

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**КНЯЗЄВА ОЛЕНА ВОЛОДИМИРІВНА**

УДК: 616.12-005.4+616.24-007.272-036.1]-055.1-07-08(043)

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**ДІАГНОСТИКА СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ТА ПОПЕРЕДЖЕННЯ ЇЇ  
ПРОГРЕСУВАННЯ У ЧОЛОВІКІВ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ У  
ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ  
ЛЕГЕНЬ**

спеціальність – 222 «Медицина»

галузь знань – 22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

\_\_\_\_\_ Олена КНЯЗЄВА

Науковий керівник – **Потабашній Валерій Аркадійович**, доктор медичних наук,  
професор

Дніпро – 2023

## АНОТАЦІЯ

*Князева О.В.* Діагностика серцевої недостатності та попередження її прогресування у чоловіків з ішемічною хворобою серця у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я»). – Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, 2023.

Дисертаційну роботу виконано на кафедрі терапії, кардіології та сімейної медицини ФПО Дніпровського державного медичного університету.

Дисертація присвячена удосконаленню діагностики і підвищенню ефективності лікування пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (ХСН), асоційованою зі стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС) у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), шляхом визначення фенотипів ремоделювання серця, кардіопульмональних взаємовідношень, якості життя (ЯЖ), оптимізації антиішемічної та бронходилататорної терапії.

Для досягнення мети використані наступні методи дослідження: загальноклінічне обстеження, лабораторні дослідження, в тому числі визначення рівня NT-proBNP, інструментальні: електрокардіографія (ЕКГ), трансторакальна доплерехокардіографія (ДЕХОКГ), ультразвукове дослідження (УЗД) грудної клітки з виявленням В-ліній як ознак легеневого застою, УЗД сонних артерій, добовий моніторинг ЕКГ, спірометрія, пульсоксиметрія, кардіопульмональний навантажувальний тест; анкетування пацієнтів: валідовані опитувальники якості життя SF-36, SGRQ, прихильності до лікування Морискі – Грін MMAS-8; статистичні методи.

На першому етапі дослідження проведено ретроспективний аналіз 146 медичних карт стаціонарного хворого пацієнтів зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ. Виявлено, що для ідентифікації безбольової транзиторної ішемії міокарда з аритмічним і диспноетичним еквівалентом добове моніторування ЕКГ використано в 63,7% випадків, а кардіопульмональний навантажувальний тест

лише в 5,5% випадків. УЗД сонних артерій з метою ідентифікації атеросклерозу виконано в 6,8 % випадків. Тобто доволіно трактується задишка в якості еквіваленту стенокардії, і, навпаки, не враховується атиповий перебіг стенокардії на тлі ХОЗЛ. Не визначались натрійуретичні пептиди, В-лінії при УЗД легень для проведення диференціального діагнозу задишки серцевого та легеневого походження. Трансторакальна ДЕХОКГ проведена лише в 65,1 % випадків, а у решти діагноз ХСН виставлявся без лабораторно-інструментального обґрунтування. В базисній терапії ІХС недостатньо призначалися бета-адреноблокатори (31,5 %) та статини (69,9 %). Діагноз ХОЗЛ в 21,2 % випадків встановлювався без спірометричного підтвердження, а базисна терапія – в 23,9 % не відповідала тяжкості ХОЗЛ. Прихильність до лікування пацієнтів була недостатньою: повністю прихильними до терапії ІХС були лише 11,7 % пацієнтів, а до лікування ХОЗЛ – 18,3 %.

На другому етапі обстежені 108 пацієнтів зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ середнім віком 61,5 (58;67) років (група 1). Стабільну стенокардію напруги (ССН) II функціонального класу (ФК) діагностовано у 70 пацієнтів (64,8 %), ССН III ФК – у 27 пацієнтів (25,0 %), а 11 пацієнтів (10,2 %) після перенесеного інфаркту міокарда мали безбольовий перебіг ІХС. Постінфарктний кардіосклероз (ПШК) мав місце в 27 випадках (25,0 %). Супутню артеріальну гіпертензію (АГ) мали 49 пацієнтів (45,4 %). ХСН I стадії за класифікацією Стражеска – Василенка (стадія В) діагностована у 79 пацієнтів (73,1 %), II А стадії (стадія С) – у 29 пацієнтів (26,9 %). У пацієнтів групи 1 відповідно до комплексної оцінки ХОЗЛ встановлено (за GOLD 2022) клінічну групу В в 54 випадках (50,0 %), клінічну групу С – в 12 випадках (11,1 %), клінічну групу D – в 42 випадках (38,9 %). В якості груп порівняння обстежені 30 чоловіків із ІХС (група 2), 30 чоловіків із ХОЗЛ (група 3). Групу контролю склали 30 чоловіків зіставні за віком без серцево-судинних хвороб та хвороб органів дихання. Пацієнти групи 1 розподілені на 3 підгрупи відповідно до клінічної форми стабільної ІХС: підгрупа 1 – 45 пацієнтів зі ССН, підгрупа 2 – 27 пацієнтів з ПШК, підгрупа 3 – 36 пацієнтів зі ССН у поєднанні з АГ.

У пацієнтів зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ виявлені різні фенотипи ремоделювання серця, які залежали від клінічної форми ІХС. Так у пацієнтів зі ССН в 60,0% встановлено концентричне ремоделювання та концентричну гіпертрофію лівого шлуночка. При ПНК переважала ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночка (ЛШ). При поєднанні ССН та АГ у всіх пацієнтів встановлено концентричний напрям ремоделювання ЛШ. При оцінці геометрії ЛШ відповідно до ступеня тяжкості бронхіальної обструкції встановлено, що концентричний напрям ремоделювання ЛШ у пацієнтів з GOLD 2 виявлений 56,6 %, при тяжких порушеннях (GOLD 3) – в 75,0 %, а у пацієнтів з вкрай тяжкою бронхообструкцією (GOLD 4) – в 93,8 %, що достовірно перевищувало пацієнтів з GOLD II ( $p = 0,01$ ). Загалом в групі 1 виявлено всі типи фракції викиду (ФВ), але переважала (75,9 %) збережена ФВ ЛШ. У всіх 26 пацієнтів з помірно зниженою та низькою ФВ ЛШ виявлені порушення діастолічної функції ЛШ: I ступеню – в 23,1%, II ступеню – в 69,2 %, III ступеню – в 7,7 %. Зворотня кореляція між рівнем сатурації крові киснем ( $SpO_2$ ) та  $E/e'$  ( $r_s = -0,26$ ,  $p < 0,05$ ), індексом об'єму лівого пересердя (ІОЛП) ( $r_s = -0,60$ ,  $p < 0,01$ ), швидкістю трикуспідальної регургітації (ТР) та об'ємом форсованого видиху за 1-шу секунду (ОФВ<sub>1</sub>) ( $r_s = -0,26$ ,  $p < 0,05$ ), пряма між швидкістю ТР та кількістю загострень ХОЗЛ ( $r_s = 0,30$ ,  $p < 0,05$ ) демонструють вплив бронхіальної обструкції та гіпоксемії у формування діастолічної дисфункції. Підвищення систолічного тиску в легеневій артерії (СТЛА) у пацієнтів із ІХС у поєднанні з ХОЗЛ відбувалось в більшій мірі, ніж при ізольованих ІХС та ХОЗЛ. Встановлена зворотня кореляція між розміром правого шлуночка (ПШ) та ОФВ<sub>1</sub> ( $r_s = -0,23$ ;  $p < 0,01$ ), СТЛА та ОФВ<sub>1</sub> ( $r = -0,27$ ;  $p < 0,01$ ), СТЛА та форсованою життєвою ємністю легень (ФЖЕЛ) ( $r_s = -0,27$ ,  $p = 0,01$ ), показником TAPSE/PASP та індексом «пачка-роки» ( $r_s = -0,36$ ,  $p < 0,01$ ) свідчить про взаємне обтяження ІХС та ХОЗЛ, внесок ХОЗЛ у формування прекапілярного компоненту легеневої гіпертензії.

У пацієнтів із ІХС у поєднанні з ХОЗЛ в 75,9 % відбувався розвиток хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду (ХСНзбФВ), серед яких у 79,3 % діагностована стадія В (СН I стадії), а у 20,7 % - стадія С (СН

ПА стадії). На початкових етапах розвитку ХСНзбФВ має місце посткапілярна ЛГ, про що свідчить відсутність кореляції ІОЛП з TAPSE/PASP. В міру прогресування ХСНзбФВ із залученням ПШ встановлена негативна кореляція між TAPSE/PASP та ІОЛП ( $r_s = -0,40$ ,  $p < 0,01$ ), що свідчить про формування змішаної ЛГ з прекапілярним компонентом та приєднання правошлуночкової дисфункції, як основи для подальшого розвитку бівентрикулярної ХСН. За результатами ROC-аналізу встановлено, що при точці відсікання  $SpO_2 \leq 94$  % із чутливістю 63,8 % та специфічністю 78,7 % прогнозується зниження ФВ ЛШ менше 55 % ( $AUC = 0,723$ ; 95 % ДІ 0,63-0,81,  $p < 0,01$ ), що вказує на несприятливий вплив ХОЗЛ з гіпоксемією на зниження насосної здатності ЛШ. При порівнянні валідованих шкал HFA-PEFF та H2FPEF в діагностиці ХСНзбФВ у пацієтів зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ більшу точність продемонструвала шкала HFA-PEFF, основана на структурно-функціональних показниках серця та визначенні біомаркерів.

У пацієнтів із ХСН, асоційованою зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ, встановлено зниження парасимпатичного вегетативного тонуусу і переважання симпатичного. Виявлений прямий кореляційний зв'язок між ФВ ЛШ та часовими показниками варіабельності серцевого ритму SDNN ( $r_s = 0,67$ ,  $p < 0,01$ ), rMSSD ( $r_s = 0,27$ ,  $p = 0,02$ ), pNN50 ( $r_s = 0,28$ ,  $p = 0,01$ ), обернений кореляційний зв'язок між SDNN та рівнем NT-proBNP ( $r_s = -0,25$ ,  $p = 0,03$ ), ІОЛП ( $r_s = -0,47$ ,  $p < 0,01$ ) демонструють внесок вегетативної дисфункції в формування ХСН у цієї когорти пацієнтів. Виявлено зворотню кореляцію між кількістю надшлуночкових екстрасистол (НШЕ) та показником SDNN ( $r_s = -0,33$ ,  $p = 0,01$ ) та пряму кореляцію між кількістю мономорфних шлуночкових екстрасистол (ШЕ) та показником LF ( $r_s = -0,33$ ,  $p = 0,03$ ), що свідчить про внесок вегетативного дисбалансу в розвиток порушень серцевого ритму при стабільній ІХС у поєднанні з ХОЗЛ. Зворотня кореляція між кількістю НШЕ та рівнем  $SpO_2$  в спокої ( $r_s = -0,61$ ,  $p < 0,01$ ), пряма кореляція між кількістю НШЕ та СТЛА ( $r_s = 0,32$ ,  $p < 0,01$ ), кількістю поліморфних ШЕ та кількістю загострень ХОЗЛ ( $r_s = 0,36$ ,  $p = 0,03$ ) свідчить про вплив гіпоксемії, зумовленої ХОЗЛ та ЛГ на порушення ритму.

Пацієнтам із ХСН, асоційованою зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ, притаманне збільшення кількості і тривалості епізодів безбольової ішемії порівняно з ізольованою ІХС за даними ДМЕКГ. Виявлена пряма кореляція кількості безбольових епізодів ішемії міокарда з рівнем NT-proBNP ( $r_s = 0,43$ ,  $p < 0,01$ ), тривалості епізодів ішемії з рівнем NT-proBNP ( $r_s = 0,42$ ,  $p = 0,03$ ), зворотній зв'язок кількості епізодів безбольової ішемії з ФВЛШ ( $r_s = -0,38$ ,  $p = 0,01$ ), рівнем SpO<sub>2</sub> ( $r_s = -0,39$ ,  $p < 0,01$ ), тривалості ішемії з ФВЛШ ( $r_s = -0,46$ ,  $p = 0,01$ ) та SpO<sub>2</sub> ( $r_s = -0,49$ ,  $p = 0,01$ ) демонструє вплив гіпоксемії, зумовленої ХОЗЛ на формування безбольової ішемії міокарда та ХСН.

Пацієнти із ХСН, асоційованою зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ, мають знижену толерантність до фізичного навантаження. При цьому встановлений зв'язок між дистанцією ходьби в 6ХТзХ та тяжкістю задишки за мМДР ( $r = -0,54$ ,  $p < 0,01$ ), оцінкою ТОХ ( $r = -0,40$ ,  $p < 0,01$ ), функціональним класом ХСН (NYHA) ( $r = -0,52$ ,  $p < 0,01$ ), ОФВ<sub>1</sub> ( $r = 0,33$ ,  $p < 0,01$ ), рівнем NT-proBNP ( $r = -0,32$ ,  $p < 0,01$ ), рівнем SpO<sub>2</sub> ( $r_s = 0,27$ ,  $p < 0,01$ ), що свідчить про внесок тяжкості проявів ХСН, ХОЗЛ, бронхіальної обструкції, гіпоксемії в обмеженням толерантності до фізичного навантаження. Для персоналізації належної відстані в 6ХТзХ у пацієнтів із ХСН, асоційованою зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ, запропонована формула, розрахована за допомогою багатофакторного регресійного аналізу:  $y = 498,08 - 38,17X_1 - 30,12X_2 - 2,11X_3$ , де  $y$  – очікувана відстань 6ХТзХ, м; 498,08 – вільний член;  $X_1$  – ФК ХСН NYHA;  $X_2$  – мМДР, бали;  $X_3$  – тривалість ІХС, роки. Для отриманого рівняння регресії  $p < 0,01$ , стандартна похибка (SE) 44,57, коефіцієнт множинної детермінації  $R^2=0,45$  ( $p < 0,01$ ). Відсутня колінеарність між показниками формули, залишки за формулою не мали систематичного відхилення. При порівнянні очікуваної дистанції 6ХТзХ із фактично отриманою в дослідженні достовірної різниці не виявлено ( $p=0,83$ ).

Встановлені кореляційні зв'язки між показником фізичного компонента ЯЖ та ФК ХСН ( $r_s = -0,34$ ,  $p < 0,01$ ), тяжкістю задишки за мМДР ( $r_s = -0,40$ ,  $p < 0,01$ ); рольовим функціонуванням та ФВЛШ ( $r_s = -0,22$ ,  $p = 0,02$ ), ВТСШ ( $r_s = -0,29$ ,  $p <$

0,01); швидкістю ТР з показниками фізичного функціонування ( $r_s = -0,33, p < 0,01$ ) і сумарного фізичного компонента ( $r_s = -0,28, p < 0,01$ ) опитувальника SF-36. Виявлено зв'язок між ОФВ<sub>1</sub> та сумарним показником фізичного компонента ( $r_s = 0,33, p < 0,01$ ), життєвою активністю ( $r_s = 0,32, p < 0,01$ ) та соціальним функціонуванням ( $r_s = 0,23, p = 0,01$ ), а також між дистанцією ходьби та фізичним компонентом ЯЖ ( $r_s = 0,38, p < 0,01$ ) і рівнем десатурації ( $r_s = 0,46, p < 0,01$ ). Ці дані демонструють вплив тяжкості клінічних проявів ХСН та ХОЗЛ, структурно-функціональних змін серця, тяжкості бронхіальної обструкції, толерантності до фізичного навантаження та гіпоксемії на погіршення ЯЖ.

На третьому етапі 60 пацієнтів із ХСНзбФВ, асоційованою із стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ, були розподілені на 2 групи. Всі пацієнти отримували базисну терапію в складі небівололу, валсартану, еплеренону, розувастатину та ацетилсаліцилової кислоти. В якості базисної терапії ХОЗЛ обрано фіксовану комбінацію умеклідініуму броміду та вілантеролу. Пацієнти групи 2 додатково отримували L-аргініну вигяду внутрішньовенної інфузії 100мл 4,2 % розчину протягом 10 днів з наступним пероральним прийомом 3г/добу. Лікування тривало 6 місяців. Запропонована комплексна базисна терапія пацієнтів із ХСНзбФВ, асоційованою зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ, сприяла зменшенню ІММЛШ на 4,6 %, E/e' на 3,2%, СТЛА на 1,5 %, збільшення TAPSE на 2,2 %, тобто сповільненню патологічного ремоделювання серця. Досягнуто зменшення симпатичної активації та гармонізацію симпато-вагусного балансу в обох групах (збільшення SDNN на 13,7 %, зменшення LF/HF на 49,8 %), зменшення кількості епізодів ішемії міокарда на 52,1 % та їх тривалості на 32,7 %, кількості НШЕ на 41,9 %, поліморфних ШЕ в 2,1 рази. Адитивна терапія L-аргініном створювала додатковий антиішемічний, антиаритмічний ефект, сприяла покращенню показників кардіопульмонального навантажувального тесту (збільшення дистанції ходьби на 9,6 %, зменшення рівню десатурації на 23,7 %), складових фізичного (фізичне функціонування, загальне здоров'я) та психічного (життєва активність) компонентів ЯЖ.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Дисертаційне дослідження спрямоване на подальший розвиток концепції кардіопульмонального континууму при ІХС у поєднанні з ХОЗЛ на етапі формування ХСН. Вперше у пацієнтів з ІХС у поєднанні з ХОЗЛ застосовано комплексний підхід до вивчення формування ХСН на підставі встановлених фенотипів ремоделювання серця, формування легеневої гіпертензії, особливостей кардіопульмональних взаємовідношень, оцінки вегетативного дисбалансу та толерантності до фізичних навантажень. У пацієнтів з ІХС в поєднанні з ХОЗЛ вперше проведено порівняння діагностичної цінності валідованих шкал HFA-PEFF та H2FPEF в ідентифікації ХСНзбФВ та визначено більшу точність шкали HFA-PEFF. Встановлені зв'язки гемодинамічного перевантаження серця та гіпоксемії з безбольовою ішемією міокарда та формуванням ХСНзбФВ у пацієнтів зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ. В роботі вперше на підставі багатфакторного регресійного аналізу запропоновано персоніфіковане визначення належної дистанції бХТзХ у пацієнтів з ХСН, асоційованою з ІХС у поєднанні з ХОЗЛ, на підставі оцінки тяжкості задишки за мМДР, функціонального класу ХСН (NYHA) або стенокардії, тривалості ІХС для встановлення толерантності до фізичного навантаження. Уточнено клініко-функціональні характеристики, що негативно впливають на якість життя і прихильність до лікування пацієнтів з ХСН, асоційованою зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ. Обґрунтовано включення в комплексну терапію ХСНзбФВ, асоційованої зі стабільною ІХС на тлі ХОЗЛ, небівололу, валсартану, еплеренону, розувастатину та ацетилсаліцилової кислоти на тлі подвійної бронходилатативної терапії фіксованою комбінацією умеклідініуму броміду та вілантеролу. Додаткове застосування L-аргініну сприяло більшій ефективності лікування ХСНзбФВ внаслідок сповільнення патологічного ремоделювання серця, покращення кардіопульмональних взаємовідношень та толерантності до фізичного навантаження пацієнтів даної категорії.

**Теоретична і практична цінність роботи.** Із метою диференціального діагнозу задишки як еквіваленту стабільної стенокардії із задишкою легеневого походження у пацієнтів із ІХС у поєднанні з ХОЗЛ обґрунтовано комплексний



підхід, який включає добовий моніторинг ЕКГ з ідентифікацією епізодів транзиторної безбольової ішемії міокарда, докази атеросклеротичних бляшок у каротидах, наявність атерогенної дисліпідемії. Для своєчасної діагностики ХСН, асоційованої з ІХС у поєднанні з ХОЗЛ, обґрунтовано визначення збільшеного рівня NT-proBNP, ультразвукове дослідження легень з виявленням В-ліній для підтвердження інтерстиціального застою в малому колі кровообігу, комплексної оцінки насосної функції серця та ідентифікації ХСНзбФВ за допомогою валідованої шкали HFA-PEFF. Для оцінки функціонального стану пацієнта з ХСН, асоційованою з ІХС у поєднанні з ХОЗЛ, запропоновано проведення кардіопульмонального навантажувального тесту під час добового моніторування ЕКГ, з визначенням дистанції 6ХТзХ, рівня десатурації, ЧСС і АТ. Для персоніфікованого розрахунку належної відстані 6ХТзХ пропонується застосовувати оригінальне регресійне рівняння, яке включає шкалу задишки мМДР (бал), ФК ХСН (NYHA) або стенокардії, тривалість ІХС в якості субмаксимального тесту толерантності до фізичного навантаження, коли є протипоказання до тредміл-тесту або велоергометрії. Патогенетично обґрунтовано та клінічно доведено ефективність комплексного застосування в лікуванні пацієнтів з ХСНзбФВ, асоційованої зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ,  $\beta$ 1-блокатора з вазодилатуючими властивостями (небівололу), блокатора рецепторів ангіотензину II 1-го типу (валсартану), антагоніста мінералокортикоїдних рецепторів (еплеренону), ліпідокоригуючого препарату (розувастатину) та антитромбоцитарного препарату (ацетилсаліцилової кислоти), а також безпечність використання фіксованої комбінації інгаляційного холінолітика тривалої дії (умеклідініуму броміду) і  $\beta$ 2-агоніста тривалої дії (вілантеролу). Застосування L-аргініну в якості адитивної терапії сприяло підвищенню ефективності базисної терапії.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, хронічна серцева недостатність, хронічне обструктивне захворювання легень, коморбідність, ехокардіографія, добове моніторування ЕКГ, 6-хвилинний тест з ходьбою, якість життя, прихильність до лікування, L-аргінін.

## ANNOTATION

*Kniazieva O.V.* Diagnosis of heart failure and prevention of its progression in males with ischaemic heart disease combined with chronic obstructive pulmonary disease. – is a Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for a Doctor of Philosophy in the specialty 222 «Medicine» (22 «Health Care»). – The study was completed: Dnipro State Medical University, Dnipro, 2023.

This research was conducted at the Department of Therapy, Cardiology and Family Medicine of FPE of Dnipro State Medical University.

The dissertation is devoted to improving the diagnosis and increasing the effectiveness of treatment of patients with chronic heart failure (CHF) associated with stable ischaemic heart disease (SIHD) in combination with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), by determining the phenotypes of heart remodeling, cardiopulmonary relationships, health related quality of life (HRQoL), optimization of anti-ischaemic and bronchodilator therapy.

To achieve the goal, the following research methods were used: physical examination, laboratory studies, including determination of the level of NT-proBNP, instrumental: electrocardiography (ECG), transthoracic Doppler echocardiography, lung ultrasound with detection of B-lines as signs of pulmonary congestion, carotid ultrasonography, ambulatory ECG monitoring (AECG), spirometry, pulse oximetry (SpO<sub>2</sub>), cardiopulmonary exercise test; patient questionnaires: validated quality of life questionnaires SF-36, SGRQ, adherence to treatment Morisky-Green MMAS-8; statistical methods.

At the first stage of the study, a retrospective analysis of 146 inpatient medical records of patients with SIHD combined with COPD was performed. It was found that for the identification of silent transient myocardial ischemia with arrhythmic and dyspnoetic equivalent, AECG was used in 63.7%, and cardiopulmonary exercise test in only 5.5%. The carotid ultrasonography was performed in 6.8% to identify atherosclerosis. That is, dyspnea is arbitrarily interpreted as the equivalent of angina pectoris, and, on the contrary, the atypical course of angina pectoris against the

background of COPD is not taken into account. Natriuretic peptides and lung ultrasound were not performed for the differential diagnosis of cardiac and pulmonary dyspnea. Transthoracic echocardiography was performed only in 65.1% of cases, and in the rest, the diagnosis of CHF was made without laboratory and instrumental justification. Beta-adrenergic blockers (31.5%) and statins (69.9%) were insufficiently prescribed in basic SIHD therapy. In 21.2% of cases the diagnosis of COPD was established without spirometric confirmation, and in 23.9% the basic therapy did not correspond to the severity of COPD. Patient's adherence to treatment was suboptimal: 11.7% of patients had high adherence to SIHD therapy and 18.3% of patients were classified as high adherers to COPD treatment.

At the second stage, 108 patients with SIHD combined with COPD with a mean age of 61.5 (58; 67) years were examined (group 1). Stable angina (SA) functional class (FC) II was diagnosed in 70 patients (64.8%), FC III – in 27 patients (25.0%). 11 patients (10.2%) after MI had silent SIHD. Postinfarction cardiosclerosis (PIC) occurred in 27 cases (25.0%). 49 patients (45.4%) had concomitant arterial hypertension (AH). HF stage I according to the Strazhesko-Vasylenko classification (stage B) was diagnosed in 79 patients (73.1%), stage II A (stage C) – in 29 patients (26.9%). In group 1 comorbid COPD group B (according to GOLD 2022) had 54 patients (50,0%), group C –12 (11,1%), group D – 42 (38,9%). As comparison groups were examined 30 males with stable IHD (group 2) and 30 males with COPD (group 3). The control group included 30 males without IHD and respiratory diseases. All groups were comparable in age. The patients of the group 1 were divided into 3 subgroups: subgroup 1 – 45 patients with SA, subgroup 2 – 27 patients with PIC, subgroup 3 –36 patients with combination of SA and AH.

In patients with SIHD combined with COPD different phenotypes of heart remodeling were discovered, which depended on the clinical form of SIHD. For patients with SA, concentric remodeling and concentric left ventricular hypertrophy (LVH) occurred in 60.0%. Eccentric LVH prevailed in patients with PIC. All patients with SA in combination with AH had a concentric direction of LV remodeling. When assessing the geometry of the LV according to the degree of airflow limitation severity, it was

established that the concentric direction of LV remodeling was found in patients with GOLD 2 in 56.6% of cases, in severe airflow limitation (GOLD 3) in 75.0%, and in patients with very severe airflow limitation (GOLD 4) – in 93.8%, which significantly exceeded patients with GOLD 2 ( $p = 0.01$ ).

In group 1, in general, all variants of ejection fraction (EF) were registered, but preserved EF prevailed (75.9%). All 26 patients with mildly reduced and reduced EF had LV diastolic dysfunction: grade I – in 23.1%, grade II – in 69.2%, grade III – in 7.7%. Inverse correlation between SpO<sub>2</sub> and E/e' ( $r_s = -0.26$ ,  $p < 0.05$ ), left atrial volume index (LAVi) ( $r_s = -0.60$ ,  $p < 0.01$ ), the tricuspid regurgitation (TR) velocity and forced expiratory volume in the 1<sup>st</sup> second (FEV<sub>1</sub>) ( $r_s = -0.26$ ,  $p < 0.05$ ), and direct correlation between the TR velocity and the number of exacerbations of COPD ( $r_s = 0.30$ ,  $p < 0.05$ ) demonstrate the influence of airflow limitation and hypoxemia in the LV diastolic dysfunction.

The pulmonary artery systolic pressure (PASP) in patients with SIHD combined with COPD was higher than in isolated IHD and COPD. An inverse correlation between the size of the right ventricle (RV) and FEV<sub>1</sub> ( $r_s = -0.23$ ;  $p < 0.01$ ), PASP and FEV<sub>1</sub> ( $r_s = -0.27$ ;  $p < 0.01$ ), PASP and forced vital capacity (FVC) ( $r_s = -0.27$ ,  $p = 0.01$ ), TAPSE/PASP and the “pack-years” index ( $r_s = -0.36$ ,  $p < 0.01$ ) indicates mutual aggravation of IHD and COPD, contribution of COPD to the formation of the precapillary component of pulmonary hypertension (PH).

In patients with SIHD combined with COPD 75.9% had CHF with preserved EF (HFpEF), among which stage B (stage I) was diagnosed in 79.3% and stage C (IIA stage) in 20.7%. At the initial stages of the development of HFpEF, postcapillary PH occurs, as evidenced by the lack of correlation between LAVi and TAPSE/PASP. In the course of the progression of CHF with RV involvement, an inverse correlation was established between TAPSE/PASP and LAVi ( $r_s = -0.40$ ,  $p < 0.01$ ), which indicates the formation of mixed PH with a precapillary component and the addition of RV dysfunction, as a basis for further development of biventricular CHF. According to the results of the ROC-analysis, it was established that at the cut-off point SpO<sub>2</sub>  $\leq$  94% with a sensitivity of 63.8% and a specificity of 78.7%, a decrease in LVEF  $<$  55% is

predicted (AUC = 0.723; 95% CI 0.63-0.81,  $p < 0.01$ ), which indicates the adverse effect of COPD with hypoxemia on the reduction of LV pumping capacity. We compared the validated HFA-PEFF and H2FPEF scores in the diagnosis of HFpFV in patients with SIHD combined with COPD. The HFA-PEFF score, based on structural and functional heart parameters and diagnostic biomarkers, demonstrated greater accuracy.

In patients with SIHD combined with COPD, a decrease in parasympathetic autonomic tone and a predominance of sympathetic tone were established. A direct correlation was found between LVEF and heart rate variability time-domain metrics SDNN ( $r_s = 0.67$ ,  $p < 0.01$ ), rMSSD ( $r_s = 0.27$ ,  $p = 0.02$ ), pNN50 ( $r_s = 0.28$ ,  $p = 0.01$ ), inverse correlation between SDNN and NT-proBNP ( $r_s = -0.25$ ,  $p = 0.03$ ), LAVi ( $r_s = -0.47$ ,  $p < 0.01$ ) demonstrate the contribution of autonomic dysfunction to the formation of CHF in this cohort of patients. An inverse correlation was found between the number of supraventricular premature beats (SPBs) and SDNN ( $r_s = -0.33$ ,  $p = 0.01$ ) and a direct correlation between the number of monomorphic ventricular premature beats (VPBs) and LF ( $r_s = -0.33$ ,  $p = 0.03$ ), which indicates the contribution of autonomic imbalance to the development of arrhythmias in SIHD combined with COPD. Inverse correlation between the number of SPBs and SpO<sub>2</sub> ( $r_s = -0.61$ ,  $p < 0.01$ ), direct correlation between the number of VPBs and PASP ( $r_s = 0.32$ ,  $p < 0.01$ ), the number of polymorphic VPBs and the number of exacerbations of COPD ( $r_s = 0.36$ ,  $p = 0.03$ ) indicates the influence of hypoxemia and PH on arrhythmias.

Patients with CHF associated with SIHD in combination with COPD are characterized by an increase of number and duration of episodes of silent ischaemia compared to isolated IHD according to AECG. A direct correlation of the number of painless episodes of myocardial ischaemia with the level of NT-proBNP ( $r_s = 0.43$ ,  $p < 0.01$ ), the duration of episodes of ischaemia with the level of NT-proBNP ( $r_s = 0.42$ ,  $p = 0.03$ ), an inverse correlation of the number of episodes of silent ischaemia with LVEF ( $r_s = -0.38$ ,  $p = 0.01$ ), SpO<sub>2</sub> ( $r_s = -0.39$ ,  $p < 0.01$ ), duration of ischaemia with LVEF ( $r_s = -0.46$ ,  $p = 0.01$ ) and SpO<sub>2</sub> ( $r_s = -0.49$ ,  $p = 0.01$ ) demonstrate the influence of hypoxemia caused by COPD on the formation of silent myocardial ischaemia and CHF.

Patients with CHF associated with SIHD in combination with COPD have reduced exercise tolerance. The correlations between the 6-minutes walking test (6MWT) distance and the severity of dyspnea according to mMDR ( $r = -0.54$ ,  $p < 0.01$ ), CAT score ( $r = -0.40$ ,  $p < 0.01$ ), functional class of CHF (NYHA) ( $r = -0.52$ ,  $p < 0.01$ ), FEV<sub>1</sub> ( $r = 0.33$ ,  $p < 0.01$ ), NT-proBNP level ( $r = -0.32$ ,  $p < 0, 01$ ), SpO<sub>2</sub> ( $r_s = 0.27$ ,  $p < 0.01$ ) were found out, which indicated the contribution of the severity of CHF, COPD, airflow limitation and hypoxemia in exercise intolerance.

To personalize the appropriate distance in 6MWT in patients with CHF associated with SIHD in combination with COPD, a model calculated with multivariate regression analysis is proposed:  $y = 498.08 - 38.17X_1 - 30.12X_2 - 2.11X_3$ , where  $y$  – expected distance 6MWT, m; 498.08 – intercept;  $X_1$  –CHF FC (NYHA);  $X_2$  – mMDR, score;  $X_3$  – duration of IHD (years). For the obtained regression equation  $p < 0.01$ , standard error (SE) 44.57, coefficient of multiple determination  $R^2 = 0.45$  ( $p < 0.01$ ). There was no collinearity between the model parameters, and the model residuals had no systematic deviation. We compared the expected distance of 6MWT with the actual distance obtained in the study, no significant difference was found ( $p = 0.83$ ).

Correlations were found out between the physical component summary (PCS) of HRQoL and functional class of CHF ( $r_s = -0.34$ ,  $p < 0.01$ ), the severity of dyspnea according to mMDR ( $r_s = -0.40$ ,  $p < 0.01$ ); role physical and LVEF ( $r_s = -0.22$ ,  $p = 0.02$ ), RWT ( $r_s = -0.29$ ,  $p < 0.01$ ); TR velocity and physical functioning ( $r_s = -0.33$ ,  $p < 0.01$ ), PCS ( $r_s = -0.28$ ,  $p < 0.01$ ) of the SF-36 questionnaire. The correlation between FEV<sub>1</sub> and PCS ( $r_s = 0.33$ ,  $p < 0.01$ ), vitality ( $r_s = 0.32$ ,  $p < 0.01$ ) and social functioning ( $r_s = 0.23$ ,  $p = 0.01$ ) was estimated, as well as between distance of 6MWT and PCS ( $r_s = 0.38$   $p < 0.01$ ) and the level of desaturation ( $r_s = 0.46$   $p < 0.01$ ). These data demonstrate the influence of severity of clinical manifestations of CHF and COPD, structural and functional changes of the heart, severity of airflow limitation, exercise intolerance and hypoxemia on deterioration of HRQoL.

At the third stage, 60 patients with HFpEF, associated with SIHD in combination with COPD, were divided into 2 groups. All patients received basic CHF and IHD therapy consisting of nebivolol, valsartan, eplerenone, rosuvastatin, and acetylsalicylic

acid. A fixed combination of umeclidinium bromide and vilanterol was chosen as the basic therapy for COPD. The group 2 patients additionally received L-arginine by intravenous infusion of 100 ml of a 4.2% solution for 10 days, followed by oral administration of 3 g/day. The treatment lasted 6 months.

The proposed complex basic therapy of patients with HFpEF associated with SIHD in combination with COPD, contributed to a reduction in LVMI by 4.6%, E/e' by 3.2%, PASP by 1.5%, TAPSE increase by 2.2%, i.e. slowing down of pathological remodeling of the heart. A decrease in sympathetic activation and harmonization of sympatho-vagal balance was achieved in both groups (increase SDNN by 13.7%, decrease LF/HF by 49.8%), decrease in the number of episodes of myocardial ischemia by 52.1% and their duration by 32.7%, quantitative SPBs by 41.9%, polymorphic VPBs in 2.1 times.

Additive therapy with L-arginine created an additional anti-ischemic, anti-arrhythmic effect, contributed to the parameters of the cardiopulmonary stress test (increase in walking distance by 9.6%, decrease in the level of desaturation by 23.7%), physical (physical functioning, general health) and mental dimension (vitality) of HRQoL.

The scientific novelty of the results obtained. The research is aimed at the further development of the concept of the cardiopulmonary continuum in IHD combined with COPD at the stage of HF formation. For the first time in patients with IHD and COPD, a comprehensive approach was applied to study the formation of CHF on the basis of established phenotypes of cardiac remodeling, formation of pulmonary hypertension, features of cardiopulmonary relationships, assessment of autonomic imbalance and tolerance to physical exertion. In patients with IHD combined with COPD, the diagnostic value of the validated HFA-PEFF and H2FPEF scores was first compared in the identification of HFpEF in this cohort of patients, and greater accuracy was determined for the HFA-PEFF score. The connections between hemodynamic overload of the heart and hypoxaemia with silent myocardial ischaemia and the formation of HFpEF in patients with stable IHD combined with COPD has been established. In the dissertation, for the first time, on the basis of multivariate regression analysis, a

personalized calculation of the proper distance of 6MWT in patients with CHF associated with IHD combined with COPD is proposed on the basis of dyspnea severity according to mMDR score, the functional class of CHF (NYHA) or angina, the duration of IHD for the assessment of exercise tolerance. The clinical and functional characteristics that negatively affect the quality of life and adherence to treatment of patients with CHF, associated with SIHD in combination with COPD have been clarified. The inclusion of nebivolol, valsartan, eplerenone, rosuvastatin and acetylsalicylic acid in the complex therapy of HFpEF associated with stable IHD combined with COPD, and double bronchodilation therapy with a fixed combination of umecclidinium bromide and vilanterol was justified. The additional use of L-arginine contributed to the greater effectiveness of the treatment of chronic heart failure due to the slowing down of pathological remodeling of the heart, improvement of cardiopulmonary relationships and tolerance to physical exertion of patients in this category.

The theoretical and practical significance of the results obtained. In order to carry out differential diagnosis of dyspnea as an equivalent of stable angina and dyspnea of pulmonary origin in patients with IHD in combination with COPD a comprehensive approach is proposed, which includes AECG with the detection of episodes of silent myocardial ischaemia, evidence of atherosclerotic plaques in carotids, the presence of atherogenic dyslipid. For timely diagnosis of CHF associated with IHD combined with COPD we justified the determination of the increased level of NT-proBNP, lungs ultrasound with the determination B-line to confirm the presence lung congestion, a comprehensive assessment of the pumping function of the heart and the identification of HFpEF with the validated HFA-PEFF score. For a functional status assessment of the patients with CHF associated with SIHD in combination with COPD, it is recommended to perform a cardiopulmonary exercise test during AECG, which includes the 6MWT, determination of the level of desaturation, heart rate and blood pressure. For the personalized calculation of the proper distance of 6MWT, it is suggested to use an original regression equation, which includes the score of dyspnea (mMDR), functional class of CHF (NYHA) or angina, the duration of IHD, which can be used in the



diagnosis of IHD as a submaximal exercise tolerance test, when there are contraindications to treadmill test or cycle ergometry. Pathogenetically substantiated and clinically proven effectiveness of complex treatment of patients with HFpEF associated with stable IHD in combination with COPD, including  $\beta$ 1-blocker with vasodilating properties (nebivolol), angiotensin II type 1 receptor blocker (valsartan), mineralocorticoid receptor antagonist (eplerenone), a lipid-lowering drug (rosuvastatin) and an antiplatelet drug (acetylsalicylic acid), as well as the safety of using a long-acting inhaled cholinolytic (umeclidinium bromide) and a long-acting  $\beta$ 2-agonist (vilanterol) in one inhaler. The use of L-arginine as an additive therapy contributed to increasing the effectiveness of basic therapy.

Key words: ischaemic heart disease, chronic heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, comorbidity, echocardiography, ambulatory monitoring of ECG, 6-minute walk test, health related quality of life, adherence to treatment, L-arginin.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

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

1. Потабашній ВА, Князева ОВ, Маркова ОЯ. Проблеми діагностики та лікування хронічної ішемічної хвороби серця в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень за даними ретроспективного аналізу. *Медичні перспективи*. 2021;26(2):72–79. doi.org/10.26641/2307-0404.2021.2.234517. (Особистий внесок: Здобувачем проведено аналіз літератури, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, підготовка статті до друку).

2. Kniazieva OV, Potabashniy VA, Fesenko VI. Remodeling of heart in patients with stable ischemic heart disease combined with chronic obstructive pulmonary disease as a basis for development of heart failure. *Medicni perspektivi*. 2022; 27(1):34-41. doi.org/10.26641/2307-0404.2022.1.254319 (Особистий внесок: Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження пацієнтів, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, підготовка статті до друку).

3. Князева ОВ. Якість життя та функціональний стан пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини*. 2022;3(51):60-66. doi.org/10.11603/1811-2471.2022.v.i3.13289.

4. Князева ОВ, Потабашній ВА. Ефективність комплексного лікування пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. *Сімейна медицина. Європейські практики*. 2022;4(102):18-23. doi.org/10.30841/2786-720X.4.2022.274639. (Особистий внесок: Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження пацієнтів, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, підготовка статті до друку).

*Опубліковані наукові праці апробаційного характеру:*

5. Князева ОВ, Потабашній ВА. Вплив комплексної терапії на ремоделювання серця у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця в

поєднання з хронічним обструктивним захворюванням легень. 2023. С. 22-24. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Коморбідний перебіг захворювань внутрішніх органів: сучасний стан проблеми та невирішені питання корекції» 16-17 березня 2023 року (м. Чернівці). *(Особистий внесок: Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження пацієнтів, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, підготовка тез до друку)*

6. Князева ОВ, Потабашній ВА. Результати амбулаторного моніторингу ЕКГ у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця в поєднанні з ХОЗЛ. Аритмологія. 2022;1–2(41–42):48. Матеріали Форуму щодо рекомендацій з лікування фібриляції передсердь: від консенсусу експертів до практичного використання, 15-16 листопада 2022 (м. Івано-Франківськ). *(Особистий внесок: Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження пацієнтів, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, підготовка тез до друку)*.

7. Потабашній ВА, Князева ОВ, Климович ОВ. Діагностика хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця та хронічним обструктивним захворюванням легень. Український кардіологічний журнал. 2022;29(1):106. Матеріали XXIII Національного конгресу кардіологів України 20-23 вересня 2022 (м. Київ). *(Особистий внесок: Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження пацієнтів, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, підготовка тез до друку)*.

8. Князева ОВ, Фесенко ВІ. Показники діастолічної функції лівого шлуночка при різних фенотипах хронічної серцевої недостатності у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця та хронічним обструктивним захворюванням легень. Український кардіологічний журнал. 2022;29(1):101-102. Матеріали XXIII Національного конгресу кардіологів України 20-23 вересня 2022 (м. Київ). *(Особистий внесок: Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження пацієнтів, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, підготовка тез до друку)*.

9. Князева ОВ, Тамамшева АО. Діастолічна функція лівого шлуночка в пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця та хронічним обструктивним захворюванням легень. *Український кардіологічний журнал*. 2022;29(1):9. Матеріали XXIII Національного конгресу кардіологів України 20-23 вересня 2022 (м. Київ). *(Особистий внесок: Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження пацієнтів, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, підготовка тез до друку)*.

10. Князева ОВ. Фенотипи ремоделювання лівих відділів серця у пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. *Український кардіологічний журнал*. 2021;28(1):7. Матеріали XXII Національного конгресу кардіологів України 21-24 вересня 2021 (м. Київ).

11. Фесенко ВІ, Князева ОВ. Якість життя пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця і коморбідним ХОЗЛ. 2020. С.58-59. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів» 8-9 жовтня 2020 (м. Тернопіль). *(Особистий внесок: Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження пацієнтів, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, підготовка тез до друку)*.

12. Князева ОВ, Фесенко ВІ. Особливості структурно-функціонального стану лівого шлуночка у пацієнтів з поєднанням хронічної ішемічної хвороби серця та хронічного обструктивного захворювання легень. *Український кардіологічний журнал*. 2020;27(2):23-24. Матеріали XXI Національного конгресу кардіологів України 22-25 вересня 2020 (м. Київ). *(Особистий внесок: Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження пацієнтів, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, підготовка тез до друку)*.

13. Князева ОВ. Порушення ритму серця у пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця з коморбідним хронічним обструктивним захворюванням легень. *Аритмологія*. 2020;2(34):49-50. Матеріали X науково-практичної конференції Асоціації аритмологів України, 1-3 липня 2020 (м. Київ).

14. Князева ОВ. Толерантність до фізичного навантаження пацієнтів з ішемічною хворобою серця в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. *Український кардіологічний журнал*. 2019;26(1):47. Матеріали ХХ Національного конгресу кардіологів України 25-28 вересня 2019 (м. Київ).

15. Потабашній ВА, Князева О.В. Особливості клінічного перебігу ішемічної хвороби серця в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. 2019. С.55-57. Науково-практична конференція «Актуальні питання професійних захворювань в Україні». Наукові тези. 17-18 вересня 2019 (м. Дніпро) *(Особистий внесок: Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження пацієнтів, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, підготовка тез до друку)*.

16. Потабашній ВА, Князева ОВ. Прихильність до лікування пацієнтів з ішемічною хворобою серця в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. 2019. С.79-80. Збірка матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів» 11 квітня 2019р (м. Івано-Франківськ). *(Особистий внесок: Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження пацієнтів, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, підготовка тез до друку)*.

17. Князева ОВ, Потабашній ВА, Фесенко ВІ. Варіабельність серцевого ритму в пацієнтів з ішемічною хворобою серця в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. *Аритмологія*. 2018;2(26):45. Матеріали VIII науково-практичної конференції Асоціації аритмологів України, 17-18 травня 2018 (м. Київ). *(Особистий внесок: Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження пацієнтів, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, підготовка тез до друку)*.

