUNG SCIENCE 3.0» (в Онлайн Режимі)*, 127–128 (Здобувачем проведено аналіз отриманих даних, статистичну обробку отриманих даних та підготовлено тези до друку).

7. **Tverezovskyi, V.**, & Kapustnyk, V. (2022). Predictive value of caspase-8 in hypertension development in COPD patients. *01.01 - Clinical Problems - No Related to Asthma or COPD*, 1754. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2022.1754> (Здобувачем проведено аналіз отриманих даних, статистичну обробку отриманих даних та підготовлено тези та доповідь до друку).

8. **Tverezovskyi, V.**, Kapustnyk, V., & Shelest, B. (2023). Ps-C06-8: Concomitant Hypertension Influences Caspase-8 Levels in COPD Patients. *Journal of Hypertension*, 41(Suppl 1), e198. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000914700.13957.75> (Здобувачем проведено аналіз отриманих даних, статистичну обробку отриманих даних та підготовлено тези та доповідь до друку).

Головний лікар ДП «Клінічний санаторій «Роша» ПРАТ
«Укрпрофоздоровниця»
В. О. Журавльов



« 20 » жовтня 2022 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів, отриманих в дисертаційному дослідженні, в лікувальний процес.

Пропозиція для впровадження: встановлення та оцінка можливостей прогнозування розвитку хронічного обструктивного захворювання легень за допомогою визначення прогностичного потенціалу співвідношення лімфоцитів до моноцитів і каспази-8.

Установа розробник: кафедра внутрішніх та професійних хвороб Харківського національного медичного університету, 61022, місто Харків, вул. Трінклера, 6, 3-й поверх, праве крило.

Автори: д.мед.н., проф. Капустник В. А., д.мед.н., проф. Шелест Б. О., Тверезовський В. М., Садовенко О. Л.

Джерело інформації: Tverezovskyi, V. M., Kapustnyk, V. A., Shelest, B. O., & Sadovenko, O. L. (2022). Prognostic Potential of Lymphocyte-To-Monocyte Ratio and Caspase-8 in Prediction of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Development. Wiadomosci Lekarskie (Warsaw, Poland : 1960), 75(11), 2677–2682. <https://doi.org/10.36740/WLek202211122>

Установа, в якій проведено впровадження: ДП «Клінічний санаторій «Роша» ПРАТ «Укрпрофоздоровниця». 62417, Харківська область, Харківський район, смт. Пісочин, вул. Санаторна, 46.

Термін впровадження: 2022-2023 рр.

Форма впровадження: включено до плану лікувально-профілактичних заходів, до роботи лікарів, проведення тренінгів для лікарів щодо можливості прогнозування розвитку хронічного обструктивного захворювання легень за допомогою визначення прогностичного потенціалу співвідношення лімфоцитів до моноцитів і каспази-8.

Ефективність впровадження: покращення знань лікарів щодо можливостей прогнозування розвитку хронічного обструктивного захворювання легень за допомогою визначення прогностичного потенціалу співвідношення лімфоцитів до моноцитів і каспази-8.

Зауваження, пропозиції: немає.

Завідувач «Нересницька АЗПСМ»

Мазяк А.М.

« 28 » грудня 2022 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів, отриманих в дисертаційному дослідженні, в лікувальний процес.

Пропозиція для впровадження: встановлення та оцінка можливостей прогнозування розвитку хронічного обструктивного захворювання легень за допомогою визначення прогностичного потенціалу співвідношення лімфоцитів до моноцитів і каспази-8.

Установа розробник: кафедра внутрішніх та професійних хвороб Харківського національного медичного університету, 61022, місто Харків, вул. Трінклера, 6, 3-й поверх, праве крило.

Автори: д.мед.н., проф. Капустник В. А., д.мед.н., проф. Шелест Б.О., к.мед., доцент Брек В.В., Тверезовський В. М., к.мед., н., Садовенко О. Л.,

Джерело інформації: Tverezovskyi, V. M., Kapustnyk, V. A., Shelest, B. O., & Sadovenko, O. L. (2022). Prognostic Potential of Lymphocyte-To-Monocyte Ratio and Caspase-8 in Prediction of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Development. Wiadomosci Lekarskie (Warsaw, Poland : 1960), 75(11), 2677–2682. <https://doi.org/10.36740/WLek202211122>

Установа, в якій проведено впровадження: «Нересницька АЗПСМ» вул. Грушевського, 80, с. Нересниця, Тячівського р-н, Закарпатської обл., 90540.

Термін впровадження: 2022–2023 рр.

Форма впровадження: включено до плану лікувально-профілактичних заходів, до роботи сімейних лікарів, проведення тренінгів для лікарів щодо можливостей прогнозування розвитку хронічного обструктивного захворювання легень за допомогою визначення прогностичного потенціалу співвідношення лімфоцитів до моноцитів і каспази-8.