18. Потабашній ВА, Князева ОВ. Оцінка ефективності застосування L-аргініну в комплексній терапії стабільної ішемічної хвороби серця в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. 2017. С.19-20. Збірка наукових

праць науково-практичної конференції з міжнародною участю «Первинна медична допомога в Україні: кращі практики сімейної медицини», 7-8 червня 2017 (м. Київ). *(Особистий внесок: Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження пацієнтів, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, підготовка тез до друку).*

19. Князева ОВ, Фесенко ВІ. Вплив донатора оксиду азота L-аргініна на ефективність терапії стабільної ішемічної хвороби серця в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. 2017. С.60-61. Тези наукових доповідей науково-практичної конференції «Актуальні питання внутрішньої медицини», 17-18 травня, 2017 (м. Дніпро). *(Особистий внесок: Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження пацієнтів, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, підготовка тез до друку).*

20. Kniazieva OV, Potabashniy VA. The features of asymptomatic left ventricular dysfunction in patients with IHD combined with COPD. 2017. С.22-23. Тези наукових доповідей науково-практичної конференції «Актуальні питання внутрішньої медицини», 17-18 травня, 2017 (м. Дніпро). *(Особистий внесок: Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження пацієнтів, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, підготовка тез до друку).*

21. Потабашній ВА, Князева ОВ. Особливості лікування хронічної серцевої недостатності, асоційованої з ІХС, у пацієнтів з ХОЗЛ. *Український кардіологічний журнал*. 2015;Дод.1:173. Матеріали XVI Національного конгресу кардіологів України 23-25 вересня 2015 (м. Київ). *(Особистий внесок: Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).*

## ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, символів, скорочень та термінів.....	26
Вступ.....	28
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ НАПРЯМИ ДОСЛІДЖЕНЬ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ У ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ.....	38
1.1. Фактори ризику та епідеміологія ішемічної хвороби серця у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень.....	38
1.2. Аналіз патогенетичних зв'язків та сучасні уявлення про кардіопульмональний континуум ішемічної хвороби серця у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень.....	41
1.3. Проблеми діагностики та лікування пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень на етапі формування хронічної серцевої недостатності.....	47
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	54
2.1. Клінічна характеристика обстежених пацієнтів .....	54
2.2. Методи обстеження пацієнтів.....	70
2.2.1. Лабораторні методи.....	71
2.2.2. Інструментальні методи.....	72
2.2.3. Анкетування пацієнтів.....	80
2.3. Статистичний аналіз результатів дослідження.....	81
РОЗДІЛ 3. ФЕНОТИПИ РЕМОДЕЛЮВАННЯ СЕРЦЯ ТА ВЕНТИЛЯЦІЙНА ФУНКЦІЯ ЛЕГЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ ЗІ СТАБІЛЬНОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ У ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ.....	84
3.1. Структурно-функціональний стан серця у пацієнтів зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ.....	84
3.2. Вентиляційна функція легень у пацієнтів зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ.....	99

РОЗДІЛ 4. КАРДІОПУЛЬМОНАЛЬНІ ВЗАЄМВІДНОШЕННЯ ТА НАПРЯМИ ФОРМУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ ЗІ СТАБІЛЬНОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ У ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ.....	104
4.1. Кардіопульмональні взаємовідношення у пацієнтів зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ.....	104
4.2. Особливості діагностики хронічної серцевої недостатності у пацієнтів зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ .....	109
4.3. Добова варіабельність серцевого ритму, структура аритмій та епізоди ішемії міокарда у пацієнтів із ХСН, асоційованою зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ.....	114
4.4. Оцінка функціонального стану пацієнтів із ХСН, асоційованою зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ, за допомогою кардіопульмонального навантажувального тесту .....	122
РОЗДІЛ 5. ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ, АСОЦІЙОВАНОЮ ЗІ СТАБІЛЬНОЮ ІХС У ПОЄДНАННІ З ХОЗЛ, ТА ЇЇ ЗВ'ЯЗОК ІЗ КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ПАЦІЄНТІВ.....	132
5.1. Показники якості життя пацієнтів з ХСН, асоційованою зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ.....	132
5.2. Зв'язок показників якості життя з функціональним станом і клініко-інструментальними характеристиками пацієнтів із ХСН, асоційованою зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ .....	139
РОЗДІЛ 6. КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ТА ОЦІНКА ЙОГО ЕФЕКТИВНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ЗІ ЗБЕРЕЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ, АСОЦІЙОВАНОЮ З ІХС У ПОЄДНАННІ З ХОЗЛ.....	145
6.1. Оцінка впливу комплексного лікування на клініко-функціональні показники пацієнтів із ХСНзбФВ, асоційованою зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ.....	145



6.2. Вплив комплексної терапії на якість життя пацієнтів із ХСНзбФВ, асоційованою зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ, та прихильність до лікування.....	161
РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	169
ВИСНОВКИ.....	186
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	190
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	191
ДОДАТОК А.....	225
ДОДАТОК В.....	230

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ

АГ – артеріальна гіпертензія  
АМР – антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів  
БАБ –  $\beta$ -адреноблокатор  
БКК – блокатор кальцієвих каналів  
БРА-II – блокатори рецепторів ангіотензину II  
ВНС – вегетативна нервова система  
ВСР – варіабельність серцевого ритму  
ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка  
ДАТ – діастолічний артеріальний тиск  
ДЕхоКГ – доплерехокардіографія  
ДМЕКГ – добове моніторування електрокардіограми  
ЄКТ – Європейське кардіологічне товариство  
ЗСТЛШ – задня стінка лівого шлуночка  
ІАПФ – інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту  
ІКС – інгаляційний кортикостероїд  
ІМ – інфаркт міокарда  
ІМТ – індекс маси тіла  
ІММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка  
ІХС – ішемічна хвороба серця  
КДБА – короткої дії  $\beta$ 2-агоніст  
КДХЛ – короткої дії холінолітик  
ЛГ – легенева гіпертензія  
ЛШ – лівий шлуночок  
ЛП – ліве передсердя  
мМДР – Модифікована шкала задишки Медична дослідницька рада  
ММЛШ – маса міокарда лівого шлуночка  
НТД – нітрати тривалої дії

ОТ – об'єм талії

ОФВ<sub>1</sub> – об'єм форсованого видиху за першу секунду

ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ – відношення ОФВ<sub>1</sub> до форсованої життєвої ємності легень

ПК – постінфарктний кардіосклероз

ПП – праве передсердя

ПШ – правий шлуночок

САТ – систолічний артеріальний тиск

ССН – стабільна стенокардія напруги

СТЛА – систолічний тиск на легеневій артерії

ТДБА – тривалої дії  $\beta_2$  – агоніст

ТДХЛ – тривалої дії холінолітик

ТОХ – тест оцінки ХОЗЛ

ФВ – фракція викиду

ФЖЄЛ – форсована життєва ємність легень

ФК – функціональний клас

ХСЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності

ХСН – хронічна серцева недостатність

ХСНзбФВ – хронічна серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду

ХСНпзФВ – хронічна серцева недостатність з помірно зниженою фракцією викиду

ХСНнФВ – хронічна серцева недостатність з низькою фракцією викиду

ЯЖ – якість життя

GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (Глобальна ініціатива з хронічного обструктивного захворювання легень)

NT-proBNP – N-кінцевий фрагмент попередника мозкового натрійуретичного пептиду

PASP – систолічний тиск в легеневій артерії

SpO<sub>2</sub> – сатурація крові киснем

$\Delta$ SpO<sub>2</sub> – показник десатурації

6ХТзХ – 6-хвилинний тест з ходьбою

## ВСТУП

### **Обґрунтування вибору теми дослідження.**

Ішемічна хвороба серця (ІХС) та хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – поширені хвороби, які обумовлюють значну частину захворюваності та смертності у світі та Україні [56,98,140,204,249]. ІХС часто поєднується з ХОЗЛ, що зумовлено спільними факторами ризику, серед яких особливу роль відіграють куріння, забруднення повітря політантами та іритантами, що є особливо актуальним для мешканців міст із великим промисловим навантаженням, метаболічний синдром, системне малоінтенсивне запалення, оксидантний стрес, ендотеліальна дисфункція та постаріння населення [82,121,144,154,207,232]. Ці спільні фактори ризику визначають початковий етап кардіопульмонального континууму з наступним формуванням «перехресних» патогенетичних механізмів прогресування стабільної ІХС на тлі ХОЗЛ [133,221,235]. Взаємодія між ІХС та ХОЗЛ змінює клінічну картину, перебіг та ускладнення кожної з цих нозологій, що збільшує частоту загострень, госпіталізацій, ризик смерті, знижує якість життя, сприяє соціально-економічній уразливості пацієнтів [95,129,260].

В результаті зазначених змін виникає низка проблем з діагностики та лікування пацієнтів зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ. Одним із поширених спільних симптомів ІХС та ХОЗЛ є задишка. Відомо, що задишка може бути еквівалентом стенокардії, як зазначено в рекомендаціях Європейського кардіологічного товариства (ЄКТ) 2019 року [144] та національних рекомендаціях [37,38]. Втім, виникають труднощі в диференціальній діагностиці задишки як прояву стенокардії з задишкою легеневого походження у пацієнтів зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ.

На подальших етапах кардіопульмонального континууму перебіг ІХС у пацієнтів із супутнім ХОЗЛ ускладнюється розвитком хронічної серцевої недостатності (ХСН). ІХС належить до провідних причин формування ХСН в

цілому [131,162], поширеність якої продовжує зростати [126,156,199]. У пацієнтів з ХСН наявність коморбідного ХОЗЛ є потенційною причиною збільшення задишки, ризиків тромбоемболічних ускладнень, госпіталізацій та підвищення рівня кардіоваскулярної смертності [54,93,220]. В той же час ІХС та ХСН у пацієнтів з коморбідним ХОЗЛ збільшує ризик серцево-судинної смерті, особливо протягом 90 днів після загострення ХОЗЛ [101,244,250]. Клінічні симптоми (посилення задишки, скутість в грудній клітці, зниження фізичної активності та низька толерантність до фізичних навантажень) є спільними для ІХС, ХСН та ХОЗЛ, тому їх інтерпретація є складною в клінічній практиці.

Клініко-гемодинамічна характеристика пацієнтів з ізольованим ХОЗЛ є гетерогенною. Аналіз літературних даних свідчить, що у пацієнтів з тяжкою первинною або вторинною емфіземою легень внаслідок високого внутрішньогрудного тиску збільшується ретроградний застій в системі нижньої порожнистої вени і формується «мале тихе серце», тобто в цих випадках має місце не серцева недостатність, а недостатність кровообігу [132,139,161].

У пацієнтів з ХОЗЛ, які перенесли тромбоемболію легеневої артерії, або мають поєднання з легеневою артеріальною гіпертензією, формується серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду (ХСНзбФВ), але на відміну від істинної ХСНзбФВ, пов'язаної з первинним ураженням лівих відділів серця, характерним є формування тяжкої дилатації правого передсердя та правого шлуночка з дислокацією міжшлуночкової перетинки зі зменшенням об'єму лівих відділів серця [79,116,146].

При первинному ураженні лівої половини серця можуть формуватися різні фенотипи ХСН: з низькою, помірно зниженою або збереженою ФВ. В окремих дослідженнях встановлено, що при комбінації стабільної ІХС з ХОЗЛ в більшості випадків реєструється ХСНзбФВ, яка має характерний паттерн: концентричну гіпетрофію або концентричне ремоделювання лівого шлуночка зі збільшенням лівого передсердя і формуванням посткапілярної легеневої гіпертензії [7,162,232]. Діагностика та лікування ХСНзбФВ є однією з найактуальніших проблем сучасної кардіології. Для розмежування псевдо-ХСНзбФВ, яка часто виникає при

хронічній хворобі нирок, нефротичному синдромі, цирозі печінки, ожирінні, анеміях, хворобах легень та гиповентиляційному синдромі, на поточний час запропоновані дві валідовані моделі ідентифікації ХСНзбФВ: HFA-PEFF та H2FPEF [80,141].

В поточних керівництвах з лікування стабільної ІХС відсутні рекомендації щодо ведення пацієнтів з коморбідним ХОЗЛ, але в сучасних керівництвах з ХОЗЛ [61,120,121] зазначено, при наявності коморбідної ІХС її лікування слід проводити відповідно до існуючих настанов та акцентується увага на призначенні селективних  $\beta_1$ -блокаторів, користь яких перевершує потенційний ризик. Підкреслюється щодо запобігання надвисоких доз  $\beta_2$ -агоністів.

На теперішній час відсутній стандарт лікування ХСНзбФВ в рекомендаціях ЄКТ 2021 року [162]. Рекомендації обмежуються застосуванням петльових діуретиків для усунення легеневого застою та лікування основного захворювання. В рекомендаціях з ХСН експерти Американського коледжу кардіології (АКК) в 2022 році [131] запропонували стандарт лікування ХСНзбФВ, який також закріплений в консенсусі АКК 2023 року [141] і включає використання інгібіторів натрійглюкозного ко-транспортеру 2 типу (ІНЗКТГ-2), інгібітора рецепторів ангіотензину та неприлізіну (ARNi) або антагоністів рецепторів ангіотензину II 1-го типу, антагоністу мінералокортикоїдних рецепторів (спіронолактону) та петльових діуретиків (фуросемід або торасемід). На Конгресі ЄКТ в 2023р. буде оголошено оновлення положень з лікування ХСНзбФВ.

В якості підсумку звертаємо увагу на проблемні питання з вивчення ХСН, асоційованої зі стабільною ІХС на тлі ХОЗЛ, які потребують комплексного вирішення, зокрема: встановлення профілів ремоделювання серця як основи розвитку ХСН протягом кардіопульмонального континууму, фенотипів ХСН, особливостей кардіопульмональних та міжшлуночкових взаємовідношень, вегетативного забезпечення серцевої діяльності, впливу на якість життя та напрями фармакологічної корекції.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи кафедри терапії,

кардіології та сімейної медицини ФПО Дніпровського державного медичного університету: «Наукове обґрунтування та особливості ведення пацієнтів з ішемічною хворобою серця та артеріальною гіпертензією на тлі коморбідних станів» (№ державної реєстрації 0117U004730; термін виконання 01.2017 – 12.2020 рр.), «Обґрунтування та оптимізація ведення пацієнтів з серцево-судинними хворобами на тлі коморбідних станів» (№ державної реєстрації 0120U102942; термін виконання 01.2021 – 12.2024 рр.). Автор є співвиконавцем зазначених робіт.

**Мета дослідження.** Розробити підходи до діагностики серцевої недостатності у чоловіків зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ та поліпшити її перебіг шляхом оптимізації медикаментозної терапії з урахуванням фенотипів структурно-функціонального ремоделювання серця і кардіопульмональних взаємовідношень.

**Завдання дослідження.**

1. Провести ретроспективний аналіз проблемних питань діагностики і лікування пацієнтів зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ на стаціонарному етапі медичної допомоги.
2. Визначити структурно-функціональний стан серця та напрями його ремоделювання, а також взаємозв'язок із вентиляційною функцією легень у пацієнтів зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ.
3. Вивчити кардіопульмональні взаємовідношення і напрями формування хронічної серцевої недостатності у пацієнтів зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ.
4. Провести аналіз взаємозв'язку вегетативної дисфункції з аритміями та епізодами транзиторної ішемії міокарда у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю, асоційованою зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ.
5. Дослідити показники якості життя та характер їх зв'язків із функціональним станом і клініко-інструментальними характеристиками пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю, асоційованою зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ.

6. Встановити вплив розробленого комплексного лікування на клініко-функціональний стан пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю, асоційованою зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ, та якість їх життя і прихильність до лікування.

*Об'єкт дослідження.* Ішемічна хвороба серця, хронічне обструктивне захворювання легень, коморбідність, хронічна серцева недостатність.

*Предмет дослідження.* Структурно-функціональний стан серця, вентиляційна функція легень, кардіопульмональні взаємовідношення, якість життя, прихильність до лікування.

*Методи дослідження.*

Ретроспективний аналіз проблем діагностики та лікування стабільної ІХС у поєднанні з ХОЗЛ на стаціонарному етапі медичної допомоги; загальноклінічне обстеження (збір скарг, анамнезу, клінічний огляд, антропометричні показники); валідований неспецифічний опитувальник якості життя SF-36; валідований специфічний респіраторний опитувальник якості життя SGRQ; опитувальник з прихильності до лікування Моріскі-Гріна (MMAS-8); лабораторні (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, ліпіди крові, глюкоза крові, електроліти крові, рівень АЛТ, АСТ, креатинін крові, розрахункова швидкість клубочкової фільтрації за формулою СКД-EPI, NT-proBNP, С-реактивний протеїн); інструментальні методи дослідження: електрокардіографія; трансторакальна доплерехокардіографія; добове моніторування ЕКГ; спірометрія; пульсоксиметрія; 6-хвилинний тест з ходьбою; ультразвукове дослідження (УЗД) грудної клітки з метою визначення інтерстиціального набряку легень за В-лініями, УЗД сонних артерій. Статистичні методи (описова статистика, критерій Манна-Уїтні (U), критерій Хі-квадрат ( $\chi^2$ ) Пірсона в тому числі з поправкою Йетса, критерій Вілкоксона (W), критерій Мак-Немара, однофакторний дисперсійний аналіз Краскела-Уолліса (KW-H) з поправкою Дана для апостеріорних порівнянь), кореляційний аналіз (коефіцієнт Пірсона (r), Спірмена ( $r_s$ ), коефіцієнт Кендалла ( $\tau$ )), лінійний простий та багатофакторний регресійний аналіз, ROC-аналіз.



## **Наукова новизна отриманих результатів.**

Дисертаційне дослідження спрямоване на подальший розвиток концепції кардіопульмонального континууму при ІХС у поєднанні з ХОЗЛ на етапі формування ХСН. Вперше у пацієнтів з ІХС у поєднанні з ХОЗЛ застосовано комплексний підхід до вивчення формування ХСН на підставі встановлених фенотипів ремоделювання серця, формування легеневої гіпертензії, особливостей кардіопульмональних взаємовідношень, оцінки вегетативного дисбалансу та толерантності до фізичних навантажень.

У пацієнтів з ІХС в поєднанні з ХОЗЛ вперше проведено порівняння діагностичної цінності валідованих шкал HFA-PEFF та H2FPEF в ідентифікації ХСНзбФВ та визначено більшу точність шкали HFA-PEFF. Встановлені зв'язки гемодинамічного перевантаження серця та гіпоксемії з безболівою ішемією міокарда та формуванням ХСНзбФВ у пацієнтів зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ.

В роботі вперше на підставі багатофакторного регресійного аналізу запропоновано персоніфіковане визначення належної дистанції бХТзХ у пацієнтів з ХСН, асоційованою з ІХС у поєднанні з ХОЗЛ, на підставі оцінки тяжкості задишки за мМДР, функціонального класу ХСН (NYHA) або стенокардії, тривалості ІХС для встановлення толерантності до фізичного навантаження. Уточнено клініко-функціональні характеристики, що негативно впливають на якість життя і прихильність до лікування пацієнтів з ХСН, асоційованою зі стабільною ІХС у поєднанні ХОЗЛ.

Обґрунтовано включення в комплексну терапію ХСНзбФВ, асоційованої зі стабільною ІХС на тлі ХОЗЛ, небівололу, валсартану, еплеренону, розувастатину та ацетилсаліцилової кислоти на тлі подвійної бронходилататорної терапії фіксованою комбінацією умеклідініуму броміду та вілантеролу. Додаткове застосування L-аргініну сприяло більшій ефективності лікування ХСНзбФВ внаслідок сповільнення патологічного ремоделювання серця, покращення кардіопульмональних взаємовідношень та толерантності до фізичного навантаження пацієнтів даної категорії.

## **Теоретична і практична цінність роботи.**

Із метою диференціального діагнозу задишки як еквіваленту стабільної стенокардії із задишкою легеневого походження у пацієнтів із ІХС у поєднанні з ХОЗЛ обґрунтовано комплексний підхід, який включає добовий моніторинг ЕКГ з ідентифікацією епізодів транзиторної безбольової ішемії міокарда, докази атеросклеротичних бляшок у каротидах, наявність атерогенної дисліпідемії. Для своєчасної діагностики ХСН, асоційованої з ІХС у поєднанні з ХОЗЛ, обґрунтовано визначення збільшеного рівня NT-proBNP, ультразвукове дослідження легень з виявленням В-ліній для підтвердження інтерстиціального застою в малому колі кровообігу, комплексної оцінки насосної функції серця та ідентифікації ХСНзбФВ за допомогою валідованої шкали HFA-PEFF.

Для оцінки функціонального стану пацієнта з ХСН, асоційованою з ІХС у поєднанні з ХОЗЛ, запропоновано проведення кардіопульмонального навантажувального тесту під час добового моніторування ЕКГ, з визначенням дистанції 6ХТзХ, рівня десатурації, ЧСС і АТ. Для персоніфікованого розрахунку належної відстані 6ХТзХ пропонується застосовувати оригінальне регресійне рівняння, яке включає шкалу задишки мМДР (бал), ФК ХСН (NYHA) або стенокардії, тривалість ІХС в якості субмаксимального тесту толерантності до фізичного навантаження, коли є протипоказання до тредміл-тесту або велоергометрії.

Патогенетично обґрунтовано та клінічно доведено ефективність комплексного застосування в лікуванні пацієнтів з ХСНзбФВ, асоційованої зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ,  $\beta$ 1-блокатора з вазодилатуючими властивостями (небівололу), блокатора рецепторів ангіотензину II 1-го типу (валсартану), антагоніста мінералокортикоїдних рецепторів (еплеренону), ліпідокоригуючого препарату (розувастатину) та антитромбоцитарного препарату (ацетилсаліцилової кислоти), а також безпечність використання фіксованої комбінації інгаляційного холінолітика тривалої дії (умеклідініуму броміду) і  $\beta$ 2-агоніста тривалої дії (вілантеролу). Застосування L-аргініну в якості адитивної терапії сприяло підвищенню ефективності базисної терапії.

**Впровадження результатів дослідження в практику.** Результати дисертаційної роботи впроваджені в навчально-педагогічний процес кафедри педіатрії, сімейної медицини та клінічної лабораторної діагностики ФПО Дніпровського державного медичного університету; кафедри терапії та сімейної медицини ФПО Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського; кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету.

Практичні результати дисертаційної роботи впроваджені в лікувальну роботу ДУ «Науково-дослідний інститут промислової медицини», комунального підприємства «Криворізька міська клінічна лікарня №2» КМР, комунального некомерційного підприємства «Обласний клінічний кардіологічний центр Кіровоградської обласної ради», комунального некомерційного підприємства «Центр первинної медико-санітарної допомоги №4» КМР. Впровадження підтверджуються відповідними актами.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота виконана особисто автором в КП «Криворізька міська клінічна лікарня №2» КМР, яка є клінічною базою кафедри терапії, кардіології та сімейної медицини ФПО Дніпровського державного медичного університету. Спільно з науковим керівником доктором медичних наук, професором Потабашнім В.А. обрано тему роботи, сформульовані мета, завдання та шляхи їх вирішення, обсяг і методи дослідження. Здобувачем самостійно проведено патентний пошук і проаналізовано наукову літературу у відповідності до теми дисертаційної роботи, сформовано групи пацієнтів, проведено клінічне обстеження, лікування та динамічне спостереження за пацієнтами. Дисертантом самостійно здійснено статистичну обробку та науковий аналіз отриманих результатів, написано всі розділи дисертації. Спільно з керівником сформульовано висновки та практичні рекомендації.

Здобувач брала активну участь у представленні результатів дослідження в матеріалах конференцій та доповідях. У наукових розробках, які відображені в публікаціях сумісно зі співавторами, участь пошуковця є провідною. Дисертація є

самостійним науковим дослідженням здобувача. Матеріали та ідеї співавторів не використовувалися.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації доповідались та обговорювались на XVI Національному конгрес кардіологів України (23 – 25 вересня 2015р.), м. Київ; VII Науково-практичній конференції Української асоціації фахівців із серцевої недостатності (18 – 19 квітня 2017 р.), м. Київ (доповідь); VII Науково-практичній конференції Асоціації аритмологів України (18 – 19 травня 2017 р.), м. Київ, (стендова доповідь); Науково-практичній конференції «Актуальні питання внутрішньої медицини» (17 – 18 травня 2017р р.), м. Дніпро; Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Первинна медична допомога в Україні: кращі практики сімейної медицини» (7 – 8 червня 2017 р.), м. Київ; XVIII Національному конгресі кардіологів України (20 – 22 вересня 2017 р.), м. Київ (доповідь); VIII Науково-практичній конференції Асоціації аритмологів України (17 – 18 травня 2018 р.), м. Київ; Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання внутрішньої медицини» (17 – 18 травня 2018 р.), м. Дніпро (стендова доповідь); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів» (11 квітня 2019 р.) м. Івано-Франківськ; Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання внутрішньої медицини» (15 – 16 травня 2019 р.), м. Дніпро (стендова доповідь); XX Національному конгресі кардіологів України (25 – 27 вересня 2019 р.), м. Київ (стендова доповідь); Науково-практичній конференції «Актуальні питання професійних захворювань в Україні» (17 – 18 вересня 2019 р.), м. Дніпро; VII Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання внутрішньої медицини» (20 – 21 травня 2020 р.), м. Дніпро (стендова доповідь); X Науково-практичній конференції Асоціації аритмологів України (1 – 3 липня 2020 р.), м. Київ; XXI Національному конгресі кардіологів України (22 – 25 вересня 2020 р.), м. Київ; Всеукраїнській науково-практичній конференції «Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів» (8 – 9 жовтня 2020 р.), м. Тернопіль; XXII Національному конгресі кардіологів України (21 – 24

вересня 2021 р.), м. Київ; XXIII Національному конгресі кардіологів України (20 – 23 вересня 2022 р.), м. Київ (стендова доповідь); Всеукраїнській міждисциплінарній науково-практичній конференції «Респіраторні читання 2022» (9 – 10 листопада 2022 р.), м. Дніпро (стендова доповідь); «Форумі щодо рекомендацій з лікування фібриляції передсердь: від консенсусу до практичного використання» Асоціації аритмологів України (15 – 16 листопада 2022 р.), м. Івано-Франківськ; Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Коморбідний перебіг захворювань внутрішніх органів: сучасний стан проблеми та невирішені питання корекції» (16 – 17 березня 2023 р.), м. Чернівці (доповідь).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опублікована 21 наукова робота, з них 4 статті: 1 стаття у виданні, індексованому в базі Scopus; 1 стаття у виданні, індексованому в базі Web of Science; і 2 статті – у фахових виданнях України, що входять до Переліку, рекомендованого наказом МОН від 12.03.2020; 17 тез в матеріалах Всеукраїнських конгресів та науково-практичних конференцій, в тому числі 12 з міжнародною участю.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 237 сторінках друкованого тексту (з них 163 основного тексту) і складається з анотації українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Робота ілюстрована 40 таблицями і 24 рисунками. Список літератури містить 260 джерел (68 кирилицею та 192 латиницею).

## РОЗДІЛ 1

### СУЧАСНІ НАПРЯМИ ДОСЛІДЖЕНЬ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ У ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ

#### 1.1. Фактори ризику та епідеміологія ішемічної хвороби серця у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень

ІХС є однією з провідних причиною захворюваності та смертності в усьому світі [98,204,230,231,236]. В Україні поширеність ІХС становить 7,75 млн. осіб, а смертність від ІХС за 2020 рік склала 745,6 на 100 тис. населення [56]. ІХС є одним з основних факторів інвалідності у світі та в Україні [39,41,131]. ІХС, загалом, належить до провідних причин формування хронічної серцевої недостатності ХСН [126,162], поширеність якої продовжує зростати [156,199] особливо за рахунок ХСН зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ХСНзбФВ) [141]. На теперішній час цей фенотип становить 50% всіх випадків ХСН, а його наслідки співставні із ХСН із низькою фракцією викиду (ХСНнФВ) [220,242].

У світі зареєстровано 213,3 млн. хворих на ХОЗЛ, яке посідає третє місце серед причин смерті [128,207]. Згідно дослідження PALATINO розповсюдженість ХОЗЛ зростає з віком і є найбільшою у хворих віком старше 60 років та коливається в різних країнах від 7,8 до 19,7% [121]. За даними Центру громадського здоров'я України поширеність ХОЗЛ становить щонайменше 4 % населення, і близько 2% смертей щорічно зумовлено цим захворюванням [67]. Але існує думка, що реальна поширеність ХОЗЛ є вищою через проблеми з гіподіагностикою ХОЗЛ. За даними провідних пульмонологів до 30% пацієнтів із ХОЗЛ не підозрюють про наявність у них захворювання, а діагноз ХОЗЛ зазвичай не встановлюється до розвитку клінічно виражених стадій: лише 25% випадків діагностують своєчасно [34,42,43].

Відомо, що ХОЗЛ є частою коморбідністю у пацієнтів із встановленою ІХС. Його поширеність коливається за даними різних дослідників від 16 до 33% [205]. Ймовірно, ця розбіжність пов'язана з різними критеріями, які використовувалися для визначення ХОЗЛ та залежала від дизайну дослідження і характеристик обстеженої популяції. Серед пацієнтів із ХСН поєднання з ХОЗЛ зустрічається в 13 - 39% випадків [88,101,169]. Оцінки поширеності ІХС у пацієнтів із ХОЗЛ коливаються від 20 до понад 60%, а ХСН – в діапазоні 10 – 30%. [54,206]. Мета-аналіз обсерваційних досліджень продемонстрував збільшення ймовірності ІХС, ХСН, аритмій та артеріальної гіпертензії (АГ) в 2-5 разів для пацієнтів із ХОЗЛ порівняно з пацієнтами без патології легень [90]. Результати когортного дослідження Carter P. та співавт. [89] продемонстрували незалежний зв'язок ХОЗЛ з ІХС та ХСН, серцево-судинні захворювання, в свою чергу, були асоційовані із загальною смертністю пацієнтів із ХОЗЛ.

Академік НАМН України В.М. Коваленко визначив коморбідність як поєднання кількох хвороб із формуванням нових механізмів патогенезу, зміною клінічної картини, перебігу та ускладнень, які не притаманні основному захворюванню [21]. Серед пацієнтів з ІХС більший тягар коморбідності, визначений за індексом коморбідності Чарлсона, пов'язаний із більшим ризиком смертності [22]. А враховуючи прогнози щодо зростання поширеності ІХС та ХОЗЛ та тенденцію до старішання населення, в тому числі і в Україні, [121,197,236,249], проблема дослідження коморбідності постає вкрай актуальною.

ІХС та ХОЗЛ мають спільні фактори ризику, такі як куріння, забруднення повітря поллютантами та іритантами, метаболічний синдром, низька фізична активність та похилий вік, що може пояснити цей епідеміологічний зв'язок. Однак більш глибокі патогенетичні механізми, такі як системна запальна відповідь, вплив гіпоксії тощо, залучені до несприятливої взаємодії між ХОЗЛ та ІХС, що розглядається на сьогодні як прояв кардіопульмонального континууму [133,169,206,221,232,235]. Для ХОЗЛ, окрім куріння, доведеним фактором ризику є вплив аерополлютантів [92,121], особливо для пацієнтів, які ніколи не курили. Останні публікації демонструють зв'язок забруднення твердими частинками з

аеродинамічним діаметром  $\leq 2,5$  мкм (PM<sub>2,5</sub>) з розвитком серцево-судинних захворювань [82,175,166,254] через формування оксидативного стресу та активацію системного запалення. Враховуючи, що за оцінками ВООЗ понад 90% населення мешкають у районах із підвищеним рівнем забруднення повітря [252], цей фактор ризику також є важливим у формуванні зв'язку ІХС та ХОЗЛ, особливо для мешканців міст з великим промисловим навантаженням.

Коморбідність ІХС та ХОЗЛ веде до зниження якості життя, збільшення частоти загострень та госпіталізацій, зростання соціально-економічних збитків [129,213,260]. У пацієнтів із ХСН наявність коморбідного ХОЗЛ є потенційною причиною збільшення задишки, ризиків тромбоемболічних ускладнень, госпіталізацій та підвищення рівня кардіоваскулярної смертності [54,93,220]. Згідно з даними дослідження PARAGON-HF, 1 із 7 пацієнтів з ХСНзбФВ мав коморбідне ХОЗЛ, що було пов'язано із більшими функціональними обмеженнями та збільшенням ризику госпіталізацій із приводу СН та смерті [168]. За результатами дослідження PARADIGM-HF у пацієнтів з ХСНнФВ супутнє ХОЗЛ, встановлене у 12,9% обстежених, було незалежним фактором ризику серцево-судинної та некардіологічної госпіталізації, асоціювалось зі зниженням якості життя [104]. В той же час у пацієнтів із ХОЗЛ наявність ІХС та ХСН збільшує ризик смертності: пацієнти з помірною та середньою тяжкістю ХОЗЛ в 8-10 разів частіше помирають від серцево-судинних хвороб, ніж від дихальної недостатності, а ризик серцево-судинної смерті зростає на 28% на кожні 10% зниження об'єму форсованого видиху за 1 сек (ОФВ<sub>1</sub>) [244]. Доведно, що ймовірність серцево-судинних подій суттєво зростає протягом 90 днів після загострення ХОЗЛ [101,250].

Кілька досліджень були проведені для визначення впливу певних фенотипів ХОЗЛ на поширеність ІХС, але остаточної відповіді на питання отримано не було. З'ясувалося, що коморбідність ІХС та ХОЗЛ не обмежується лише пацієнтами з більш тяжкою бронхіальною обструкцією, а зустрічається у всьому спектрі тяжкості ХОЗЛ [185.238]. Samiciottoli G. та співавт. припускають, що поширеність ІХС може бути вищою в осіб із вищим індексом маси тіла (ІМТ) та



бронхітичним фенотипом ХОЗЛ [86]. Загалом, питання виділення фенотипів ХОЗЛ на підставі оцінки його природного перебігу, активності локального та системного запального процесу, відповіді на лікування дискутується [44,94]. На сьогодні загально визнаною є стратифікація ХОЗЛ в залежності від вираженості клінічної симптоматики та ризику загострень відповідно до рекомендацій GOLD [43,61,120,121].

Взагалі, виділення клінічних фенотипів є актуальним питанням ведення пацієнтів, яке дозволяє персоніфікувати та оптимізувати терапію. Так, клінічне фенотипування ХСН побудовано на визначенні фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) із виділенням ХСНнФВ, ХСН з помірно зниженою ФВ (ХСНпзФВ) та ХСНзбФВ [162]. При цьому в фенотипі ХСНнФВ експерти Асоціації серцевої недостатності (НФА) ЄКТ запропонували виділити 9 клінічних профілів пацієнтів, що дає можливість персоналізувати впровадження науково-обґрунтованої медикаментозної терапії (НОМТ). Профілі враховують 5 характеристик, які можуть впливати на призначення і переносимість терапії: рівень артеріального тиску (АТ), частоти серцевих скорочень (ЧСС), наявність/відсутність хронічної хвороби нирок, фібриляції передсердь і гіперкаліємії [202]. Проте вони не включають коморбідність із ХОЗЛ, хоча зазначено, що наявність ХОЗЛ може вплинути на призначення НОМТ.

## **1.2. Аналіз патогенетичних зв'язків та сучасні уявлення про кардіопульмональний континуум ішемічної хвороби серця у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень**

Актуальним питанням постає вивчення «перехресних» патогенетичних механізмів ІХС та ХОЗЛ. Спільними факторами ризику ІХС та ХОЗЛ є активне і пасивне тютюнокуріння, чоловіча стать, похилий вік, метаболічний синдром, забруднення повітря, які є стартовим етапом кардіопульмонального континууму [37,121,133,221,232]. Продемонстровано 2-кратне збільшення ризику розвитку ІХС у курців [76,178]. Куріння є чинником хронічного системного запалення та ендотеліальної дисфункції, які сприяють утворенню атеросклеротичних бляшок,

розвитку ІХС і прогресуванню з формуванням ХСН [91,133,163], а в епідеміологічному дослідженні Watson M. та співавт. [251] продемонстрували зв'язок між ХСНнФВ та курінням. Активно досліджується і зв'язок між курінням, системним запаленням та ХСНзбФВ. Так Leigh J. із колегами висловили думку, що куріння може чинити прямий токсичний вплив на кардіоміоцити та сприяти формуванню діастолічної дисфункції лівого шлуночка (ЛШ) та зниженню функції правого шлуночка (ПШ) [149]. Крім того встановлений вплив медіаторів системного запалення на формування жорсткості ЛШ та його діастолічної дисфункції ЛШ [181,189,211]. Пацієнти з поєднанням ІХС та ХОЗЛ мають вищі рівні маркерів запалення (С-реактивний протеїн, фібриноген, інтерлейкінів ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, фактору некрозу пухлин TNF $\alpha$  тощо), ніж пацієнти з ізольованим ХОЗЛ [191]. Дослідження DIAST-CHF продемонструвало, що в основі ХСНнФВ лежать сигнальні шляхи метаболічних проців, обміну заліза та клітинного стресу, а при ХСНзбФВ – оксидативного стресу, гемостазу, клітинної міграції і проліферації [105].

Загалом, при ІХС можуть формуватись різні фенотипи ХСН. Зв'язок ІХС з розвитком ХСНнФВ є добре доведеним. Цей фенотип ХСН характеризується зниженням систолічної функції ЛШ, надмірною активацією симпатичної нервової системи та ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, затримкою солі та рідини, каскадом шкідливих наслідків, пов'язаних із гемодинамічними ефектами та фіброзом [130]. За даними Шведського реєстру серцевої недостатності [240] ІХС також була пов'язана із формуванням ХСНпзФВ та ХСНзбФВ. При цьому, пацієнти з ІХС мали більшу ймовірність переходу на нижчу категорію ФВ і меншу ймовірність переходу на вищу категорію ФВ з часом.

Є окремі дослідження, які демонструють, що поєднання ІХС та ХОЗЛ сприяє формуванню ХСНзбФВ [162,232], яка є надзвичайно актуальною діагностичною та лікувальною проблемою [80,141]. Популяційне когортне дослідження Eckhardt СМ. та співавт. продемонструвало, що і обструктивний, і рестриктивний патерни вентиляційних порушень при хворобах легень були пов'язані саме з ХСНзбФВ. Порушення функції легень асоціювалося з

підвищеним ризиком розвитку ХСНзбФВ, незалежно від основних відомих факторів ризику серцево-судинних захворювань і в такому ж ступені [102]. ХСНзбФВ - це складний і гетерогенний стан, що характеризується підвищенням тиску наповнення ЛШ без явного порушення його систолічної функції. Дослідження ХСНзбФВ продемонстрували, що поєднання порушення діастолічної функції ЛШ, ЛГ, дисфункції ПШ, хронотропної недостатності характеризують гемодинамічні зміни при цьому багатогранному синдромі [80,111].

Спільним в описаних фенотипах ХСН є формування ЛГ, яка за класифікацією 2018 року [227], належить до 2 групи – ЛГ асоційована із захворюванням лівих відділів серця (ЛГ-ЛВС), яка є найбільш поширеною формою ЛГ і яка становить 50-80% всіх випадків [136,203]. Обсерваційні дослідження свідчать про приблизну поширеність ЛГ у 40–72% пацієнтів із ХСНнФВ та 36–83% у пацієнтів із ХСНзбФВ [136]. ЛГ-ЛВС є наслідком патологічних процесів, які відбуваються в серці і призводять до пасивного збільшення тиску в лівому передсерді, його розширення, легеневої венозної гіпертензії, ендотеліальної дисфункції легеневої артерії (ЛА), ремоделювання легеневих судин із формуванням прекапілярного компонента, дисфункції ПШ та порушення правошлуночково-артеріального зчеплення [53,136]. Гемодинамічні варіанти ЛГ-ЛВС включають ізольовану посткапілярну та комбіновану пре-і посткапілярну ЛГ, яка представлена у 20-30 % пацієнтів [172]. Наявність ЛГ-ЛВС асоціюється з підвищеною захворюваністю та смертністю, особливо якщо легеневий судинний опір перевищує 5 од. Вуда, що може вказувати на вираженість прекапілярного компонента [97,136]. Залучення ПШ в процес формування лівосерцевої ХСН можливо при будь-якому її фенотипі. При цьому ІХС асоційована з більш вираженим порушенням функції ПШ в усьому спектрі ФВ ЛШ [117,123,229].

Важливим є внесок хронічної гіпоксемії, зумовленої ХОЗЛ в формування гемодинамічних змін. Гіпоксемія призводить до вазоконстрикції в легеневому судинному руслі. За рахунок вивільнення медіаторів (гістамін, ангіотензин II,

тромбоксан А2, вазопресин, деякі лейкотриєни тощо) змінюється проникність судинної стінки, збільшуються тромбоутворення та проліферація гладеньком'язових клітин судинної стінки, фіброblastів. Відбувається структурне ремоделювання судин малого кола кровообігу. В поєднанні з гіперінфляцією легень, вторинним еритроцитозом та зменшенням площі легеневиx судин це веде до формування прекапілярної ЛГ, яка віднесена до 3 групи ЛГ (асоційована із захворюванням легень та/або гіпоксією) [52,135,136]. Жорсткість легеневиx судин підвищується також за рахунок більшого відкладення еластичних і колагеновиx волокон. Це призводить до збільшення судинного опору з наступним збільшенням тиску в легеневій артерії. При чому навіть невелике зменшення діаметра малих легеневиx артерій може призвести до значного збільшення судинного опору [247]. Слід зазначити, що ЛГ при ХОЗЛ зазвичай помірного ступеню тяжкості без суттєвого порушення функції ПШ, та асоційована з тяжкою бронхіальною обструкцією та деструкцією паренхіми легень [187]. Тільки близько 3 – 5% пацієнтів з ХОЗЛ мають тяжку ЛГ. Для них характерна переважно помірна бронхіальна обструкція, гіпоксемія, дуже низька дифузійна здатність легень, нормо- або гіпокапнія та значні функціональні обмеження. Формується ХСНзбФВ, але на відміну від істинної ХСНзбФВ, пов'язаної із патологією лівих відділів серця, для неї характерно виражене розширення правого шлуночка та пересердя, дислокація міжлуночкової перетинки, стиснення лівих відділів серця. Для цієї когорти пацієнтів із ХОЗЛ запропоновано термін «легеневий судинний фенотип», та наголошується потреба в виключенні легеневої артеріальної гіпертензії та хронічної тромбоемболічної ЛГ [79,116,146].

Як продемонструвало дослідження MESA COPD, при емфізематозному фенотипі ХОЗЛ можливе формування так званого *cor pulmonale parvum* – «малого тихого» хронічного легеневого серця. Значне підвищення внутрішньогрудного тиску, підвищення жорсткості та діастолічна дисфункція ПШ, зміни орієнтації діафрагми та нижньої порожнистої вени призводять до зниження переднавантаження на ПШ та зменшення його об'єму, підвищення тиску в

системі нижньої порожнистої вени та формування недостатності кровообігу. ФВ ЛШ при цьому є збереженою [132,139,161].

Таким чином, при поєднанні ІХС та ХОЗЛ на різних стадіях формування ХСН можливі всі її фенотипи із різним ступенем залучення ПШ, кінцевим етапом цього процесу є бівентрикулярна ХСН [45,57].

Важливою спільною ланкою патогенезу ІХС та ХОЗЛ є ендотеліальна дисфункція (ЕД), в основі якої лежать структурні та функціональні зміни ендотелію на тлі оксидативного стресу. Оксид азоту (NO) є основним ендотеліальним вазодилатуючим фактором, який контролює базальний тонус артеріол. Він відіграє важливу роль у регуляції оксидантних процесів, проліферації та апоптозу. NO має також ангіопротективні та протизапальні властивості. При ЕД відбувається зниження його продукції та підвищується концентрації вазоконстрикторів (тромбоксану А<sub>2</sub>, ендотеліну-1, ангіотензину II), що пов'язано з розвитком та прогресуванням атеросклерозу [26,70,75]. При коморбідності ІХС та ХОЗЛ відбувається зниження активності ендотеліальної NO-синтази на тлі запального процесу, та, відповідно, зниження синтезу NO [96] на тлі збереженої або підвищеної секреції вазоконстрикторів, цитокінів та TNF $\alpha$ , що додатково пригнічує продукцію NO. При цьому ЕД при ХОЗЛ позитивно корелює зі ступенем тяжкості бронхіальної обструкції, що, можливо пояснює зв'язок між хронічним порушенням бронхіальної прохідності та серцево-судинним ризиком [115,219].

ХОЗЛ притаманна гіпоксемія, яка може бути інтермітуючою та виникати при навантаженнях або під час загострень ХОЗЛ, або постійною на пізніх стадіях захворювання. Гіпоксемія підвищує активність симпатичної нервової системи через стимуляцію артеріальних хеморецепторів. Такий симпатичний овердрайв може призводити до тахікардії та підвищення ризику коронарних подій у пацієнтів з ІХС [159,255]. Динамічний компонент гіперінфляції легень при ХОЗЛ веде до недостатнього підвищення вентиляції у відповідь на фізичне навантаження, зменшення серцевого викиду та сприяє розвитку десатурації при

фізичному навантаженні у пацієнтів зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ та поглиблення гіпоксемії [114].

Стандартним неінвазивним маркером оцінки симпатико-парасимпатичного балансу є показники варіабельності серцевого ритму (ВСР) [107]. Дослідження HRV-DETECT продемонструвало, що зниження ВСР пов'язано із 2-кратним підвищенням ризику ішемії міокарда [122]. ХСН характеризується ознаками нейрогуморальної симпатичної активації, що є проявом вегетативного дисбалансу. Зниження ВСР часто визначається у пацієнтів із ХСНнФВ та пов'язане з гіршим прогнозом [179,233]. Останнім часом з'явилися публікації, які встановили роль симпатичної активації у формуванні діастолічної дисфункції ЛШ як основи для розвитку ХСНзбФВ [71,74,119,138,245].

Вважається, що ВСР є одним із факторів, що впливає на патофізіологію ХОЗЛ. Літературні дані демонструють, що пацієнти з ХОЗЛ мають підвищену ЧСС у спокої, знижену чутливість барорефлексу, зміни вегетативного тонуусу із зниженням парасимпатичної активності та/або підвищенням симпатичної активності, що може бути пов'язано із захворюваністю та смертністю [216,234]. Існують дані про зв'язок порушень вегетативної регуляції серцевої діяльності із тяжкістю клінічних проявів ХОЗЛ, активністю запального процесу та оксидативного стресу [113,188,253].

Поєднання ІХС та ХОЗЛ веде до збільшення ризику безбольової ішемії міокарда, яка є прогностично несприятливою, оскільки підвищує ризик раптової смерті в 5-6 разів, аритмій – в 2 рази, ХСН – в 1,5 раза [2,64,84]. Механізм виникнення безбольової ішемії у пацієнтів із поєднанням ІХС та ХОЗЛ пов'язують із зростанням порогу больової чутливості та розвитком автономної нейропатії за рахунок гіпоксемії [64,164].

Таким чином, несприятлива взаємодія ІХС та ХОЗЛ починається із спільних факторів ризику, які запускають «перехресні» патогенетичні механізми формування кардіопульмонального континууму: системне запалення, ендотеліальну дисфункцію, гіпоксемию, патологічне ремоделювання серця, що сприяє прогресуванню ІХС з формуванням ХСН.

### **1.3. Проблеми діагностики та лікування пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень на етапі формування хронічної серцевої недостатності**

Своєчасна та коректна діагностика ІХС за наявності коморбідного ХОЗЛ є вкрай важливою. Відомо, що задишка, може бути еквівалентом стенокардії [37,38,77,144], тож у пацієнтів з поєднанням ІХС та ХОЗЛ виникає низка проблем пов'язаних із диференціальним діагнозом серцевого і легеневого походження задишки. Paudel R. та співавт. зазначають, що задишка як еквівалент стенокардії, виникає при фізичному навантаженні і пов'язана із підвищенням кінцево-діастолічного тиску в ЛШ на тлі індукованого ішемією зниження комплайенсу ЛШ [180]. Пацієнти з диспноетичним еквівалентом стенокардії як правило старші, мають нижчу ФВ ЛШ та рівень креатиніну, в них менша ймовірність встановлення діагнозу ІХС та вони рідше отримують науково-обґрунтовану медикаментозну терапію, мають гірший прогноз [77,180,190]. З іншого боку важливо не припустити гіпердіагностику ІХС та виключити інші потенційні серцеві і несерцеві причини задишки, що складно зробити у пацієнтів із кардіореспіраторною патологією. Тому великого значення набувають функціональні стрес-тести для виявлення транзиторної ішемії міокарда [37,38,144,190].