Ефективність впровадження: покращення знань лікарів щодо можливостей прогнозування розвитку хронічного обструктивного захворювання легень за допомогою визначення прогностичного потенціалу співвідношення лімфоцитів до моноцитів і каспази-8.

Зауваження, пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:

Л. І. Гасинець

Гасинець Л. І.

Директор комунального некомерційного підприємства «Нересницька поліклініка»
Бедевельська М.М.



«20 листопада» 2023 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів, отриманих в дисертаційному дослідженні, в лікувальний процес.

Пропозиція для впровадження: встановлення та оцінка можливостей прогнозування розвитку хронічного обструктивного захворювання легень за допомогою визначення прогностичного потенціалу співвідношення лімфоцитів до моноцитів і каспази-8.

Установа розробник: кафедра внутрішніх та професійних хвороб Харківського національного медичного університету, 61022, місто Харків, вул. Трінклера, 6, 3-й поверх, праве крило.

Автори: д.мед.н., проф. Капустник В. А., д.мед.н., проф. Шелест Б.О., к.мед., доцент Брек В.В., Тверезовський В. М., к.мед.,н., Садовенко О. Л.,

Джерело інформації: Tverezovskyi, V. M., Kapustnyk, V. A., Shelest, B. O., & Sadovenko, O. L. (2022). Prognostic Potential of Lymphocyte-To-Monocyte Ratio and Caspase-8 in Prediction of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Development. *Wiadomosci Lekarskie* (Warsaw, Poland : 1960), 75(11), 2677–2682. <https://doi.org/10.36740/WLek202211122>

Установа, в якій проведено впровадження: комунальне некомерційне підприємство «Нересницька поліклініка» вул. Грушевського, 80, с. Нересниця, Тячівського р-н, Закарпатської обл., 90540.

Термін впровадження: 2022–2023 рр.

Форма впровадження: включено до плану лікувально-профілактичних заходів, до роботи сімейних лікарів, проведення тренінгів для лікарів щодо можливостей прогнозування розвитку хронічного обструктивного захворювання легень за допомогою визначення прогностичного потенціалу співвідношення лімфоцитів до моноцитів і каспази-8.

Ефективність впровадження: покращення знань лікарів щодо можливостей прогнозування розвитку хронічного обструктивного захворювання легень за допомогою визначення прогностичного потенціалу співвідношення лімфоцитів до моноцитів і каспази-8.

Зауваження, пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:

Шобей Ф. А.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор Комунального некомерційного підприємства «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 1» Святошинського району м. Києва
Садовська Анна Анатоліївна
«14» листопада 2023 р.



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів, отриманих в дисертаційному дослідженні,
в процес надання медичної допомоги.

Пропозиція для впровадження: встановлення та оцінка можливостей прогнозування розвитку хронічного обструктивного захворювання легень за допомогою визначення прогностичного потенціалу співвідношення лімфоцитів до моноцитів і каспази-8.

Установа розробник: кафедра внутрішніх та професійних хвороб Харківського національного медичного університету, 61022, місто Харків, вул. Трінклера, 6, 3-й поверх, праве крило.

Автори: д.мед.н., проф. Капустник В. А., д.мед.н., проф. Шелест Б. О., Тверезовський В. М., Садовенко О. Л.

Джерело інформації: Tverezovskyi, V. M., Kapustnyk, V. A., Shelest, B. O., & Sadovenko, O. L. (2022). Prognostic Potential of Lymphocyte-To-Monocyte Ratio and Caspase-8 in Prediction of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Development. *Wiadomosci Lekarskie* (Warsaw, Poland : 1960), 75(11), 2677–2682. <https://doi.org/10.36740/WLek202211122>

Установа, в якій проведено впровадження: Комунальне некомерційне підприємство «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 1» Святошинського району м. Києва. 03179, місто Київ, вул. Чорнобильська, 5/7.

Термін впровадження: 2022–2023 рр.

Форма впровадження: включено до плану лікувально-профілактичних заходів, до роботи сімейних лікарів, проведення тренінгів для лікарів щодо можливостей прогнозування розвитку хронічного обструктивного захворювання легень за допомогою визначення прогностичного потенціалу співвідношення лімфоцитів до моноцитів і каспази-8.

Ефективність впровадження: покращення знань лікарів щодо можливостей прогнозування розвитку хронічного обструктивного захворювання легень за допомогою визначення прогностичного потенціалу співвідношення лімфоцитів до моноцитів і каспази-8.

Зауваження, пропозиції: немає.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор Комунального некомерційного підприємства «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 3» Святошинського району м. Києва
Вознюк Ольга Русланівна
«14» листопада 2023 р.



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів, отриманих в дисертаційному дослідженні,
в процес надання медичної допомоги.

Пропозиція для впровадження: встановлення та оцінка можливостей прогнозування розвитку хронічного обструктивного захворювання легень за допомогою визначення прогностичного потенціалу співвідношення лімфоцитів до моноцитів і каспази-8.