Задишка під час фізичного навантаження є також спільним симптомом ХСН та ХОЗЛ, що веде до частих діагностичних помилок [183]. В діагностиці ХСН ключовими аспектами є виявлення симптомів, проведення ЕКГ, визначення натрійуретичних пептидів (НУП) та ехокардіографія (ЕхоКГ) для фенотипування ХСН [3,54,131,162,]. Найбільш складною є точна діагностика ХСНзбФВ. Універсальне визначення ХСН, запропоноване в 2021 році [81], вимагає наявності симптомів та ознак, спричинених структурно-функціональними змінами (зниження ФВ ЛШ  $< 50\%$ ,  $E/e' > 15$ , збільшення порожнин серця, помірна або тяжка гіпертрофія ЛШ, клапанна регургітація) в поєднанні з підвищеним рівнем натрійуретичних пептидів (НУП) та/або об'єктивними ознаками кардіогенного легеневого або системного застою. Консенсус АКК 2023 року наголошує, що в

діагностиці ХСНзбФВ важливе значення має проведення диференціального діагнозу для виключення несерцевих і серцевих причин задишки та набряків, зниження толерантності до фізичного навантаження, виключення псевдо-ХСНзбФВ, яка часто виникає при хронічній хворобі нирок, нефротичному синдромі, цирозі печінки, ожирінні, анеміях, хворобах легень та гиповентиляційному синдромі [141]. Також ці рекомендації акцентують увагу на важливості оцінки ймовірності ХСНзбФВ за валідованими шкалами H2FPEF або HFA-PEFF.

Шкала H2FPEF [195] була запропонована в 2018 році, та містить 6 параметрів оцінки: індекс маси тіла (ІМТ)  $>30$  кг/м<sup>2</sup>, артеріальну гіпертензію, фібриляцію передсердь, систолічний тиск в легеневій артерії (СТЛА)  $>35$  мм рт.ст., вік старший 60 років, підвищення тиску наповнення ЛШ ( $E/e' >9$ ). Шкала HFA-PEFF представлена в 2019 році експертами ЄКТ [186] та включає 4 кроки, в тому числі визначення НУП, ехокардіографічних параметрів порушення діастолічної функції ЛШ з бальною оцінкою отриманих даних.

Існують дані, що у пацієнтів із ХСНзбФВ рівні НУП можуть бути нижчими, ніж при ХСНнФВ, особливо у пацієнтів із супутнім ожирінням [4,141]. У той же час коморбідне ХОЗЛ сприяє підвищенню їх рівня за рахунок біомеханічного стресу міокарда, зниження ферментної деградації [1,4,54,176]. В національних рекомендаціях Всеукраїнської асоціації кардіологів України (ВАКУ) з коморбідності при серцевій недостатності [54] наголошується на важливості визначення біомаркерів для діагностики ХСН при поєднанні з ХОЗЛ, особливо при труднощах з отриманням якісної візуалізації серця за допомогою ЕхоКГ [184,248]. Технічні труднощі в якісній оцінці показників ЕхоКГ у пацієнтів із коморбідним ХОЗЛ пов'язані зі збільшенням частоти дихання, вираженістю емфіземи, вузьким ультразвуковим вікном тощо, тому можуть бути використані транезофагеальна ЕхоКГ, магнітно-резонансна томографія [54,214]. Horodinschi R. та співавт. Рекомендують застосовувати вищі діагностичні рівні НУП ніж це визначено в керівництві ЄКТ для компенсованої ХСН у пацієнтів із загостренням



ХОЗЛ при виключенні декомпенсації ХСН як причини задишки, а саме - BNP >100 пг/мл або NT-proBNP >300 пг/мл [134].

У пацієнтів з ІХС та ХСН, за даними літератури, може мати місце гіподіагностика ХОЗЛ. Так у дослідженні Franssen et al. продемонстровано, що 30,5% пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями мали порушення бронхіальної прохідності, але у 70% з них раніше спірометрія не проводилась [112]. Проте можлива і гіпердіагностика ХОЗЛ у пацієнтів із декомпенсованою ХСН при наявності аускультативної картини бронхіальної обструкції за рахунок набряку слизової бронхів та зовнішньої їх компресії на тлі інтерстиціального набряку. Тому сучасні рекомендації наголошують, що для об'єктивізації діагнозу ХОЗЛ у пацієнта з ХСН необхідно обов'язково виконувати спірометрію, але тільки у разі стабільного еуволемічного стану пацієнта [162].

У комплексній оцінці пацієнтів з ХСН, асоційованою зі стабільною ІХСу поєднанні з ХОЗЛ, важливе діагностичне і прогностичне значення мають тести з визначення толерантності до фізичного навантаження, одним з яких є тест з 6-хвилинною ходьбою (6ХТзХ) [61,118,246]. У пацієнтів із ХСН зниження дистанції 6ХТзХ є сильним незалежним предиктором смерті [127,177]. Дистанція 6ХТзХ також асоційована з показниками тяжкості перебігу ХОЗЛ [259], так дослідження ECLIPSE продемонструвало, що її скорочення менше 357м є предиктором госпіталізації у зв'язку із загостренням ХОЗЛ, а менше 334м – смертності [222]. Найбільш вживаною моделлю для розрахунку належної відстані в 6ХТзХ є формула Енрайта-Шерріла [106], яка враховує стать, зріст та вагу пацієнта. Ведуться розробки моделей прогнозування належної дистанції 6ХТзХ для різних когорт пацієнтів, наприклад для пацієнтів із ІХС, з ХОЗЛ. Дослідники акцентують увагу на важливості регулярної оцінки толерантності до фізичного навантаження у пацієнтів та наголошують на необхідності порівняння отриманих результатів із розрахованими для пацієнтів із подібним станом серцево-судинної та респіраторної систем, а не для здорової популяції [150,201]. Але ці моделі не враховують поєднання ІХС та ХОЗЛ.

Дослідження якості життя (ЯЖ) є одним з важливих показників інтегральної оцінки стану пацієнтів з ХСН, асоційованою з ІХС у поєднанні з ХОЗЛ, який пов'язаний із вираженістю симптомів захворювання, кількістю госпіталізацій, обмеженням функціональних можливостей та наявністю коморбідностей [6,24,194,196,225,228]. Функціональні порушення є основною проблемою пацієнтів з ХСН, і для деяких із них, на думку Anker S. зі співавт. покращення функціонального стану або ЯЖ може бути важливішим за довголіття [73]. У пацієнтів з ІХС та ХСН продемонстровано зв'язок показників якості життя з прихильністю до лікування [66,151,226,257]. Для пацієнтів із ХОЗЛ низька прихильність до лікування асоційована із збільшенням частоти загострень, ризику смерті та погіршенням якості життя [121]. Не зважаючи на доведені переваги науково-обґрунтованої терапії ІХС, ХСН та ХОЗЛ, прихильність пацієнтів до лікування залишається субоптимальною [36,182,193,217]. Тому стратегії виявлення причин неприхильності до лікування та їх усунення активно обговорюються [152,223,237].

Мета лікування пацієнтів зі стабільною ІХС: зменшення симптомів захворювання, попередження ускладнень ІХС (ІМ, ХСН, раптова смерть), зменшення частоти госпіталізацій із приводу загострення захворювання або виникнення ускладнень, покращення якості життя та збереження працездатності [38].

Медикаментозне лікування пацієнтів із поєднанням ІХС та ХОЗЛ ускладнено потенційними ризиками поліпрагмазії, розвитком побічних явищ препаратів, потенційним негативним впливом терапії одного захворювання на перебіг іншого [169,191].

Препаратами першого ряду в терапії стабільної ІХС є бета-адреноблокатори (БАБ) та антагоністи кальцієвих каналів (БКК), нітрати тривалої дії [37,38,144]. При цьому слід враховувати, що недигідропіридинові БКК мають негативний хронотропний ефект та не можуть бути застосовані при ХСН, а дигідропіридинові БКК мають нейтральний вплив на перебіг ХСН, але можуть бути корисними у пацієнтів із супутньою АГ, до того ж, БКК не покращують виживання пацієнтів зі

стенокардією [109]. Стосовно нітратів тривалої дії відсутні дані їх позитивного впливу на наслідки для пацієнтів зі стабільною ІХС [109], а у пацієнтів із наявністю ХСНзбФВ їх використання не рекомендовано за результатами дослідження NEAT-HFrEF [141]. БАБ, навпаки, є одним із наріжних каменів лікування ХСНнФВ та ХСНпзФВ, які здатні знижувати смертність пацієнтів [162]. Основні побоювання в призначенні БАБ пацієнтам із коморбідним ХОЗЛ пов'язані з потенційним погіршенням бронхіальної прохідності, тому за даними літератури ці препарати недостатньо призначаються пацієнтам [78,87,158]. Але безпечність використання високоселективних БАБ, в тому числі небівололу, у пацієнтів із коморбідним ХОЗЛ доведена в багатьох дослідженнях [5,54,57,144,162]. Небіволол є високоселективним БАБ із додатковим ендотелійзалежним вазодилатаційним ефектом, який пов'язаний з NO. Завдяки цим властивостям він зменшує оксидантний стрес, агрегацію тромбоцитів та адгезію лейкоцитів до ендотелію [215].

Всім пацієнтам зі стабільною ІХС показане призначення антитромбоцитарної терапії препаратами ацетилсаліцилової кислоти (АСК) або клопідогрелю [37,38,144]. Є дані, які продемонстрували безпечність застосування АСК у пацієнтів із ХОЗЛ, та 25 % зниження ризику раку легень [108,258].

Статини є прогнозмодифікуючими препаратами у пацієнтів з ІХС [37,38,144]. Дані щодо безпосереднього впливу статинів на перебіг ХОЗЛ недостатні [99], але експерти GOLD-2023 зазначають, що у пацієнтів із серцево-судинними показами до їх застосування отримано позитивні результати [131].

У пацієнтів зі стабільною ІХС з АГ, ХСН або безсимптомною дисфункцією ЛШ в комплекс лікування включаються блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) – інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) або блокатори рецепторів ангіотензину-II (БРА-II) [37,38,144]. Блокатори РААС є препаратами першої лінії в 4-компонентній терапії пацієнтів із ХСНнФВ, які забезпечують зменшення захворюваності і смертності та можуть бути корисними для пацієнтів з ХСНпзФВ [131,162]. При цьому БРА-II можуть краще переноситися пацієнтами через менші ризики виникнення кашлю [131], а в

дослідженні Calancea V. та співавт. продемонстровано позитивний вплив валсартана на легеневу гемодинаміку у пацієнтів із ХОЗЛ та ЛГ [83]. Консенсусом АКК 2023 року БРА-II включені в стандарт лікування пацієнтів з ХСНзбФВ як альтернатива ARNi, причому зроблено акцент на гендерних особливостях їх застосування – у чоловіків ефективність доведена при ФВ ЛШ менше 60% [141].

Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (AMP) є складовою нейрогуморальної модуляції в оптимальній медикаментозній терапії ХСН. Ефективність спіронолактона при всіх фенотипах ХСН продемонстрована в дослідженнях TOPCAT, ALDO-DHF [103,131,141]. Еплеренон є більш селективним AMP із меншою кількістю побічних ефектів, а його ефективність при ХСНнФВ продемонстрована в дослідженні EMPHASIS-HF [200]. У пацієнтів із ХСНнФВ у поєднанні з ХОЗЛ за даними об'єднаного аналізу досліджень EMPHASIS-HF та RALES також встановлено позитивний вплив AMP на госпіталізації з приводу ХСН та загальну смертність [256]. Слід зазначити, що при ХСНзбФВ також виявлені гендерні відмінності в ефективності – у жінок AMP можуть призначатись прилюбій ФВ ЛШ, а у чоловіків ефективність доведена при ФВ ЛШ < 60%[141].

Наступним компонентом оптимальної терапії ХСН є інгібітори натрій-залежного котранспортеру глюкози 2 типу (ІНЗКТГ-2). Цей клас препаратів в 2021 року був включений у стандарт терапії ХСНнФВ [162], в 2022 році завдяки доказам ефективності емплагліфлозину в терапії ХСН з ФВ ЛШ більше 40% з дослідження EMPEROR-Preserved ІНЗКТГ-2 були внесені в рекомендації з терапії ХСНпзФВ та ХСНзбФВ [131].

У базисній терапії ХОЗЛ провідне місце посідають фіксовані комбінації бронходилататорів тривалої дії: холінолітики (ТДХЛ) та  $\beta$ 2-агоністи (ТДБА), а у пацієнтів із високим ризиком загострень – потрійній терапії з додаванням інгаляційних кортикостероїдів (ІКС) [61,120,121]. Доведено, що комбінації ТДХЛ та ТДБА краще, ніж монотерапія впливають на симптоми ХОЗЛ, функцію легень, ризику загострень та ЯЖ пацієнтів [85,121,160,218,243]. Нещодавніми

дослідженнями IMPACT та ETHOS встановлено позитивний вплив фіксованих потрійних комбінацій ТДХЛ, ТДБА та ІКС на загальну смертність порівняно з подвійною бронходилатаційною терапією [157,192]. З огляду на потенційні побічні ефекти ІКС, на сьогодні доведені переваги їх застосування у пацієнтів із частими загостреннями та рівнем еозинофілів у периферичній крові більше 300 клітин в 1 мкл [61,123].

Важливим аспектом бронходилатаційної терапії у пацієнтів з поєднанням ІХС та ХОЗЛ є її кардіологічна безпечність. Певні застереження є через потенційні ризики надмірної симпатичної стимуляції ТДБА. Збільшення серцево-судинних ризиків, госпіталізацій та смертності більшою мірою пов'язано із застосуваннями короткої дії  $\beta$ 2-агоністів (КДБА), тому їх застосування слід мінімізувати [54]. Дослідження Samp J. зі співавт. продемонструвало меншу кількість гострих серцево-судинних подій при лікуванні ТДХЛ+ТДБА порівняно з ТДБА+ІКС [209]. В дослідженні SUMMIT не виявлено збільшення кількості серцевих розладів чи аритмій серед пацієнтів, які отримували ТДБА вілантерол порівняно з плацебо [191]. Фіксована комбінація вілантеролу з ТДХЛ умеклідніуму бромідом продемонструвала ефективність та безпечність співставну з іншими фіксованими комбінаціями бронходилататорів [72,137].

Також слід наголосити, що в рекомендаціях із лікування ІХС, ХСН та ХОЗЛ важлива роль відводиться нефармакологічним стратегіям – навчанню пацієнта, фізичній та психологічній реабілітації, модифікації способу життя і відмові від куріння [38,61,121,131,144,162].

Таким чином, аналіз літературних джерел виявив ряд остаточно не вирішених питань діагностики та лікування пацієнтів зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ, а саме: недостатньо чітке визначення критеріїв задишки як еквівалента стенокардії, можливі помилки при встановленні діагнозу ХСНзбФВ, відсутність підходів до персоналізації належних величин в БХТзХ у пацієнтів із коморбідною патологією, пошук підходів до оптимізації терапії таких пацієнтів із підвищенням прихильності до лікування.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Клінічна характеристика пацієнтів з ІХС у поєднанні з ХОЗЛ

Дизайн та протокол дослідження, форми первинної медичної документації узгоджено з комісією з питань біомедичної етики Дніпровського державного медичного університету (протокол № 8 від 26.04.2023 р.).

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

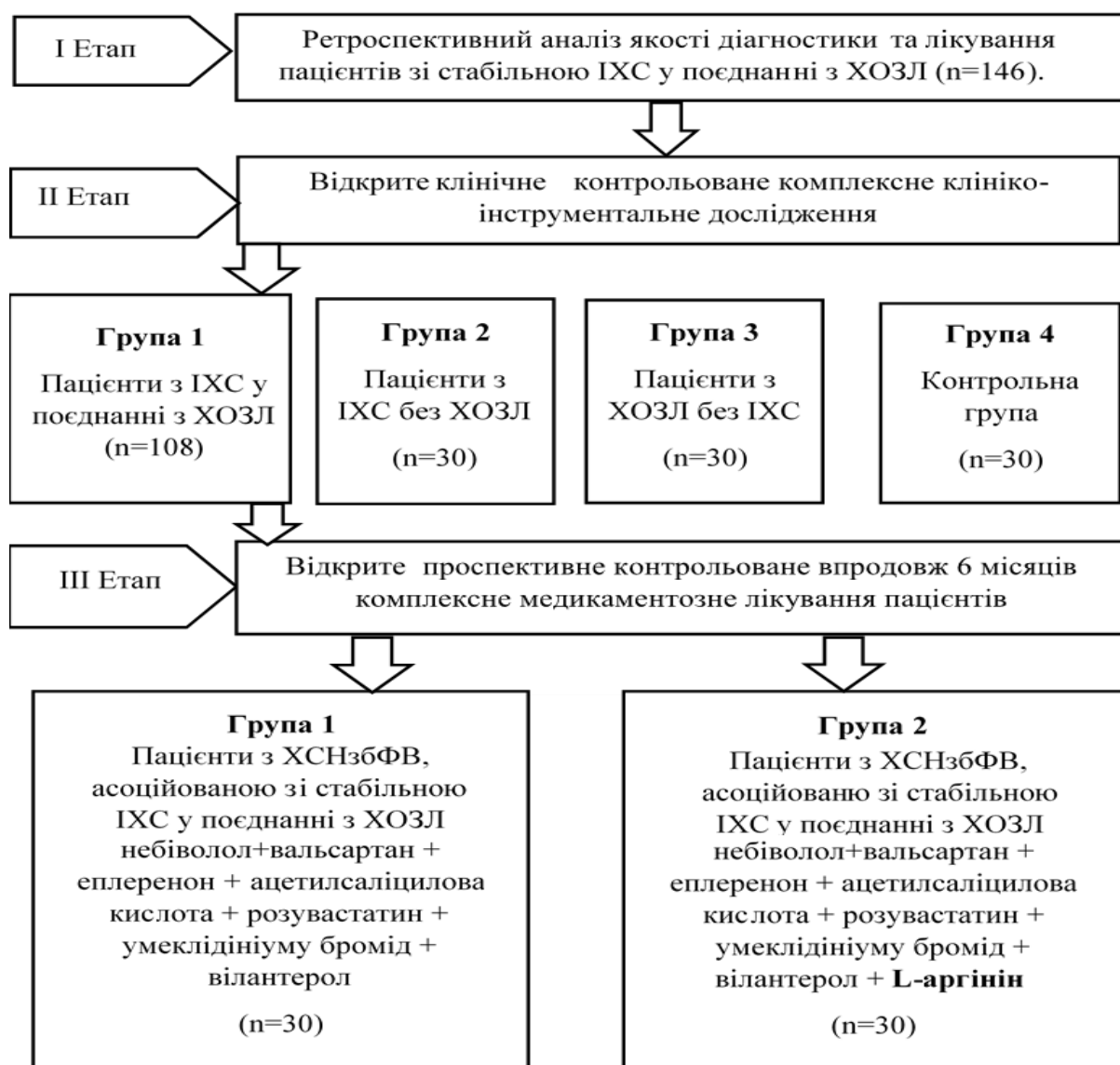


Рис. 2.1. Дизайн дослідження

На першому етапі проведено ретроспективний аналіз медичних карт стаціонарного хворого пацієнтів зі стабільною ІХС в поєднанні ХОЗЛ, що перебували на стаціонарному обстеженні та лікуванні в КП «Криворізька міська клінічна лікарня №2» Криворізької міської ради в 2017 – 2020 роках, яка була базою кафедри терапії, кардіології та сімейної медицини ФПО Дніпровського державного медичного університету. Другий етап – відкрите клінічне контрольоване комплексне клініко-інструментальне дослідження пацієнтів з ІХС у поєднанні з ХОЗЛ у порівнянні з пацієнтами з ІХС без ХОЗЛ та ХОЗЛ без ІХС, а також із контрольною групою здорових осіб. Третій етап – відкрите проспективне контрольоване комплексне медикаментозне лікування пацієнтів з ІХС в поєднанні з ХОЗЛ з поділом на дві групи в залежності від обсягу терапії. Тривалість лікування – 6 місяців.

Критерії включення в дослідження:

- стабільні форми ІХС – стенокардія напруги (ССН) II-III функціонального класу (ФК), еквіваленти стенокардії (задишка в комбінації з транзиторними ішемічними змінами на ЕКГ без больових проявів);
- перенесений інфаркт міокарда (ІМ) понад 6 місяців;
- серцева недостатність I – ІІА стадії (В і С), II-III ФК за NYHA;
- чоловіки віком понад 40 років;
- ХОЗЛ, що спірометрично підтверджено до маніфестації ІХС.

Критерії виключення:

- вік старше 70 років;
- стенокардія напруги IV ФК;
- гострий коронарний синдром, ІМ до 6-місячної давнини;
- постінфарктна аневризма серця;
- гостре порушення мозкового кровообігу або транзиторна ішемічна атака менше 6 місяців тому;
- серцева недостатність ІІБ-ІІІ стадії (стадія D), IV ФК за NYHA;
- діагноз ХОЗЛ не підтверджений спірометрією;
- бронхіальна астма;

- виражена емфізема легень;
- підозра на легеневу артеріальну гіпертензію, хронічну тромбоемболічну легеневу гіпертензію;
- хронічна хвороба нирок;
- анемія;
- відмова пацієнта від участі в дослідженні.

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

Для проведення ретроспективного аналізу у відповідності до критеріїв включення відібрано 146 медичних карт стаціонарного хворого пацієнтів зі стабільною ІХС та коморбідним ХОЗЛ. Середній вік пацієнтів склав 63,5 (58;69) року. У всіх пацієнтів ІХС діагностована після маніфестації та спірометричного підтвердження ХОЗЛ. Середня тривалість ІХС становила 7,4 (5,3) років, середня тривалість ХОЗЛ – 9,6 (4,8) років ( $p < 0,01$ ). Нами було оцінено якість діагностики та лікування ІХС відповідно до наказу МОЗ України №152 від 02.03.2016 року [38] з урахуванням змін, внесених 23.12.2021 за наказом №2857 [39], а також рекомендацій ЄКТ 2019 року [144]. Згідно із даними медичних карт, ССН без ІМ в анамнезі була діагностована у 113 пацієнтів (76,7%). З них ССН II ФК – у 78 пацієнтів (69,0%), ССН III ФК – у 35 пацієнтів (31,4%). Постінфарктний кардіосклероз (ПСК) мав місце в 33 випадках (22,6%), з яких у 8 (24,2%) встановлено ССН II ФК, в 13 (39,4%) – ССН III ФК, а в 12 випадках (36,4%) ІХС мала безбольвовий перебіг. Супутню АГ мав 71 пацієнт (48,6%). ХСН I стадії за класифікацією Стражеска – Василенка діагностована у 97 пацієнтів (66,4%), II стадії – у 49 пацієнтів (33,6%).



У проаналізованих медичних картах у жодному випадку не було визначено претестову ймовірність ІХС. Анамнез куріння зібраний лише в 38 випадках (26,0%), ІМТ розраховано в 84 випадках (57,5%), об'єм талії (ОТ) виміряно в 15 випадках (10,2%). Загальний аналіз крові, визначення рівня глікемії проведено всім пацієнтам. Рівень загального холестерину (ЗХС) визначено у 88 пацієнтів (60,3%), а холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХСЛПНЩ) – у 67 пацієнтів (45,8%). Рівень креатиніну визначено в 75 випадках (51,4%). Визначення рівнів натрійуретичних пептидів із метою диференційної діагностики походження задишки не проводилось.

Аналіз інструментальних досліджень виявив, що вимірювання АТ та реєстрація ЕКГ у спокої проведені всім пацієнтам. Трансторакальна ДЕхоКГ виконана 95 пацієнтам (65,1%), проте стресс-ЕхоКГ не виконувалась у жодному випадку. Ультразвукове дослідження сонних артерій, як маркера коронарного атеросклероза, проведено у 10 випадках (6,8%), коронароангіографія – в 9 випадках (6,2%) у пацієнтів з ПМК, з них стентування виконано в 5 випадках. Добове моніторування ЕКГ проведено 93 пацієнтам (63,7%). Тести з дозованим фізичним навантаженням (велоергометрія, тредміл-тест) не виконувались, але в 8 випадках (5,5%) проведено 6ХТзХ з пульсоксиметрією та визначенням рівня дестарурації.

Аналіз базисної антиішемічної терапії ІХС (рис. 2.2) продемонстрував, що пацієнтам з ІХС в поєднанні з ХОЗЛ препарати, які покращують якість життя, позитивно впливають на прогноз, а саме БАБ, були призначені лише 46 пацієнтам (31,5%), з них небіволол (2,5 – 5 мг) – 16 пацієнтам (34,8%), бісопролол (2,5 – 5 мг) – 21 пацієнтам (45,7%). В 9 випадках (19,5%) було призначено неселективний БАБ карведілол, який є небажаним у пацієнтів з ХОЗЛ. Івабрадин (10 – 15 мг) призначений у 19 випадках (13,0%). 87 пацієнтів (59,6%) отримували БКК амлодипін (5-10 мг). Нітрати тривалої дії (НТД) приймали 28 пацієнтів (19,2%), а триметазидін – 95 пацієнтів (65,1%). Антитромбоцитарні препарати отримували 134 пацієнти (91,8 %), з них 103 (76,9%) – ацетилсаліцилову кислоту, а 31 (23,1%) – клопідогрель. У 12 випадках (8,2%) було призначено оральні антикоагулянти у

зв'язку із фібриляцією передсердь. Статини (аторвастатин 20 мг, розувастатин 10 мг) отримували лише 102 пацієнти (69,9%). При цьому у жодному випадку при їх тривалому прийомі не досягнуто цільових рівнів ХС або ХСЛПНЩ, передбачених в рекомендаціях з дисліпідемії Всеукраїнської асоціації кардіологів 2020 року [32].

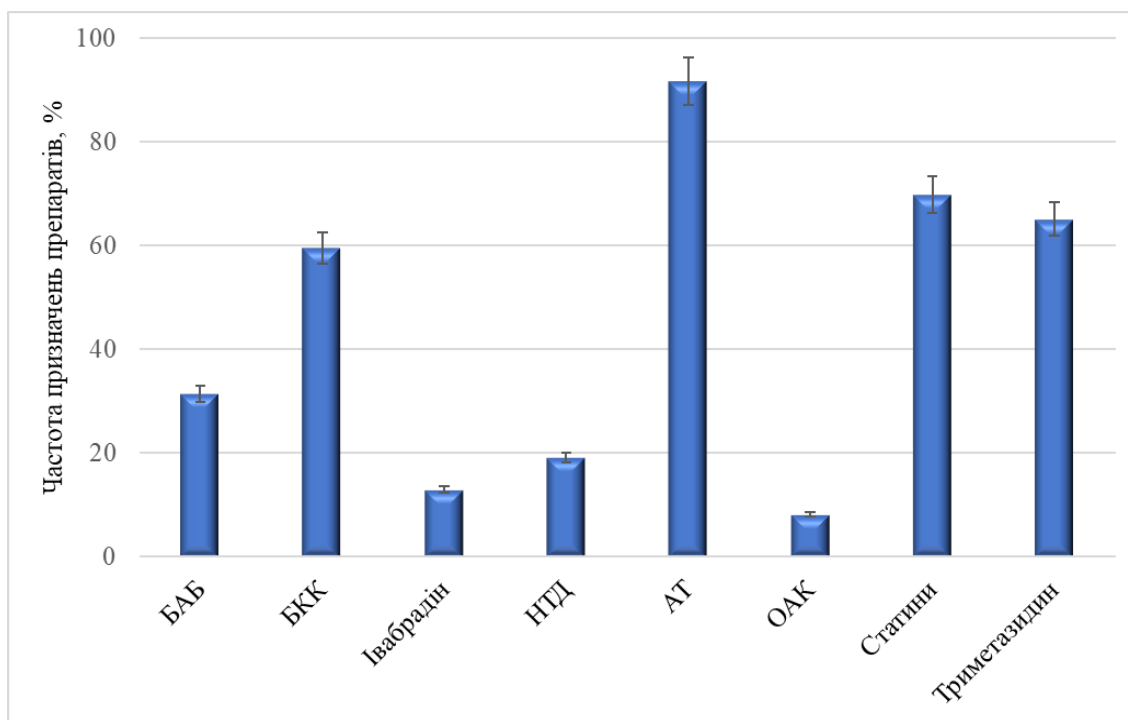


Рис. 2.2. Базисна антиішемічна терапія пацієнтів з ІХС в поєднанні з ХОЗЛ (n=146).

Примітка: НТД – нітрати тривалої дії, АТ – антитромбоцитарні препарати, ОАК – оральні антикоагулянти.

Ми проаналізували базисну антиішемічну терапію залежно від клінічної форми стабільної ІХС. Встановлено, що із 78 пацієнтів зі ССН II ФК БАБ отримували 23 (29,5%), БКК – 55 (70,5%), івабрадин – 8 (10,3%), та триметазидин – 29 (37,2%). Серед 35 пацієнтів зі ССН III ФК в 12 (34,3%) випадках із 35 призначено БАБ, в 24 (38,6%) – БКК, 7 (20,0%) пацієнтам був призначений івабрадин, 13 (37,1%) пацієнтам – НТД. Всі пацієнти цієї групи отримували триметазидин. Із 33 пацієнтів із постінфарктним кардіосклерозом, в тому числі в

поєднанні зі ССН, 11 (33,3%) призначено БАБ, 13 (39,4%) – БКК, 4 (11,4%) – івабрадін, 15 (45,5%) – НПД та всім пацієнтам – триметазидін.

Проаналізовано антигіпертензивну терапію, призначену 71 пацієнтам із супутньою АГ. ІАПФ отримували 40 пацієнтів (56,3%). Із них еналаприл (10-20 мг) був призначений 8 пацієнтам (20,0%), лізиноприл (10 мг) – 7 пацієнтам (17,5%), періндоприл (5-10 мг) – 8 пацієнтам (20,0%), раміприл (2,5-10 мг) – 17 пацієнтам (42,5%). БРА-II призначені 31 пацієнту (43,7%), з них валсартан (80-160 мг) – 16 пацієнтам (51,6%), кандесартан (4-16 мг) – 8 пацієнтам (25,8%), лосартан (50-100 мг) – 7 пацієнтам (22,6%).

Антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) спіронолактон приймали 45 пацієнтів (30,8%). Тіазидні або тіазидоподібні діуретики (індапамід 1,25-2,5 мг, гідрохлортіазид 12,5 мг) отримували 24 пацієнти (16,4%), а петльові діуретики (торасемід 5-10 мг) – 43 пацієнти (29,5%).

Діагноз ХОЗЛ був спірометрично підтверджений у 115 випадках (78,8%). Помірний ступінь бронхіальної обструкції (GOLD 2) виявлено у 58 пацієнтів (50,4%), тяжкий ступінь (GOLD 3) – у 38 пацієнтів (33,0%), вкрай тяжкий (GOLD 4) – у 19 (16,6%). Не було можливості провести оцінку клінічних груп ХОЗЛ у зв'язку із відсутністю анкетування за тестом оцінки ХОЗЛ (ТОХ) та мМДР.

За потребою, для полегшення симптомів у 91 випадку (80,1%) пацієнти отримували фіксовану комбінацію інгаляційного короткої дії холінолітика (КДХД) (іпратропіуму бромід) та КДБА (фенотеролу), в 24 випадках (20,9%) – КДБА (сальбутамол).

Ми проаналізували базисну інгаляційну терапію ХОЗЛ відповідно до ступеня тяжкості бронхіальної обструкції. Із 58 пацієнтів з помірним ступенем порушення бронхіальної прохідності 40 (68,9%) був призначений ТДБА (формотерол), 11 пацієнтам (18,9%) – ТДХЛ (тіотропіуму бромід), 7 пацієнтам (12,2%) - комбінація ТДБА сальметеролу з ІКС (флютиказону пропіонат). Серед 38 пацієнтів із тяжкою бронхіальною обструкцією 21 (55,3%) отримував ТДХЛ, 3 (7,9%) – фіксовану комбінацію ТДХЛ та ТДБА (умеклідініуму бромід + вілантерол), 9 (23,7%) – комбінацію ТДБА та ІКС, а 5 (13,1%) – комбінацію ТДХЛ,

ТДБА та ІКС. Із 19 пацієнтів з вкрай тяжким ступенем порушення бронхіальної прохідності 5 (26,3%) була призначена комбінація ТДБА та ТДХЛ, 14 (73,7%) – потрійна терапія ТДХЛ, ТДБА та ІКС (рис. 2.3).

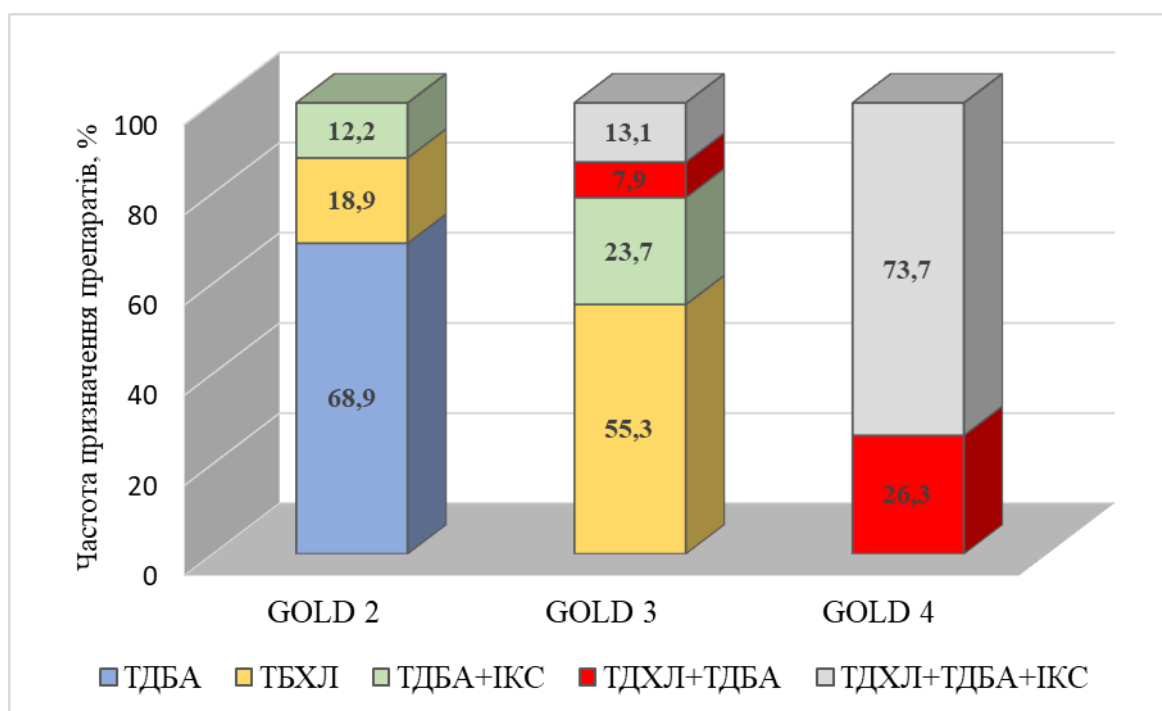


Рис. 2.3. Базисна терапія ХОЗЛ у пацієнтів зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ в залежності від ступеню тяжкості бронхіальної обструкції (n=115).

На другому етапі дослідження відбір та обстеження пацієнтів з першого етапу, груп порівняння і практично здорових осіб проводили у КП «Криворізька міська клінічна лікарня № 2» Криворізької міської ради». Перед включенням до дослідження пацієнти дотримувались 10-денного wash-out періоду. На цей період пацієнтам дозволялося за необхідністю застосовувати нітрати швидкої дії у вигляді сублінгвальних таблеток або спрею, та сальбутамол в дозованому аерозолі.

Обстежено 108 пацієнтів, які склали основну групу (група 1) зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ. Групу 2 склали 30 пацієнтів зі стабільною ІХС без ХОЗЛ, а групу 3 – 30 пацієнтів із ХОЗЛ без ІХС. До контрольної групи включено 30 чоловіків співставних за віком без ІХС та хвороб органів дихання. Клінічна характеристика пацієнтів основної групи та груп порівняння представлена в табл. 2.1.

Таблиця 2.1.

## Клінічна характеристика обстежених пацієнтів

№ з/п	Показник	Групи обстежених				р
		1 ІХС+ХОЗЛ (n=108)	2 ІХС (n=30)	3 ХОЗЛ (n=30)	Група контролю (n=30)	
1	2	3	4	5	6	7
1.	Середній вік, роки	61,5 (58; 67)	63,5 (59; 68)	60,5 (58; 64)	59,5 (57; 63)	0,08
2.	Тривалість ІХС, роки	7,4 (5,3)	7,9 (5,6)	-	-	0,63
3.	Тривалість ХОЗЛ, роки	9,6 (4,8)	-	8,3 (3,9)	-	0,17
4.	Куріння, n (%)	80 (74,1)*	17 (56,7)	19 (63,3)	14 (46,7)	<0,05
5.	Індекс куріння «пачка/рік»	34 (25; 42) <sup>†*</sup>	22 (16; 24)	22,5 (18; 25)*	15,5 (12; 19)	<0,01
6.	ІХС:			-	-	
	ССН II ФК, n (%)	70 (64,8)	19 (63,3)			0,87
	ССН III ФК, n (%)	27 (25,0)	9 (30,0)			0,58
	ПК, n (%)	27 (25,0)	8 (26,7)			0,85

Продовження таблиці 2.1

1	2	3	4	5	6	7
7.	Супутня АГ, n (%)	49 (45,4)	14 (46,7)	-	-	0,89
8.	Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	29,4 (25,4; 32,6) <sup>†*</sup>	29,2 (27,8; 31,2) <sup>†*</sup>	27,8 (23,5; 30,9) <sup>^</sup>	27,3 (24,0; 29,0)	0,02
9.	ОТ, см	102 (96; 108) <sup>†*</sup>	99 (96; 103) <sup>*</sup>	98 (94; 102)	95 (94; 99)	<0,01
10.	Кількість загострень ХОЗЛ за рік, n	1,6 (1,1)	-	1,8 (1,1)	-	0,48
11.	Оцінка ХОЗЛ за ТОХ, бали	19,3 (5,9)	-	17,3 (3,2)	-	0,04
12.	Оцінка задишки за мМДР, бали	2,7 (0,7)	-	2,3 (0,7)	-	0,02
13.	ЧСС, хв.	81 (76;88) <sup>^*</sup>	72 (72;76) <sup>†</sup>	80 (76;84) <sup>^*</sup>	72 (70;76)	<0,01
14.	ЧДР, хв.	20 (18; 20) <sup>^†*</sup>	17,5 (16; 18)	18 (16; 18) <sup>*</sup>	16 (16; 17)	<0,01
15.	САТ, мм рт.ст.	136 (130; 150) <sup>†*</sup>	132,5 (130;150) <sup>†*</sup>	130 (120; 130) <sup>^</sup>	130 (125; 130)	<0,01
16.	ДАТ, мм рт.ст.	84 (80; 90) <sup>†*</sup>	85 (80; 90) <sup>†*</sup>	80 (76; 80) <sup>^*</sup>	84 (80; 85)	<0,01

Продовження таблиці 2.1

1	2	3	4	5	6	7
17.	ФЖЄЛ, % належного	61,5 (15,8) <sup>^*</sup>	79,7 (13,6) <sup>†*</sup>	59,2 (17,6) <sup>^*</sup>	96,2 (9,2)	<0,01
18.	ОФВ <sub>1</sub> , % належного	48,2 (16,2) <sup>^*</sup>	80,6 (13,9) <sup>†*</sup>	47,9 (14,6) <sup>^*</sup>	89,9 (8,6)	<0,01
19.	ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЄЛ	0,58 (0,11) <sup>^*</sup>	0,79 (0,07) <sup>†*</sup>	0,59 (0,09) <sup>^*</sup>	0,84 (0,07)	<0,01

Примітки. 1. Дані наведено у вигляді М (SD), Me (25%;75%), n (%).

2. Множинні порівняння кількісних ознак проведені за критерієм Краскела-Уолліса, порівняння клькісних ознак у двох групах за критерієм Стьюдена при нормальному розподілі, за критерієм Манна-Уїтні – при розподілі, відмінному від нормального.

3. Порівняння якісних показників між групами проводилося за допомогою критерія Хі-квадрат ( $\chi^2$ ) Пірсона.

4. <sup>^</sup> - різниця достовірна на рівні  $p < 0,05$  із групою 2.

5. <sup>†</sup> - різниця достовірна на рівні  $p < 0,05$  із групою 3.

6. \* - різниця достовірна на рівні  $p < 0,05$  із групою контролю.

Діагноз ІХС встановлювався у відповідності до Наказу МОЗ України №152 від 02.03.2016 року [38] з урахуванням змін, внесених 23.12.2021 за наказом №2857 [39], рекомендацій ЄКТ 2019 року [144]. В діагностиці та комплексній оцінці ХОЗЛ керувались Адаптованою клінічною настановою, заснованою на доказах «Хронічне обструктивне захворювання легень», затвердженою НАМН України в 2020 році [61] з урахуванням рекомендацій GOLD 2022 [120]. Верифікацію та стратифікацію ХСН проводили згідно з керівництвом з СН ЄКТ 2021 року [162] та рекомендацій ВАКУ 2020 року [54]. Стадію ХСН визначали за класифікацією затвердженою рекомендаціями Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування ХСН 2017 року [3] та відповідно до уніфікованої міжнародної класифікації 2021 року [81].

У групі 1 ССН II ФК діагностовано у 70 пацієнтів (64,8%), ССН III ФК – у 27 пацієнтів (25,0%), а 11 пацієнтів (10,2%) після перенесеного ІМ мали безбольовий перебіг ІХС. ППК мав місце в 27 випадках (25,0%). Супутню АГ мали 49 пацієнтів (45,4%). ХСН I стадії (стадія B) діагностована у 79 пацієнтів (73,1%), II A стадії (стадія C) – у 29 пацієнтів (26,9%). У пацієнтів групи 1 відповідно до комплексної оцінки ХОЗЛ встановлено (за GOLD 2022) клінічну групу B в 54 випадках (50,0%), клінічну групу C – в 12 випадках (11,1%), клінічну групу D – в 42 випадках (38,9%). Відповідно до рекомендацій GOLD 2023 клінічна група E діагностована у 54 пацієнтів (50,0%). Клінічну групу ХОЗЛ визначали у відповідності із оцінкою клінічної симптоматики за тестом оцінки ХОЗЛ (ТОХ) та шкалою задишки мМДР із врахуванням кількості загострень за минулий рік.

Пацієнтів групи 1 поділено на три підгрупи відповідно до клінічних форм стабільної ІХС: підгрупа 1 – 45 пацієнтів зі ССН, підгрупа 2 – 27 пацієнтів з ППК, підгрупа 3 – 36 пацієнтів із поєднанням стабільної ІХС та АГ без ІМ в анамнезі. В таблиці 2.2 представлені основні клінічні характеристики цих підгруп.

Як видно з наведеної таблиці, підгрупи співставні за тривалістю ІХС та ХОЗЛ. Проте пацієнти підгрупи 2 достовірно старші, ніж підгруп 1 та 3.



Таблиця 2.2

## Клінічна характеристика підгруп пацієнтів з ІХС в поєднанні з ХОЗЛ

№ з/п	Показник	Підгрупи			р
		1 ССН (n = 45)	2 ПК (n = 27)	3 ССН+АГ (n = 36)	
1	2	3	4	5	6
1.	Середній вік, роки	61,4 (5,3) <sup>†</sup>	63,7 (6,8) <sup>^*</sup>	59,7 (6,5) <sup>†</sup>	0,01
2.	Тривалість ІХС, роки	6,8 (3,9)	8,7 (7,6)	7,2 (4,8)	0,17
3.	Тривалість ХОЗЛ, роки	9,0 (4,1)	10,1 (6,1)	9,9 (4,7)	0,53
4.	Куріння, n (%)	29 (64,4) <sup>†</sup>	25 (92,6) <sup>^*</sup>	25 (69,4) <sup>†</sup>	<0,05
5.	Індекс куріння «пачка/рік»	34,4 (13,4)	33,2 (11,0)	33,6 (11,8)	0,49
6.	ІХС:				
	ССН II ФК, n (%)	38 (84,4) <sup>†</sup>	7 (25,9) <sup>^*</sup>	25 (69,4) <sup>†</sup>	<0,05
	ССН III ФК, n (%)	7 (15,6)	9 (33,3)	11 (30,6)	>0,05
7.	ХСН I стадії (B), n (%)	38 (84,4) <sup>†</sup>	16 (59,3) <sup>^</sup>	25 (69,4)	<0,05
	II A стадії (C), n (%)	7 (15,6) <sup>†</sup>	11 (44,5) <sup>^</sup>	11 (30,6)	

Продовження таблиці 2.2

1	2	3	4	5	6
8.	Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	27,8 (23,5; 31,1)*	28,6 (25,2;32,1)*	31,8 (28,9;33,7) ^†	< 0,01
9.	ОТ, см	100 (94;105)	98 (96;104)	101 (96;113)	0,08
10.	Кількість загострень ХОЗЛ за рік, n	2 (1;2) †	1 (1;1) ^*	1 (1;2,5) †	<0,01
11.	Оцінка ХОЗЛ за ТОХ, бали	18 (14;22)	19 (15;24)	20 (16;25,5)	0,72
12.	Оцінка задишки за мМДР, бали	3 (2;3)	3 (2;3)	3 (2;3)	0,06
13.	ЧСС, хв.	80 (76;84)*	80 (76;92)	84 (80;91) ^	0,01
14.	ЧДР, хв.	20 (18;20)	19 (18;20)	20 (18,5;22)	0,08
15.	САТ, мм рт.ст.	130 (130;135) †*	146 (130;154) ^	150 (145;160) ^	< 0,01
16.	ДАТ, мм рт.ст.	80 (80;80) †*	90 (80;94) ^	90 (90;98) ^	< 0,01
17.	ФЖЄЛ, % належного	62,4 (16,8)	65,2 (15,0)	57,5 (14,6)	0,79
18.	ОФВ <sub>1</sub> , % належного	47,5 (14,9)	54,6 (15,8)*	44,1 (16,9) †	0,04

Продовження таблиці 2.2

1	2	3	4	5	6
19.	ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЄЛ	0,57 (0,11)	0,62 (0,06)	0,57 (0,12)	0,07
20.	Клінічна група ХОЗЛ за GOLD 2022				
	B, n (%)	21 (46,7) †	20 (74,1) ^*	13 (36,1) †	< 0,05
	C, n (%)	7 (15,6)	3 (11,1)	2 (5,6)	> 0,05
	D n (%)	17 (37,7) †	4 (14,8) ^*	21 (58,3) †	< 0,05

Примітки. 1. Дані наведено у вигляді M (SD), Me (25%;75%), n (%).

2. Множинні порівняння кількісних ознак проведені за критерієм Краскела-Уолліса.

3. Порівняння якісних показників проводилося за допомогою критерія Хі-квадрат ( $\chi^2$ ) Пірсона.

4. ^ - різниця достовірна на рівні  $p < 0,05$  із підгрупою 1.

5. † - різниця достовірна на рівні  $p < 0,05$  із підгрупою 2.

6. \* - різниця достовірна на рівні  $p < 0,05$  із підгрупою 3.

Достовірної різниці в тривалості куріння за індексом «пачка-рік» між підгрупами не виявлено, але поширеність куріння була більшою в підгрупі 2, і становила 92,6 % порівняно з 64,4 % в підгрупі 1 та 69,4 % в підгрупі 3. В підгрупі 2 відсоток пацієнтів зі ССН II ФК був достовірно меншим (25,9 %) порівняно з підгрупою 1 та 3. При цьому у 11 пацієнтів (40,7 %) підгрупи 2 діагностовано безбольовий перебіг ІХС. У пацієнтів підгрупи 3 ІМТ був на 14,4 % більший, ніж у пацієнтів підгрупи 1 та на 11,2 % більший, ніж в підгрупі 2. Підгрупи достовірно не відрізнялись в оцінці ХОЗЛ за ТОХ, задишки за мМДР. Але кількість загострень ХОЗЛ була меншою в підгрупі 2, ніж в підгрупах 1 та 3. За результатами комплексної оцінки ХОЗЛ в підгрупі 2 частка пацієнтів клінічної групи В була достовірно більшою ніж в підгрупах 1 та 3 (74,1 % проти 46,7 % та 36,1 % відповідно), а частка пацієнтів клінічної групи D достовірно менша (14,8 % проти 37,7 % та 58,3 % відповідно). У всіх пацієнтів групи 1 виявлена атерогенна дисліпідемія зі збільшенням рівня ЗХС (5,6 (0,78) ммоль/л), ХСЛПНЩ (2,9 (2,3;3,8) ммоль/л), індексу атерогенності (3,6 (3,2;4,1)), тригліцеридів (2,2 (1,9;2,8) ммоль/л) та зниженням холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХСЛПВЩ) (1,05 (0,9;1,2) ммоль/л). Достовірної різниці між підгрупами в показниках ліпідного спектру не виявлено.

Група 2 включала 30 пацієнтів зі стабільною ІХС, серед яких 8 пацієнтів (26,7 %) із ПШК. У 19 пацієнтів (63,3 %) групи 2 встановлена ССН II ФК, у 9 (30,0 %) – ССН III ФК – у 9 (30,0 %), у 2 – безбольовий перебіг ІХС на тлі ПШК.

До групи 3 включено 30 пацієнтів із ХОЗЛ. За результатами комплексної оцінки (за GOLD 2022) до клінічної групи В віднесено 17 пацієнтів (56,7 %), групи С – 3 пацієнта (10,0 %), групи D – 10 пацієнтів (33,3 %).

Групу контролю склали 30 чоловіків без серцево-судинних хвороб та хвороб органів дихання, зіставні за віком із групами 1, 2 та 3.

При аналізі основних клінічних показників встановлено, що частота виявлення куріння, як спільного фактору ризику ІХС та ХОЗЛ, в групі 1 була достовірно вище, ніж в контрольній групі ( $p < 0,01$ ), та на рівні статистичної тенденції вища, ніж в групі 2 ( $p = 0,06$ ). Але інтенсивність куріння у пацієнтів з

ІХС в поєднанні з ХОЗЛ була достовірно більша, ніж у пацієнтів з ізольованою ІХС і ХОЗЛ, на 54,5 та 51,1 % відповідно ( $p < 0,01$ ), а порівняно з групою контролю інтенсивність куріння у пацієнтів групи 1 була більша в 2,2 рази ( $p < 0,01$ ). У пацієнтів з ізольованим ХОЗЛ інтенсивність куріння була на 45,2 % більшою, ніж в контрольній групі ( $p < 0,01$ ).

Індекс маси тіла (ІМТ) в групі 1 та 2 був достовірно вищим, порівняно з групою 3 та контролем. Показник об'єму талії (ОТ) був достовірно вищим у пацієнтів з ІХС у поєднанні з ХОЗЛ порівняно з ізольованим ХОЗЛ, а у пацієнтів груп 1 та 2 – достовірно вищий, ніж в групі контролю, що свідчить про важливість абдомінального ожиріння як фактора ризику розвитку ІХС.

За кількістю загострень ХОЗЛ групи 1 та 3 достовірно не відрізнялись, але тяжкість клінічних проявів ХОЗЛ за оцінкою ТОХ та мМДР у пацієнтів групи 1 була достовірно більшою порівняно з групою 3. Показники вентиляційної функції легень ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ були достовірно нижчими у пацієнтів груп 1, 2, 3 порівняно з контролем, а у пацієнтів з ІХС у поєднанні з ХОЗЛ та ізольованим ХОЗЛ – достовірно нижчі порівняно з ізольованою ІХС.

Рівень систолічного АТ (САТ) та діастолічного АТ (ДАТ) в групах 1 та 2 був достовірно вищим, ніж в групі 3 та контрольній групі, оскільки в групах 1 та 2 супутню АГ мали 45,4 та 46,7 % пацієнтів відповідно. При цьому достовірної різниці в показниках АТ між групами 1 та 2 не виявлено.

На третьому етапі, для оцінки ефективності комплексної терапії, в дослідження включено 60 пацієнтів з ХСНзбФВ, асоційованою зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ, яких було розподілено на 2 групи по 30 пацієнтів. Пацієнти обох груп отримували однакоvu базисну терапію ІХС та ХОЗЛ. У якості базисної антиішемічної/антиангінальної терапії всі пацієнти отримували небіволол. Окремі пацієнти зі ССН ІІІ ФК в разі необхідності додатково отримували амлодипін. Також пацієнти могли додатково застосовувати нітрати швидкої дії при ангінозному нападі. Всі пацієнти отримували БРА-ІІ валсартан та АМР еплеренон як складові нейрогормональної інгібіції. Усім пацієнтам

призначався ліпідокоригуючий препарат розувастатин та ацетилсаліцилова кислота.

Небіволол призначали в початковій дозі 1,25 мг, титрували збільшуючи на 1,25 мг кожні 10-14 днів до цільової 10 мг на добу або максимально переносимої дози. Середньодобова доза небіволу становила – 7 (2,5) мг, валсартану – 176 (11,8) мг, еплеренону 34,6 (12,3) мг, ацетилсаліцилової кислоти – 100 мг, розувастатину 17,8 (4,2) мг.

Базисна терапія ХОЗЛ включала комбінацію ТДХЛ умеклідініуму броміду та ТДБА вілантеролу в одному інгаляторі. Пацієнтам клінічної групи D додатково призначався ІКС будесонід у складі потрійної терапії.

Пацієнти групи 2 до основної базисної терапії отримували L-аргінін у вигляді 4,2 % інфузійного розчину по 100 мл на інфузію протягом 10 днів, із наступним пероральним прийомом в дозі 3 г на добу (препарат «Тівортін» та «Тівортін аспартат» фірми «Юрія-Фарм»). Лікування тривало 6 місяців.

Основним критерієм ефективності терапії було зменшення кількості нападів стенокардії, збільшення толерантності до фізичного навантаження, покращення варіабельності ритму серця, кардіопульмональних взаємовідношень та респіраторної симптоматики при мінімальній кількості побічних ефектів.

## **2.2. Методи обстеження пацієнтів**

Комплексне обстеження пацієнтів проводили на початку дослідження та через 6 місяців лікування. Загальноклінічне обстеження включало збір скарг, клінічну оцінку больового синдрому, анамнестичні дані з визначенням тривалості ІХС та ХОЗЛ, тяжкості та частоти загострень ХОЗЛ, попередню терапію ІХС та ХОЗЛ, фізичне обстеження пацієнта. У курців розраховували індекс куріння «пачка-років» за формулою:

$$\text{«Пачка-рік»} = (\text{кількість сигарет на день} \times \text{кількість років куріння})/20. \quad (2.1)$$

Антропометричні дані включали зріст, масу та індекс маси тіла (ІМТ), об'єм талії (ОТ). Розрахунок ІМТ проводили за формулою Кетле:

$$\text{ІМТ} = \text{Вага (кг)} / \text{Зріст (м}^2\text{)}. \quad (2.2)$$

Отримані дані оцінювали таким чином:

- ІМТ менше 18,5 кг/м<sup>2</sup> – дефіцит маси тіла;
- від 18,5 до 24,9 кг/м<sup>2</sup> – нормальна маса тіла;
- від 25,0 до 29,9 кг/м<sup>2</sup> – надмірна маса тіла;
- від 30,0 кг/м<sup>2</sup> до 34,9 кг/м<sup>2</sup> – I ступінь ожиріння;
- від 35,0 кг/м<sup>2</sup> до 39,9 кг/м<sup>2</sup> – II ступінь ожиріння;
- 40,0 кг/м<sup>2</sup> і більше – III ступінь ожиріння.

ОТ (см) вимірювали на середині між нижнім краєм грудної клітки і гребенем клубової кістки по середній пахвовій лінії в положенні стоячи. За критерій абдомінального ожиріння у чоловіків приймали ОТ понад 102 см.

### 2.2.1. Лабораторні методи обстеження

Обсяг лабораторних досліджень визначався відповідно до національного клінічного протоколу зі стабільної ІХС, клінічної настанови з ведення ХОЗЛ та рекомендацій ВАКУ з ХСН [3,37,38,61]. Виконували загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічні дослідження: визначення ліпідного профілю (ЗХС, ХСЛПНЩ, ХСЛПВЩ, ТГ), рівня трансаміназ, креатиніну, глюкози, електролітів. Визначення рівня глюкози, креатиніну, печінкових трансаміназ, показників ліпідного профілю та С-реактивного протеїну здійснювалось на автоматичному біохімічному аналізаторі Cobas c311 (Швейцарія) з використанням реактивів фірми «Roche Diagnostics», (США).

ХСЛПНЩ визначали за формулою W.T. Friedewald:

$$\text{ХСЛПНЩ} = \text{ЗХС} - \text{ТГ}/2,18 - \text{ХСЛПВЩ}, \quad (2.3)$$

де ЗХС – загальний холестерин, ТГ – тригліцериди, ХСЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності.

Оцінку функціонального стану нирок проводили за рівнем кліренсу ендogenous креатиніну сироватки крові з розрахунком швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою СКД-ЕРІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

Рівень електролітів крові К та Na визначали на гематологічному аналізаторі SysmexXP-300 (Японія) за стандартною методикою (reambdb Stromatolyser-WH, Cellpack).

Рівень попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) визначали імунофлуоресцентним методом з використанням Finecare™ FIA System (Китай). Пороговим рівнем для діагностики хронічної серцевої недостатності вважали NT-proBNP  $\geq 125$  пг/мл.

### **2.2.2. Інструментальні методи дослідження**

До інструментальних методів дослідження увійшли офісне вимірювання артеріального тиску (АТ), електрокардіографія (ЕКГ), трансторакальна доплерехокардіографія (ДЕхоКГ), ультразвукове дослідження (УЗД) грудної клітки, УЗД сонних артерій, добове моніторування ЕКГ (ДМЕКГ), спірометрія, пульсоксиметрія (SpO<sub>2</sub>).

Офісне вимірювання АТ проводили у стані спокою, шляхом трьохразового вимірювання на плечовій артерії не раніше ніж через 30 хвилин після фізичного навантаження із застосуванням механічного сфігмоманометра ММП-60 (Boschome, КНР) з розміром манжети відповідно до статури пацієнта. Перше вимірювання АТ проводили на обох верхніх і нижніх кінцівках із метою виключення ураження периферичних артерій. Зареєстрований офісний АТ був середнім арифметичним двох останніх вимірювань [55].

ЕКГ реєстрували у 12 відведеннях на апараті ЮКАРД-200 (ТОВ Компанія ЮТАС, Україна) № К.202.07014.018 (2012), за стандартною методикою з оцінкою ритму, ЧСС, електричної вісі серця, ознак гіпертрофії відділів серця, ознак порушень ритму, провідності та реполяризації. Критерієм ішемії міокарда на ЕКГ вважали горизонтальну або косонизхідну депресію сегмента ST  $\geq 0,1$  мВ протягом принаймні 60-80 мс після точки J, яка зберігається в 3-х послідовних комплексах зі стабільною ізолінією [63].

ДМЕКГ виконували за допомогою системи CARDIOSPY EC-3H фірми «LabtechLtd» (Угорщина). Дослідження тривало 24 години, активний період з 7.00



до 23.00, пасивний період з 23.00 до 7.00. Оцінювали середню ЧСС за добу, в активний та пасивний період; максимальну ЧСС за добу, в активний та пасивний період; мінімальну ЧСС за добу, в активний та пасивний період; наявність та кількість епізодів елевації та депресії сегменту ST, наявність та кількість надшлуночкових (НШЕ) та шлуночкових (ШЕ) екстрасистол, епізодів суправентрикулярної пароксизмальної тахікардії (СВТ), шлуночкової пароксизмальної тахікардії (ШПТ) та фібриляції передсердь (ФП), тривалість та кількість епізодів СВТ, ШПТ, ФП.

Типові для ішемії міокарда зміни сегмента ST під час ХМ ЕКГ визначали за формулою «1×1×1» (Cohn, Kannel) [63]:

- амплітуда депресії сегмента ST – не менш ніж 1 мм (на відстані 80 мс від точки J);
- тривалість депресії сегмента ST – не менш ніж 1 хв;
- тривалість періоду між послідовними епізодами депресії сегмента ST – не менш ніж 1 хв.

Аналізували часові показники варіабельності серцевого ритму (BCP):

- SDNN – стандартне відхилення (SD) величин нормальних інтервалів R-R (N-N) (мс), інтегральний показник, що характеризує стан механізмів регуляції та BCP в цілому;
- rMSSD – корінь квадратний із суми квадратів різниць величин послідовних пар інтервалів R-R (мс), який переважно визначається активністю парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи та використовується для оцінки високочастотних компонентів BCP;
- pNN50 – відсоток послідовних інтервалів RR, різниця між якими перевищує 50 мс.

Спектральний аналіз проводили методом перетворення ряду гармонійних коливань Фур'є з розрахунком:

- високочастотного компонента спектру (HF) в діапазоні 0,15-0,40 Гц, пов'язаний з фазами дихання і відображає активність парасимпатичної нервової системи (мс<sup>2</sup>);

- низькочастотного компонента (LF) в діапазоні 0,04-0,15 Гц, що відображає симпатичну систему регуляції кровообігу ( $ms^2$ );
- потужність хвиль дуже низької частоти (VLF) діапазону 0,003-0,04 Гц, які пов'язані з «повільно діючими» гуморальними механізмами регуляції ( $ms^2$ );
- співвідношення LF/HF – баланс активності симпатичного й парасимпатичного відділів ВНС.

Отримані результати оцінювали відповідно до загальноприйнятих норм [63,224].

Структурно-функціональний стан серця та фенотипи ремоделювання ЛШ визначали за допомогою трансторакальної ЕхоКГ за стандартною методикою у відповідності до рекомендацій Американського товариства з ехокардіографії та Європейської асоціації з візуалізації серця 2015 року [147] та практичних рекомендацій Асоціації серцево-судинних хірургів України та Українського товариства кардіологів 2020 року [228] на апараті ESAOTE MyLabClassC з використанням механічного датчика потужністю 3,5 МГц.

Визначали лінійні розміри правого передсердя (ПП) і правого шлуночка (ПШ), лінійні та об'ємні розміри ЛП, індекс максимального об'єму ЛП (ІОЛП), діаметр кореня та висхідного відділу аорти, товщину задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ) та міжшлуночкової перетинки (ТМШП), кінцево-діастолічний розмір ЛШ (КДР ЛШ), кінцево-систолічний розмір ЛШ (КСР ЛШ) та їх об'єми (КДО та КСО). Об'ємні показники ЛП та ЛШ визначали модифікованим методом Сімпсона у 4-х-камерній та 2-камерній апікальній позиції та індексували до площі поверхні тіла за формулою Дюбуа (КДОІ та КСОІ). Ударний об'єм (УО) ЛШ вираховували як різницю між КДО і КСО, потім визначали ударний індекс (УІ) за відношенням до площі поверхні тіла. Стан систолічної функції ЛШ визначали за рівнем фракції викиду ЛШ (ФВЛШ), розрахованою за формулою:

$$\text{ФВ ЛШ (\%)} = (\text{КДО} - \text{КСО}) * 100 / \text{КДО} \quad (2.4)$$

ФВЛШ  $\geq 50$  % оцінювали як збережену, 41-49 % - помірно знижену,  $\leq 40$ % - знижену.

Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) визначали за формулою АТЕ:

$$\text{ММЛШ (г)} = 1,04 \times ((\text{КДР} + \text{ТМШП} + \text{ЗСТЛШ})^3 - \text{КДР}^3) \times 0,8 + 0,6 \quad (2.5)$$

де КДР – кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка, ТМШП – товщина міжшлуночкової перегородки, ЗСТЛШ – задня стінка лівого шлуночка.

При нормальній масі тіла індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) розраховували до площі поверхні тіла за формулою Дюбуа, а при наявності ожиріння або надмірної маси тіла – до зросту в степені 2,7. Ехокардіографічними ознаками ГЛШ для чоловіків вважали ІММЛШ > 115 г/м<sup>2</sup> або > 50 г/м<sup>2,7</sup>.

Відносну товщину стінки ЛШ (ВТСЛШ) розраховували за формулою:

$$\text{ВТСЛШ} = (\text{ТМШП} + \text{ТЗСЛШ}) / \text{КДР}, \quad (2.6)$$

де ТМШП – товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу, ТЗСЛШ – товщина задньої стінки ЛШ в діастолу, КДР – кінцево-діастолічний розмір ЛШ. Нормальною вважали величину ВТСЛШ ≤ 0,42. Відповідно до величини ІММЛШ та ВТСЛШ визначали 4 типи геометрії ЛШ:

- нормальна геометрія при ІММЛШ ≤ 115 г/м<sup>2</sup> та ВТСЛШ < 0,42; при ожирінні або надмірній масі тіла: ІММЛШ ≤ 50 г/м<sup>2,7</sup>, ВТСЛШ < 0,42;
- концентричне ремоделювання – ІММЛШ ≤ 115 г/м<sup>2</sup> ВТСЛШ > 0,42; при ожирінні або надмірній масі тіла: ІММЛШ ≤ 50 г/м<sup>2,7</sup>, ВТСЛШ > 0,42;
- концентрична гіпертрофія – ІММЛШ > 115 г/м<sup>2</sup> ВТСЛШ > 0,42; при ожирінні або надмірній масі тіла: ІММЛШ > 50 г/м<sup>2,7</sup>, ВТСЛШ > 0,42;
- ексцентрична гіпертрофія – ІММЛШ > 115 г/м<sup>2</sup>, ВТСЛШ ≤ 0,42; при ожирінні або надмірній масі тіла: ІММЛШ > 50 г/м<sup>2,7</sup>, ВТСЛШ ≤ 0,42.

Скоротливу здатність ПШ визначали за екскурсією латерального краю трикуспідального кільця в М-режимі (TAPSE). Величина TAPSE < 17 мм свідчить про систолічну дисфункцію правого шлуночка.

Діастолічну функцію ЛШ оцінювали за допомогою безперервно-хвильової та кольорової доплерЕхоКГ з визначенням показників діастолічного трансмітрального потоку (швидкості піку хвилі Е (V<sub>max</sub> Е) та хвилі А (V<sub>max</sub> А), співвідношення Е/А). Тканинною доплерографією визначали ранню діастолічну швидкість руху кільця мітрального клапана (e') в септальній та латеральній частині, середнє відношення Е/e' [23,173]. Для оцінки наявності діастолічної

дисфункції при збереженій ФВ ЛШ та оцінки ймовірності ХСНзбФВ використовували алгоритм HFA-PEFF [186], центральне місце в якому посідає бальна оцінка на основі структурно-функціональних змін та рівня біомаркерів (рис. 2.4).

	Функціональні	Морфологічні	Біомаркери (синусовий ритм)	Біомаркери (ФП)
Великі	септальна $e' < 7$ см/с або латеральна $e' < 10$ см/с або середнє $E/e' \geq 15$ або швидкість TR $> 2,8$ м/с (PASP $> 35$ мм рт. ст.)	LAVI $> 34$ мл/м <sup>2</sup> або LVMI $\geq 149/122$ г/м <sup>2</sup> (чол./жін.) та RWT $> 0,42$	NT-proBNP $> 220$ пг/мл або BNP $> 80$ пг/мл	NT-proBNP $> 660$ пг/мл або BNP $> 240$ пг/мл
Малі	середнє $E/e' 9-14$ або GLS $< 16\%$	LAVI 29-34 мл/м <sup>2</sup> або LVMI $> 115/95$ г/м <sup>2</sup> (чол./жін.) або RWT $> 0,42$ або товщина стінки ЛШ $\geq 12$ мм	NT-proBNP 125-220 пг/мл або BNP 35-80 пг/мл	NT-proBNP 365-660 пг/мл або BNP 105-240 пг/мл
Великі критерії: 2 бали		$\geq 5$ балів: діагноз СНзбФВ підтверджено		
Малі критерії: 1 бал		2-4 бали: показано проби на діастолічний стрес або інвазивні проби гемодинаміки		

Рис. 2.4. Оцінка вірогідності діагнозу ХСНзбФВ у балах за результатами розширеної ЕхоКГ та визначення натрійуретичних пептидів [68].

Також для прогнозування ймовірності ХСНзбФВ використовували діагностичний алгоритм H2FPEF [195] (рис. 2.5).

Перша літера	Клінічний показник	Значення	Бал
H2	Ожиріння Heavy	ІМТ $> 30$ кг/м <sup>2</sup>	2
	Гіпертензія Hypertensive	Приймання $\geq 2$ антигіпертензивних препарати	1
F	Фібриляція передсердь Atrial Fibrillation	Пароксизмальна або постійна	3
P	Легенева гіпертензія Pulmonary Hypertension	Систолічний тиск легеневої артерії (визначений за ЕхоКГ) $> 35$ мм рт. ст.	1
E	Вік Elder	$> 60$ років	1
F	Перенавантаження тиском Filling Pressure	Доплер ЕхоКГ $E/e' > 9$	1

Рис. 2.5. Діагностичний алгоритм ХСНзбФВ H2FPEF [30].

Систолічний тиск в легеневій артерії (СТЛА) розраховували за швидкістю потоку трикуспідальної регургітації (ТР) з додаванням рівня тиску в правому

передсерді (ПП), визначеного за діаметром і відсотком спадання нижньої порожнистої вени (НПВ) на вдиху:

- діаметр НПВ  $\leq 2,1$  см, що колабує  $>50\%$  на вдиху говорить про нормальний тиск в ПП 5 мм рт.ст.;

- якщо амплітуда дихальних змін НПВ  $< 50\%$ , але діаметр її  $\leq 2,1$  см, тиск в ПП дорівнює 10 мм рт.ст.

- діаметр НПВ  $>2,1$  см, що спадається на вдиху  $< 50\%$  свідчить про тиск в ПП 15 мм рт.ст.

Із метою оцінки можливого внеску прекапілярного компонента легеневої гіпертензії (ЛГ) розраховували відношення TAPSE до СТЛА (TAPSE/PASP). Про додатковий внесок прекапілярного компонента ЛГ у пацієнтів із ХСНзбФВ свідчить величина TAPSE/PASP  $< 0,36$  [124].

УЗД грудної клітки проводили на апараті ESAOTE MyLabClassC за протоколом BLUE-protocol в 12 стандартичних точках доступу, по 6 до кожної легені: 2 – по передній поверхні, 2 – по боковій та ще 2 – по задній. Виявляли ознаки інтерстиційного набряку за наявністю більше 3 В-ліній на одному міжреберному проміжку [153].

УЗД сонних артерій з метою виявлення ознак атеросклеротичного ураження виконували на апараті виконували на апараті ESAOTE MyLabClassC лінійним датчиком потужністю 7,5МГц. Товщину комплексу інтіма-медіа (КІМ) вимірювали в діастолу по задній стінці загальної сонної артерії з обох боків. Атеросклеротичною бляшкою вважали локальну структуру, яка виступає в просвіт артерії не менше ніж на 0,5 мм, або збільшення товщини стінки на 50% від товщини навколишнього КІМ, або товщину КІМ  $>1,5$  мм [40].

Показники вентиляційної функції легень визначали за допомогою комп'ютерної спірометрії «Pulmowind» «Sensorsystems» LTD. Дослідження проводили вранці, після відпочинку пацієнта принаймні протягом 30 хвилин перед дослідженням, через 15 хвилин після інгаляції 400 мкг сальбутамолу. Пацієнти були попереджені про уникання куріння не менше 1 години до дослідження, дотримання періоду відмовки від КДБА принаймні 4 – 6 годин,

КДХЛ 12 годин, ТДБА 24 години, ТДХЛ – 36 годин. Отримували принаймні 3 прийнятні спроби, 2 з яких задовольняють критеріям відтворюваності. [125,165]. Визначали постбронходилятаційні швидкісні показники: об'єм форсованого видиху за 1-шу сек (ОФВ<sub>1</sub>), форсовану життєву ємність легень (ФЖЄЛ) та їх співвідношення (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ). При цьому спірометричним підтвердженням діагнозу ХОЗЛ вважали співвідношення ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ < 0,7, а тяжкість порушень бронхіальної прохідності оцінювали за ступенями [61,120,121]:

- GOLD 1 – легкий, ОФВ<sub>1</sub> ≥ 80% від належного;
- GOLD 2 – помірний, 50 % ≤ ОФВ<sub>1</sub> < 80 % від належного;
- GOLD 3 – тяжкий, 30 % ≤ ОФВ<sub>1</sub> < 50 % від належного;
- GOLD 4 – дуже тяжкий, ОФВ<sub>1</sub> < 30 % від належного.

Для оцінки вираженості симптомів ХОЗЛ використовували модифіковану шкалу Медичної Дослідницької Ради для оцінки тяжкості задишки (мМДР) (Modified Medical Research Council (mMRC) Dyspnea Scale), яка є простим інструментом, але добре корелює з іншими багатофакторними інструментами для вимірювання стану здоров'я [61,120,121]:

- 0 балів - виникає лише при дуже інтенсивному навантаженні;
- 1 бал - задишка при швидкому підйомі на поверх або при ходьбі вгору;
- 2 бали – задишка примушує ходити повільніше, ніж люди того ж віку, або з'являється необхідність зупинки при ходьбі в своєму темпі по рівній місцевості;
- 3 бали - задишка примушує робити зупинки при ходьбі на відстань близько 100 м або через декілька хвилин ходьби по рівній місцевості;
- 4 бали - задишка робить неможливим вихід за межі свого будинку або з'являється при одяганні і роздяганні.

Про вираженість симптомів ХОЗЛ свідчить наявність 2 та більше балів за мМДР.

Для більш повної кількісної оцінки впливу ХОЗЛ на повсякденну активність пацієнта та його самопочуття використовували валідований опитувальник Тест оцінки ХОЗЛ (ТОХ) (COPD Assessment Test (CAT)) [61,120,121]. Тест складається з 8 питань, які охоплюють окрім задишки, оцінку кашлю, кількості

мокротиння, відчуття стиснення в грудній клітині, повсякденну побутову та соціальну активність, якість сну та енергію. Відповідь на кожне питання оцінюється від 0 до 5 балів, максимальна сума складає 40 балів, що відповідає найгіршій оцінці стану. Загальна сума балів  $TOX \geq 10$  свідчить про вираженість симптомів ХОЗЛ.

Виділення клінічних груп ХОЗЛ проводили відповідно до Адаптованої клінічної настанови 2020 року та рекомендацій GOLD 2022 шляхом інтегральної оцінки вираженості симптомів захворювання та ризику загострень або смерті від ХОЗЛ [61,120].

Для визначення ступеня сатурації крові киснем ( $SpO_2$ ) використовували пульсоксиметрію. Пацієнтам проводили стандартну пульсоксиметрію у стані спокою, під час ходьби та у відновний період за допомогою ручного пульсоксиметра (Пульсоксиметр MD300C19). Критерії десатурації при фізичному навантаженні становили  $SpO_2 < 90\%$  або зниження рівня сатурації на 4% і більше.

6-хвилинний тест із ходьбою (6ХТзХ) використовували для оцінки толерантності до фізичного навантаження і проводили за стандартною методикою [69] під час добового моніторингу ЕКГ. Пацієнти були проінструктовані щодо методики проведення тесту. Вони мали пройти найбільшу можливу відстань в індивідуально-комфортному темпі з 6 хвилин по рівному коридору, з твердим покриттям, промаркованому з інтервалом 1 м. До та після тесту вимірювали рівень сатурації крові киснем, визначали АТ та ЧСС, оцінювали задишку за шкалою Борга. Тест припинявся при виникненні симптомів, таких як, біль в грудях, важка задишка, напади кашлю. За результатами 6ХТзХ визначали функціональний клас фізичного стану пацієнта згідно з класифікацією New York Heart Association (NYHA): I ФК – пройдена дистанція 426 – 550 м, II ФК – 301–425 м, III ФК – 151 – 300 м, IV ФК  $\leq 150$  м. Належну відстань, яку мав би пройти пацієнт, розраховували за формулою для Енрайта-Шерілла чоловіків [106]:

$$6ХТзХ = (7,57 * \text{зріст, см}) - (5,02 * \text{вік}) - (1,76 * \text{маса тіла, кг}) - 309 \text{ м} \quad (2.7)$$

### 2.2.3 Анкетування пацієнтів

Якість життя, пов'язану зі здоров'ям (ЯЖ), вивчали за допомогою української версії валідованого стандартизованого неспецифічного опитувальника «The 36-Item Short Form Health Survey» (SF-36) [6,62,155], який включає 36 питань об'єднаних у 8 шкал і 2 інтегральні показники. Вони дозволяють оцінити всі компоненти якості життя а саме:

- фізичне функціонування (ФФ) – оцінка буденних фізичних навантажень;
- рольове фізичне функціонування (РФ) – обмеження життєдіяльності за рахунок фізичних проблем;
- інтенсивність тілесного болю (ТБ) – характеризує роль больових відчуттів в обмеженні життєдіяльності;
- загальний стан здоров'я людини (ЗЗ) – суб'єктивна оцінка пацієнтом свого здоров'я на час анкетування;
- життєву активність (ЖА) – суб'єктивна оцінка пацієнтом життєвого тону;
- рольове емоційне функціонування (РЕФ) – обмеження життєдіяльності за рахунок емоційних проблем;
- соціальне функціонування (СФ) – оцінка пацієнтом рівня відносин з рідними, друзями, колегами по роботі;
- психічне здоров'я (ПЗ) – оцінка настрою.

За цими шкалами розраховують інтегральних показники – фізичний компонент здоров'я (ФК) та психічний компонент (ПК). Результати за кожною шкалою визначаються в балах від 0 до 100, де 100 відповідає «повному здоров'ю». Градація показника ЯЖ для різних доменів відповідає таким інтервалам: низький показник ЯЖ – 0 – 20 балів; знижений – 21 – 40 балів; середній – 41 – 60 балів; підвищений – 61 – 80 балів; високий – 81 – 100 балів. Опитувальник не є специфічним для вікових груп, певних нозологій або програм лікування.

У пацієнтів груп 1 та 3 додатково оцінювали ЯЖ за специфічним респіраторним опитувальником Госпіталя Святого Георгія – State George Respiratory Questionnaire (SGRQ), який містить 76 питань, згрупованих у 3 шкали:



«Симптоми» – суб’єктивна оцінка пацієнтом ступеню виразності клінічних ознак ХОЗЛ; «Активність» – оцінка ступеню обмеження фізичної активності, зумовленої захворюванням; «Вплив» – оцінка виразності соціально-психологічних проблем внаслідок ХОЗЛ. Також визначається загальна оцінка «Сума» – показник, що характеризує загальний негативний вплив ХОЗЛ на стан здоров’я. Кожну шкалу оцінювали за 100-бальною системою. Чим вищий бал, тим більш негативним є вплив хвороби на ЯЖ пацієнта [110].

Прихильність пацієнтів до лікування оцінювали за допомогою опитувальника Морискі-Гріна – Morisky Medication Adherence Scale-8 (MMAS-8) до початку терапії та після 6 місяців лікування [167,170]. Опитувальник містить 8 питань щодо ставлення пацієнта до прийому призначених препаратів. Відповіді на запитання 1–7 даються у форматі «так/ні». На восьме запитання є 5 варіантів відповіді: ніколи/дуже рідко; час від часу; деколи; переважно; завжди. За кожне «ні» (або «ніколи») пацієнт отримує 1 бал. Високо прихильними вважаються пацієнти, які набрали 8 балів, помірно прихильними – 6 – 7 балів, погана прихильність – менше 6 балів.

### **2.3. Статистичний аналіз результатів дослідження**

Статистичний аналіз, застосований в дисертаційній роботі включав методи описової та аналітичної статистики.

Для статистичної обробки матеріалів дослідження використовувалися методи математико-статистичного аналізу: перевірка нормальності розподілу кількісних показників за допомогою критерія Шапіро-Уїлка.

У залежності від типу розподілу кількісних ознак застосовувались параметричні або непараметричні методи статистики. Результати описової статистики при нормальному типі розподілу кількісних ознак включали середню арифметичну (M) та стандартне відхилення (SD); при розподілі даних відмінному від нормального – медіану та інтерквартильний розмах – Me (25 %; 75 %). Оцінку достовірності різниці середніх для кількісних ознак із нормальним розподілом проводили за критерієм Ст’юдента (t), з ненормальним розподілом – за критерієм

Манна-Уїтні (U) для двох непов'язаних вибірок; вірогідність різниці відносних показників – із використанням критерію Хі-квадрат ( $\chi^2$ ) Пірсона, в тому числі з поправкою Йейтса при значеннях показників, близьких до 0 або 100. Для порівняння кількісних ознак у двох пов'язаних вибірках при нормальному розподілі використовували критерій Ст'юдента для залежних груп, при ненормальному розподілі – критерій Вілкоксона (W). При порівнянні якісних ознак у пов'язаних вибірках застосовували критерій Мак-Немара.

Порівняння показників трьох та більше незалежних груп з ненормальним розподілом для кількісних ознак проводилося за допомогою рангового однофакторного аналізу Краскела-Уолліса (непараметричний дисперсійний аналіз) з використанням поправки Дана при попарному порівнянні вибірок.

Різницю між порівнюваними величинами вважали статистично значущою при  $p < 0,05$ , статистичну тенденцію змін вказували у діапазоні  $0,05 < p < 0,10$ .

Для аналізу взаємозв'язків між двома безперервними кількісними показниками, що мали нормальний розподіл, використовували кореляційний аналіз із розрахунком коефіцієнтів лінійної кореляції Пірсона ( $r$ ). Для визначення зв'язку між кількісними ознаками з асиметричним розподілом застосовували кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена ( $r_s$ ), для оцінки зв'язку порядкових ознак – коефіцієнт кореляції по Кендаллу ( $\tau$ ). Напрямок кореляційного зв'язку оцінювався як прямий при позитивному значенні  $r$  та зворотній – при негативному значенні  $r$ . Коефіцієнт кореляції у діапазоні  $|r| \geq 0,7$  вказував на сильний зв'язок,  $0,69 \geq |r| \geq 0,3$  – на зв'язок середньої сили;  $|r| \leq 0,29$  – на слабкий кореляційний зв'язок.

Для дослідження залежності кількісної або якісної ознаки від однієї або декількох інших ознак використовували методи лінійного простого та множинного регресійного аналізу.

Для визначення чутливості та специфічності обраного діагностичного тесту використовували ROC-аналіз (Receiver Operating Characteristic curve analysis), що включав визначення таких характеристик ROC-кривих: показник площі під ROC-кривою (AUC), яка представлена разом із 95 % довірчим інтервалом (ДІ),

чутливість (Se), специфічність (Sp). Точку відсікання визначали за допомогою індексу Йодена (J). Статистично значущою вважали величину  $AUC > 0,5$ . Площа під кривою у межах 0,9–1,0 свідчила про відмінну якість моделі, у межах 0,8–0,9 – дуже хорошу, у межах 0,7–0,8 – хорошу, у межах 0,6–0,7 – середню, у межах 0,5–0,6 – незадовільну [174].

Критичне значення рівня статистичної значущості при перевірці нульових гіпотез ( $p$ ) приймалося  $\leq 5\%$  ( $p \leq 0,05$ ) [8,29,33,60].

Статистична обробка матеріалів дослідження проводилася за допомогою програмного продукту STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc., серійний №AGAR 909E415822FA), ROC-аналіз проводився у програмному пакеті MedCalc Statistical Software trial version 20.218 (MedCalc Software bva, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2023).

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях [51], [46].

## РОЗДІЛ 3

### **ФЕНОТИПИ РЕМОДЕЛЮВАННЯ СЕРЦЯ ТА ВЕНТИЛЯЦІЙНА ФУНКЦІЯ ЛЕГЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ ЗІ СТАБІЛЬНОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ У ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ**

#### **3.1. Структурно-функціональний стан серця у пацієнтів зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ**

Метою дослідження було визначити фенотипи ремоделювання серця, при стабільній ІХС в поєднанні з ХОЗЛ у порівнянні з пацієнтами з ІХС без ХОЗЛ, з ХОЗЛ без ІХС та з групою контролю.

Результати дослідження основних структурно-функціональних показників серця за даними ДЕхоКГ представлені в таблиці 3.1.

Виявлено, що у пацієнтів груп 1 та 2 розмір АО був достовірно більшим, ніж в групі 3 та контрольній групі; в групі 1 він перевищував групу 3 на 9,8 % а контроль – на 22,3 %.

Показник ТМШП у групі 1 на 10,5 % більший, ніж в групі 3 та на 23,4 % більший за контрольну групу, а показник ЗСЛШ відповідно на 11,4 та 23,8 %. Достовірної різниці цих показників в групі 1 та 2 не виявлено.

Лінійні показники розміру ЛШ (КДРЛШ та КСРЛШ) та об'ємні показники (КДО, КДОІ, КСО, КСОІ) були достовірно більшими в групі 1 та 2 порівняно з групою 3 та контролем. УО ЛШ та УІ в групі 1 достовірно не відрізнявся від груп 2, 3 та групи контролю ( $p > 0,05$ ).

ІММЛШ був достовірно більшим у пацієнтів групи 1 порівняно з групами 3 та контролем на 31,0 та 42,8 % відповідно. Достовірної різниці з групою 2 не встановлено.

Таблиця 3.1

**Структурно-функціональні показники серця за даними ДЕХОКГ у пацієнтів зі стабільною ІХС в поєднанні з  
ХОЗЛ та груп порівняння**

№ з/п	Показник	Групи обстежених				Р
		1 ІХС+ХОЗЛ (n=108)	2 ІХС (n=30)	3 ХОЗЛ (n=30)	Група контролю (n=30)	
1	2	3	4	5	6	7
1.	АО, мм	33 (32;34) †*	32 (31;34) †*	30 (29;32) ^*	25 (24;27)	<0,01
2.	ТМШП, мм	11 (11;12) †*	12 (11;13) †*	10 (9;11) ^*	9 (8;9)	<0,01
3.	ТЗСЛШ, мм	11 (10;12) †*	12 (11;12) †*	10 (9;10)*	9 (8;9)	<0,01
4.	ВТСЛШ	0,44 (0,41;0,48)*	0,45 (0,42;0,52)*	0,42 (0,41;0,45)*	0,40 (0,38;0,41)	<0,01
5.	КДРЛШ, мм	50 (48;53) †*	50 (48;53) †*	45 (44;48) ^	43,1 (41,4;45)	<0,01
6.	КСРЛШ, мм	33 (31;36) †*	35 (31;37) †*	29 (28;30) ^	27,8 (27;29)	<0,01
7.	КДО, мл	117 (110;124,5) †*	119,5 (109;138) †*	104,5 (97;112) ^*	93 (87;98)	<0,01
8.	КДОІ, мл/м <sup>2</sup>	61,0 (53,5;68,0) †*	61,7 (53,4;70,2) †*	51,4 (49,3;55,4) ^	50,2 (43,9;52,7)	<0,01
9.	КСО, мл	52 (46;64,5) †*	51,5 (43;58) †*	42 (40;45) ^*	30 (29;33)	<0,01

Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4	5	6	7
10.	КСОІ, мл/м <sup>2</sup>	27,3 (23,0;33,5) †*	26,1 (20,4;31,9) †*	20,9 (19,9;22,0) ^*	15,2 (13,9;16,6)	<0,01
11.	УО ЛШ, мл	64 (59;70)	68 (60;78)	62 (57;67)	62,5 (67;69)	0,50
12.	УІ, мл/м <sup>2</sup>	32,4 (30,1;35,5)	35,3 (28,6;39,8)	31,1 (28,6;34,5)	33,8 (28,2;36,2)	0,13
13.	ФВ ЛШ, %	54 (48;57) †*	57 (54;59) †*	59 (58;62) ^*	66 (63;68)	<0,01
14.	ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	116 (103;127,5) †*	119,5 (110;131) †*	75,5 (66;91) ^*	65,5 (62;71)	<0,01
15.	ІММЛШ, г/м <sup>2,7</sup>	50,9 (44,9;57,4) †* (n=84)	52,4 (48,4;58,4) †* (n=30)	32,2 (29,5;37,4) ^* (n=19)	28,1 (26,9;31,4) (n=20)	<0,01
16.	ІОЛП, мл/м <sup>2</sup>	35 (33;36) †*	34 (31;39) †*	27 (26;29) ^	27,5 (26;30)	<0,01
17.	V max E, м/с	72 (61;84,5)	70 (62;92)	84 (72;87)	76 (70;82)	0,09
18.	V max A, м/с	74,5 (65;83) ^	83,2 (76;92) *	74,5 (62;86,1) ^	71 (63;77)	<0,01
19.	E/A	0,81 (0,68;0,90) †*	0,70 (0,60;1,00) †*	1,1 (0,82;1,4) ^	1,1 (0,96;1,2)	<0,01
20.	e' септальна, см/с	5,3 (4,3;6,2) ^ †*	6,4 (5,4;7,3) †*	8,1 (7,4;9,6) ^	8,0 (7,2;8,6)	<0,01

Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4	5	6	7
21.	e' латеральна, см/с	7,2 (6,2;8,9) <sup>^†*</sup>	9,9 (8,2;10,6) <sup>†*</sup>	12,2 (10,9;13,2) <sup>^</sup>	12,4 (10,8;13,2)	<0,01
22.	Середнє E/e'	8,3 (6,9;14,1) <sup>†*</sup>	8,25 (7,2;10,2) <sup>†*</sup>	7,0 (6,3;7,6) <sup>^</sup>	6,4 (5,7;7,5)	<0,01
23.	Швидкість TP, м/с	2,7 (2,4;2,9) <sup>^†*</sup>	2,35 (2,2;2,5) <sup>*</sup>	2,5 (2,4;2,6) <sup>*</sup>	2,2 (2,0;2,3)	<0,01
24.	ПП, см <sup>2</sup>	16 (15;18,5) <sup>^†*</sup>	14(13;15)	15 (14;16) <sup>*</sup>	13 (12;14)	<0,01
25.	ПШ, мм	28 (25;31) <sup>^*</sup>	22 (20;25) <sup>†</sup>	26 (25;28) <sup>^*</sup>	21 (20;23)	<0,01
26.	СТЛА, мм.рт.ст.	35 (28;38) <sup>^†*</sup>	27,5 (25;31) <sup>†*</sup>	31 (29;32) <sup>^*</sup>	25 (24;26)	<0,01
27.	TAPSE, мм	23 (21;23) <sup>^*</sup>	24 (24;25) <sup>†</sup>	22,5 (21;24) <sup>^*</sup>	25 (24;27)	<0,01
28.	TAPSE/ PASP, мм/мм рт.ст.	0,67 (0,58;0,82) <sup>^*</sup>	0,90 (0,77;1,03) <sup>*</sup>	0,73 (0,68;0,79) <sup>*</sup>	1,04 (0,96;1,13)	<0,01

Примітки. 1. Дані наведено у вигляді Me (25%;75%).

2. Множинні порівняння кількісних ознак проведені за критерієм Краскела-Уолліса.

3. <sup>^</sup> - різниця достовірна на рівні  $p < 0,05$  із групою 2,

4. <sup>†</sup> - різниця достовірна на рівні  $p < 0,05$  із групою 3,

5. <sup>\*</sup> - різниця достовірна на рівні  $p < 0,05$  із групою контролю.

Під час аналізу геометрії ЛШ за даними ЕхоКГ, результати якого представлені в табл. 3.2, виявлено, що пацієнти зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ мали всі типи геометрії ЛШ.

Нормальна геометрія виявлена в 11,1 % випадків, що достовірно менше, ніж в групі 3 та групі контролю. Концентричне ремоделювання в групі 1 встановлено у 25,0 % пацієнтів, без достовірної різниці з групами порівняння. Концентричну гіпертрофію ЛШ мали 43,5 % пацієнтів групи 1, що достовірно більше, ніж в групі 3. Ексцентрична гіпертрофія ЛШ діагностована у 20,4 % пацієнтів групи 1, без достовірної різниці з групою 2.

Таблиця 3.2

**Типи геометрії лівого шлуночка у пацієнтів зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ та груп порівняння**

Тип геометрії ЛШ	Групи обстежених			
	1 ІХС+ХОЗЛ (n=108)	2 ІХС (n=30)	3 ХОЗЛ (n=30)	група контролю (n=30)
Нормальна геометрія ЛШ, n (%)	12 (11,1) $p_{1-2}=0,20$ $p_{1-3}<0,01$ $p_{1-4}<0,01$	6 (20,0) $p_{2-3}<0,01$ $p_{2-4}<0,01$	16 (53,3) $p_{3-4}<0,01$	30 (100,0)
Концентричне ремоделювання ЛШ, n (%)	27 (25,0) $p_{1-2}=0,84$ $p_{1-3}=0,21$	7 (23,3) $p_{2-3}=0,26$	11 (36,7)	-
Концентрична гіпертрофія ЛШ, n (%)	47 (43,5) $p_{1-2}=0,76$ $p_{1-3}<0,01$	14 (46,7) $p_{2-3}<0,01$	3 (10,0)	-
Ексцентрична гіпертрофія ЛШ, n (%)	22 (20,4) $p_{1-2}=0,19$	3 (10,0)	-	-

Примітки.  $p_{1-2}$  – значення  $p$  між основною групою та групою порівняння ІХС;  $p_{1-3}$  – значення  $p$  між основною групою та групою



порівняння ХОЗЛ;  $p_{1-4}$  – значення  $p$  між основною групою та групою контролю;  $p_{2-3}$  – значення  $p$  між групами порівняння ІХС та ХОЗЛ;  $p_{2-4}$  – значення  $p$  між групою порівняння ІХС і групою контролю;  $p_{3-4}$  – значення  $p$  між групою порівняння ХОЗЛ і групою контролю.

Встановлено достовірний зворотній кореляційний зв'язок між показником ВТСШ та  $ОФВ_1$  ( $r_s = -0,29$ ,  $p < 0,01$ ), що свідчить про додатковий внесок бронхіальної обструкції у формування ремоделювання ЛШ.

Аналізуючи систолічну функцію ЛШ встановлено, що у пацієнтів групи 1 ФВ ЛШ була достовірно нижчою порівняно з групою 3 та групою контролю (на 14,2% та 24,7% відповідно). Порівняно з групою 2 достовірної різниці величини ФВ ЛШ не виявлено, проте вона мала тенденцію до зменшення на 5,8 %.