Установа розробник: кафедра внутрішніх та професійних хвороб Харківського національного медичного університету, 61022, місто Харків, вул. Трінклера, 6, 3-й поверх, праве крило.

Автори: д.мед.н., проф. Капустник В. А., д.мед.н., проф. Шелест Б. О., Тверезовський В. М., Садовенко О. Л.

Джерело інформації: Tverezovskyi, V. M., Kapustnyk, V. A., Shelest, B. O., & Sadovenko, O. L. (2022). Prognostic Potential of Lymphocyte-To-Monocyte Ratio and Caspase-8 in Prediction of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Development. *Wiadomosci Lekarskie* (Warsaw, Poland : 1960), 75(11), 2677–2682. <https://doi.org/10.36740/WLek202211122>

Установа, в якій проведено впровадження: Комунальне некомерційне підприємство «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 3» Святошинського району м. Києва. 03148, місто Київ, вул. Петра Курінного, 2.

Термін впровадження: 2022–2023 рр.

Форма впровадження: включено до плану лікувально-профілактичних заходів, до роботи сімейних лікарів, проведення тренінгів для лікарів щодо можливостей прогнозування розвитку хронічного обструктивного захворювання легень за допомогою визначення прогностичного потенціалу співвідношення лімфоцитів до моноцитів і каспази-8.

Ефективність впровадження: покращення знань лікарів щодо можливостей прогнозування розвитку хронічного обструктивного захворювання легень за допомогою визначення прогностичного потенціалу співвідношення лімфоцитів до моноцитів і каспази-8.

Зауваження, пропозиції: немає.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор НМІІНТУ «ХП»

д.мед.н., професор

Володимир ПОНОМАРЬОВ

« 18 » _____ 2023 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів, отриманих в дисертаційному дослідженні, в навчальний процес.

Пропозиція для впровадження: встановлення та оцінка можливостей прогнозування розвитку хронічного обструктивного захворювання легень за допомогою визначення прогностичного потенціалу співвідношення лімфоцитів до моноцитів і каспази-8.

Установа розробник: кафедра внутрішніх та професійних хвороб Харківського національного медичного університету, 61022, місто Харків, вул. Трінклера, 6, 3-й поверх, праве крило.

Автори: д.мед.н., проф. Капустник В. А., д.мед.н., проф. Шелест Б. О., Тверезовський В. М., Садовенко О. Л.

Джерело інформації: Tverezovskyi, V. M., Kapustnyk, V. A., Shelest, B. O., & Sadovenko, O. L. (2022). Prognostic Potential of Lymphocyte-To-Monocyte Ratio and Caspase-8 in Prediction of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Development. Wiadomosci Lekarskie (Warsaw, Poland : 1960), 75(11), 2677–2682. <https://doi.org/10.36740/WLek202211122>

Установа, в якій проведено впровадження: Навчально-науковий медичний інститут НТУ «ХП», кафедра внутрішніх хвороб і сімейної медицини. 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 79/1. Комплекс «Гігант».

Термін впровадження: 2022–2023 рр.

Форма впровадження: впроваджено у лекційний курс та практичні аудиторні заняття при викладанні питань щодо встановлення та оцінки можливостей прогнозування розвитку хронічного обструктивного захворювання легень за допомогою визначення прогностичного потенціалу співвідношення лімфоцитів до моноцитів і каспази-8 на післядипломному рівнях навчання (інтерни, курсанти).

Ефективність впровадження: покращення підготовки спеціалістів з актуальних питань щодо встановлення та оцінки можливостей прогнозування розвитку хронічного обструктивного захворювання легень за допомогою визначення прогностичного потенціалу співвідношення лімфоцитів до моноцитів і каспази-8 у хворих.

Зауваження, пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:

в/о завідувача кафедрою внутрішніх хвороб і сімейної медицини, к.мед.н., доцент



Петро ПАТЕЙКО

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 01:47:12 20.12.2023

Назва файлу з підписом: Дисертація_Тверезовський_VM.docx.p7s
Розмір файлу з підписом: 5.0 МБ

Перевірені файли:
Назва файлу без підпису: Дисертація_Тверезовський_VM.docx
Розмір файлу без підпису: 5.0 МБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: Тверезовський Володимир Михайлович
П.І.Б.: Тверезовський Володимир Михайлович
Країна: Україна
РНОКПП: 3391802957
Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 01:47:10 20.12.2023
Сертифікат виданий: "Дія". Кваліфікований надавач електронних довірчих послуг
Серійний номер: 3ED5083160DBC59B040000002E37120041F20601
Тип носія особистого ключа: ЗНКІ криптомодуль ІІТ Гряда-301
Алгоритм підпису: ДСТУ-4145
Тип підпису: Кваліфікований
Тип контейнера: Підпис та дані в CMS-файлі (CAdES)
Формат підпису: З повними даними ЦСК для перевірки (CAdES-X Long)
Сертифікат: Кваліфікований