Загалом у групі 1 збережену ФВ ЛШ мали 75,9 % пацієнтів, що достовірно менше, ніж в групі 2 (93,3 %,  $p_{1-2} = 0,04$ ), групі 3 (100,0 %,  $p_{1-3} < 0,01$ ) та групі контролю (100,0%,  $p_{1-4} < 0,01$ ). Помірно знижену ФВ ЛШ виявлено у 19,4 % пацієнтів групи 1 та 6,7 % пацієнтів групи 2 ( $p_{1-2} = 0,09$ ), низьку ФВ ЛШ мали 4,7 % пацієнтів групи 1 (рис. 3.1).

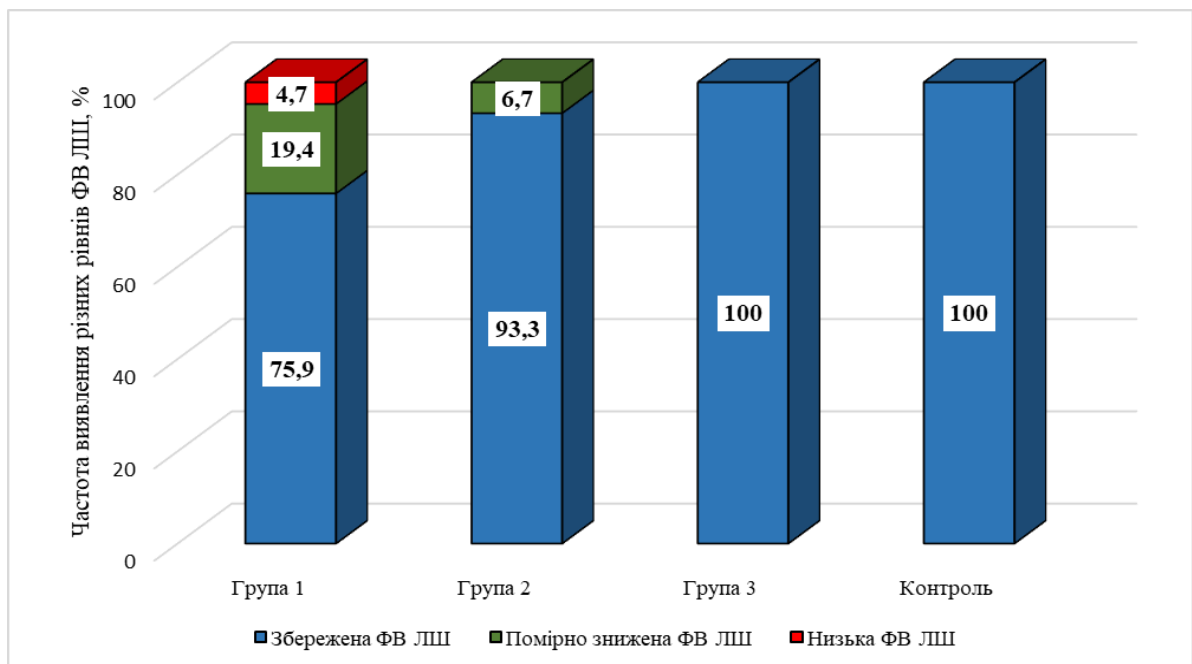


Рис. 3.1. Систолічна функція ЛШ обстежених груп пацієнтів.

При аналізі діастолічної функції ЛШ виявлено, що у пацієнтів групи 1 показник E/A мав достовірну різницю з групою 3 та групою контролю (менше на 16,8 та 17,5 % відповідно), але не відрізнявся від групи 2. Показник ІОЛП був достовірно більшим у групі 1 порівняно з групою 3 та контролем на 23,5 та 22,4 % відповідно), без достовірної різниці з групою 2. Навпаки, показник e' септальний та латеральний був достовірно меншим у пацієнтів групи 1, не лише порівняно з групою контролю, а й порівняно з групами 2 та 3. Відношення E/e' в групі 1 було більшим, ніж групі 3 (на 28,6 %) та в групі контролю (на 32,2 %), але без достовірної різниці з групою 2. Рівень швидкості TR перевищував цей показник у групі 2 на 8,6 %, в групі 3 на 5,6 %, в групі контролю на 17,3 %.

Нами встановлено слабкий, але достовірний зворотній кореляційний зв'язок між порушенням бронхіальної прохідності за обструктивним типом та максимальною швидкістю TR ( $r_s = -0,26$ ,  $p = 0,01$ ) (рис. 3.2), прямий середнього рівня кореляційний зв'язок між максимальною швидкістю TR та кількістю загострень ХОЗЛ ( $r_s = 0,30$ ,  $p < 0,01$ ). Ці дані вказують на вплив бронхіальної обструкції як додаткового компоненту розвитку діастолічної дисфункції ЛШ та підвищення гемодинамічного навантаження на правий шлуночок у пацієнтів зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ.

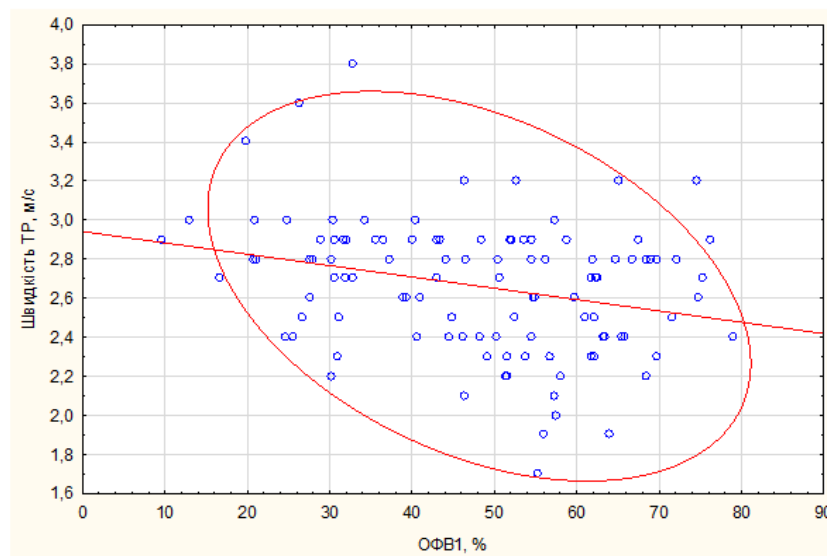


Рис. 3.2. Кореляційний зв'язок між показником максимальної швидкості трикуспідальної регургітації та ОФВ1 у пацієнтів з ІХС у поєднанні з ХОЗЛ.

Також нами встановлено достовірну середню обернену кореляцію між ІОЛП та  $SpO_2$  у спокої ( $r_s = -0,60$ ,  $p < 0,01$ ) (рис. 3.3), та слабкої сили, але достовірну зворотню кореляцію між показником  $E/e'$  та  $SpO_2$  в спокої ( $r_s = -0,26$ ,  $p = 0,01$ ), що вказує на вплив гіпоксемії, пов'язаної з ХОЗЛ, на підвищення тиску в ЛП в контексті формування діастолічної дисфункції ЛШ.

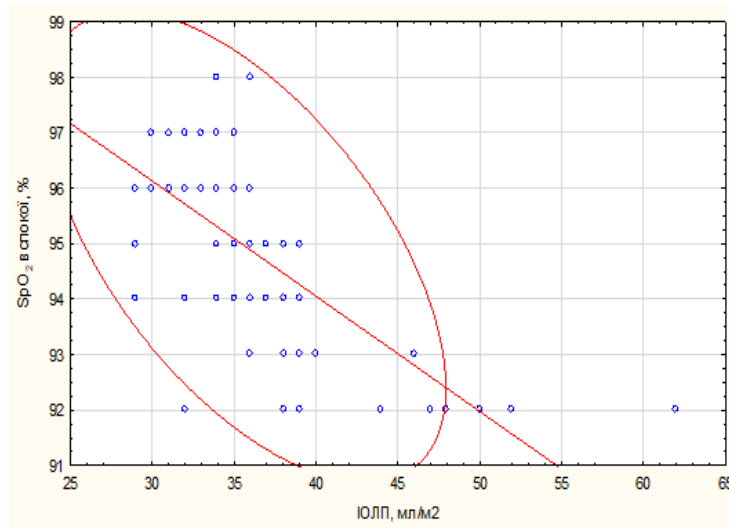


Рис. 3.3. Кореляційний зв'язок між індексом об'єму лівого передсердя та рівнем сатурації крові киснем у спокої у пацієнтів з ІХС в поєднанні з ХОЗЛ.

На рис. 3.4 продемонстровано вплив діастолічної дисфункції ЛШ на розвиток дилатації ЛП у пацієнтів зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ ( $r_s = 0,30$ ,  $p < 0,01$ ).

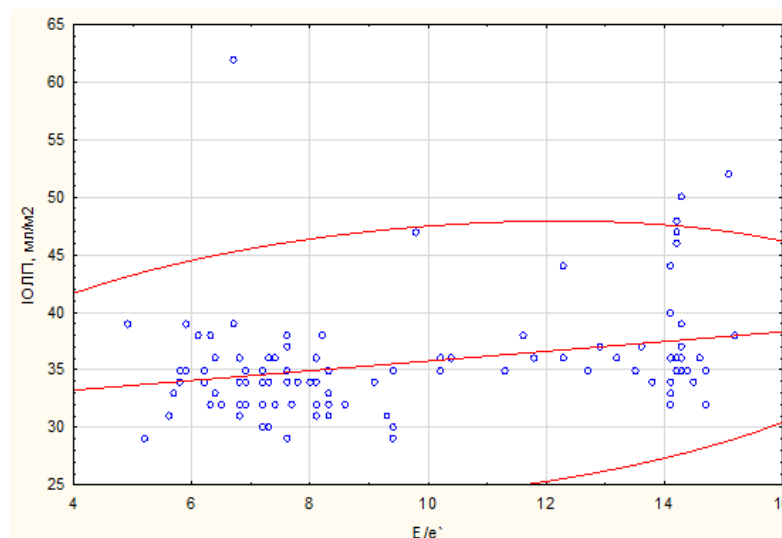


Рис. 3.4. Кореляційний зв'язок між показником  $E/e'$  та індексом об'єму лівого передсердя у пацієнтів зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ.

Аналіз діастолічних показників 26 пацієнтів із помірно зниженою та низькою ФВ виявив, що у всіх пацієнтів спостерігалась діастолічна дисфункція ЛШ: I ступеню - в 6 випадках (23,1 %), II ступеню – в 18 випадках (69,2 %), III ступеню - в 2 випадках (7,7 %).

Розміри ПП у пацієнтів 1-ї групи були достовірно більшими, ніж у пацієнтів груп 2, 3 та контролю (на 16,2, 9,7 та 24,2 % відповідно), а розміри ПШ достовірно більші у пацієнтів із поєднанням ІХС та ХОЗЛ та порівняно з пацієнтами з ІХС (на 16,8 %) та контролем (на 22,8 %).

Пацієнти з поєднанням стабільної ІХС та ХОЗЛ мали вищий СТЛА, ніж пацієнти з ізольованими ІХС, ХОЗЛ та групою контролю (на 10,6, 9,7 та 27,4 % відповідно). Показник систолічної функції ПШ TAPSE у пацієнтів групи 1 був достовірно меншим, порівняно з групою 2 на 8,4 %, але знаходився в референтних межах. Співвідношення TAPSE/PASP було достовірно меншим на 30,1 % в групі 1 відносно групи 2. Ці дані ми пояснюємо більш високим рівнем посткапілярної ЛГ у пацієнтів групи 1.

Ми проаналізували основні структурно-функціональні показники серця у пацієнтів зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ відповідно до виділених підгруп. Результати представлені в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

**Основні показники структурно-функціонального стану серця у пацієнтів із стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ**

Показники	Підгрупа 1 ССН (n=45)	Підгрупа 2 ПК (n=27)	Підгрупа 3 ССН+АГ (n=36)	p
1	2	3	4	5
АО, мм	32 (32;34)	33 (32;36)	33 (31;33,5)	0,55
ТМШП, мм	11 (10;11) <sup>†^</sup>	12 (11;12)*	12 (11,5;12,9)*	<0,01
ТЗСЛШ, мм	10 (10;11) <sup>†^</sup>	11 (11;12)*	12 (11,3;12,5)*	<0,01
ВТСЛШ, ум.од.	0,43 (0,40;0,44) <sup>^</sup>	0,41 (0,37;0,48) <sup>^</sup>	0,49 (0,46;0,52)* <sup>†</sup>	<0,01

1	2	3	4	5
КДРЛШ, мм	50 (48;51) †	54 (50;59)*^	49 (47;50) †	<0,01
КСРЛШ, мм	33 (31;36) †	34 (33;45)*^	31,5 (30,2;33) †	<0,01
КДО, мл	117 (110;123)	123 (114;197) ^	115 (107;120) †	0,03
КДОІ, мл/м <sup>2</sup>	61,6 (57,4;71,7)	63,1 (57,6;101,1)^	55,9 (51,6;62,1) †	<0,01
КСО, мл	52 (47;64) †	60 (51;115)*^	47 (43;54,5) †	<0,01
КСОІ, мл/м <sup>2</sup>	28,2 (24,8;34,9)^	30,2 (25,6;54,1)^	24,3 (21,6;27,0)*†	<0,01
УО, мл	63 (58;66) †^	67 (59;79)*	66 (61;72)*	0,02
УІ, мл/м <sup>2</sup>	32,2 (30,2;34,4)	33,1 (29,8;44,2)	31,3 (30,3;35,9)	0,24
ФВ ЛШ, %	54 (48;56) †^	49 (43;54)*^	57 (54;58,5)*†	<0,01
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	105 (92;115) †^	122 (116;151)*	117,5 (108,5;133)*	<0,01
ІММЛШ, г/м <sup>2,7</sup>	46,9 (41,6;53,4) † (n=30)	56,7 (50,5;67,9)* (n=22)	51,5 (44,9;56,5) (n=32)	<0,01
ІОЛП, мл/м <sup>2</sup>	34 (32;36) †	36 (35;39)*^	35 (32;36) †	<0,01
V max E, м/с	70 (60;79)	76 (62;98)	72 (64,3;85,5)	0,36
V max A, м/с	78,5 (69;85,5)	71,5 (63;77)	72,5 (63;83)	0,06
E/A	0,85 (0,70;0,90)	0,77 (0,64;1,05)	0,80(0,62;0,90)	0,68
e' септальна, см/с	5,3 (4,3;6,3)	5,3 (4,5;6,3)	5,2 (4,7;6,1)	0,99
e' латеральна, см/с	8,2 (6,8;9,6)	7,7 (5,4;8,2)	6,7 (6,1;8,0)	0,62
Середнє E/e'	8,1 (6,9;13,6)	10,2 (7,4;14,2)	8,8 (6,9;14,1)	0,41
Швидкість ТР, м/с	2,7 (2,4;2,9)	2,8 (2,5;2,9)	2,8 (2,4;2,9)	0,84
ПП, см <sup>2</sup>	16 (15;19)	17 (15;18)	16 (15;18)	0,34
ПШ, мм	28 (25;29)	29 (25;32)	28 (23;31)	0,49

1	2	3	4	5
СТЛА, мм.рт.ст.	34 (28;39)	36 (30;38)	35,5 (28,5;38)	0,91
TAPSE, мм	22 (21;23)	22 (19;23) ^	23 (22;24,5) †	0,02
TAPSE/PASP, мм/мм рт.ст.	0,68 (0,58;0,82)	0,62 (0,53;0,77)	0,69 (0,58;0,83)	0,66

Примітки. 1. Дані наведено у вигляді Me (25%;75%).

2. p – достовірність різниці між підгрупами за критерієм Краскелла-Уолліса.
3. \* - різниця достовірна на рівні  $p < 0,05$  відносно підгрупи 1.
4. † - різниця достовірна на рівні  $p < 0,05$  відносно підгрупи 2.
5. ^ - різниця достовірна на рівні  $p < 0,05$  відносно підгрупи 3.

Пацієнти з ПІК мали більші лінійні та об'ємні показники (КДРЛШ, КСРЛШ, КСО, ІОЛП) та нижчу ФВ ЛШ в порівнянні з пацієнтами підгруп 1 та 3. Виявлено достовірний прямий кореляційний зв'язок між ІОЛП та перенесеним ІМ ( $\tau = 0,32$ ,  $p < 0,05$ ), КДРЛШ та КСРЛШ та перенесеним ІМ ( $\tau = 0,34$  та  $\tau = 0,34$  відповідно,  $p < 0,05$ ). При поєднанні ІХС та АГ показник ВТСЛШ, ФВ ЛШ був достовірно вище, ніж в підгрупах 1 та 2; ІММЛШ вище, чим у пацієнтів зі ССН. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між ВТСЛШ та наявністю АГ ( $\tau = 0,46$ ,  $p < 0,05$ ), ФВ ЛШ та наявністю АГ ( $\tau = 0,26$ ,  $p < 0,05$ ), та зворотній кореляційний зв'язок між ФВ ЛШ та перенесеним ІМ ( $\tau = -0,27$ ,  $p < 0,05$ ).

При оцінці геометрії ЛШ встановлено, що серед 45 пацієнтів зі ССН нормальна геометрія ЛШ була виявлена в 26,7 %, концентричне ремоделювання ЛШ – в 35,6 %, концентрична гіпертрофія ЛШ – в 24,4 % випадків, а в 13,3 % - ексцентрична гіпертрофія ЛШ. Серед 27 пацієнтів із ПІК достовірно частіше виявлялась ексцентрична гіпертрофія ЛШ – в 59,3 % ( $p_{1-2} < 0,01$ ), а в 40,7 % - концентричну ГЛШ. У пацієнтів з поєднанням ІХС з АГ достовірно частіше, ніж в підгрупі 1 та 2 встановлено концентричну гіпертрофію ЛШ – в 69,4% випадків із

36 ( $p_{1-3} < 0,01$ ,  $p_{2-3} = 0,02$ ). У решти пацієнтів – 30,6 % випадків, в цій підгрупі діагностовано концентричне ремоделювання. Виявлено прямий кореляційний зв'язок із формуванням концентричної ГЛШ та наявністю АГ ( $\tau = 0,47$ ,  $p < 0,05$ ), між перенесеним ІМ та формуванням ексцентричної ГЛШ ( $\tau = 0,55$ ,  $p < 0,05$ ). Результати оцінки геометрії ЛШ представлені на рис. 3.5.

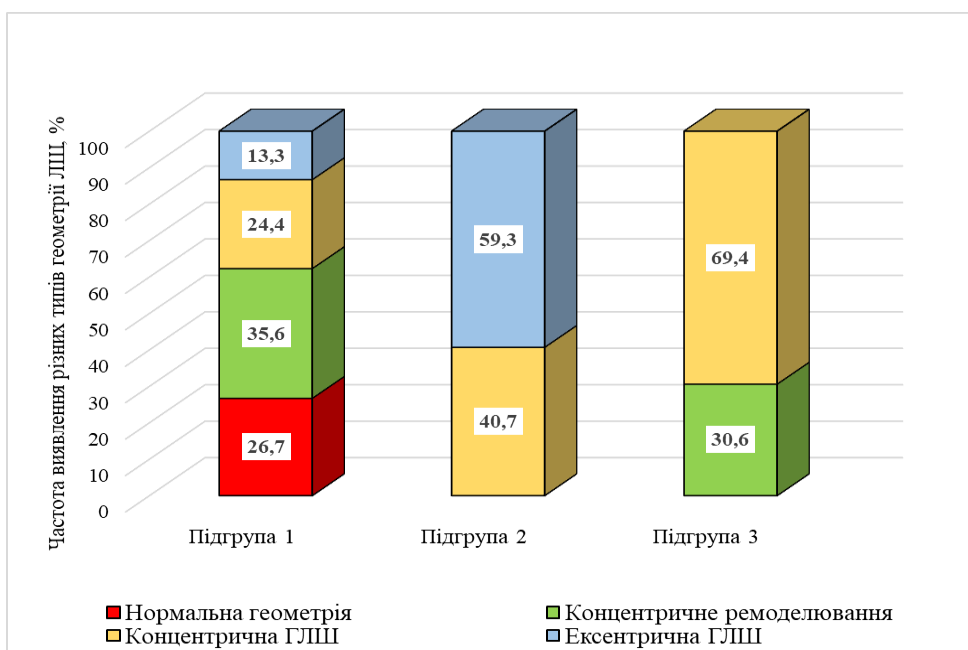


Рис. 3.5. Типи геометрії лівого шлуночка у пацієнтів зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ.

При оцінці геометрії ЛШ відповідно до ступеня тяжкості бронхіальної обструкції (рис. 3.6) встановлено, що концентричний напрям ремоделювання ЛШ у пацієнтів із GOLD 2 виявлений у 32 випадках (56,6 %), при тяжких порушеннях (GOLD 3) – у 27 (75,0 %), що перевищувало GOLD II на рівні статистичної тенденції ( $p = 0,08$ ). У пацієнтів із вкрай тяжкою бронхообструкцією (GOLD 4) концентричний напрям ремоделювання мали 15 пацієнтів (93,8 %), що достовірно переважало пацієнтів з GOLD 2 ( $p = 0,01$ ).

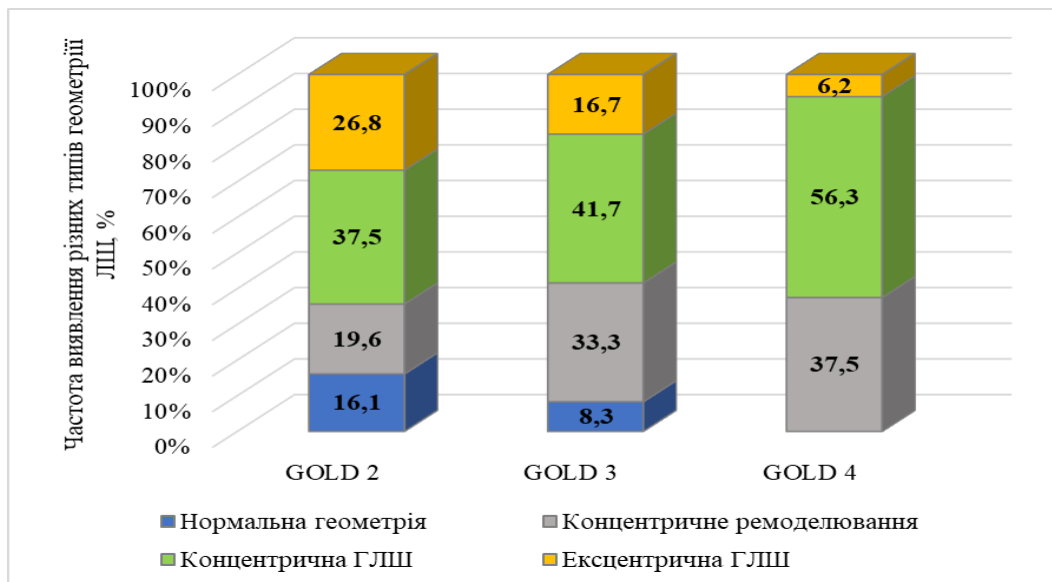


Рис. 3.6. Типи геометрії лівого шлуночка у пацієнтів з ІХС та коморбідним ХОЗЛ відповідно до тяжкості порушень бронхіальної прохідності.

Результати аналізу систолічної функції ЛШ в підгрупах пацієнтів зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ представлені в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

**Систолічна функція лівого шлуночка у пацієнтів зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ**

Показники	Підгрупа 1 ССН (n=45)	Підгрупа 2 ПК (n=27)	Підгрупа 3 ССН+АГ (n=36)
ФВ $\geq$ 50,0%, n (%)	38 (86,7)	12 (44,4)	31 (86,1)
	$p_{1-2} < 0,01$	$p_{2-3} < 0,01$	$p_{1-3} = 0,93$
40% < ФВ < 50%, n (%)	6 (13,3)	11 (40,7)	5 (13,9)
	$p_{1-2} < 0,01$	$p_{2-3} < 0,01$	$p_{1-3} = 0,94$
ФВ $\leq$ 40%, n (%)	-	4 (14,9)	-

Примітки. 1.  $p_{1-2}$  – значення р між 1 2 та підгрупою;  $p_{1-3}$  – значення р між 1 та 3 підгрупою;  $p_{2-3}$  – значення р між 2 та 3 підгрупою.



## 2. Порівняння відносних показників між групами за допомогою критерію $\chi^2$ Пірсона.

У пацієнтів підгруп 1 та 3 достовірно частіше, ніж в підгрупі 2 діагностовано збережену ФВ ЛШ. Серед пацієнтів з ПМК достовірно частіше виявлялась помірно знижена та низька ФВ ЛШ. Встановлено достовірний зворотній кореляційний зв'язок між величиною ФВ ЛШ та наявністю ексцентричної ГЛШ ( $\tau = -0,48$ ,  $p < 0,05$ ).

У пацієнтів підгрупи 1 зі ССН виявлено прямий кореляційний зв'язок між ВТСЛШ та тривалістю ІХС ( $r_s = 0,37$ ;  $p = 0,01$ ), ВТСЛШ та тривалістю ХОЗЛ ( $r_s = 0,30$ ;  $p = 0,04$ ), ІОЛП та кількістю загострень ХОЗЛ ( $r_s = 0,31$ ;  $p = 0,04$ ), максимальною швидкістю ТР та індексом «пачка-роки» ( $r_s = 0,43$ ;  $p = 0,02$ ), максимальною швидкістю ТР та кількістю загострень ХОЗЛ ( $r_s = 0,40$ ;  $p = 0,01$ ).

У підгрупі 2 (ПМК) встановлено достовірну пряму кореляцію між ІОЛП та індексом «пачка-роки» ( $r_s = 0,49$ ;  $p = 0,01$ ), зворотній кореляційний зв'язок між показником ВТСЛШ та ОФВ<sub>1</sub> ( $r_s = -0,39$ ;  $p = 0,04$ ), ВТСЛШ та ФЖЄЛ ( $r_s = -0,41$ ;  $p = 0,04$ ), ФВ ЛШ та індексом «пачка-років» ( $r_s = -0,59$ ;  $p < 0,01$ ).

У підгрупі 3 (поєднанням ССН та АГ) виявлено прямий кореляційний зв'язок між показником АО та тривалістю ХОЗЛ ( $r_s = 0,34$ ;  $p = 0,04$ ), зворотній зв'язок між ТМШП та ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ ( $r_s = -0,43$ ;  $p = 0,01$ ), ЗСЛШ та ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ ( $r_s = -0,35$ ;  $p = 0,03$ ).

Оскільки одним із провідних факторів ризику як ХОЗЛ, так і ІХС, є куріння, виявлені кореляційні зв'язки демонструють вплив тривалого та інтенсивного куріння не лише на тяжкість ХОЗЛ та стенокардії напруги, але й на його внесок у ремоделювання ЛП на тлі діастолічної дисфункції ЛШ. Також продемонстровано вплив тяжкості вентиляційних порушень на ремоделювання лівих відділів серця у пацієнтів з різними формами ІХС.

Таким чином, можна виділити певні фенотипи ремоделювання ЛШ у пацієнтів зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ. У пацієнтів зі ССН домінуючим фенотипом був концентричний напрям ремоделювання в поєднанні зі збереженою

ФВ ЛШ. У пацієнтів з ППК переважала ексцентрична гіпертрофія ЛШ та зниження систолічної функції ЛШ. При поєднанні стабільної ІХС та АГ всі пацієнти мали концентричний напрям ремоделювання з переважанням збереженої ФВ ЛШ.

Пацієнти з ППК мали достовірно нижчу систолічну функцію ПШ, оцінену за величиною TAPSE, ніж пацієнти з поєднанням ІХС та АГ, а у пацієнтів зі ССН відзначена тенденція до зниження систолічної функції ПШ порівняно з підгрупою 3 ( $p_{1-3} = 0,05$ ).

Ми проаналізували структурно-функціональні показники правих відділів серця пацієнтів зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ в залежності від тяжкості бронхіальної обструкції за GOLD. Результати представлені в таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

**Структурно-функціональні показники стану правого шлуночка у пацієнтів зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ**

Показники	GOLD 2 (n=56)	GOLD 3 (n=36)	GOLD 4 (n=16)	p
ПП, см <sup>2</sup>	15 (15;17)	17 (15;19,5)	16,5 (15,5;18,5)	0,34
ПШ, мм	27 (23;29) <sup>†</sup>	29 (27,5;31,5) <sup>^</sup>	29,5 (25;31,5)	0,01
СТЛА, мм рт.ст.	32 (26,5;36,5) <sup>†^*</sup>	37 (30;39) <sup>^</sup>	37 (34;41) <sup>^</sup>	<0,01
TAPSE, мм	22 (21;23)	23 (21,5;23)	23 (21;24)	0,72
TAPSE/PASP, мм/мм рт.ст.	0,72 (0,58;0,87)	0,62 (0,54;0,77)	0,63(0,57;0,71)	0,06

Примітки. Дані наведено у вигляді Me (25%;75%). p – рівень статистичної значущості відмінностей між групами (за критерієм Краскела-Уолліса). <sup>^</sup>- різниця достовірна відносно GOLD 2. <sup>†</sup>- різниця достовірна відносно GOLD 3. <sup>\*</sup>- різниця достовірна відносно GOLD 4.

Ці дані демонструють, що більш тяжкий перебіг ХОЗЛ (GOLD 3 та 4) був пов'язаний зі збільшенням розмірів ПШ, достовірно вищим рівнем СТЛА та тенденцією до зниження співвідношення TAPSE/PASP, як проявами підвищення

післянавантаження на ПШ, пов'язаного з ЛГ. Виявлено прямий кореляційний зв'язок між розміром ПШ та СТЛА ( $r_s = 0,27$ ;  $p = 0,01$ ), СТЛА та ІОЛП ( $r_s = 0,38$ ,  $p < 0,01$ ), СТЛА та тривалістю ХОЗЛ ( $r_s = 0,24$ ,  $p = 0,01$ ), СТЛА та індексом «пачко-роки» ( $r_s = 0,39$ ,  $p < 0,01$ ), зворотній кореляційний зв'язок між розміром ПШ та ОФВ<sub>1</sub> ( $r_s = -0,23$ ;  $p = 0,02$ ), показником СТЛА та ОФВ<sub>1</sub> ( $r = -0,27$ ;  $p < 0,01$ ), СТЛА та ФЖЕЛ ( $r_s = -0,27$ ,  $p = 0,01$ ), показником TAPSE/PASP та індексом «пачко-роки» ( $r_s = -0,36$ ,  $p < 0,01$ ) у пацієнтів із поєднаною патологією, що свідчить про взаємне обтяження хронічної ІХС та ХОЗЛ із формуванням більш вираженої легеневої гіпертензії, яка має змішаний характер, але переважає її посткапілярний компонент.

### 3.2. Вентиляційна функція легень у пацієнтів зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ

Стан вентиляційної функції легень ми оцінювали за основними швидкісними показниками постбронходилятаційної спірометрії. Результати представлені в таблиці 3.6.

Таблиця 3.6

#### Швидкісні показники вентиляційної функції легень у обстежених пацієнтів

Показник	Групи обстежених				р
	1 ІХС+ХОЗЛ (n=108)	2 ІХС (n=30)	3 ХОЗЛ (n=30)	група контролю (n=30)	
ФЖЄЛ, % належного	61,5 (15,8) <sup>^*</sup>	79,7 (13,6) <sup>†*</sup>	59,2 (17,6) <sup>^*</sup>	96,2 (9,2)	<0,01
ОФВ <sub>1</sub> , % належного	48,2 (16,2) <sup>^*</sup>	80,6 (13,9) <sup>†*</sup>	47,9 (14,6) <sup>^*</sup>	89,9 (8,6)	<0,01
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЄЛ	0,58 (0,11) <sup>^*</sup>	0,79 (0,07) <sup>†*</sup>	0,59 (0,09) <sup>^*</sup>	0,84 (0,07)	<0,01

Примітки. 1. Дані наведено у вигляді М (SD).

2. р – рівень статистичної значущості за критерієм Краскела-Уолліса.

3. ^ - різниця достовірна на рівні  $p < 0,05$  із групою 2.
4. † - різниця достовірна на рівні  $p < 0,05$  із групою 3;
- 5.\* - різниця достовірна на рівні  $p < 0,05$  із групою контролю.

Представлені дані демонструють, що швидкісні показники вентиляційної функції достовірно нижчі у пацієнтів групи 1 та 3 порівняно з групою 2 та контролем. Але між групою 1 та 3 різниця не достовірна.

Проаналізовано вентиляційні показники також відповідно до виділених підгруп пацієнтів (табл. 3.7). У пацієнтів підгрупи 2 показник  $ОФВ_1$  був достовірно нижчим, ніж в підгрупі 3 (на 19,3%). Відзначена статистична тенденція до різниці між підгрупами за показником  $ОФВ_1/ФЖЄЛ$ .

Таблиця 3.7

**Швидкісні показники вентиляційної функції легень у пацієнтів зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ**

Показник	Підгрупи			p
	1 ССН (n = 45)	2 ПК (n = 27)	3 ССН+АГ (n = 36)	
ФЖЄЛ, % належного	61,7 (56,1;71,7)	60,3 (48,2;69,0)	69,4 (59,8;77,8)	0,79
ОФВ <sub>1</sub> , % належного	48,2 (36,6;57,5)	45,5 (29,4;60,8)*	54,8 (48,4;68,4)†	0,04
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЄЛ	0,57 (0,49;0,65)	0,62 (0,59;0,67)	0,64 (0,60;0,67)	0,07

Примітки. 1. Дані наведені у вигляді Ме (25%;75%).

2. p – рівень статистичної значущості за критерієм Краскела-Уолліса.
3. † - різниця достовірна на рівні  $p < 0,05$  із підгрупою 2.
- 4.\* - різниця достовірна на рівні  $p < 0,05$  із підгрупою 3.

Також проаналізовано показники вентиляційної функції у пацієнтів зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ відповідно до клінічних груп ХОЗЛ (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

**Швидкісні показники вентиляційної функції у пацієнтів зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ відповідно до клінічних груп ХОЗЛ**

Показник	Клінічні групи ХОЗЛ за GOLD 2022			p
	B (n = 54)	C (n = 12)	D (n = 42)	
ФЖЄЛ, % належного	70,7 (62,3;79,4) <sup>^ †</sup>	58,0 (52,2;63,2)*	52,0 (40,9;60,1)*	< 0,01
ОФВ <sub>1</sub> , % належного	57,8 (51,9;65,9) <sup>^ †</sup>	46,4 (41,0;52,1)*	32,8 (27,7;46,1)*	< 0,01
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЄЛ	0,64 (0,58;0,67) <sup>^</sup>	0,55 (0,46;0,69)	0,55 (0,48;0,61)*	< 0,01

Примітки. 1. Дані наведені у вигляді Ме (25%;75%).

2. p – рівень статистичної значущості за критерієм Красскела-Уолліса.

3. \* - різниця достовірна на рівні  $p < 0,05$  із клінічною групою В.

4.<sup>†</sup> - різниця достовірна на рівні  $p < 0,05$  із клінічною групою С.

5.<sup>^</sup> - різниця достовірна на рівні  $p < 0,05$  із клінічною групою D.

Виявлено, що пацієнти клінічних груп С та D мали достовірно нижчий ( $p < 0,05$ ) показник ОФВ<sub>1</sub>, ніж пацієнти групи В (відповідно на 18,2 та 35,4 %), та достовірно нижчий ( $p < 0,05$ ) показник ФЖЄЛ (на 13,2 та 26,6 % відповідно). У пацієнтів клінічної групи D показник ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ був достовірно меншим ( $p < 0,05$ ), ніж в групі В на 14,1 %.

Встановлено достовірний зворотній кореляційний зв'язок між показником ОФВ<sub>1</sub> та тривалістю ХОЗЛ ( $r_s = -0,22$ ,  $p = 0,02$ ), ФЖЄЛ та тривалістю ХОЗЛ ( $r_s = -$

0,24,  $p = 0,01$ ); між кількістю загострень ХОЗЛ та показниками ОФВ<sub>1</sub> ( $r_s = -0,53$ ,  $p < 0,01$ ), ФЖЄЛ ( $r_s = -0,52$ ,  $p < 0,01$ ) та ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ ( $r_s = -0,30$ ,  $p < 0,01$ ).

Виявлений слабкий достовірний зв'язок між показником ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ та перенесеним ІМ ( $\tau = 0,22$ ,  $p < 0,01$ ), що можливо пояснити більш вираженими явищами легеневого застою у цих пацієнтів, що сприяє зменшенню показника ФЖЄЛ та зростанню показника ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ.

### **Висновки за розділом 3**

1. У пацієнтів зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ виявлені різні фенотипи ремоделювання серця, які залежали від клінічної форми стабільної ІХС. У пацієнтів зі ССН переважав концентричний напрям ремоделювання в поєднанні зі збереженою ФВ ЛШ. У пацієнтів з ППК переважала ексцентрична гіпертрофія ЛШ та зниження його систолічної функції. Всі пацієнти з поєднанням ІХС та АГ мали концентричний напрям ремоделювання ЛШ, серед яких переважала збережена ФВ ЛШ.

2. У пацієнтів зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ низька або помірно знижена ФВ ЛШ супроводжувалась порушенням діастолічної функції ЛШ: I ступеня в 23,1%, II ступеня – в 69,2%, III ступеня – в 7,7%. Виявлені зворотній кореляційний зв'язок між максимальною швидкістю ТР та ОФВ<sub>1</sub> ( $r_s = -0,26$ ,  $p < 0,05$ ) та прямий зв'язок швидкості ТР та кількості загострень ХОЗЛ ( $r_s = 0,30$ ,  $p < 0,05$ ) демонструють вплив бронхіальної обструкції та тяжкості перебігу ХОЗЛ на формування діастолічної дисфункції ЛШ та підвищення навантаження на ПШ. Встановлена зворотня кореляція між рівнем SpO<sub>2</sub> та показником E/e' ( $r_s = -0,26$ ,  $p < 0,05$ ) свідчить про внесок гіпоксемії у підвищення тиску наповнення ЛШ.

3. У пацієнтів зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ систолічна функція ПШ не виходила за референтні величини, але порівняно з контрольною групою мала тенденцію до зниження. Підвищення систолічного тиску в легеневій артерії у цих пацієнтів відбувалось у більшій мірі, ніж при ізольованих ІХС та ХОЗЛ. Встановлений зворотній кореляційний зв'язок між розміром ПШ та ОФВ<sub>1</sub> ( $r_s = -0,23$ ;  $p < 0,01$ ), показником СТЛА та ОФВ<sub>1</sub> ( $r = -0,27$ ;  $p < 0,01$ ), СТЛА та ФЖЄЛ

( $r_s = -0,27$ ,  $p = 0,01$ ), показником TAPSE/PASP та індексом «пачка-роки» ( $r_s = -0,36$ ,  $p < 0,01$ ) свідчить про взаємне обтяження ІХС та ХОЗЛ. Разом із тим, легенева гіпертензія мала змішане походження, але переважав її посткапілярний компонент.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях [142], [11], [17], [19], [20], [143].

## РОЗДІЛ 4

### КАРДІОПУЛЬМОНАЛЬНІ ВЗАЄМВІДНОШЕННЯ ТА НАПРЯМИ ФОРМУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ ЗІ СТАБІЛЬНОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ У ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ

#### 4.1. Кардіопульмональні взаємовідношення у пацієнтів зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ

Для аналізу кардіореспіраторних взаємовідношень спочатку було оцінено наявність зв'язків між основними структурно-функціональними показниками правих та лівих відділів серця. Результати цього аналізу представлені в табл. 4.1

*Таблиця 4.1*

#### Кореляційні зв'язки між основними клініко-інструментальними показниками у пацієнтів зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ

Показники	ПП, см <sup>2</sup>	ПШ, мм	СТЛА, мм рт.ст.	TAPSE, мм	TAPSE/PASP
1	2	3	4	5	6
КДР ЛШ, мм	0,21*	0,13	0,06	-0,36*	-0,20*
КСР ЛШ, мм	0,20*	0,20*	0,04	-0,24*	-0,13
ВТСШ	-0,11	-0,03	0,04	0,34*	0,10
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	0,16	0,16	0,28*	-0,18	-0,30*
КДОІ, мл/м <sup>2</sup>	0,21*	0,09	0,09	-0,23*	-0,16
КСОІ, мл/м <sup>2</sup>	0,29*	0,11	0,17	-0,28*	-0,26*
ФВЛШ, %	-0,29*	-0,16	-0,23*	0,28*	0,32*
ЮЛП, мл/м <sup>2</sup>	0,42*	0,33*	0,38*	-0,30*	-0,40*
E/e'	0,33*	0,07	0,41*	0,01	-0,35*



1	2	3	4	5	6
Швидкість ТР, м/с	0,46*	0,26*	0,99*	-0,27*	-0,92*
СТЛА, мм рт.ст.	0,46*	0,27*	-	-0,27*	-0,91*
TAPSE, мм	-0,29-	-0,18	-	-	0,57*
TAPSE/PASP	-0,47*	-0,23*	-	-	-

Примітки. 1. Аналіз проведено за допомогою рангового коефіцієнта кореляції Спірмена.

1. \* - результат статистично достовірний ( $p < 0,05$ ).

При зіставленні показників систолічної функції ЛШ та ПШ встановлено прямий кореляційний зв'язок між показником ФВЛШ та TAPSE ( $r_s = 0,28$ ,  $p < 0,01$ ). Це свідчить про те, що при зниженні систолічної функції ЛШ та формуванні лівошлуночкової ХСН, залучається і зниження систолічної функції ПШ. При аналізі підгруп пацієнтів з ІХС в поєднанні з ХОЗЛ виявлено, що в підгрупі 2 коефіцієнт кореляції цих показників становив  $r_s = 0,43$  ( $p = 0,02$ ) і був достовірно вищим, ніж в підгрупі 1 та 3, та загалом основній групі, що пояснюється більшою часткою в підгрупі 2 пацієнтів з помірно зниженою та низькою ФВ ЛШ.

Виявлено зворотній кореляційний зв'язок між ФВ ЛШ та СТЛА ( $r_s = -0,23$ ,  $p = 0,01$ ), TAPSE та СТЛА ( $r_s = -0,27$ ,  $p < 0,01$ ). Причому знову в підгрупі 2 сила кореляційного зв'язку показників ФВЛШ та СТЛА була вищою ( $r_s = -0,63$ ,  $p < 0,01$ ), ніж у підгрупах 1 та 3, оскільки в цих підгрупах переважно були пацієнти з початковими проявами ХСН. Також в підгрупі 2 був більшим коефіцієнт кореляції TAPSE та СТЛА ( $r_s = -0,43$ ,  $p = 0,02$ ). Ці дані свідчать про внесок систолічної дисфункції ЛШ в формування легеневої гіпертензії, яка, в свою чергу сприяє підвищенню післянавантаження на ПШ та сприяє зниженню його систолічної функції.

У пацієнтів зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ встановлено середньої сили прямий кореляційний зв'язок між показником TAPSE/PASP та ФВ ЛШ ( $r_s =$

0,32,  $p < 0,01$ ), а у пацієнтів з ППК (підгрупа 2) цей зв'язок був сильним ( $r_s = 0,72$ ,  $p < 0,01$ ) (рис. 4.1). цей зв'язок вказує на вплив систолічної дисфункції ЛШ на ПШ-ЛА співвідношення.

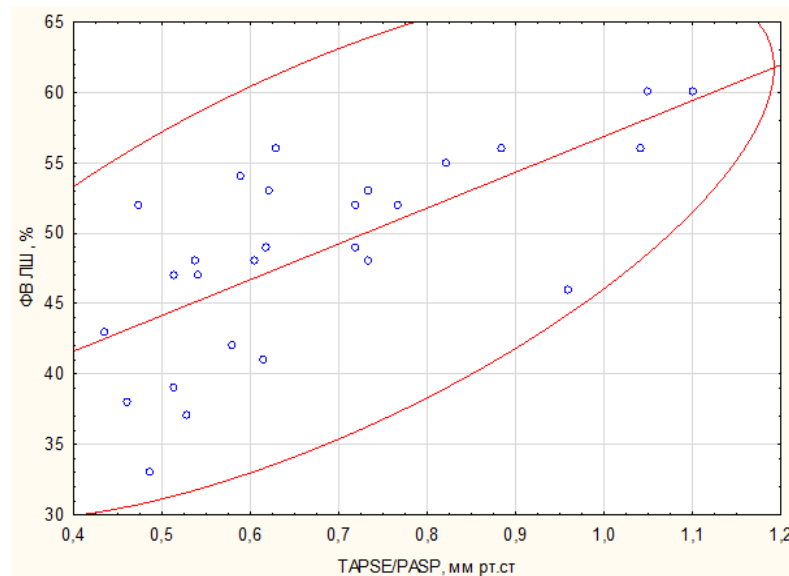


Рис. 4.1. Кореляційний зв'язок між ФВ ЛШ та співвідношенням TAPSE/PASP у пацієнтів із ППК у поєднанні з ХОЗЛ.

Виявлений середньої сили достовірний зворотній зв'язок між показником TAPSE/PASP та ІОЛП, як маркеру підвищеного тиску наповнення ЛШ ( $r_s = -0,40$ ,  $p < 0,01$ ). Це свідчить про внесок діастолічної дисфункції ЛШ в порушення ПШ-ЛА відношень. Цей показник був достовірно вищим у пацієнтів підгрупи 3, які мали супутню АГ ( $r_s = -0,47$ ,  $p < 0,01$ ). По участь діастолічної дисфункції ЛШ в формуванні посткапілярної ЛГ у пацієнтів з ІХС в поєднанні з ХОЗЛ свідчить також наявність прямого зв'язку між СТЛА та ІОЛП ( $r_s = 0,38$ ,  $p < 0,01$ ), СТЛА та показником  $E/e'$  ( $r_s = 0,41$ ,  $p < 0,01$ ). У пацієнтів із ППК зв'язок між СТЛА та  $E/e'$  становив  $r_s = 0,60$  ( $p < 0,01$ ), і був достовірно вище, ніж в підгрупах 1 та 3. Коефіцієнт кореляції СТЛА та ІОЛП був найвищим у підгрупі 1  $r_s = 0,49$  ( $p < 0,01$ ).

Для оцінки міжшлуночкових відношень проаналізовано співвідношення КДР ПШ/КДР ЛШ, результати аналізу представлені на рис. 4.2.

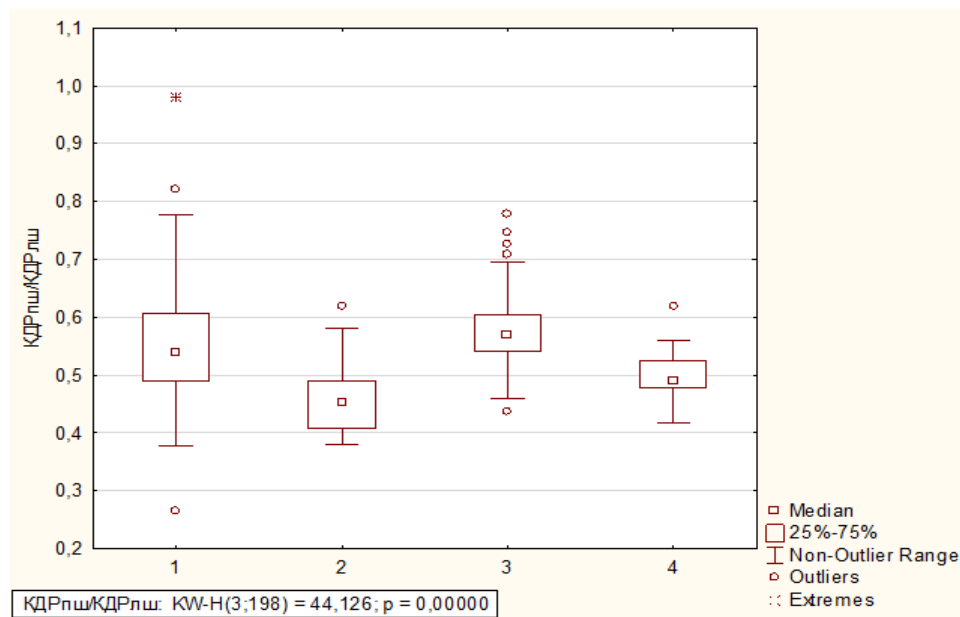


Рис. 4.2. Показник КДР ПШ/КДР ЛШ у обстежених пацієнтів.

Примітка. 1, 2, 3 – групи пацієнтів 1, 2 та 3 відповідно; 4 – група контролю.

Як свідчать представлені дані, у жодного з пацієнтів співвідношення КДР ПШ/КДР ЛШ не досягало значення 1,0. Виявлені достовірні відмінності між групами за критерієм Краскелла-Уолліса ( $p < 0,01$ ). При апостеріорних порівняннях встановлено, що у пацієнтів основної групи цей показник становив 0,54 (0,48;0,61) і був достовірно більшим, ніж у групі 2 (0,46 (0,41;0,49),  $p_{1-2} < 0,01$ ) та в групі контролю (0,50 (0,47;0,53),  $p_{1-4} = 0,01$ ), але достовірно не відрізнявся від групи 3 (0,59 (0,54;0,60),  $p_{1-3} = 0,22$ ). У групі 3 показник співвідношення КДР ПШ/КДР ЛШ був достовірно вищим, ніж в групі 2 та групі контролю ( $p_{2-3} < 0,01$ ,  $p_{3-4} < 0,01$ ). У пацієнтів зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ встановлено слабкий, але достовірний кореляційний зв'язок показника КДР ПШ/КДР ЛШ з СТЛА ( $r_s = 0,14$ ,  $p = 0,04$ ), у пацієнтів підгрупи 1 зі ССН цей зв'язок був середньої сили ( $r_s = 0,38$ ,  $p = 0,01$ ). У пацієнтів підгрупи 2 (ПК) виявлено середньої сили кореляційний зв'язок КДР ПШ/КДР ЛШ з ФВЛШ ( $r_s = 0,50$ ,  $p < 0,01$ ), що демонструє вклад правошлуночкового компонента в формування ХСН у пацієнтів із коморбідною патологією.

Також ми провели аналіз зв'язків між структурно-функціональними характеристиками серця та показниками вентиляційної функції у пацієнтів зі

стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ. Виявлено, що показник ОФВ1 мав прямий кореляційний зв'язок із КДР ЛШ ( $r_s = 0,23$ ,  $p = 0,02$ ), КСР ЛШ ( $r_s = 0,20$ ,  $p = 0,04$ ), та зворотній зв'язок із ВТСШ ( $r_s = -0,29$ ,  $p < 0,01$ ), розміром ПШ ( $r_s = -0,23$ ,  $p = 0,02$ ), показником КДР ПШ/КДР ЛШ ( $r_s = -0,34$ ,  $p < 0,01$ ), СТЛА ( $r_s = -0,27$ ,  $p < 0,01$ ). ФЖЄЛ мала обернений зв'язок із ВТСШ ( $r_s = -0,27$ ,  $p < 0,01$ ), розміром ПШ ( $r_s = -0,27$ ,  $p < 0,01$ ), співвідношенням КДР ПШ/КДР ЛШ ( $r_s = -0,34$ ,  $p < 0,01$ ), та СТЛА ( $r_s = -0,27$ ,  $p < 0,01$ ). Ці дані демонструють зв'язок порушень бронхіальної прохідності із розвитком ремоделювання серця, формування діастолічної дисфункції та ЛГ.

Оцінено наявність кореляційних зв'язків показника  $SpO_2$  та структурно - функціональних характеристик серця (табл. 4.2).

*Таблиця 4.2.*

**Кореляційні зв'язки показника сатурації крові киснем у пацієнтів зі  
стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ**

Показники	$r_s$	t	p
КДР ЛШ, мм	-0,34	3,77	< 0,01
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	-0,32	3,52	< 0,01
КДО, мл	-0,25	2,65	0,01
КСО, мл	-0,28	3,01	< 0,01
ФВЛШ, %	0,29	3,12	< 0,01
ІОЛШ, мл/м <sup>2</sup>	-0,60	7,76	< 0,01
E/e'	-0,26	2,73	0,01
Швидкість ТР, м/с	-0,43	4,89	< 0,01
ПП, см <sup>2</sup>	-0,33	3,56	< 0,01
ПШ, мм	-0,27	2,91	< 0,01
СТЛА, мм рт.ст.	-0,44	5,03	< 0,01
ТАРСЕ, мм	0,29	3,11	< 0,01
ТАРСЕ/PASP	0,44	5,11	< 0,01

Результати цього аналізу свідчать про незалежний зв'язок гіпоксемії з ремоделюванням серця, зміною систолічної та діастолічної функції, як підґрунтям для формування ХСН.

## 4.2. Особливості діагностики хронічної серцевої недостатності у пацієнтів зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ

При діагностиці ХСН у обстежених пацієнтів ми керувались алгоритмом, представленим у рекомендаціях ЄКТ 2021 року [162].

Проведено оцінку симптомів та ознак ХСН у пацієнтів з ІХС в поєднанні з ХОЗЛ. Результат цієї оцінки представлений на рис. 4.3. Основні скарги включали задишку, кашель, епізоди пароксизмальної задишки вночі, слабкість, втомлюваність, бендопное.

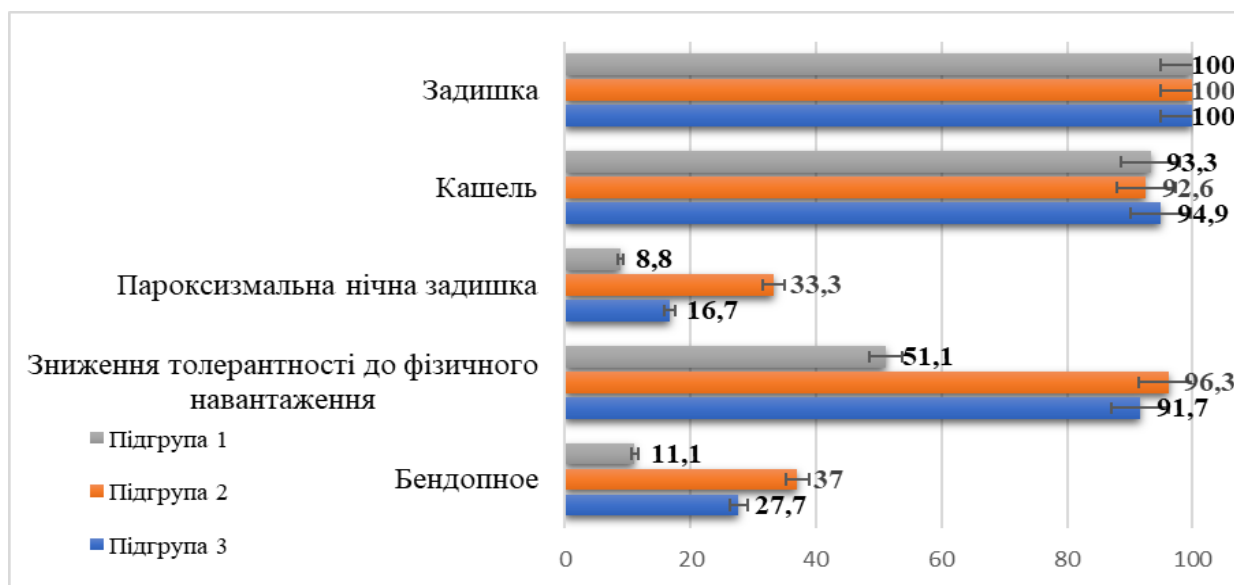


Рис. 4.3. Частота виявлення основних симптомів ХСН у пацієнтів зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ (%).

В усіх підгрупах задишка та кашель були провідними скаргами, та частота їх виявлення не відрізнялась між підгрупами. Зниження толерантності до фізичного навантаження переважало в підгрупі 2 (96,3 %) та 3 (91,7 %), а в підгрупі 1 було достовірно рідше 51,1% ( $p_{1-2} < 0,01$ ,  $p_{1-3} < 0,01$ ). Пароксизмальну нічну задишку відмічали 9 пацієнтів (33,3 %) підгрупи 2, що достовірно перевищувало підгрупу 1 (8,8 %,  $p_{1-2} = 0,01$ ). Бендопное виявлено у 10 пацієнтів (37,0 %) підгрупи 2 та 8 пацієнтів (27,7 %) підгрупи 3, що достовірно частіше, ніж в підгрупі 1 – 5 пацієнтів (11,1 %) ( $p_{1-2} = 0,01$ ,  $p_{1-3} = 0,03$ ).

Враховуючи наявність симптомів ХСН, було проведено дослідження рівня NT-proBNP (рис. 4.4). У пацієнтів групи 1 його рівень склав 261,5 (95,7) пг/мл, а в

групах порівняння відповідали референтним величинам і лише в поодиноких випадках досягали порогового рівня (група 2 – 104,0 (13,8) пг/мл, група 3 – 65,1 (8,8) пг/мл, контрольна група – 59,5 (8,7) пг/мл;  $p < 0,01$ ).

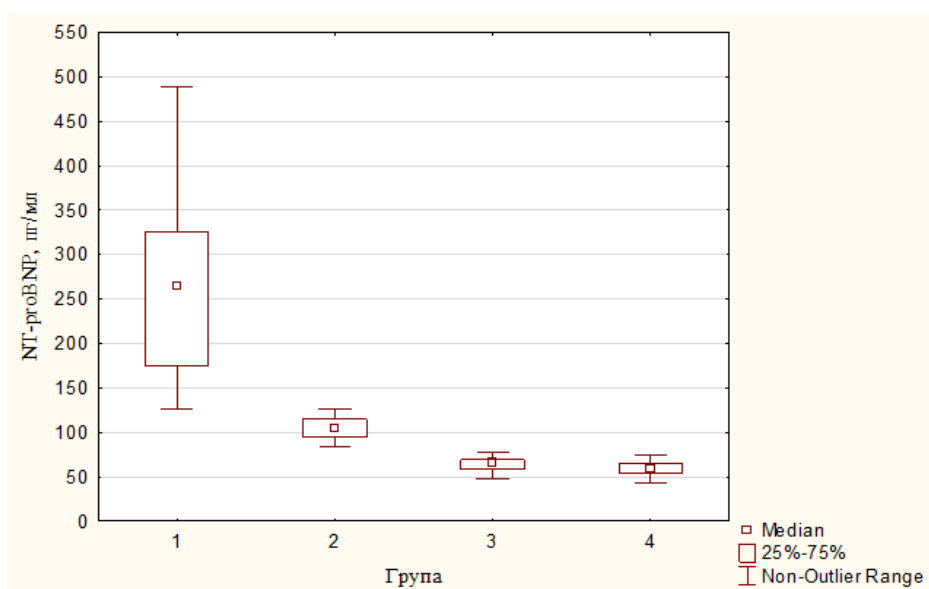


Рис. 4.4. Рівень NT-proBNP у обстежених пацієнтів.

Примітка: 1, 2, 3 – групи 1, 2 та 3 відповідно, 4 – контрольна група.

Для виявлення застою в малому колі кровообігу проведено УЗД грудної клітки. Наявність більше ніж 3-х В-ліній на один міжреберний проміжок виявлено у 29 пацієнтів (26,9 %). Встановлено пряму кореляцію між рівнем NT-proBNP та наявністю В-ліній ( $\tau = 0,46$ ,  $p < 0,01$ ). Серед 29 пацієнтів з ультразвуковими ознаками легеневого застою 17 (58,6 %) мали ФВ ЛШ  $> 50$  %.

Таким чином, аналіз симптомів та ознак, змін структурно функціональних показників серця, описаних у розділі 3, рівня NT-proBNP та отримані докази легеневого застою дозволили діагностувати ХСН у всіх пацієнтів групи 1, причому, відповідно до уніфікованого визначення ХСН [81], стадія В встановлена 79 пацієнтів (73,1 %), а стадія С – у 29 (26,9 %).

За результатами ЕхоКГ проведено фенотипування ХСН. У 5 пацієнтів (4,7 %) ФВЛШ була низькою ( $\leq 40$  %), що дозволило встановити діагноз ХСНнФВ. В 21 випадку (19,4 %) ФВ ЛШ була помірно знижена (41 – 49 %), встановлено ХСНпзФВ.

Для пошуку предикторів формування ХСНнФВ та ХСНпзФВ у пацієнтів з кардіореспіраторною патологією, оцінені кореляційні зв'язки величини ФВ ЛШ з клініко-функціональними та інструментальними показниками. Виявлені достовірні кореляційні зв'язки представлені в таблиці 4.3.

Таблиця 4.3

**Кореляційні зв'язки ФВ ЛШ у пацієнтів зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ**

Показник	$r_s$	t	p
Кількість загострень ХОЗЛ	0,20	2,10	0,04
SpO <sub>2</sub> в спокої, %	0,29	3,12	< 0,01
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	-0,35	3,86	< 0,01
ІММЛШ, г/м <sup>2.7</sup>	-0,25	2,36	0,02
ЮЛП, мл/м <sup>2</sup>	-0,48	5,68	< 0,01
E/e'	-0,21	2,19	0,03
Швидкість ТР, м/с	-0,22	2,34	0,02
СТЛА, мм рт.ст.	-0,23	2,48	0,01

За допомогою ROC-аналізу визначили прогностичну цінність зазначених факторів щодо зниження насосної функції ЛШ. Для показника E/e' та кількості загострень ХОЗЛ досягнутий рівень статистичної значущості  $p > 0,05$ , тому ці змінні ми виключили з подальшого аналізу. Характеристики отриманих кривих представлені в табл. 4.4.

**Операційні характеристики ROC-кривих для можливих прогностичних факторів зниження насосної функції лівого шлуночка**

Показники	AUC	SE	95% ДІ	p	Se, %	Sp, %
SpO <sub>2</sub> в спокої, %	0,723	0,05	0,63 – 0,81	<0,01	63,8	78,7
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	0,663	0,05	0,57 – 0,75	<0,01	44,7	81,9
ІОЛП, мл/м <sup>2</sup>	0,751	0,05	0,66 – 0,83	<0,01	65,9	76,7
Швидкість ТР, м/с	0,612	0,05	0,51 – 0,71	0,04	85,1	40,9
СТЛА, мм рт.ст.	0,624	0,05	0,52 – 0,71	0,03	85,1	41,7

За даними AUC модель для SpO<sub>2</sub> (рис. 4.5) має хорошу прогностичну здатність із чутливістю 63,8 %, та специфічністю 78,7 %. Отримані дані демонструють вплив хронічної гіпоксемії на зниження ФВ ЛШ менше 55%. Оптимальною точкою відсікання для показника SpO<sub>2</sub> за результатами ROC-аналізу з визначенням точки Йодена є показник  $\leq 94$  (J – 0,425, Se – 63,8 % (95% ДІ 48,5 – 77,3), Sp – 78,7 % (95% ДІ 66,3 – 88,1)).

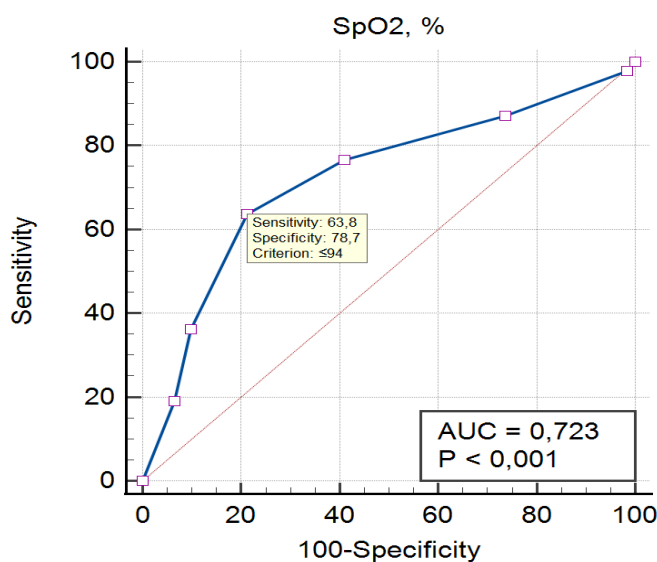


Рис. 4.5. ROC-крива щодо прогностичної здатності для SpO<sub>2</sub> у зниженні насосної функції ЛШ.



У 82 пацієнтів (75,9%) ФВЛШ була збереженою ( $\geq 50\%$ ). Для оцінки ймовірності ХСНзбФВ у цих пацієнтів ми скористалися алгоритмом HFA-PEFF [186]. Згідно цього алгоритму, із 82 пацієнтів групи 1 зі збереженою ФВ, 70 (85,4%) мали оцінку  $\geq 5$  балів, що дозволяє встановити діагноз ХСНзбФВ, а 12 пацієнтів (14,6%) – 3-4 бали (проміжна ймовірність), але наявність ХСН підтверджувалась позитивним тестом з NT-proBNP.

Також ми оцінили ймовірність ХСНзбФВ у цих пацієнтів за алгоритмом H2FPEF [195]. Згідно цієї шкали, сума балів 0 – 1 дає змогу достовірно виключити ХСНзбФВ. Кількість балів 6 – 9 є достатньою для встановлення діагнозу з високою ймовірністю ( $> 90\%$ ). При проміжному результаті (2 – 5 балів) доцільне додаткове обстеження.

Згідно шкали H2FPEF, лише 9 (10,9 %) з 82 пацієнтів набрали 6 – 9 балів, що свідчить про високу ймовірність ХСНзбФВ, 62 (75,7%) – 2 – 5 балів (проміжна ймовірність), а 11 (13,4%) – 0 – 1 бал, що дозволяє виключити ХСНзбФВ. При цьому серед 70 пацієнтів, у яких за шкалою HFA-PEFF ймовірність ХСНзбФВ визначена як висока, за шкалою H2FPEF це підтверджено в 9 випадках (12,8 %), в 54 (77,1 %) ймовірність визначена як проміжна, а в 7 (10,1%) ХСНзбФВ мала б бути виключена (рис. 4.6).

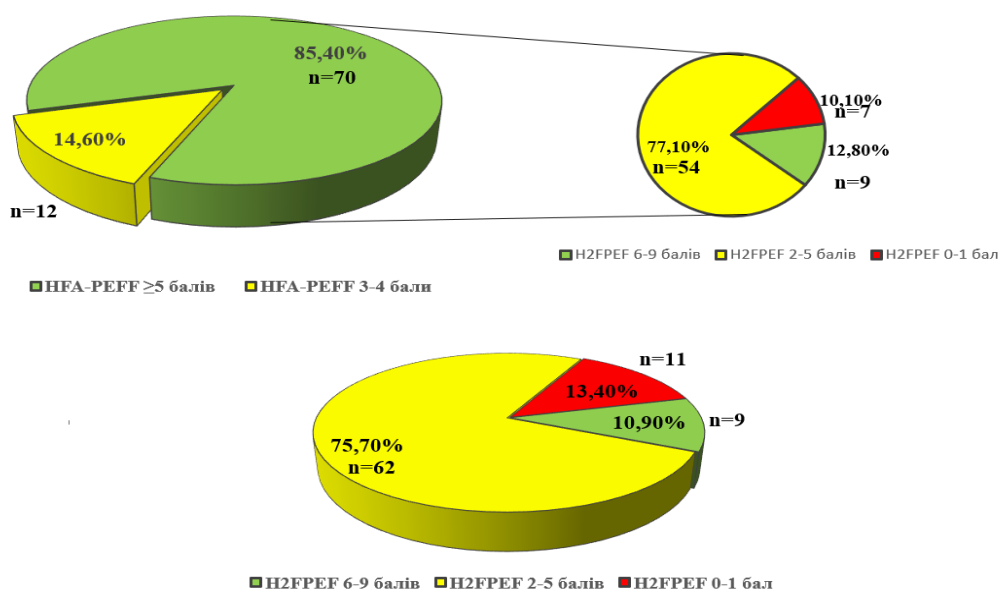


Рис. 4.6. Порівняння оцінки ймовірності ХСНзбФВ за шкалами HFA-PEFF та H2FPEF.

Тобто шкала HFA-PEFF, яка враховує структурно-функціональні особливості ремоделювання серця та діагностичні біомаркери, виявилась у пацієнтів зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ більш точною.

#### 4.3. Добова варіабельність серцевого ритму, структура аритмій та епізоди ішемії міокарда у пацієнтів із ХСН, асоційованою зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ

Проаналізовано показники варіабельності серцевого ритму (VCP), яка є важливим прогностичним фактором у пацієнтів з ІХС та ХСН [2456], у пацієнтів основної групи та груп порівняння (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

#### Оснівні показники варіабельності серцевого ритму у обстежених пацієнтів

Показник	Групи пацієнтів				p
	1 ІХС+ХОЗЛ (n=108)	2 ІХС (n=30)	3 ХОЗЛ (n=30)	група контролю (n=30)	
SDNN, мс	91,5 (67;96) <sup>^†*</sup>	113 (102;120,5) <sup>^*</sup>	134 (105;150) <sup>†</sup>	132 (117;140)	<0,01
rMSSD, мс	19 (16;23) <sup>^†*</sup>	26,5 (23,5;33)	25,5 (22;30)	29 (27;33)	<0,01
pNN50, %	3,3 (2;6) <sup>^†*</sup>	4,2 (2;9,5) <sup>†*</sup>	12 (7,5;14) <sup>^</sup>	11,5 (8;13)	<0,01
HF, мс <sup>2</sup>	103,5 (64;161,5) <sup>†*</sup>	196 (124;240) <sup>*</sup>	151 (61;226) <sup>*</sup>	356 (325;410)	<0,01
LF, мс <sup>2</sup>	456 (263;688) <sup>*</sup>	627 (521;884)	586 (380;927)	755,5 (697,5;816)	0,03
VLF, мс <sup>2</sup>	1084 (854;1576)	1354 (1147;2014)	1875,5 (765;2258)	1391 (1122;2154)	0,22
LF/HF	4,6 (3,1;5,4) <sup>†*</sup>	3,5 (2,7;4,3) <sup>*</sup>	3,4 (2,7;4,1) <sup>*</sup>	1,5 (1,4;1,7)	<0,01

Примітки. 1. Дані наведені у вигляді Ме (25%;75%).

2. p – рівень статистичної значущості за критерієм Краскела-Уолліса

3. ^ - різниця достовірна на рівні  $p < 0,05$  із групою 2.
4. † - різниця достовірна на рівні  $p < 0,05$  із групою 3.
5. \* - різниця достовірна на рівні  $p < 0,05$  із групою контролю.

При аналізі часових показників ВСР встановлено, що показник SDNN був в групі 1 на 33,8 % нижчим ніж в групі 2, на 60,1 % порівняно з групою 3. При цьому, у 8 пацієнтів (7,4 %) групи 1 він був меншим 50 мс, що є негативною прогностичною ознакою розвитку шлуночкових аритмій та раптової смерті. Показник rMSSD також був достовірно зниженим у пацієнтів групи 1 з групами 2, 3 та контрольною групою. Показник pNN50 був нижчим на 42,7 % в групі 1 порівняно з групою 2, а в порівнянні з групою 3 від був зниженим в 2,6 рази. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між ФВЛШ та показниками ВСР SDNN ( $r_s = 0,67$ ,  $p < 0,01$ ), rMSSD ( $r_s = 0,27$ ,  $p = 0,02$ ), pNN50 ( $r_s = 0,28$ ,  $p = 0,01$ ). Також виявлено обернений кореляційний зв'язок між SDNN та рівнем NT-proBNP ( $r_s = -0,25$ ,  $p = 0,03$ ). ІОЛП ( $r_s = -0,47$ ,  $p < 0,01$ ). Ці зміни свідчать про зниження активності парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи та активацію симпатичного відділу, і внесок симпатичної активації в прогресування ХСН.

Під час аналізу спектральних показників виявлено загальне зниження потужності як високочастотного (HF), так і низькочастотного (LF) компонента. Потужність HF у пацієнтів групи 1 була на 20,9 % меншою, ніж в групі 2, та на 44,6 % менше, ніж в групі 3. Встановлений зворотній кореляційний зв'язок між показником HF та частотою дихання в спокої ( $r_s = -0,62$ ,  $p < 0,001$ ). Ці дані підтверджують думку про зниження активності парасимпатичної регуляції у пацієнтів з ІХС в поєднанні з ХОЗЛ. У той же час потужність LF також була нижчою в групі 1 на 14,1 % порівняно з групою 2, на 24,7 % - порівняно з групою 3, та достовірно нижчою, ніж в контрольній групі. Співвідношення LF/HF в групах 1, 2, та 3 достовірно перевищувало контрольну групу, а в групі 1 було достовірно більшим, порівняно з групою 3. Тобто у пацієнтів з ІХС в поєднанні з ХОЗЛ на тлі зниження потужності LF відбувається підвищення тону симпатичного відділу ВНС, як прояв напруження регуляторних систем.

Проаналізовано показники ВСР відповідно до виділених підгруп пацієнтів з ІХС в поєднанні з ХОЗЛ (табл.4.6). Показник SDNN був достовірно нижчим у пацієнтів із ПІК, ніж у пацієнтів із супутньою АГ, та на рівні статистичної тенденції меншим ніж в підгрупі 1 ( $p = 0,06$ ). Також на рівні статистичної тенденції ( $p = 0,06$ ) були відмінності між підгрупами за показником рNN50.

Таблиця 4.6

**Основні показники ВСР у пацієнтів зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ**

Показники	Підгрупа 1 ССН (n=45)	Підгрупа 2 ПІК (n=27)	Підгрупа 3 ССН+АГ (n=36)	p
SDNN, мс	92 (67,5;96)	71 (59;92) ^	95 (88;99) †	<0,01
rMSSD, мс	19 (16;24)	18 (14;23)	20,5 (18;23)	0,14
pNN50, %	3 (1;6,5)	3 (2;5)	5 (4;6,9)	0,06
HF, мс <sup>2</sup>	99 (70;157)	108 (40;253)	103 (65;334)	0,93
LF, мс <sup>2</sup>	428 (263;631)	596 (110;1695)	456 (351;505)	0,68
VLF, мс <sup>2</sup>	1064 (854;1235)	1536 (645;2302)	1373 (937;1576)	0,26
LF/HF	4,3 (3,0;4,6)	4,8 (3,2;6,4)	4,9 (3,7;5,4)	0,49

Примітки. 1. Дані наведені у вигляді Ме (25%;75%).

2. p – достовірність різниці між підгрупами за критерієм Краскелла-Уолліса;
- 3.\* - різниця достовірна на рівні  $p < 0,05$  відносно підгрупи 1.
4. † - різниця достовірна на рівні  $p < 0,05$  відносно підгрупи 2.
5. ^ - різниця достовірна на рівні  $p < 0,05$  відносно підгрупи 3.

Достовірних відмінностей між підгрупами при аналізі спектральних показників не виявлено.

Ми проаналізували показники ВСР у відповідності до клінічних груп ХОЗЛ (табл. 4.7).

**Показники варіабельності серцевого ритму у пацієнтів зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ відповідно до клінічних груп ХОЗЛ**

Показники	Клінічні групи ХОЗЛ за GOLD 2022			p
	B (n=54)	C (n=12)	D (n=42)	
SDNN, мс	92 (65;96)	84 (65;95)	90 (72;96)	0,96
rMSSD, мс	18,5 (16;23)	19 (15;23)	20,5 (17;24,5)	0,45
pNN50, %	3 (1,8;6)	2,5 (1;5,5)	4 (2;6)	0,67
HF, мс <sup>2</sup>	133,5 (99;334) ^	157 (110;216)	70 (62;103)*	0,02
LF, мс <sup>2</sup>	454 (422;937)	564 (212;1315)	457 (285;505)	0,70
VLF, мс <sup>2</sup>	1216 (892;1576)	1261 (853;2036)	996 (854;1235)	0,48
LF/HF	3,8 (2,9;4,3)*	3,9 (2,3;5,3)	4,9 (4,6;6,1) ^	0,02

Примітки. 1. Дані наведені у вигляді Ме (25%;75%).

2. p – достовірність різниці між підгрупами за критерієм Краскелла-Уолліса.

3.\* - різниця достовірна на рівні  $p < 0,05$  відносно клінічної групи В.

4.^ - різниця достовірна на рівні  $p < 0,05$  відносно клінічної групи D.

Часові показники ВСР достовірно не відрізнялись між клінічними групами ХОЗЛ. Показник HF у пацієнтів клінічної групи D був у 2,5 рази нижчим, а співвідношення LF/HF було на 36,9 % вищим, ніж у групі В.

Нами також проаналізовані порушення ритму серця за результатами ДМЕКГ у обстежених пацієнтів (табл. 4.8). Крім того, у 15 пацієнтів (13,9 %) основної групи виявлена поліфокусна передсердна тахікардія, яка не реєструвалась у групах порівняння.

## Порушення ритму серця у обстежених пацієнтів

Показник	Групи пацієнтів				р
	1 ІХС+ХОЗЛ (n=108)	2 ІХС (n=30)	3 ХОЗЛ (n=30)	Група контролю (n=30)	
1	2	3	4	5	6
Надшлуночкова екстрасистолія (НШЕ), n (%)	85 (78,7)	25 (83,3)	17 (56,6)	16 (53,3)	p <sub>1-3</sub> = 0,02 p <sub>1-4</sub> = 0,01 p <sub>2-3</sub> = 0,03 p <sub>2-4</sub> = 0,01
НШЕ, середня кількість Ме (25%; 75%)	791 (332;1131) †*	138 (45;673) †*	63 (11;242) ^	69 (42;153)	0,002
Парна НШЕ, n (%)	60 (55,6)	16 (53,3)	8 (26,7)	6 (20,0)	p <sub>1-3</sub> < 0,01 p <sub>1-4</sub> < 0,01 p <sub>2-3</sub> = 0,04 p <sub>2-4</sub> = 0,01
Пароксизми нестійкої СВТ, n (%)	50 (46,3)	10 (33,3)	2 (6,7)	-	p <sub>1-3</sub> < 0,02 p <sub>2-3</sub> = 0,01
Пароксизми ФП, n (%)	6 (5,6)	2 (6,7)	-	-	0,82

Продовження таблиці 4.8

1	2	3	4	5	6
Мономорфна шлуночкова екстрасистолія (ШЕ), n (%)	55 (50,9)	13 (43,3)	8 (26,7)	8 (26,7)	$p_{1-3} = 0,02$ $p_{1-4} = 0,02$
Мономорфна ШЕ, середня кількість Ме (25%; 75%)	577 (240;1030) <sup>†*</sup>	224,5 (85,5;407) <sup>†*</sup>	14 (2;602) <sup>^*</sup>	14 (7;62)	< 0,01
Поліморфна ШЕ, n (%)	38 (35,2)	5 (16,7)	2 (6,7)	-	$p_{1-2} = 0,05$ $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} = 0,04$
Поліморфна ШЕ, середня кількість Ме (25%; 75%)	857 (598;1013) <sup>^†</sup>	184 (10;486) <sup>†</sup>	15 (8;37) <sup>^</sup>	-	0,01
Парна ШЕ, n (%)	33 (30,6)	4 (13,3)	3 (10,0)	-	$p_{1-2} = 0,06$ $p_{1-3} = 0,02$
Пароксизми нестійкої ШТ, n (%)	16 (14,8)	2 (6,7)	-	-	0,24

Примітки : 1. Дані наведені у вигляді Ме (25%;75%).

2. Множинні порівняння кількісних ознак проведені за критерієм Краскела-Уолліса, порівняння відносних показників за допомогою критерію  $\chi^2$  Пірсона.

3. <sup>^</sup> - різниця достовірна на рівні  $p < 0,05$  із групою 2.

4. <sup>†</sup> - різниця достовірна на рівні  $p < 0,05$  із групою 3.

5. \* - різниця достовірна на рівні  $p < 0,05$  із групою контролю.

У групах 1 та 2 кількість випадків одиночної НШЕ була достовірно більшою, ніж в групі 3 та контрольній. При цьому середня кількість екстрасистол в групі 1 та 2 також достовірно перевищувала групу 3 та контрольну. В групі 1 середня кількість НШЕ була на 24,2 % більшою, ніж в групі 2. Виявлено зворотній кореляційний зв'язок між кількістю НШЕ та рівнем SpO<sub>2</sub> в спокої ( $r_s = -0,61$ ,  $p < 0,01$ ), ФВ ЛШ ( $r_s = -0,29$ ,  $p = 0,01$ ) прямий кореляційний зв'язок між кількістю НШЕ та СТЛА ( $r_s = 0,32$ ,  $p < 0,01$ ). Частота епізодів парної НШЕ та нестійкої суправентрикулярної тахікардії (СВТ) була достовірно більша в групах 1 та 2 порівняно з групою 3 та контрольною. У 5,6 % пацієнтів з ІХС в поєднанні з ХОЗЛ виявлені пароксизми ФП, без достовірної різниці з групою 2. В групі 3 та контрольній групі пароксизмів ФП не зареєстровано.

Мономорфна ШЕ зареєстрована у 50,9 % пацієнтів групи 1, що достовірно перевищувало частоту в групі 3 та контрольній. Середня кількість мономорфних ШЕ в групі 1 на 55,6% перевищувала групу 2. Частота поліморфної ШЕ в групі 1 та 2 також достовірно перевищувала групу 3, а в групі 1 перевищувала групу 2 на рівні статистичної ймовірності ( $p=0,05$ ). Виявлений прямий кореляційний зв'язок між кількістю поліморфних ШЕ та кількістю загострень ХОЗЛ ( $r_s = 0,36$ ,  $p = 0,03$ ).

Частота парної ШЕ була достовірно вища в групі 1 порівняно з групою 3, і на рівні статистичної ймовірності вища, ніж в групі 2 ( $p = 0,06$ ). Пароксизми нестійкої шлуночкової тахікардії (ШТ) виявлені у 14,8% пацієнтів з ІХС в поєднанні з ХОЗЛ та у 6,7% пацієнтів з ІХС. У пацієнтів з ізольованим ХОЗЛ та в контрольній групі це порушення ритму не зареєстровано.

Виявлено зворотню кореляцію між кількістю НШЕ та показником SDNN ( $r_s = -0,33$ ,  $p = 0,01$ ) та пряму кореляцію між кількістю мономорфних ШЕ та показником LF ( $r_s = -0,33$ ,  $p = 0,03$ ), що свідчить про внесок вегетативного дисбалансу в розвиток порушень серцевого ритму при стабільній ІХС у поєднанні з ХОЗЛ.

У відповідності до виділених підгруп пацієнтів з ІХС в поєднанні з ХОЗЛ достовірної різниці в частоті різних аритмій не виявлено.



При аналізі відмінностей у порушеннях ритму відповідно до виділених клінічних груп ХОЗЛ виявлено, що кількість поліморфних ШЕ була достовірно вища у пацієнтів клінічної групи Д порівняно з групою В (962 (781;1023) проти 615 (302;870),  $p = 0,02$ ). Частота різних типів аритмій у різних клінічних групах ХОЗЛ представлена на рис. 4.7.

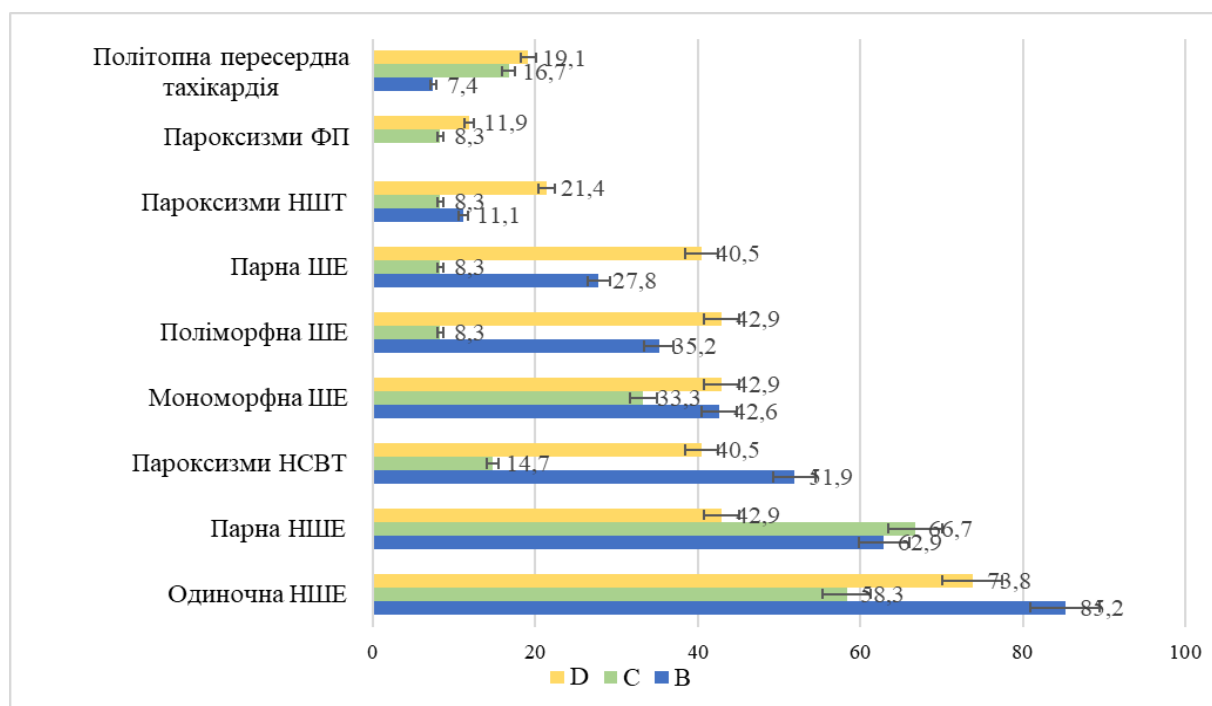


Рис. 4.7. Частота різних порушень серцевого ритму у пацієнтів зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ в залежності від клінічної групи ХОЗЛ (%).

За результатами ДМЕКГ ми проаналізували ішемічні зміни, виявлені у пацієнтів груп 1 та 2 (табл. 4.9).

Таблиця 4.9

### Ознаки ішемії міокарда у пацієнтів з ІХС в поєднанні з ХОЗЛ та ізольованою ІХС

Показники	Група 1 ІХС+ХОЗЛ (n=108)	Група 2 ІХС (n=30)	p
1	2	3	4
Кількість епізодів больової ішемії	2 (1;3)	3 (2;3)	0,75

1	2	3	4
Кількість епізодів безбольової ішемії	4 (3;6)	1 (1;2)	<0,01
Загальна тривалість епізодів ішемії, хв	30 (18;42)	11 (9;29)	0,03
Величина депресії сегмента ST, мм	1,94 (1,59;2,42)	1,56 (1,31;1,8)	0,02

Примітки. 1. Дані наведені у вигляді Me (25%;75%).

2. Порівняння проведено за критерієм Манна-Уїтні.

Встановлено, що пацієнти з ІХС в поєднанні з ХОЗЛ мали достовірно більшу кількість епізодів безбольової ішемії, загальну тривалість ішемії протягом доби та величину ішемічної депресії сегмента ST порівняно з ізольованою ІХС. Виявлено прямий кореляційний зв'язок кількості больових епізодів з тривалістю ІХС ( $r_s = 0,32$ ,  $p = 0,04$ ) кількості безбольових епізодів з рівнем NT-proBNP ( $r_s = 0,43$ ,  $p < 0,01$ ), тривалості епізодів ішемії з рівнем NT-proBNP ( $r_s = 0,42$ ,  $p = 0,03$ ), зворотній зв'язок кількості епізодів безбольової ішемії з ФВЛШ ( $r_s = -0,38$ ,  $p = 0,01$ ), рівнем SpO<sub>2</sub> ( $r_s = -0,39$ ,  $p < 0,01$ ), тривалості ішемії з ФВЛШ ( $r_s = -0,46$ ,  $p = 0,01$ ) та SpO<sub>2</sub> ( $r_s = -0,49$ ,  $p = 0,01$ ). Ці дані свідчать про внесок гіпоксемії та гемодинамічного перевантаження серця в формування безбольової ішемії міокарда та ХСН ішемічного генезу.

#### **4.4. Оцінка функціонального стану пацієнтів із ХСН, асоційованою зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ, за допомогою кардіопульмонального навантажувального тесту**

Ми доповнили стандартну методику 6ХТзХ проведенням пульсоксиметрії до та після тесту, із розрахунком рівня десатурації ( $\Delta\text{SpO}_2$ ), визначенням ЧСС та АТ. Тест проводили під час ДМЕКГ. Результати кардіопульмонального навантажувального тесту представлені в табл. 4.10.

Аналізуючи дистанцію 6ХТзХ, можна зробити висновок, що толерантність до фізичного навантаження була знижена як в основній групі, так і в групах 2 та 3

порівняно з контрольною групою. При цьому у пацієнтів групи 1 відстань, пройдена в тесті, була на 14,7% меншою, ніж в групі 2, на 27,1% меншою порівняно з групою 3, та на 58,5% меншою за групу контролю ( $p < 0,01$ ).

ЧСС у пацієнтів групи 1 в спокої була достовірно вищою, ніж у пацієнтів з ізольованою ІХС, та достовірно не відрізнялась від пацієнтів з ізольованим ХОЗЛ. Проте після навантаження ЧСС в групі 1 була достовірно вищою ніж у пацієнтів груп 2 та 3. Після тесту у всіх пацієнтів зростав САТ, але приріст САТ ( $\Delta$ САТ) був достовірно вищим у груп 1 та 2 порівняно з групою 3 та контролем. Динаміка ДАТ ( $\Delta$ ДАТ) у відповідь на фізичне навантаження відрізнялась між групами. У пацієнтів груп 1 та 2 відбулось підвищення ДАТ, в групі 3 він був близьким 0, а в групі контролю навіть дещо знизився.

У пацієнтів групи 1 показник  $SpO_2$  в спокої та після тесту був достовірно нижчим, ніж в групах порівняння, а показник десатурації у пацієнтів з ІХС в поєднанні з ХОЗЛ достовірно перевищував такий в групах 2, 3 та контрольній. Перед тестом вираженість задишки в спокої за шкалою Борга достовірно не відрізнялась між групами 1, 2 та 3, але після навантаження у пацієнтів з поєднанням ІХС та ХОЗЛ вона була достовірно вищою порівняно з групою 2 та 3.

У пацієнтів зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ виявлено середньої сили обернений зв'язок показника десатурації ( $\Delta SpO_2$ ) з вираженістю задишки за мМДР ( $r_s = -0,34$ ,  $p < 0,01$ ). Достовірний прямий кореляційний зв'язок встановлено між  $\Delta SpO_2$  та показниками вентиляційної функції ОФВ<sub>1</sub> ( $r_s = 0,27$ ,  $p < 0,01$ ), ФЖЄЛ ( $r_s = 0,24$ ,  $p < 0,01$ ). Виявлений прямий кореляційний зв'язок між відстанню 6ХТзХ та  $SpO_2$  в спокої ( $r_s = 0,27$ ,  $p < 0,01$ ) і після навантаження ( $r_s = 0,50$ ,  $p < 0,01$ ), рівнем десатурації ( $r_s = 0,21$ ,  $p = 0,03$ ).

Обернений зв'язок встановлено для дистанції 6ХТзХ та вираженістю задишки до ( $r_s = -0,49$ ,  $p < 0,01$ ) і після тесту ( $r_s = -0,37$ ,  $p < 0,01$ ),  $\Delta$ ЧСС ( $r_s = -0,33$ ,  $p < 0,01$ ). Ці данні демонструють вплив тяжкості проявів ХОЗЛ, бронхіальної обструкції, гіпоксемії на обмеження толерантності до фізичного навантаження пацієнтів зі стабільною ІХС.

Таблиця 4.10

## Результати кардіопульмонального навантажувального тесту у обстежених пацієнтів

Показник	Група 1 ІХС+ХОЗЛ (n=108)	Група 2 ІХС (n=30)	Група 3 ХОЗЛ (n=30)	Група контролю (n=30)	p
1	2	3	4	5	6
Дистанція ходьби, м	313,9 (58,8) <sup>†*</sup>	367,9 (35,8) <sup>†*</sup>	430,6 (64,3) <sup>^*</sup>	536,3 (56,1)	<0,01
Дистанція,% належного	58,7 (10,9) <sup>†*</sup>	72,7 (7,2) <sup>†*</sup>	74,8 (11,4) <sup>^*</sup>	89,5 (4,2)	<0,01
ЧСС до тесту, уд. за 1 хв	81 (76;88) <sup>^*</sup>	72 (72;76) <sup>†</sup>	80 (76;84) <sup>*</sup>	72 (70;76)	<0,01
ЧСС після тесту, уд. за 1 хв.	104 (96;108) <sup>^†*#</sup>	93 (88;98)	96 (92;102)	94 (92;96)	<0,01
ΔЧСС	20 (16;24) <sup>*</sup>	20 (15;24) <sup>*</sup>	22 (18;24) <sup>*</sup>	16 (12;18)	<0,01
САТ до тесту, мм рт.ст.	136 (130; 150) <sup>†*</sup>	132,5 (130;150) <sup>†*</sup>	130 (120; 130) <sup>^</sup>	130 (125; 130)	<0,01
САТ після тесту, мм рт.ст.	152 (145;170) <sup>†*#</sup>	150 (145;168) <sup>†*</sup>	137 (135;142) <sup>^</sup>	137 (135;140)	<0,01
ΔСАТ, мм рт.ст.	16 (15;20) <sup>†*</sup>	16 (14;20) <sup>†*</sup>	12 (8;15) <sup>^</sup>	10 (8;12)	<0,01

Продовження таблиці 4.10

1	2	3	4	5	6
ДАТ до тесту, мм рт.ст.	84 (80; 90) <sup>†*</sup>	85 (80; 90) <sup>†*</sup>	80 (76; 80) <sup>^*</sup>	84 (80; 85)	<0,01
ДАТ після тесту, мм рт.ст.	90 (81;95) <sup>†*#</sup>	87,5 (80;95) <sup>†*</sup>	80 (78;80) <sup>^</sup>	80 (76;80)	<0,01
ΔДАТ, мм рт.ст.	4 (0,5;5) <sup>†*</sup>	3 (0;5) <sup>†*</sup>	0 (-2;2) <sup>^</sup>	-4 (-5;0)	<0,01
SpO2 до тесту, %	94,9 (1,6) <sup>^†*</sup>	98,1 (0,8) <sup>†</sup>	97,1 (0,9) <sup>^</sup>	97,7 (0,9)	<0,01
SpO2 після тесту, %	92 (89;95) <sup>^†*#</sup>	95 (94;96) <sup>*</sup>	93 (93;95) <sup>*</sup>	97 (97;98)	<0,01
ΔSpO2, %	-4 (-5;-3) <sup>^†*</sup>	-3 (-4;-3) <sup>*</sup>	-4 (-4;-3) <sup>*</sup>	-1 (-1;0)	<0,01
Задишка до тесту, бали за шкалою Борга	3 (2;3) <sup>*</sup>	2,5 (2;3) <sup>*</sup>	2 (2;3) <sup>*</sup>	0 (0;0,5)	<0,01
Задишка після тесту, бали за шкалою Борга	6 (5;7) <sup>^†*#</sup>	5 (4;5) <sup>*</sup>	5 (5;6) <sup>*</sup>	1 (1;2)	<0,01

Примітка: 1. Дані наведені у вигляді М (SD), Me (25%;75%)

2. p – рівень статистичної значущості відмінностей між групами за критерієм Красела-Уолліса;
3. ^- різниця достовірна з групою 2 за за критерієм Красела-Уолліса;
4. † - різниця достовірна з групою 3 за критерієм Красела-Уолліса;
5. \*-різниця достовірна з групою контролю за критерієм Красела-Уолліса;
6. # - різниця достовірна з показником до теста у пацієнтів основної групи за критерієм Вілкоксона.

Проаналізовано наявність кореляційних зв'язків між дистанцією 6ХТзХ та основними клініко-інструментальними характеристиками пацієнтів з ІХС в поєднанні з ХОЗЛ (табл. 4.11).

Таблиця 4.11

**Кореляційні зв'язки дистанції 6ХТзХ у пацієнтів зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ**

Показник	r	t	p
Тривалість ІХС, роки	-0,37	4,35	< 0,01
Тривалість ХОЗЛ, роки	-0,27	2,94	0,01
ФК ХСН (NYHA)	-0,52	6,33	< 0,01
Кількість загострень ХОЗЛ	-0,25	2,67	0,01
мМДР, бали	-0,54	6,64	< 0,01
ТОХ, бали	-0,40	4,44	< 0,01
ОФВ <sub>1</sub> , %	0,33	3,57	< 0,01
NT-proBNP, пг/мл	-0,32	3,43	< 0,01
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	-0,23	2,40	0,02
Швидкість ТР, м/с	-0,24	2,59	0,01
СТЛА, мм рт.ст.	-0,26	2,83	0,01
ТАРСЕ/PASP, мм/мм рт.ст.	0,23	2,47	0,02
SpO <sub>2</sub> в спокої, %	0,37	4,06	< 0,01

Примітка. Аналіз проведено за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона.

Привертає увагу, що кореляційного зв'язку дистанції 6ХТзХ з віком та ІМТ, для розрахунку якого використовуємо масу тіла та зріст пацієнта, не виявлено. А саме вік, зріст та вага є змінними для обчислення належної дистанції 6ХТзХ.

Тому ми вирішили запропонувати модель прогнозування дистанції 6ХТзХ, як важливого прогностичного маркера, для пацієнтів зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ.

Спочатку для визначення впливу вибраних показників на дистанцію 6ХТзХ провели лінійний регресійний аналіз, результат якого представлені в таблиці 4.12.

**Клініко-інструментальні предиктори дистанції 6ХТзХ**

Показник	$\beta$ (SE)	95% ДІ	$r^2$	p
Тривалість ІХС, роки	-4,16 (0,99)	-6,13 – -2,19	0,14	< 0,01
Тривалість ХОЗЛ, роки	-3,26 (1,14)	-5,12 – -1,01	0,07	0,01
ФК NYHA	-61,44 (9,76)	-80,79 – -42,08	0,27	< 0,01
Кількість загострень ХОЗЛ	-13,59 (5,13)	-23,76 – -3,41	0,06	0,01
мМДР, бали	-43,5 (6,53)	-56,46 – -30,57	0,29	< 0,01
ТОХ, бали	-3,90 (0,88)	-5,64 – -2,17	0,16	< 0,01
ОФВ <sub>1</sub> , %	1,18 (0,33)	0,52 – 1,84	0,11	< 0,01
NT-proBNP, пг/мл	-0,19 (0,06)	-0,30 – 0,08	0,16	< 0,01
SpO <sub>2</sub> в спокої, %	12,4 (3,14)	6,17-18,63	0,13	< 0,01

Для подальшого множинного регресійного аналізу ми відібрали змінні з найбільшими коефіцієнтами детермінації. Після перевірки на мультиколінеарність та виключення змінних, які мають кореляційні зв'язки між собою, до моделі включено тривалість ІХС, вираженість задишки за мМДР, рівень NT-proBNP. Застосовували метод прямої пошагової процедури для випадків з повним набром даних. Парметри отриманої моделі представлені в таблиці 4.13.

**Параметри регресійної моделі прогнозування толерантності до фізичного навантаження у пацієнтів зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ**

Предиктор	$\beta$	Стандартна похибка (SE)	p
1	2	3	4
Константа	498,08	22,22	< 0,01

1	2	3	4
ФК ХСН за НУНА	-38,17	9,55	< 0,01
мМДР, бали	-30,12	6,41	< 0,01
Тривалість ІХС, роки	-2,11	0,86	0,02

Результуюче рівняння отриманої моделі:

$$y = 498,08 - 38,17X_1 - 30,12X_2 - 2,11X_3$$

де  $y$  – прогнозуєма відстань 6ХТзХ, м;

498,08 – вільний член;

$X_1$  – ФК НУНА ;

$X_2$  – мМДР, бали;

$X_3$  – тривалість ІХС, роки.

Тобото, відстань 6ХТзХ зменшується на 38,17м з кожним наступним класом НУНА та на 30,12м на кожний бал за мМДР. Для отриманого рівняння регресії  $p < 0,01$ , стандартна похибка (SE) 44,57, коефіцієнт множинної детермінації  $R^2 = 0,45$  ( $p < 0,01$ ), тобто наша модель описує 45 % випадків, в той час, як для загальноновживаної формули Енрайта-Шерілла з розрахунку належної відстані 6ХТзХ цей показник становить 40 % [106].

При аналізі колінеарності не виявлено зв'язків між показниками, які включені до результуючого рівняння (табл. 4.14).

Таблиця 4.14

#### Кореляційна матриця змінних результуючого рівняння

Показник	мМДР, бали	Тривалість ІХС, роки
Тривалість ІХС, роки	0,24	-
ФК НУНА	0,37	0,29



Для оцінки адекватності моделі перевірено залишки на нормальність їх розподілу. Як представлено на рис. 4.8, систематичних відхилень не виявлено.

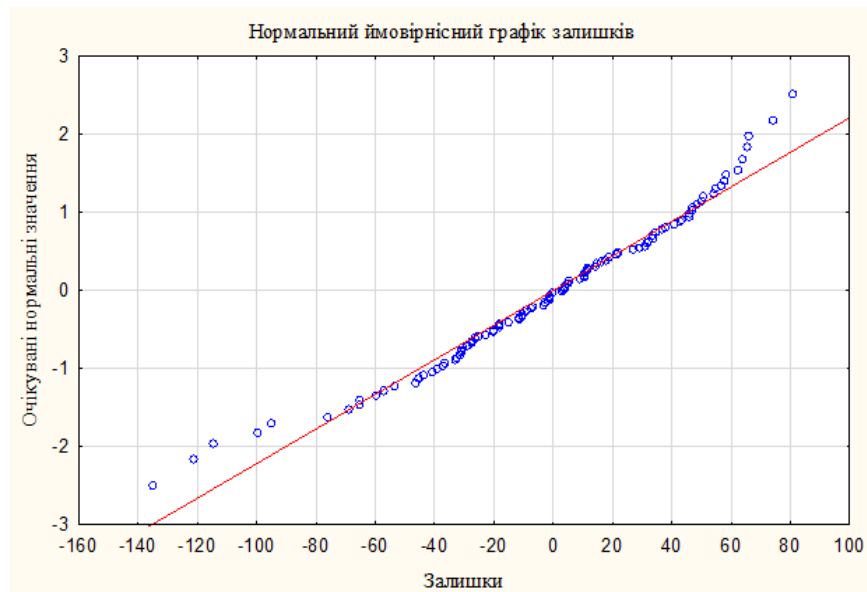


Рис. 4.8. Аналіз нормальності розподілу залишків моделі.

Також проаналізовано дисперсію залишків в усьому діапазоні змінних. Для цього побудовано графік залежності значень залишків від теоретичних значень залежної змінної (рис. 4.9).

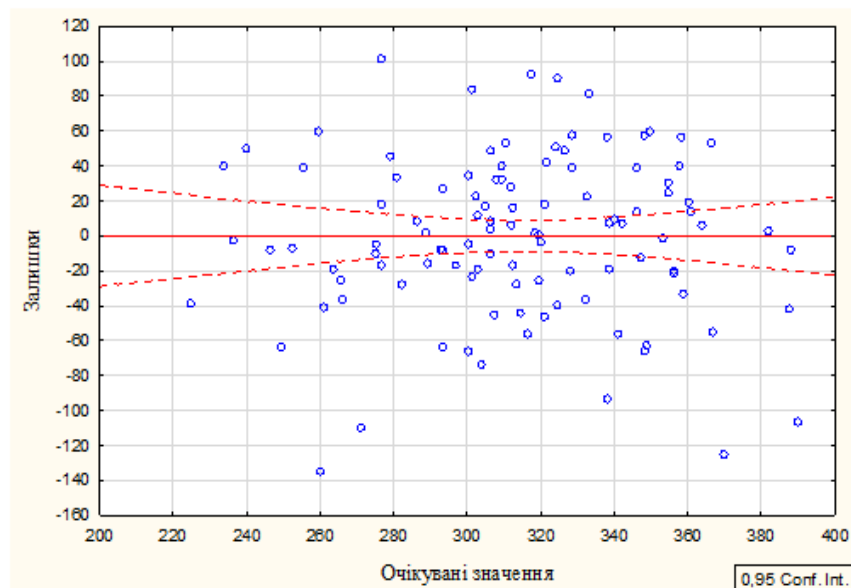


Рис. 4.9. Аналіз залежності залишків від теоретичного значення змінної.

За отриманою моделлю ми розрахували очікувану дистанцію бХТзХ для групи пацієнтів з ІХС в поєднанні з ХОЗЛ – 314,3 (40,0) м. За допомогою

критерію Манна-Уїтні її порівняли із фактично отриманою в дослідженні 313,9 (58,8) м. Достовірної різниці не виявлено –  $p=0,83$ .

#### **Висновки до розділу 4**

1. Встановлено, що у пацієнтів зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ при формуванні лівошлуночкової ХСН відбувається зниження систолічної функції ЛШ, а формування посткапілярної ЛГ додатково підвищує післянавантаження на нього. Виявлений середньої сили зворотній зв'язок між показником TAPSE/PASP та ІОЛП ( $r_s = -0,40$ ,  $p < 0,01$ ) свідчить про внесок діастолічної дисфункції ЛШ в порушення правошлуночково-артеріальних відношень та формування змішаної ЛГ з прекапілярним компонентом.

2. Встановлені кореляційні зв'язки між структурно-функціональними характеристиками серця та показниками вентиляційної функції продемонстрували зв'язок бронхіальної обструкції та гіпоксемії із формуванням порушень систолічної та діастолічної функції ЛШ, формуванням ЛГ, як основ для розвитку бівентрикулярного фенотипу ХСН.

3. За результатами ROC-аналізу встановлено, що при точці відсікання  $SpO_2 \leq 94\%$  з чутливістю 63,8% та специфічністю 78,7 % прогнозується зниження ФВ ЛШ менше 55% ( $AUC = 0,723$ ; 95 % ДІ 0,63-0,81,  $p < 0,01$ ), що вказує на несприятливий вплив ХОЗЛ з гіпоксемією на зниження насосної здатності ЛШ.

4. У пацієнтів зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ встановлено зниження парасимпатичного вегетативного тону і переважання симпатичного. Виявлений прямий кореляційний зв'язок між ФВ ЛШ та часовими показниками VCP SDNN ( $r_s = 0,67$ ,  $p < 0,01$ ), rMSSD ( $r_s = 0,27$ ,  $p = 0,02$ ), pNN50 ( $r_s = 0,28$ ,  $p = 0,01$ ), обернений кореляційний зв'язок між SDNN та рівнем NT-proBNP ( $r_s = -0,25$ ,  $p = 0,03$ ), ІОЛП ( $r_s = -0,47$ ,  $p < 0,01$ ) демонструють внесок вегетативної дисфункції у формування ХСН.

5. Підвищення симпатичного тону зумовлювало більшу кількість аритмій у пацієнтів із коморбідною патологією. Зворотній кореляційний зв'язок між кількістю НШЕ та рівнем  $SpO_2$  в спокої ( $r_s = -0,61$ ,  $p < 0,01$ ), прямий

кореляційний зв'язок між кількістю НШЕ та СТЛА ( $r_s = 0,32, p < 0,01$ ), кількістю поліморфних ШЕ та кількістю загострень ХОЗЛ ( $r_s = 0,36, p = 0,03$ ) свідчить про вплив гіпоксемії, зумовленої ХОЗЛ, ЛГ на порушення ритму.

6. Пацієнтам зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ притаманні збільшення кількості і тривалості епізодів безбольової ішемії порівняно з ізольованою ІХС за даними ДМЕКГ. Виявлений прямий кореляційний зв'язок кількості безбольових епізодів із рівнем NT-proBNP ( $r_s = 0,43, p = 0,002$ ), тривалості епізодів ішемії з рівнем NT-proBNP ( $r_s = 0,42, p = 0,03$ ), зворотній зв'язок кількості епізодів безбольової ішемії з ФВЛШ ( $r_s = -0,38, p = 0,01$ ), рівнем SpO<sub>2</sub> ( $r_s = -0,39, p = 0,004$ ), тривалості ішемії з ФВЛШ ( $r_s = -0,46, p = 0,01$ ) та SpO<sub>2</sub> ( $r_s = -0,49, p = 0,01$ ) демонструє вплив гіпоксемії, зумовленої ХОЗЛ на формування безбольової ішемії міокарда та ішемічної ХСН.

7. Пацієнти зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ мають знижену толерантність до фізичного навантаження. При цьому встановлений зв'язок між тяжкістю проявів ХОЗЛ, ступенем бронхіальної обструкції, гіпоксемією та обмеженням толерантності до фізичного навантаження.

8. Для персоналізації належної відстані в бХТзХ у пацієнтів з ХСН, асоційованою зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ, може бути використана формула, розрахована за допомогою множинного регресійного аналізу:  $y = 498,08 - 38,17X_1 - 30,12X_2 - 2,11X_3$ , де  $y$  – очікувана відстань бХТзХ, м; 498,08 – вільний член;  $X_1$  – ФК ХСН (NYHA) ;  $X_2$  – мМДР, бали;  $X_3$  – тривалість ІХС, роки.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях [142], [12], [9], [10], [15], [16], [47], [50].

## РОЗДІЛ 5

### ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАНІСТЮ, АСОЦІЙОВАНОЮ ЗІ СТАБІЛЬНОЮ ІХС У ПОЄДНАННІ З ХОЗЛ, ТА ЇЇ ЗВ'ЯЗОК ІЗ КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ПАЦІЄНТІВ

#### 5.1. Показники якості життя пацієнтів з ХСН, асоційованою зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ

Результати аналізу ЯЖ пацієнтів за неспецифічним валідованим опитувальником SF-36 представлені в таблиці 5.1.

*Таблиця 5.1.*

#### Показники ЯЖ за опитувальником SF-36 у обстежених пацієнтів.

Показник ЯЖ, бали	Група 1 ІХС+ХОЗЛ (n=108)	Група 2 ІХС (n=30)	Група 3 ХОЗЛ (n=30)	Група контролю (n=30)	p
ФФ	45 (40;55) <sup>^†*</sup>	60 (50;65)*	55 (50;60)*	85 (80;85)	<0,01
РФ	25 (0;50) <sup>^*</sup>	50 (50;75)	50 (25;75)*	75 (50;100)	<0,01
ТБ	51 (41;62) <sup>^†*</sup>	62 (52;62)	62 (51;74)	62 (51;84)	<0,01
ЗЗ	35 (25;40) <sup>^*</sup>	48,5 (40;55) <sup>†*</sup>	38,5 (35;45) <sup>^*</sup>	69,5 (60;77)	<0,01
ЖА	45 (35;55) <sup>^†*</sup>	60 (60;65)*	55 (50;60)*	70 (70;75)	<0,01
СФ	50 (25;62) <sup>^†*</sup>	62,5 (62,5;75) <sup>†*</sup>	50 (50;62,5) <sup>^*</sup>	87,5 (75;100)	<0,01
РЕФ	66,7 (0;100)*	66,7 (66,7;100)*	66,7 (33,3;66,7)*	83,4 (66,7;100)	<0,01
ПЗ	60 (48;68) <sup>^†*</sup>	72 (72;76)*	72 (68;76)*	78 (76;84)	<0,01
ФК	34,3 (30,1;38,7) <sup>^†*</sup>	41,8 (36,4;45,9)*	39,1 (33,4;44,1)*	50,8 (44,3;56,1)	<0,01
ПК	34,3 (30,6;46,7) <sup>^*</sup>	47,6 (44,9;52,3) <sup>†*</sup>	42,4 (39,9;44,9) <sup>^*</sup>	53,4 (50,7;55,6)	<0,01

Примітки. 1. Дані наведені у вигляді Ме (25%;75%).

2. p – рівень статистичної значущості відмінностей між групами за критерієм Краскелла-Уоллеса.

3. ^- різниця достовірна з групою 2.

4. † - різниця достовірна з групою 3.

5.\*-різниця достовірна з групою контролю.

Пацієнти як основної групи, так і груп порівняння мали достовірно гірші показники всіх доменів оцінки ЯЖ, ніж пацієнти групи контролю. Сумарний показник фізичного компонента (ФК) був нижчим у пацієнтів групи 1 порівняно з групою 2 та 3 на 19,9 та 11,5% відповідно ( $p < 0,01$ ). При аналізі окремих доменів ФК встановлено, що пацієнти групи 1 мали достовірно нижчий показник ФФ порівняно з групами 2 та 3 (на 24,6 та 17,0 % відповідно,  $p < 0,01$ ), що свідчить про більш суттєве обмеження повсякденної фізичної активності у пацієнтів з поєднаною патологією. Також у групі 1 показник ТБ достовірно менший, ніж в групах 2 та 3 (на 24,9 та 21,3 % відповідно,  $p < 0,01$ ), тобто пацієнти із поєднаною патологією мають більш виражено обмеження щоденної діяльності в зв'язку із больовими відчуттями. Показники РФ та ЗЗ були достовірно меншими у пацієнтів групи 1, ніж в групі 2 (відповідно на 67,6 та 40,8 %,  $p < 0,01$ ). Це може свідчити про додатковий негативний вплив ХОЗЛ на здійснення рольового функціонування пацієнтів з ІХС через погане самопочуття та загальну суб'єктивну оцінку стану здоров'я.

Сумарний показник психічного компонента (ПК) був достовірно нижчим в групі 1 порівняно з групою 2 на 22,4 % ( $p < 0,01$ ). Аналізуючи складові ПК виявлено, що показник ЖА, СФ, ПЗ були нижчими у пацієнтів групи 1 порівняно з групами 2 та 3 ( $p < 0,01$ ), а саме: ЖА – на 40,9 та 19,2 % відповідно, СФ – на 41,2 та 12,7 % відповідно, а ПЗ – 25,3 та 15,6% відповідно. Це підтверджує думку про взаємний негативний вплив ІХС та ХОЗЛ на суб'єктивну оцінку пацієнтом загального життєвого тону, настрою та соціальної активності.

У пацієнтів груп 1 та 3 додатково було оцінено ЯЖ за специфічним респіраторним опитувальником SGRQ. Результати представлені на рис. 5.1.

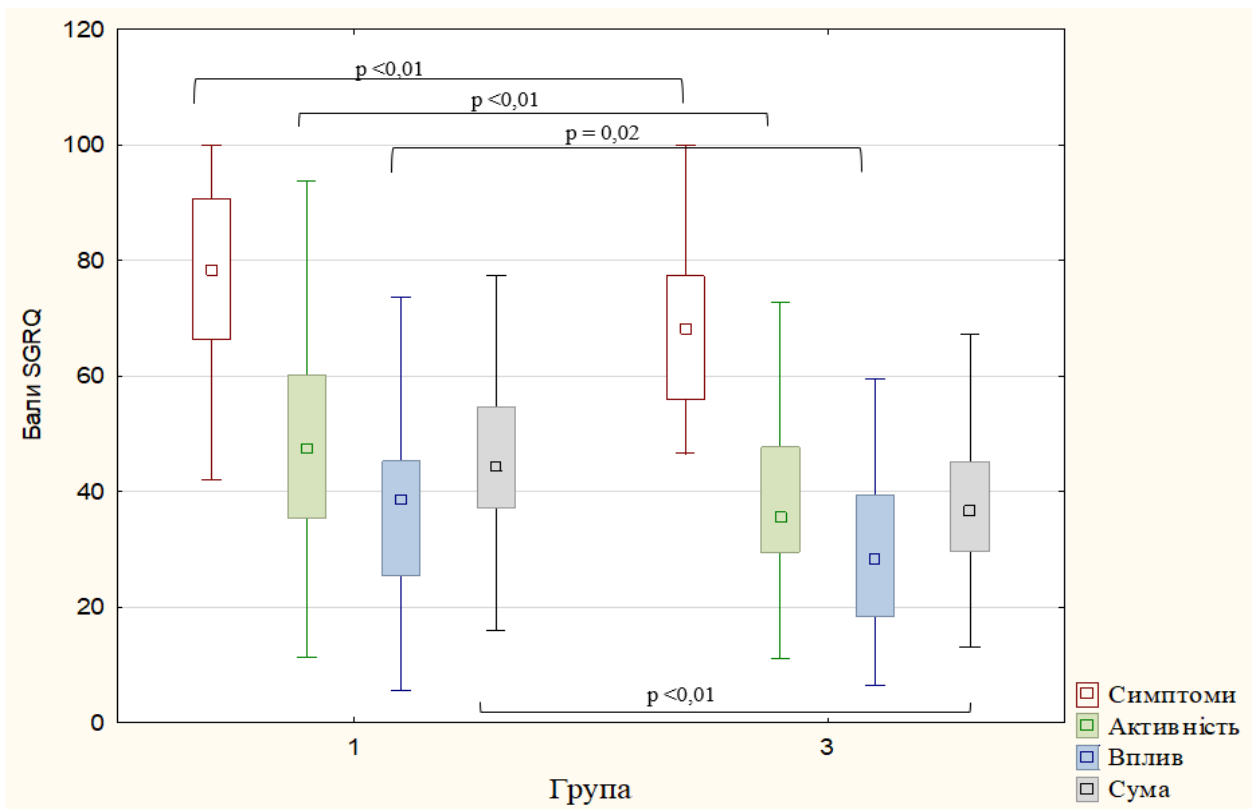


Рис. 5.1. Якість життя пацієнтів з ХСН, асоційованою з ІХС у поєднанні з ХОЗЛ, за опитувальником SGRQ.

Примітки. Дані наведені у вигляді Ме (25%;75%). Порівняння показників між групами проведено за критерієм Манна-Уїтні.

У пацієнтів групи 1 оцінка за шкалою «Симптоми» була на 14,2 % вищою, ніж у групі 3 (78,4 (66,4; 90,6) балів проти 68,3 (55,9; 77,3),  $p < 0,01$ ), що свідчить про гірші показники ЯЖ в цій групі, більшу вираженість основних респіраторних симптомів ХОЗЛ: кашлю, задишка, виділення мокротиння.

Показник «Активність» в групі 1 був на 20,0 % більшим за групу 3 (47,4 (35,5; 60,2) проти 35,5 (29,5;47,7),  $p < 0,01$ ). що демонструє більш виражене обмеження повсякденної діяльності у пацієнтів із поєднанням ІХС та ХОЗЛ.

Значення компоненту «Вплив» у пацієнтів із коморбідною патологією перевищувало групу з ізольованим ХОЗЛ на 15,2 % (38,7 (25,5; 45,3) та 28,5 (18,5; 39,4),  $p = 0,02$ ). Це є проявом більш суттєвих психологічних та соціальних проблеми в результаті захворювання при поєднанні ІХС та ХОЗЛ. Загальний негативний вплив поєднаної кардіореспіраторної патології на ЯЖ пацієнтів

підтверджує і вищий на 15,9 % рахунок за шкалою «Сума» у пацієнтів групи 1 порівняно з групою 3 (44,4 (37,2; 54,7) та 36,7 (29,6; 45,1),  $p < 0,01$ ).

Ми провели аналіз показників ЯЖ пацієнтів зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ у відповідності до виділених підгруп. Результати представлені в табл. 5.2.

Таблиця 5.2

**Показники ЯЖ пацієнтів зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ за опитувальниками SF-36 та SGRQ**

Показник ЯЖ, бали	Підгрупа 1 ССН (n=45)	Підгрупа 2 ПІК (n=27)	Підгрупа 3 ССН+АГ (n=36)	p
<b>SF-36</b>				
ФФ	45 (40;50)	45 (40;65)	40 (35;50)	0,41
РФ	50 (25;50) <sup>#</sup>	25 (25;50)	12,5 (0;50) <sup>^</sup>	0,04
ТБ	52 (41;62)	41 (41;62)	41 (41;62)	0,39
ЗЗ	35 (20;40)	40 (35;45)	30 (25;50)	0,23
ЖА	45 (35;50) <sup>†</sup>	55 (40;55) <sup>^#</sup>	40 (30;55) <sup>†</sup>	0,04
СФ	37,5 (25;50)	50 (37,5;62,5)	50 (25;62,5)	0,08
РЕФ	66,7 (0;100)	66,7 (33,3;100)	66,7 (0;100)	0,29
ПЗ	56 (48;68)	64 (56;68)	58 (50;64)	0,23
ФК	34,9 (31,4;38,8)	34,1 (31,8;39,2)	33,1 (28,7;37,4)	0,36
ПІК	40,9 (28,4;46,5)	45,1 (35,6;48,0)	37,5 (31,0;45,0)	0,09
<b>SGRQ</b>				
«Симптоми»	72,5 (63,5;83,9)	79,0 (67,6;92,0)	84,3 (72,4;92,0)	0,06
«Активність»	41,4 (31,6;53,5)	41,8 (29,5;60,2)	48,3 (41,5;60,3)	0,17
«Вплив»	34,3 (21,8;42,8) <sup>#</sup>	34,6 (23,1;42,7) <sup>#</sup>	42,8 (29,6;51,8) <sup>^†</sup>	0,04
«Сума»	42,2 (33,8;51,8) <sup>#</sup>	42,5 (35,9;54,8)	49,6 (41,4;59,3) <sup>^</sup>	0,04

Примітки. 1. Дані наведені у вигляді Ме (25%;75%).

2. p – рівень статистичної значущості відмінностей між підгрупами за критерієм Краскела-Уолліса.

3. ^- різниця достовірна з підгрупою 1.

4. † - різниця достовірна з підгрупою 2.

5. # - різниця достовірна з підгрупою 3.

Як видно із представлених даних, згідно опитувальнику SF-36, пацієнти підгрупи 3 з поєднанням ССН та АГ мали достовірно нижчий показник РФ, ніж пацієнти із ССН. Показник ЖА також був достовірно нижчим у підгрупі 3, порівняно з підгрупою 2 ( $p = 0,03$ ). За опитувальником SGRQ пацієнти підгрупи 3 мали достовірно більш високий бал в шкалі «Вплив» порівняно з підгрупами 1 та 2, а за шкалою «Сума» - з підгрупою 1, що свідчить про додатковий негативний вплив АГ на фізичні, психологічні та соціальні аспекти ЯЖ пацієнтів зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ.

Ми також проаналізували показники ЯЖ пацієнтів зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ відповідно до клінічних груп ХОЗЛ. Результати представлені в таблиці 5.3 демонструють негативний вплив вираженості симптомів ХОЗЛ та загострень на ЯЖ пацієнтів з коморбідною патологією.

Таблиця 5.3

**Показники ЯЖ пацієнтів зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ за опитувальниками SF-36 та SGRQ в залежності від клінічної групи ХОЗЛ (за GOLD 2022)**

Показник ЯЖ, бали	Клінічна група В (n=54)	Клінічна група С (n=12)	Клінічна група D (n=42)	p
1	2	3	4	5
<b>SF-36</b>				
ФФ	47,5 (40;55) #	55 (40;62,5) #	40 (35;45) ^†	<0,01
РФ	50 (25;50) #	50 (12,5;75) #	0 (0;25) ^†	<0,01
ТБ	51,5 (41;62)	56,5 (41;62)	46 (32;62)	0,25



1	2	3	4	5
ЗЗ	35 (25;40)	35 (27,5;42,5)	35 (30;40)	0,83
ЖА	47,2 (40;55) <sup>#</sup>	45 (42,5;52,5)	35 (30;50) <sup>^</sup>	<0,01
СФ	50 (37,5;62,5)	50 (37,5;62,5)	50 (25;62,5)	0,87
РЕФ	66,7 (0;100)	49,9 (16,7;100)	66,7 (0;100)	0,92
ПЗ	62 (48;68)	60 (46;66)	58 (52;64)	0,81
ФК	35,5 (32,9;38,8) <sup>#</sup>	37,8 (33,1;41,7) <sup>#</sup>	31,5 (27,6;34,8) <sup>^†</sup>	<0,01
ПК	42,2 (30,6;47,0)	36,1 (30,6;46,9)	37,2 (30,6;46,7)	0,91
<b>SGRQ</b>				
«Симптоми»	74,1 (65,5;84,4) <sup>†#</sup>	66,1 (55,5;78,7) <sup>^#</sup>	87,4 (77,1;95,0) <sup>^†</sup>	<0,01
«Активність»	38,4 (29,8;47,7) <sup>#</sup>	35,5 (29,5;35,9) <sup>#</sup>	54,7 (47,7;66,2) <sup>^†</sup>	<0,01
«Вплив»	31,6 (21,5;41,2) <sup>#</sup>	29,5 (17,6;40,5) <sup>#</sup>	43,4 (38,3;53,6) <sup>^†</sup>	<0,01
«Сума»	40,4 (32,6;49,4) <sup>#</sup>	38,8 (31,9;44,4) <sup>#</sup>	54,5 (44,8;61,5) <sup>^†</sup>	<0,01

Примітки. 1. Дані наведені у вигляді Ме (25%;75%).

2. p – рівень статистичної значущості відмінностей між групами за критерієм Краскела-Уолліса.
3. ^- різниця достовірна з клінічною групою В.
4. † - різниця достовірна з клінічною групою С.
5. #-різниця достовірна з клінічною групою D.

Аналіз продемонстрував, що пацієнти клінічної групи D мали на 15,3% нижчі показники ФФ, ніж пацієнти групи В ( $p < 0,01$ ), та на 20,3% нижчий, ніж в групі С ( $p = 0,04$ ). Показник РФ також нижчий в групі D на 45,5% порівняно з групою В ( $p < 0,01$ ) та на 55,3% порівняно з групою С ( $p < 0,01$ ). Показник ЖА був більшим на 20,3% у групі В порівняно з групою D ( $p < 0,01$ ). Сумарний

показник ФК в групі В переважав такий в групі D на 11,6% ( $p < 0,01$ ), а в групі С він був більшим за групу D на 16,7% ( $p = 0,02$ ).

Згідно з опитувальником SGRQ, за шкалою «Симптоми» пацієнти клінічної групи D мали найвищий рахунок порівняно як з клінічною групою В ( $p < 0,01$ ), так і з клінічною групою С ( $p < 0,01$ ). Пацієнти групи В мали на 12,4% вищий рахунок за цією шкалою, ніж пацієнти групи С ( $p < 0,01$ ). Ці дані відповідають принципу поділу пацієнтів з ХОЗЛ на клінічні групи.

За шкалою «Активність» у пацієнтів групи D показник був достовірно вищим за групу В (на 37,4%,  $p < 0,01$ ) та групу С (на 51,9%,  $p < 0,01$ ). Також пацієнти групи D мали вищий показник за шкалою «Вплив», порівняно з групами В (на 78,2 %,  $p < 0,01$ ) та С (на 92,5 %,  $p < 0,01$ ). За шкалою «Сума» показники групи D достовірно переважали групу В та С ( $p < 0,01$ ). Між групами В та С за шкалами «Активність», «Вплив» та «Сума» достовірної різниці не виявлено.

Проаналізовано наявність зв'язку показників ЯЖ, визначених за опитувальником SF-36 та SGRQ. Результат представлений в табл. 5.4. Виявлені зворотні кореляційні зв'язки між оцінкою за шкалами SGRQ та показниками SF-36 підтверджують негативний вплив ХОЗЛ на показники фізичного та психічного компонентів ЯЖ пацієнтів зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ.

*Таблиця 5.4*

**Кореляційні зв'язки показників якості життя пацієнтів зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ за опитувальниками SF-36 та SGRQ**

Показники	SGRQ			
	«Симптоми»	«Активність»	«Вплив»	«Сума»
1	2	3	4	5
ФФ	-0,25*	-0,43*	-0,25*	-0,32*
РФ	-0,35*	-0,56*	-0,52*	-0,58*
ТБ	-0,11	-0,24*	-0,18	-0,21*
ЗЗ	0,03	-0,17	-0,05	-0,07

1	2	3	4	5
ЖА	-0,09	-0,38*	-0,32*	-0,33*
СФ	-0,08	-0,09	-0,08	-0,07
РЕФ	0,09	-0,23*	-0,11	-0,09
ПЗ	0,01	-0,16	-0,15	-0,14
ФК	-0,25*	-0,45*	-0,37*	-0,41*
ПК	0,03	-0,21*	-0,13	-0,12

Примітки. 1. Аналіз проведено за допомогою рангового коефіцієнта кореляції Спірмена.

2. \* - результат статистично достовірний ( $p < 0,05$ ).

## 5.2. Зв'язок показників якості життя з функціональним станом і клініко-інструментальними характеристиками пацієнтів із ХСН, асоційованою зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ

При оцінці зв'язків показників ЯЖ та клінічних характеристик пацієнтів зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ виявлений зворотній кореляційний зв'язок між показником ФФ та віком ( $r_s = -0,27$ ,  $p < 0,01$ ), тривалістю ІХС ( $r_s = -0,31$ ,  $p < 0,01$ ), тривалістю ХОЗЛ ( $r_s = -0,31$ ,  $p < 0,01$ ), слабкий, але достовірний зворотній зв'язок тривалості ІХС та РФ ( $r_s = -0,23$ ,  $p = 0,02$ ), віку та показнику ТБ ( $r_s = -0,19$ ,  $p = 0,04$ ). Сумарний показник ФК мав обернений зв'язок із віком ( $r_s = -0,20$ ,  $p = 0,04$ ), тривалістю ІХС ( $r_s = -0,24$ ,  $p = 0,01$ ), тривалістю ХОЗЛ ( $r_s = -0,19$ ,  $p = 0,04$ ). Встановлено прямий кореляційний зв'язок між шкалою «Активність» та тривалістю ХОЗЛ ( $r_s = 0,20$ ,  $p = 0,03$ ), шкалою «Активність» та індексом «пачко-роки» ( $r_s = 0,24$ ,  $p = 0,03$ ). Результати аналізу зв'язків ЯЖ та основних характеристик перебігу ІХС та ХОЗЛ представлені в табл. 5.5.

Ці дані демонструють вплив на показники ЯЖ тяжкості проявів ІХС, кількості загострень ХОЗЛ та вираженості його симптомів.

Наявність супутньої АГ у пацієнтів зі стабільною ІХС мала слабкий, але достовірний кореляційний зв'язок зі шкалами «Вплив» ( $\tau = 0,20$ ,  $p < 0,01$ ) та «Симптоми» ( $\tau = 0,20$ ,  $p < 0,01$ ) опитувальника SGRQ.

Таблиця 5.5

**Зв'язок основних клінічних характеристик пацієнтів із ХСН, асоційованою зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ, з показниками якості життя**

Показники	ФК стенокардії	ФК ХСН	Кількість загострень ХОЗЛ за рік	ТОХ, бали	мМДР, бали
<b>SF-36</b>					
ФФ	-0,28*	-0,28*	-0,24*	-0,25*	-0,31*
РФ	-0,35*	-0,33*	-0,26*	-0,39*	-0,45*
ТБ	-0,21*	-0,35*	-0,09	-0,15	-0,30*
ЗЗ	-0,14	-0,05	-0,04	0,05	-0,09
ЖА	-0,18	-0,13	-0,27*	-0,22*	-0,36*
СФ	-0,08	-0,10	-0,02	0,06	-0,13
РЕФ	-0,07	-0,06	-0,07	0,11	-0,14
ПЗ	-0,07	-0,05	-0,06	0,08	-0,09
ФК	-0,31*	-0,34*	-0,24*	-0,29*	-0,40*
ПК	-0,10	-0,07	-0,06	0,08	-0,15
<b>SGRQ</b>					
«Симптоми»	0,30*	0,14	0,22*	0,56*	0,40*
«Активність»	0,38*	0,33*	0,37*	0,53*	0,44*
«Вплив»	0,20*	0,05	0,36*	0,46*	0,39*
«Сума»	0,30*	0,14	0,39*	0,53*	0,45*

Примітки. 1. Аналіз проведено за допомогою рангового коефіцієнта кореляції Спірмена.

2. \* - результат статистично достовірний ( $p < 0,05$ ).

Проаналізовано зв'язок показників ЯЖ із основними показниками ДЕХОКГ. Виявлено зворотній кореляційний зв'язок між показником РФ та ФВЛШ ( $r_s = -0,22$ ,  $p = 0,02$ ), ВТСШ ( $r_s = -0,29$ ,  $p < 0,01$ ). Сумарний показник ФК мав зворотній

слабкий, але достовірний зв'язок із ВТСШ ( $r_s = -0,25, p < 0,01$ ). Швидкість ТР була обернено пов'язана із показниками ФФ ( $r_s = -0,33, p < 0,01$ ), ЗЗ ( $r_s = -0,22, p = 0,02$ ), ФК ( $r_s = -0,28, p < 0,01$ ) опитувальника SF-36, та мала прямий зв'язок зі шкалою «Активність» SGRQ ( $r_s = 0,25, p < 0,01$ ). Це свідчить про вплив ремоделювання ЛШ та його діастолічної дисфункції на показники фізичної складової ЯЖ.

Виявлено зворотній кореляційний зв'язок між площею ПП та ФФ ( $r_s = -0,22, p = 0,02$ ), ЖА ( $r_s = -0,20, p = 0,03$ ), ФК ( $r_s = -0,21, p = 0,03$ ); між розміром ПШ та ФФ ( $r_s = -0,21, p = 0,03$ ), РФ ( $r_s = -0,23, p = 0,02$ ), ЖА ( $r_s = -0,24, p = 0,03$ ), ФК ( $r_s = -0,31, p < 0,01$ ). Також розмір ПШ мав пряму кореляцію за шкалою «Активність» ( $r_s = 0,24, p = 0,01$ ). Встановлено обернений зв'язок між величиною СТЛА та ФФ ( $r_s = -0,33, p < 0,01$ ), ЗЗ ( $r_s = -0,22, p = 0,02$ ), ФК ( $r_s = -0,28, p < 0,01$ ), прямий зв'язок з оцінкою за шкалою «Активність» ( $r_s = 0,25, p < 0,01$ ). Показник TAPSE/PASP навпаки мав прямий кореляційний зв'язок із доменами опитувальника SF-36: ФФ ( $r_s = 0,28, p < 0,01$ ), ФК ( $r_s = 0,25, p = 0,01$ ); та зворотній зв'язок зі шкалою «Активність» SGRQ ( $r_s = -0,23, p = 0,02$ ). Це демонструє вплив змін правих відділів серця, легеневої гіпертензії та кардіопульмональних відношень на компоненти фізичної складової ЯЖ та життєву активність, як складову психічного компоненту.

Результати аналізу кореляційних зв'язків показників вентиляційної функції та ЯЖ представлені в табл. 5.6.

Таблиця 5.6

**Кореляційні зв'язки показників якості життя та вентиляційної функції легень пацієнтів з ХСН, асоційованою зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ**

Показники	ОФВ <sub>1</sub> , % належного	ФЖЄЛ, % належного	ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЄЛ
1	2	3	4
<b>SF-36</b>			
ФФ	0,30*	0,17	0,15
РФ	0,26*	0,17	0,12

1	2	3	4
ТБ	0,20*	0,08	0,09
ЗЗ	0,05	0,07	-0,05
ЖА	0,32*	0,23*	0,20*
СФ	0,23*	0,20*	0,21*
РЕФ	0,02	0,04	0,04
ПЗ	0,10	0,15	0,02
ФК	0,33*	0,20*	0,15
ПК	0,12	0,13	0,08
<b>SGRQ</b>			
«Симптоми»	-0,38*	-0,30*	-0,26*
«Активність»	-0,37*	-0,23*	-0,20*
«Вплив»	-0,37*	-0,21*	-0,29*
«Сума»	-0,40*	-0,24*	-0,29*

Примітки. 1. Аналіз проведено за допомогою рангового коефіцієнта кореляції Спірмена.

2. \* - результат статистично достовірний ( $p < 0,05$ ).

Представлені дані демонструють прямий кореляційний зв'язок тяжкості порушень бронхіальної прохідності з доменами фізичної (ФФ, РФ, ТБ) та психічної складової (ЖА, СФ) ЯЖ за опитувальником SF-36. Показники вентиляційної функції мали зворотній кореляційний зв'язок зі всіма шкалами опитувальника SGRQ. Це підтверджує виражений негативний вплив бронхіальної обструкції на ЯЖ пацієнтів із коморбідною патологією.

Проведено аналіз кореляційних зв'язків основних показників 6ХТзХ та ЯЖ пацієнтів зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ. Найбільше статистично достовірних зв'язків виявлено для відстані 6ХТзХ, рівня  $SpO_2$  та показника десатурації ( $\Delta SpO_2$ ), вираженості задишки за шкалою Борга до та після тесту, тому саме ці результати представлені в табл. 5.7.

**Кореляційні зв'язки показників 6ХТзХ та якості життя у пацієнтів з ХСН,  
асоційованою зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ**

Показники	Відстань 6ХТзХ, м	SpO <sub>2</sub> після тесту, %	ΔSpO <sub>2</sub> , %	Задишка до 6ХТзХ	Задишка після 6ХТзХ
<b>SF-36</b>					
ФФ	0,32*	0,39*	0,19	-0,30*	-0,26*
РФ	0,43*	0,45*	0,36*	-0,37*	-0,31*
ТБ	0,30*	0,34*	0,26*	-0,32*	-0,33*
ЗЗ	0,02	0,08	-0,02	-0,22*	-0,11
ЖА	0,24*	0,23*	0,26*	-0,34*	-0,29*
СФ	0,12	0,22*	0,15	-0,22*	-0,22*
РЕФ	0,11	0,04	0,07	-0,10	-0,12
ПЗ	0,05	0,02	0,03	-0,18	-0,15
ФК	0,38*	0,46*	0,28*	-0,44*	-0,35*
ПК	0,10	0,08	0,10	-0,19*	-0,19*
<b>SGRQ</b>					
«Симптоми»	-0,31*	-0,31*	-0,31*	0,22*	0,12
«Активність»	-0,38*	-0,31*	-0,18	0,32*	0,22*
«Вплив»	-0,20*	-0,26*	-0,27*	0,29*	0,18
«Сума»	-0,28*	-0,30*	-0,28*	0,31*	0,20*

Примітки. 1. Аналіз проведено за допомогою рангового коефіцієнта кореляції Спірмена.

2. \* - результат статистично достовірний ( $p < 0,05$ ).

Представлені результати свідчать про те, що зниження толерантності до фізичного навантаження, гіпоксемія, тяжкість задишки у пацієнтів зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ пов'язані не лише з гіршими показниками доменів фізичної складової ЯЖ, а й з певними доменами психічної складової за опитувальником SF-36 та з усіма шкалами опитувальника SGRQ.

## Висновки до розділу 5

1. Пацієнти з ХСН, асоційованою зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ, мали нижчі показники ЯЖ, ніж пацієнти груп порівняння за опитувальником SF-36, що свідчить про негативний вплив коморбідної патології на ЯЖ даної когорти пацієнтів.
2. Згідно опитувальника SGRQ, пацієнти з ХСН, асоційованою зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ, мали достовірно вищі показники за всіма шкалами, порівняно з пацієнтами з ізольованим ХОЗЛ.
3. Пацієнти зі ССН та супутньою АГ мали достовірно нижчі показники РФ, ЖА, достовірно вищі показники за шкалами «Вплив» та «Сума», що свідчить про додатковий негативний вплив супутньої АГ на фізичні, психологічні, соціальні аспекти ЯЖ даної когорти пацієнтів.
4. Встановлені кореляційні зв'язки між показниками ЯЖ та клініко-інструментальними характеристиками пацієнтів, які демонструють вплив тривалості захворювання, тяжкості клінічних проявів, структурно-функціональних змін серця, тяжкості бронхіальної обструкції, кількості загострень ХОЗЛ, толерантності до фізичного навантаження, гіпоксемії на показники ЯЖ.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях [12], [59].



## РОЗДІЛ 6

### КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ТА ОЦІНКА ЙОГО ЕФЕКТИВНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ЗІ ЗБЕРЕЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ, АСОЦІЙОВАНОЮ З ІХС У ПОЄДНАННІ З ХОЗЛ

#### 6.1. Оцінка впливу комплексного лікування на клініко-функціональні показники пацієнтів із ХСНзбФВ, асоційованою зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ

Наступним завданням нашого дослідження було встановити вплив розробленого комплексного лікування на клініко-функціональний стан пацієнтів з ІХС в поєднанні з ХОЗЛ, якість життя і прихильність до лікування.

До цього етапу дослідження було включено 60 пацієнтів основної групи зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ та ХСНзбФВ, які були розподілені на 2 групи по 30 осіб. В обох групах в якості базисної антиішемічної/антиангінальної терапії всі пацієнти отримували високоселективний БАБ небіволол (препарат «Небілет» фірми «Берлін Хемі», Німеччина). Препарат призначали зі стартової дози 1,25 мг/добу та титрували з кроком 1,25 мг кожні 10-14 днів до цільової дози 10 мг/добу, або максимально переносимої. Середня доза склала 7 (2,5) мг/добу. Окремі пацієнти зі ССН III ФК в разі необхідності додатково отримували амлодипін в середній дозі 7,5 (2,5) мг/добу. При ангінозному нападі пацієнти додатково могли застосовувати нітрати швидкої дії сублінгвально (таблетовані або у вигляді спрею). В складі нейрогормональної інгібіції призначали БРА-II валсартан («Діюкор Соло» компанії «Фарма Старт», Україна). Початкова доза становила 40 мг двічі на день, дозу титрували до цільової 320 мг на добу або максимально переносимої. Середня добова доза склала 176 (11,8) мг/добу. Друга складова нейрогормональної інгібіції – АМР еплеренон («Еплепрес», компанії «Київський вітамінний завод», Україна) в середній дозі 34,6 (12,3) мг/добу. У якості ліпідознижувального препарату було обрано розувастатин («Роксера»

компанії «КРКА», Словенія) в середній дозі 17,8 (4,2) мг/добу. Всі пацієнти отримували антитромбоцитарний препарат – ацетилсаліцилову кислоту («Аспірин-кардіо» компанії «Байєр», Німеччина, добова доза 100 мг).

Для базисної терапії ХОЗЛ було обрано фіксовану комбінацію ТДХЛ умеклідініуму броміду 55 мкг та ТДБА вілантеролу 22 мкг (препарат «Аноро Елліпта» компанії ГлаксоСмітКляйн). Пацієнтам клінічної групи D у складі потрійної базисної терапії додатково призначався ІКС будесонід.

Пацієнти групи 2 додатково до представленого лікування отримували L-аргінін у вигляді 4,2 % інфузійного розчину по 100 мл на інфузію (препарат «Тівортін» фірми «Юрія-Фарм) протягом 10 днів, із наступним прийомом питного розчину в дозі 3 г/добу («Тівортін аспартат» фірми «Юрія-Фарм»).

Тривалість лікування становила 6 місяців, після чого було проведено комплексну оцінку результатів лікування. Тривалість спостереження обумовлена можливістю впливу на основні клініко-функціональні показники пацієнтів з ІХС в поєднанні з ХОЗЛ. За весь період спостереження серйозних побічних дій препаратів, які б вимагали припинення лікування, та летальних випадків не було.

Обидві групи пацієнтів були зіставні за основними клініко-демографічними показниками (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

### Основні клініко-демографічні показники пацієнтів

Показник	Група 1 (n=30)	Група 2 (n=30)	p
1	2	3	4
Вік, роки	61,5 (57;65)	59 (54;64)	0,14
Тривалість ІХС, роки	7,5 (5,4)	5,9 (3,2)	0,30
Тривалість ХОЗЛ, роки	10,9 (5,6)	10,6 (7,1)	0,84
Індекс куріння, пачко-роки	35 (24,5;45,5)	30 (20;38)	0,12
Супутня АГ, n (%)	15 (50,0)	18 (60,0)	0,44
Постінфарктний кардіосклероз, n (%)	5 (16,7)	5 (16,7)	1,00
ХСН I стадії, n (%)	21 (70,0)	25 (83,3)	0,23
ХСН II A стадії, n (%)	9 (30,0)	5 (16,7)	0,22

1	2	3	4
Клінічна група ХОЗЛ (GOLD 2022)			
В, n (%)	11 (36,7)	16 (53,3)	0,20
С, n (%)	2 (6,6)	3 (10,0)	0,64
Д, n (%)	17 (56,7)	11 (36,7)	0,12
Ступінь GOLD			
II, n (%)	13 (43,3)	17 (56,7)	0,30
III, n (%)	10 (33,3)	9 (30,0)	0,79
IV, n (%)	7 (23,4)	4 (13,3)	0,32

Примітки. 1. Дані наведені у вигляді М (SD), Me (25%;75%).

2. Порівняння кількісних ознак проведено за критерієм Манна-Уїтні, якісних ознак за критерієм  $\chi^2$  Пірсона.

Нами було оцінено зміни структурно-функціональних показників серця до та після лікування (табл. 6.2).

Як видно із представлених даних, групи були зіставні за основними структурно-функціональними показниками до лікування. Після проведення комплексної терапії у пацієнтів групи 1 досягнуто зменшення КДР та КСР ЛШ на рівні статистичної тенденції ( $p=0,08$  та  $p=0,09$  відповідно). В групі 2 зменшення КРД та КСР було достовірним. ІММЛШ зменшився в групі 1 на 3,9%, в групі 2 – на 5,2%.

Також в обох групах досягнуто достовірне зменшення КДО ЛШ – на 2,7% в групі 1, на 2,6% в групі 2. КСО ЛШ також зменшився на 2,3 та 7,2% відповідно. Це призвело до збільшення ФВЛШ на 1,6% в групі 1 та 3,2% в групі 2.

Таблиця 6.2

**Структурно-функціональні показники серця у пацієнтів з ХСНзбФВ, асоційованою зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ, до та після лікування**

Показник	Група 1 (n=30)			Група 2 (n=30)			p <sub>1-2</sub>	
	до лікування	після лікування	p	до лікування	після лікування	p	до лікування	після лікування
1	2	3	4	5	6	7	8	9
АО, мм	32 (31;34)	33 (31;34)	0,95	32 (32;34)	32 (31;34)	0,03	0,85	0,60
КДР, мм	51,1 (6,3)	50,6 (4,9)	0,08	51,1 (6,3)	50,8 (4,3)	0,04	0,66	0,62
КСР, мм	33 (31;36)	33 (31;36)	0,09	33 (31;36)	33 (31;35)	0,01	0,88	0,98
ТМШП, мм	12 (11;12)	12 (11;12)	0,03	11,3 (11;12)	11 (11;12)	0,04	0,48	0,25
ТЗСЛШ, мм	12 (11;12)	11 (11;12)	0,03	11,5 (11;12)	11 (10,5;12)	0,04	0,40	0,44
ВТСЛШ, ум.од.	0,46 (0,42;0,48)	0,46 (0,42;0,48)	0,13	0,45 (0,42;0,48)	0,44 (0,41;0,47)	0,09	0,58	0,39
КДО, мл	118 (110;123)	117 (110;120)	<0,01	118,5 (110;135)	115 (110;134)	<0,01	0,90	0,64
КДОІ, мл/м <sup>2</sup>	60,4 (56,3;69,5)	59,9 (53,2;64,9)	0,14	62,2 (53,2;66,5)	61,0 (55,6;62,4)	0,83	0,75	0,24

Продовження таблиці 6.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
КСО, мЛ,	52 (47;62)	51 (47;62)	<0,01	51 (47;66)	51 (45;67)	<0,01	0,94	0,95
КСОІ, мЛ/м <sup>2</sup>	27,0 (23,7;30,8)	26,9 (23,3;30,8)	<0,01	27,0 (23,1;34,9)	26,5 (23,1;34,0)	<0,01	0,89	0,76
ФВЛШ, %	55 (53;57)	55 (54;57)	0,03	54 (51;55)	54 (53;56)	0,01	0,25	0,34
УО, мЛ	64,5 (63;72)	66,5 (63;73)	0,02	63,5 (60;71)	64,5 (61;72)	0,02	0,32	0,48
УІ, мЛ/м <sup>2</sup>	32,7 (31,1;36,8)	34,0 (32,0;37,2)	0,03	30,9 (29,7;34,9)	32,4 (29,9;36,9)	0,02	0,07	0,21
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	115,5 (105;129)	113 (104;124)	<0,01	116,5 (103;137)	114,5 (104;124)	0,01	0,94	0,87
ІММЛШ, г/м <sup>2,7</sup>	51,4 (45,8;54,9) (n=21)	51,4 (42,9;53,4)	<0,01	51,1 (45,2;57,3) (n=26)	50,4 (44,7;55,9)	<0,01	0,71	0,67
V <sub>max</sub> E, см/с	71 (64,5;84)	73 (68;85)	0,01	74,5 (64;89)	76,5 (65;92)	0,01	0,32	0,37
V <sub>max</sub> A, см/с	82 (65;87)	80 (63,3;85)	0,02	77,5 (68,5;85,5)	76 (68,5;84,5)	0,01	0,87	0,95
E/A	0,8 (0,73;1,0)	0,92 (0,90;1,10)	0,02	0,89 (0,75;1,30)	0,95 (0,87;1,15)	0,03	0,37	0,88
ІОЛП, мЛ/м <sup>2</sup>	34,5 (32;36)	34 (32;35)	0,07	35 (34;36)	34,5 (34;36)	0,02	0,69	0,33

Продовження таблиці 6.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
е' септальна, см/с	5,3 (4,6;6,2)	5,6 (5,0;6,3)	<0,01	5,2 (4,1;6,4)	5,3 (4,3;6,7)	<0,01	0,82	0,81
е' латеральна, см/с	6,9 (6,1;8,4)	7,2 (6,4;9,3)	<0,01	6,8 (6,1;8,9)	7,0 (6,2;8,7)	0,09	0,89	0,75
Середнє E/e'	14,1 (8,1;14,3)	12,8 (7,9;14,1)	<0,01	14,1 (7,6;14,4)	12,9 (7,6;14,0)	<0,01	0,48	0,97
Швидкість ТР, м/с	2,7 (2,4;2,9)	2,7 (2,5;2,9)	0,72	2,6 (2,4;2,8)	2,65 (2,4;2,8)	0,01	0,44	0,25
ПП, см <sup>2</sup>	16 (15;18)	15 (14;17)	0,37	16 (15;20)	15 (15;17)	0,11	0,54	0,34
ПШ, мм	28 (25;30)	27,5 (25;30)	0,44	28 (25;31)	28 (25;30)	0,01	0,49	0,92
СТЛА, мм.рт.ст.	35 (28;39)	35 (28;37)	0,03	32,5 (28;37)	33 (28;36)	0,01	0,32	0,23
ТАРСЕ, мм	23 (21;24)	23 (22;24)	0,01	23 (21;23;)	23 (21;24)	<0,01	0,87	0,79
ТАРСЕ/PASP, мм/мм рт.ст.	0,68 (0,54;0,82)	0,69 (0,57;0,82)	0,02	0,71 (0,58;0,85)	0,73 (0,61;0,86)	0,01	0,37	0,41

Примітки. 1. Дані наведені у вигляді Ме (25%;75%).

2. p – рівень статистичної значущості за критерієм Вілкоксона;

3. p<sub>1-2</sub> – рівень статистичної значущості відмінностей між групою 1 та 2 за критерієм Манна-Уїтні.

Аналізуючи показники діастолічної функції, встановлено, що в групі 1 ЮЛП зменшився на рівні статистичної тенденції ( $p = 0,07$ ), а в групі 2 зміна була достовірною ( $p = 0,02$ ), що є проявом зменшення тиску наповнення ЛШ. Також досягнуто в обох групах покращення показників трансмітрального потоку  $V_{\max E}$ ,  $V_{\max A}$  та співвідношення  $E/A$ . Співвідношення  $E/e'$  зменшилось в групі 1 на 2,4%, у групі 2 – на 3,9%. Тобто отримано певне покращення релаксації ЛШ. Швидкість  $TR$  знизилась в групі 2 на 2,3%. Також у пацієнтів групи 2 досягнуто зменшення розмірів ПШ на 1,8%. В обох групах зниження  $STLA$  було достовірним – на 1,4% в групі 1 та 1,9% в групі 2, що свідчить про сприятливий вплив комплексного лікування на легеневу гемодинаміку. Показник  $TAPSE$  збільшився в групі 1 на 1,5%, в групі 2 – на 2,4%, відповідно співвідношення  $TAPSE/PASP$  зросло в обох групах (на 1,5 та 2,7% відповідно).

Оцінка основних показників ДМЕКГ до та після лікування представлена в таблиці 6.3. До початку лікування достовірної різниці між групами в кількості епізодів больової та безбольової ішемії, тривалості ішемії та величини депресії сегмента  $ST$  не виявлено ( $p > 0,05$ ).

У результаті лікування в обох групах досягнуто достовірне зменшення кількості епізодів як больової, так і безбольової ішемії. Сумарна тривалість ішемічних епізодів у групі 1 зменшилась на 23,6%, а в групі 2 – на 45,2%. В обох групах також достовірно зменшилась величина ішемічної депресії сегмента  $ST$  – на 15,1% в групі 1 та 8,2% в групі 2. При цьому в групі 2 кількість епізодів безбольової ішемії після лікування була достовірно меншою, ніж в групі 1 ( $p = 0,04$ ). Загальна тривалість ішемії протягом доби в групі 2 також була достовірно меншою, порівняно з групою 1 ( $p = 0,04$ ). Що свідчить про додатковий антиангінальний вплив  $L$ -аргініну.

До початку лікування частота НШЕ в групі 1 була меншою, ніж в групі 2 на рівні статистичної тенденції. ( $p = 0,05$ ). При цьому середня кількість НШЕ в групі 1 та 2 достовірно не відрізнялись ( $p = 0,69$ ).

Таблиця 6.3

**Зміни основних показників ДМЕКГ і пацієнтів з ХСНзбФВ, асоційованою зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ,  
до та після лікування**

Показники	Група 1 (n=30)			Група 2 (n=30)			p <sub>1-2</sub>
	до лікування	після лікування	p	до лікування	після лікування	p	
1	2	3	4	5	6	7	8
Епізоди больової ішемії	2,5 (1;3)	2 (1;2)	0,04	2 (1;3)	1 (1;2)	0,02	0,15
Епізоди безбольової ішемії	3 (2;4,5)	2 (2;2,5)	0,01	4 (3;5)	2 (1;2)	<0,01	0,04
Загальна тривалість ішемії, хв	31 (20;36)	26 (16;30)	0,01	30,5 (21;44)	17 (15,5;21)	< 0,01	0,04
Депресія ST, мм	1,57 (1,41;2,27)	1,57 (1,36;1,84)	0,01	2,11 (1,67;2,31)	1,87 (1,48;2,02)	0,03	0,34
НШЕ, n (%)	24 (80,0)	17 (56,7)	0,03	29 (96,7)	21 (70,0)	0,04	0,28
середня кількість	594 (314,5;1017)	420,5 (273,5;494)	< 0,01	589 (240;980)	342 (153;396)	< 0,01	0,01
Пароксизми НСВТ, n (%)	10 (33,3)	2(6,7)	0,04	9 (30,0)	1 (3,3)	0,04	0,54



Продовження таблиці 6.3

1	2	3	4	5	6	7	8
Мономорфна ШЕ, n (%)	17 (56,7)	13 (43,3)	0,30	20 (66,7)	10 (33,3)	0,23	0,43
середня кількість	450 (230;650)	410 (213;487)	< 0,01	755,5 (329;4788)	370 (234;432)	< 0,01	0,48
Поліморфна ШЕ, n (%)	13 (43,3)	8 (26,7)	0,19	16 (53,3)	9 (30,0)	0,07	0,78
середня кількість	877 (781;1013)	463 (419;490)	0,01	713 (442;1053,5)	210 (156;315)	0,01	0,01
Парна ШЕ, n (%)	9 (30,0)	5 (16,7)	0,30	17 (56,7)	6 (20,0)	0,01	0,74
Пароксизми ШТ, n (%)	6 (20,0)	1 (3,3)	<0,01	5 (16,7)	-	<0,01	0,31

Примітки. 1. Дані наведені у вигляді Me (25%;75%), n (%).

2. p – рівень статистичної значущості відмінностей за критерієм Вілкоксона для кількісних ознак, за критерієм Мак-Немара для частот.

3.  $p_{1-2}$  – рівень статистичної значущості відмінностей між групою 1 та 2 після лікування за критерієм Манна-Уїтні.

Частота виявлення пароксизмів нестійкої СВТ, мономорфної та поліморфної ШЕ, пароксизмів нестійкої ШТ достовірно не відрізнялись між групами, а частота парної ШЕ була в групі 2 достовірно вищою до початку лікування ( $p = 0,04$ ). Достовірної різниці між групами в середній кількості мономорфних та поліморфних ШЕ до лікування не виявлено ( $p = 0,17$  та  $p = 0,53$  відповідно).

Після лікування частота виявлення НШЕ достовірно зменшилась в групі 1 ( $p = 0,03$ ) та в групі 2 ( $p = 0,04$ ), без різниці між групами в частоті виявлення НШЕ. Середня кількість НШЕ в обох групах достовірно зменшилась та в групі 2 була на 25,2% менше, ніж у групі 1 ( $p = 0,01$ ). Частота виявлення пароксизмів НСВТ достовірно зменшилась в обох групах. Середня кількість мономорфних ШЕ достовірно зменшилась в обох групах після лікування. В групі 2 середня кількість мономорфних ШЕ була менше, ніж в групі 1 на 5,8%. Частота поліморфної ШЕ мала тенденцію до зменшення в групі 2 ( $p = 0,07$ ), а середня кількість поліморфних ШЕ достовірно зменшилась в обох групах, і в групі 2 була меншою, ніж у групі 1 в 1,7 рази ( $p = 0,01$ ). Частота виявлення пароксизмів ШТ достовірно зменшилась в обох групах, а частота виявлення парної ШЕ достовірно зменшилась в групі 2 ( $p = 0,01$ ). Достовірної різниці між групами після лікування за цими показниками не встановлено.

За результатами ДМЕКГ проаналізовано зміни показників ВСР (табл. 6.4). До початку лікування в обох групах встановлено знижені часові показники ВСР, зниження потужності HF та LF компонентів зі збільшенням співвідношення LF/HF, що свідчить про активацію симпатичного тону. Достовірних відмінностей між групами до початку лікування не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Після лікування в обох групах відбулося достовірне зростання показника SDNN: в групі 1 на 13, %, в групі 2 – на 21, %, при чому в групі 2 SDNN після лікування достовірно перевершував групу 1.

Таблиця 6.4

**Показники варіабельності серцевого ритму у пацієнтів з ХСНзбФВ, асоційованою зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ, до та після лікування**

Показники	Група 1 (n=30)			Група 2 (n=30)			p <sub>1-2</sub>
	до лікування	після лікування	p	до лікування	після лікування	p	
1	2	3	4	5	6	7	8
SDNN, мс	89 (76;98)	96,5 (81;109)	<0,01	92 (73;96)	108 (95;116)	<0,01	0,04
rMSSD, мс	20 (16;25)	24 (20;27)	<0,01	21 (17;23)	27 (24;28)	<0,01	0,01
pNN50, %	4 (1;7)	5,5 (4;7)	<0,01	3 (1;5)	6 (5;7)	<0,01	0,89
HF, мс <sup>2</sup>	167 (112;237)	170 (135;274)	0,01	154 (103;246)	198 (156;306)	<0,01	0,05
LF, мс <sup>2</sup>	661 (516;918)	609 (480;784)	0,09	613 (467;880)	542 (467;730)	0,01	0,09
VLF, мс <sup>2</sup>	1040 (840;1235)	1157 (850;1245)	0,39	997(831;1152)	1192 (1104;1387)	0,42	0,25
LF/HF	4,0 (3,2;5,1)	2,1 (1,9;2,5)	0,01	3,9 (3,2;4,9)	2 (1,8;2,1)	<0,01	0,22

Примітки. 1. Дані наведені у вигляді Ме (25%;75%).

2. p – рівень статистичної значущості за критерієм Вілкоксона;

3. p<sub>1-2</sub> – рівень статистичної значущості відмінностей між групою 1 та 2 за критерієм Манна-Уїтні.

Показник rMSSD в групі 1 збільшився на 16,4%, а в групі 2 – на 28,9% і був достовірно більшим, порівняно з групою 1. Достовірно збільшився в обох групах і показник pNN50, що вказує на підвищення тонуусу парасимпатичної ВНС.

Це підтверджують і зміни частотних показників ВСР. Відбулося зростання загальної потужності спектру в обох групах за рахунок збільшення HF компонента в групі 1 на 52,8%, а в групі 2 – на 43,9%. У групі 2 показник HF після лікування перевищував групу 1 на рівні статистичної тенденції ( $p=0,05$ ). Показник LF в групі 1 мав тенденцію до зменшення ( $p=0,09$ ), а в групі 2 зменшення було достовірним.

При аналізі окремих випадків виявлено, що у пацієнтів, які мали низьку загальну потужність, в тому числі і LF компонента, відбулося навпаки збільшення цього показника зі зниженням співвідношення LF/HF, що свідчить про покращення симпато-парасимпатичного балансу та зменшення напруження регуляторних механізмів. Це підтверджується і достовірним зменшенням співвідношення LF/HF в обох групах.

Проаналізовано динаміку швидкісних показників вентиляційної функції до та після лікування (табл. 6.5). Обидві групи до лікування достовірно не відрізнялись за представленими показниками ( $p > 0,05$ ). В результаті лікування достовірно зросли показники  $ОФВ_1$ , ФЖЄЛ та  $ОФВ_1/ФЖЄЛ$  в обох групах, але показник  $ОФВ_1/ФЖЄЛ$  залишився меншим 0,7, що узгоджується з фіксованою бронхіальною обструкцією, притаманною ХОЗЛ.

*Таблиця 6.5*

**Динаміка показників вентиляційної функції у пацієнтів з ХСНзбФВ, асоційованою зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ**

Показник	Група 1 (n=30)			Група 2 (n=30)		
	до лікування	після лікування	p	до лікування	після лікування	p
1	2	3	4	5	6	7

Продовження таблиці 6.5

1	2	3	4	5	6	7
ОФВ <sub>1</sub> , % належного	47,2 (30,3;54,5)	49,4 (35,2;63,9)	<0,01	50,9 (36,6;62,2)	54,6 (38,9;65,7)	<0,01
ФЖЄЛ, % належного	58,4 (46,1;70,4)	60,6 (49,5;69,7)	<0,01	61,4 (48,3;71,9)	63,1 (48,7;75,6)	<0,01
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЄЛ	0,59 (0,54;0,67)	0,62 (0,56;0,68)	<0,01	0,58 (0,49;0,66)	0,64 (0,52;0,67)	<0,01

Примітки. 1. Дані наведені у вигляді Ме (25%;75%).

2. Порівняння показників проводилось за критерієм Вілкоксона.

Показник ОФВ<sub>1</sub> збільшився в групі 1 на 10,4%, а в групі 2 – на 6,7%. ФЖЄЛ зросла на 2,5% в групі 1 та на 3,5% в групі 2, а показник ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ збільшився на 3,6% та 4,3% відповідно. Достовірної різниці між групами за вентиляційними показниками після лікування не виявлено. ЧДР достовірно зменшилась в обох групах: в групі 1 з 20 (18;20) до 18 (17;19) за 1 хв. ( $p < 0,01$ ), а в групі 2 – з 20 (18;20) до 18 (17;18) за 1 хв. ( $p < 0,01$ ). Тобто запропоноване комплексне лікування пацієнтів з ІХС в поєднанні з ХОЗЛ сприяло зменшенню тяжкості бронхіальної обструкції. При оцінці ХОЗЛ за опитувальниками ТОХ та мМДР встановлено, що до лікування групи 1 та 2 достовірно не відрізнялись за оцінками ТОХ (20 (16;26) та 18 (15;23) бали відповідно,  $p = 0,27$ ) та мМДР (3 (2;3) та 3 (2;3) бали відповідно,  $p = 0,28$ ). Після лікування показники достовірно зменшились ( $p < 0,01$ ) в обох групах і склали за ТОХ 16,5 (13;19) та 15 (13;21) бали (рис. 6.1), а за мМДР 2,03 (0,61) та 2 (1;2) бали відповідно.

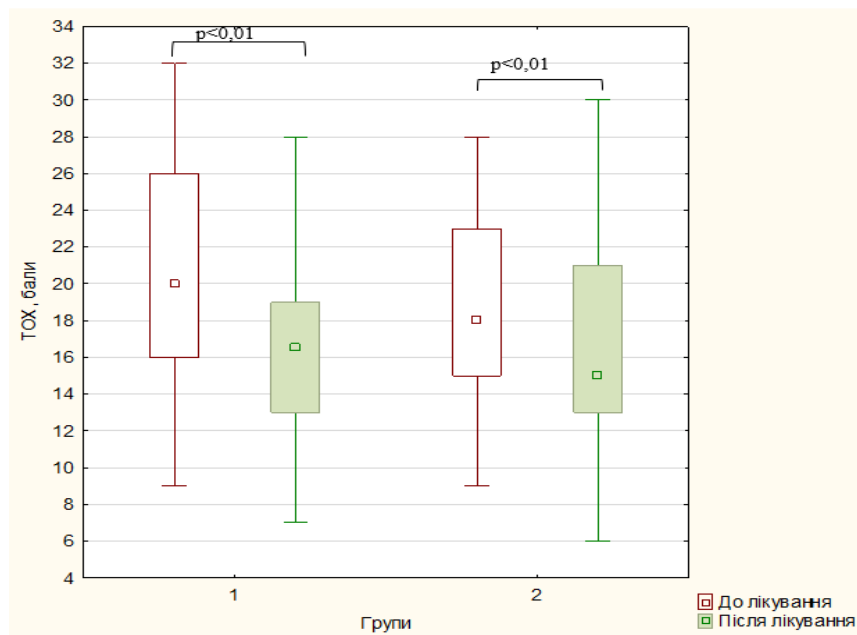


Рисунок 6.1. Динаміка симптоматики ХОЗЛ за опитувальником ТОХ до та після лікування

Примітка. Дані наведені у вигляді Ме (25%;75%).

Була оцінена толерантність до фізичного навантаження пацієнтів до та після лікування, результати представлені в таблиці 6.6.

У пацієнтів обох груп достовірно збільшилась дистанція ходьби в групі 1 на 12,7%, в групі 2 – на 21,2% ( $p_{1-2} = 0,04$ ). ЧСС у спокої та після навантаження зменшилась в обох групах, при цьому в групі 2 після навантаження ЧСС була достовірно нижчою, ніж у групі 1 (94 (92;100) та 92 (88;96) за 1 хв.,  $p_{1-2} = 0,04$ ). Пацієнти із супутньою АГ в обох групах досягли цільових цифр АТ в спокої, а після тесту приріст САТ був достовірно меншим в обох групах. Рівень ДАТ в обох групах у спокої також досяг цільових цифр, в обох групах достовірно зменшився ДАТ після навантаженні. В групі 2  $\Delta$ ДАТ після лікування мав тенденцію до зниження порівняно з висхідним показником ( $p = 0,06$ ).

В обох групах зменшилась вираженість задишки до та після тесту. Рівень сатурації крові киснем в спокої після лікування мав тенденцію до збільшення в групі 2 ( $p = 0,07$ ). Показник  $SpO_2$  після навантаження достовірно зріс в обох групах, а рівень десатурації достовірно зменшився після лікування у пацієнтів обох груп.

Таблиця 6.6

**Зміни показників кардіопульмонального навантажувального тесту у пацієнтів з ХСНзбФВ, асоційованою зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ, до та після лікування**

Показники	Група 1 (n=30)			Група 2 (n=30)			p <sub>1-2</sub>
	до лікування	після лікування	p	до лікування	після лікування	p	
1	2	3	4	5	6	7	8
Дистанція ходьби, м	300 (230; 342)	337,5 (266; 385)	<0,01	316 (230; 370)	387,5 (306; 418)	<0,01	0,04
Дистанція, % належного	56,6 (42,9;62,3)	63,8 (51,76;68,6)	<0,01	55,7 (40,8;64,9)	66,4 (54,3;72,8)	<0,01	0,13
ЧСС до тесту, уд. за 1 хв	81 (80; 88)	72 (72;76)	<0,01	80 (76; 84)	72 (68; 72)	<0,01	0,25
ЧСС після тесту, уд. за 1 хв.	102 (96; 108)	94 (92; 100)	<0,01	103 (96; 106)	92 (88; 96)	<0,01	0,04
ΔЧСС	20 (16;24)	18 (16;22)	0,42	21 (16;24)	20 (20;24)	0,51	0,56
САТ до тесту, мм рт.ст.	135 (130;150)	130 (128;135)	<0,01	135 (130;140)	130 (126;132)	<0,01	0,17
САТ після тесту, мм рт.ст.	158 (148;170)	145 (140;150)	<0,01	160 (150;170)	145 (138;148)	<0,01	0,66
ΔСАТ, мм рт.ст.	17 (15;20)	14,5 (12;16)	<0,01	20 (16;30)	15 (14;16)	<0,01	0,44
ДАТ до тесту, мм рт.ст.	80 (80;85)	80 (80;82)	<0,01	80 (80;86)	80 (78;82)	<0,01	0,97

Продовження таблиці 6.6

1	2	3	4	5	6	7	8
ДАТ після тесту, мм рт.ст.	88 (84;95)	86 (85;90)	0,046	90 (85;95)	86 (84;88)	<0,01	0,19
ΔДАТ, мм рт.ст.	5 (4;10)	7 (4;10)	0,79	5 (4;15)	6 (4;8)	0,06	0,15
SpO <sub>2</sub> до тесту, %	96 (94; 97)	95,5 (94; 96)	0,68	95 (94; 97)	95,5 (94; 97)	0,07	0,76
SpO <sub>2</sub> після тесту, %	90 (88; 91)	92 (90; 93)	<0,01	90 (88; 92)	91,5 (92; 93)	<0,01	0,04
ΔSpO <sub>2</sub> , %	-6 (-7; -5)	-4 (-5; -3)	<0,01	-5 (-6; -4)	-3 (-4; -2)	<0,01	0,04
Задишка до тесту, бали за шкалою Борга	3 (2; 3)	2,5 (2; 3)	0,045	3 (2; 3)	2 (2; 3)	<0,01	0,16
Задишка після тесту, бали за шкалою Борга	6 (6; 7)	5 (5; 6)	<0,01	6,1 (1,04)	5 (5; 6)	<0,01	0,25

Примітки. 1. Дані наведені у вигляді Me (25%;75%).

2. p - рівень статистичної значущості відмінностей між показниками за критерієм Вілкоксона.

3. p<sub>1-2</sub> – рівень статистичної значущості відмінностей показників після лікування в групі 1 та 2 за критерієм Манна-Уїтні.



При цьому в групі 2 показник сатурації після навантаження був вищим ніж в групі 1 ( $p_{1-2} = 0,04$ ), а рівень десатурації був в цій групі 2 нижчим, порівняно з групою 1 ( $p_{1-2} = 0,04$ ). Тобто одночасно із зменшенням гіпоксемії зростала толерантність до фізичного навантаження.

## **6.2. Вплив комплексної терапії на якість життя пацієнтів із ХСНзбФВ, асоційованою зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ, та прихильність до лікування**

Проаналізовано зміни показників ЯЖ пацієнтів зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ за опитувальником SF-36 під впливом комплексної терапії (табл. 6.7).

*Таблиця 6.7*

### **Зміни показників якості життя пацієнтів з ХСНзбФВ, асоційованою зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ, до та після лікування**

Показник ЯЖ, бали	Група 1 (n=30)			Група 2 (n=30)			p <sub>1-2</sub>
	до лікування	після лікування	p	до лікування	після лікування	p	
1	2	3	4	5	6	7	8
ФФ	42,5 (40;50)	55 (45;65)	<0,01	50 (40;65)	65 (55;75)	<0,01	0,02
РФ	25 (0;50)	50 (25;75)	<0,01	50 (0;50)	75 (25;75)	<0,01	0,21
ТБ	46,5 (41;62)	62 (52;74)	<0,01	41 (41;62)	62 (52;84)	<0,01	0,49
ЗЗ	37,5 (30;45)	45 (35;50)	<0,01	37,5 (30;50)	50 (40;65)	<0,01	0,04
ЖА	40 (35;55)	50 (45;65)	<0,01	47,5 (35;60)	60 (50;70)	<0,01	0,04
СФ	50 (37,5;62,5)	62,5 (50;75)	<0,01	50 (50;62,5)	62,5 (50;87,5)	<0,01	0,18
РЕФ	66,6 (33,3;100)	66,7 (33,3;100)	0,01	83,4 (33,3;100)	100 (66,6;100)	<0,01	0,14
ПЗ	60 (56;64)	68 (64;72)	<0,01	64 (52;72)	76 (72;88)	<0,01	<0,01

1	2	3	4	5	6	7	8
ФК	34,1 (29,4;37,1 )	37,5 (33,9;41,6 )	<0,01	35,1 (31,9;40,3 )	38,9 (36,2;45,4 )	<0,01	0,04
ПК	39,2 (33,7;46,4 )	41,9 (36,8;48,3 )	<0,01	43,3 (37,5;49,5 )	48,4 (41,1;52,5 )	<0,01	0,13

Примітки. 1. Дані наведені у вигляді Ме (25%;75%).

2. p - рівень статистичної значущості відмінностей між показниками за критерієм Вілкоксона.

3.  $p_{1-2}$  – рівень статистичної значущості відмінностей показників ЯЖ після лікування в групі 1 та 2 за критерієм Манна-Уїтні.

Як видно із представлених даних, всі пацієнти із поєднанням стабільної ІХС та ХОЗЛ мали знижені показники ЯЖ за доменами фізичного та психічного компонентів. Достовірної різниці в показниках ЯЖ між групами пацієнтів до лікування не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Після проведеного лікування в обох групах досягнуто достовірного покращення показників ЯЖ ( $p < 0,01$ ). При цьому показник ФФ збільшився на 21,7% в групі 1 та на 22,0% в групі 2. Оцінка РФ зросла в 1,9 рази в групі 1 та в 1,5 рази в групі 2, а ТБ – в 1,24 та 1,3 рази відповідно. Це демонструє покращення повсякденної активності за рахунок зменшення фізичних обмежень життєдіяльності. Суб'єктивна оцінка загального стану здоров'я (ЗЗ) покращилась на 26,8 % в групі 1 та на 35,9 % в групі 2, а сумарний показник ФК на 10,4% та 15,1% відповідно. При цьому в групі 2 показники ФФ, ЗЗ та ФК після лікування достовірно перебільшували групу 1.

Показник ЖА покращився в групі 1 на 20,5 %, а в групі 2 на 23,5 %, показник СФ – на 24,2 та 28,7 %, а РЕФ – на 21,2 та 21,7 % відповідно. Це демонструє зменшення обмежень життєдіяльності, пов'язаних з емоційними проблемами, покращення оцінки пацієнтами свого життєвого тону. Показник ПЗ, який є віддзеркаленням суб'єктивної оцінки настрою пацієнтів, покращився

на 12,6 % в групі 1 та на 20,5 % в групі 2, а сумарний показник ПК 7,9 та 9,6 % відповідно. На рисунку 6.2 представлена динаміка сумарних показників ФК та ПК до та після лікування.

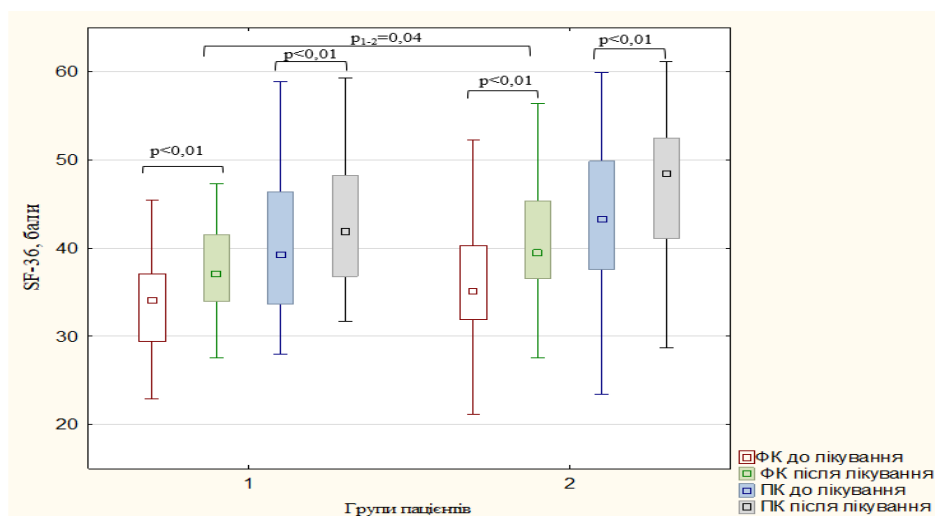


Рис. 6.2. Зміни показників фізичного та психічного компонентів ЯЖ за опитувальником SF-36

Примітки. Дані наведені у вигляді Me (25%;75%). p – рівень статистичної значущості відмінностей між показниками за критерієм Вілкоксона.  $p_{1-2}$  – рівень статистичної значущості відмінностей показників ЯЖ після лікування в групі 1 та 2 за критерієм Манна-Уїтні.

Результати оцінки ЯЖ за специфічним респіраторним опитувальником SGRQ, представлені в таблиці 6.8, демонструють достовірне покращення показників у пацієнтів обох груп.

Таблиця 6.8

**Зміни показників якості життя до та після лікування пацієнтів з ХСНзбФВ, асоційованою зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ, за опитувальником SGRQ**

Показник ЯЖ, бали	Група 1 (n=30)			Група 2 (n=30)		
	до лікування	після лікування	p	до лікування	після лікування	p
1	2	3	4	5	6	7
Симптоми	85,3 (77,1; 95,0)	77,2 (67,2;84,4)	<0,01	68,2 (56,6; 86,1)	59,8 (48,5;76,3)	<0,01

1	2	3	4	5	6	7
Активність	47,7 (41,8; 66,2)	40,4 (37,4;56,2)	<0,01	38,4 (29,8; 60,2)	33,9 (26,4;50,1)	<0,01
Вплив	42,1 (35,8; 53,6)	33,7 (29,9;45,6)	<0,01	34,2 (23,9; 42,8)	29,7 (20,5;34,8)	<0,01
Сума	50,9 (44,4; 65,4)	41,9 (37,1;54,3)	<0,01	42,9 (36,3; 49,7)	36,1 (30,3;40,3)	<0,01

Примітки. 1. Дані наведені у вигляді Ме (25%;75%).

2. p - рівень статистичної значущості відмінностей між показниками за критерієм Вілкоксона.

Оцінка за шкалою «Симптоми» зменшилась на 11,3% в групі 1 та на 12,5% в групі 2, за шкалою «Активність» на 15,0 та 15,4%, за шкалою «Вплив» - на 16,7 та 17,4% відповідно. Це свідчить про зменшення виразності клінічних проявів ХОЗЛ, покращення фізичної активності та зменшення виразності соціально-психологічних проблем, пов'язаних із ХОЗЛ. Також отримано зменшення показника «Сума» в групі 1 на 16,1%, в групі 2 – на 16,6%, що демонструє зменшення загального негативного впливу коморбідного ХОЗЛ на стан здоров'я та ЯЖ пацієнтів з ІХС.

Наступним завданням було визначити вплив комплексної терапії на прихильність до лікування, яку ми оцінювали за допомогою опитувальника MMAS – 8 на початку лікування та після його закінчення.

Перед початком лікування середній бал за MMAS-8 був для терапії ІХС і ХОЗЛ 6 (5;7) балів, для ХОЗЛ. Повністю прихильними до терапії ІХС були 7 пацієнтів (11,7%), помірно прихильними – 32 пацієнти (53,3%) та неприхильними до лікування – 21 (35,0%). Стосовно лікування ХОЗЛ прихильними були 11 пацієнтів (18,3%), частково прихильними 25 пацієнтів (41,7%), неприхильними – 24 (40,0%). Достовірної різниці у прихильності до терапії ІХС та ХОЗЛ не виявлено ( $p > 0,05$ ). Встановлено середньої сили прямий кореляційний зв'язок між прихильністю до лікування ХОЗЛ та вираженістю симптомів за ТОХ ( $r_s = 0,37$ ,  $p = <0,01$ ) та мМДР ( $r_s = 0,30$ ,  $p = 0,02$ ), обернений зв'язок з ОФВ<sub>1</sub> ( $r_s = -0,45$ ,  $p <0,01$ ).

Середня кількість препаратів, призначених одному пацієнту становила 5,9 (1,59). Встановлено зворотній зв'язок між кількістю призначених препаратів та прихильністю до лікування ІХС ( $r_s = -0,63$ ,  $p < 0,01$ ) та ХОЗЛ ( $r_s = -0,55$ ,  $p < 0,01$ ), а також між рівнем десатурації в 6ХТзХ та прихильністю до лікування як ІХС ( $r_s = -0,34$ ,  $p = 0,02$ ), так і ХОЗЛ ( $r_s = -0,29$ ,  $p = 0,03$ ). Встановлено зв'язок між показниками ЯЖ за опитувальниками SF-36 і SGRQ та прихильністю до лікування (табл. 6.9).

Таблиця 6.9

**Зв'язок прихильності до лікування та показників якості життя пацієнтів зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ**

Показник	Прихильність до лікування ІХС		Прихильність до лікування ХОЗЛ	
	$r_s$	$p$	$r_s$	$p$
1	2	3	4	5
<b>SF-36</b>				
ФФ	-0,21	0,11	-0,26	0,04
РФ	-0,39	< 0,01	-0,41	< 0,01
ТБ	-0,17	0,20	-0,19	0,16
ЗЗ	0,05	0,68	0,04	0,78
ЖА	0,01	0,98	-0,09	0,52
СФ	0,03	0,83	-0,04	0,73
РЕФ	0,16	0,22	0,16	0,22
ПЗ	0,19	0,15	0,19	0,14
ФК	-0,31	0,02	-0,37	< 0,01
ПК	0,17	0,19	0,14	0,27
<b>SGRQ</b>				
«Симптоми»	0,35	0,01	0,36	< 0,01

1	2	3	4	5
«Активність»	0,25	0,07	0,32	0,01
«Вплив»	0,44	< 0,01	0,41	< 0,01
«Сума»	0,45	< 0,01	0,45	< 0,01

Примітка. Аналіз проведено за допомогою рангового коефіцієнта кореляції Спірмена.

У групі 1 на початку дослідження прихильними до терапії ІХС були 5 пацієнтів (16,7%), частково прихильні – 17 (56,7%), та неприхильні – 8 (26,6%), у групі 2 – прихильні 2 пацієнта (6,7%), частково прихильні – 15 (50,0%), неприхильні – 13 (43,3%). До лікування ХОЗЛ у групі 1 були прихильні 6 пацієнтів (20,0%), частково прихильні – 15 (50,0%), неприхильні – 9 (30,0%). У групі 2 прихильними до лікування ХОЗЛ були 4 пацієнти (13,3%), частково прихильними – 11 (36,7%), неприхильними – 15 (50,0%). Достовірної різниці між групами в прихильності до лікування на початку дослідження не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Після завершення комплексного лікування та проведення інструментального обстеження, через 3 місяці пацієнти були опитані щодо прихильності до лікування. У групі 1 середній бал прихильності до терапії ІХС становив 7 (7;8), а до лікування ХОЗЛ 7 (6;8), що достовірно перевищувало початкові значення ( $p < 0,01$ ). Повністю прихильними до продовження підібраної терапії ІХС виявились 12 пацієнтів (40,0%), що перевищувало вихідне значення на рівні статистичної тенденції ( $p = 0,07$ ), частково прихильними – 13 (43,3%), неприхильними – 5 (16,7%). До терапії ХОЗЛ прихильними були 13 пацієнтів (43,3%), , та частково прихильними – 12 (40,0%), неприхильними – 5 (16,7%). Доля повністю прихильних до лікування ХОЗЛ збільшилась в групі 1 на рівні статистичної тенденції ( $p = 0,07$ ). У групі 2 прихильність до лікування ІХС та ХОЗЛ склала 8 (7;8) балів, що достовірно перевищило початкові показники в цій групі ( $p < 0,01$ ). При чому прихильність до лікування ІХС в групі 2 достовірно

перевищувала групу 1 ( $p_{1-2} = 0,04$ ). У цій групі прихильними до продовження терапії ІХС виявились 14 пацієнтів (46,7%), що достовірно більше порівняно із початком лікування ( $p = 0,04$ ) та достовірно більше, ніж у групі 1 після лікування ( $p_{1-2} = 0,04$ ). Частково прихильними були 10 пацієнтів (33,3%), неприхильними – 6 (20,0%), що менше вихідного показника на рівні статистичної тенденції ( $p = 0,07$ ). Прихильними до лікування ХОЗЛ в групі 2 після лікування були 13 пацієнтів (43,3%), що достовірно перевищувало вихідний показник ( $p = 0,02$ ), частково прихильними – 13 (43,3%), неприхильними – 4 (13,4%). Динаміка прихильності до лікування представлена на рис. 6.4.

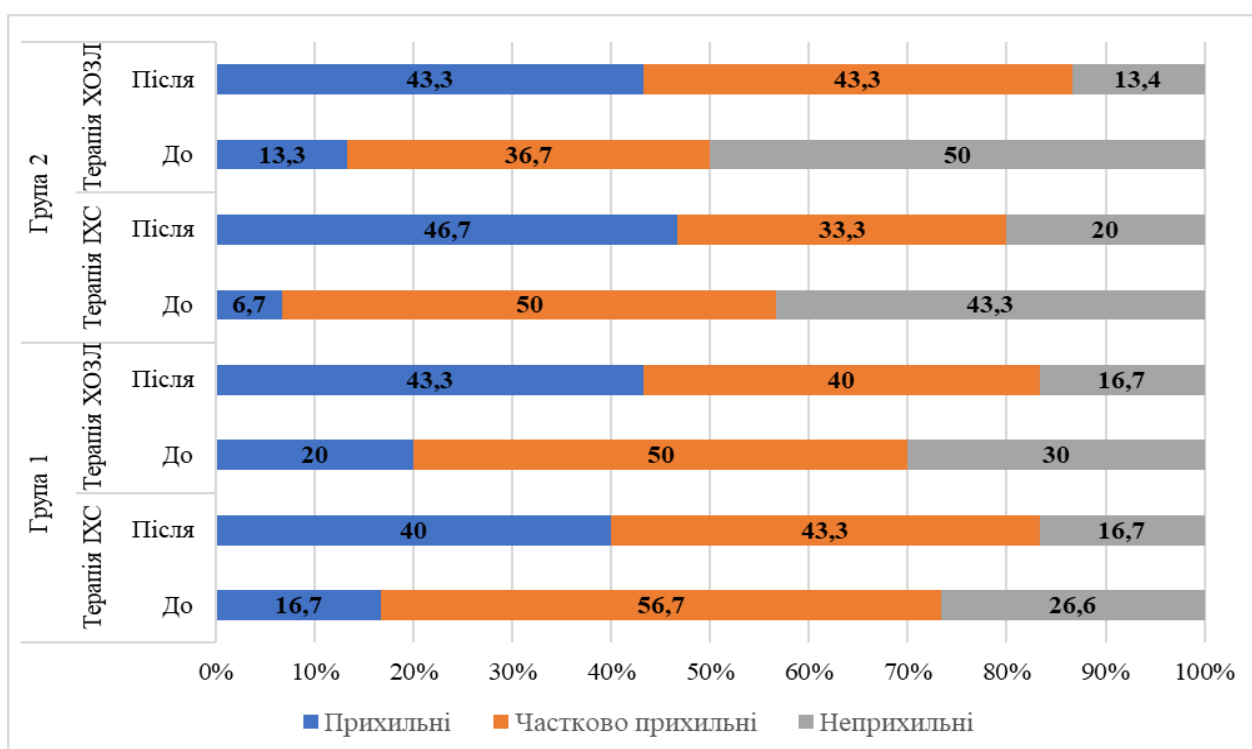


Рисунок 6.3. Динаміка структури прихильності до лікування за опитувальником MMAS-8 у обстежених пацієнтів (%).

## Висновки до розділу 6

1. Рациональна комплексна терапія пацієнтів із ХСНзбФВ, асоційованою зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ, що включала в себе небіволол, валсартан, еплеренон, розувастатин, ацетилсаліцилову кислоту та комбінацію вілантеролу і умеклідініуму броміду, сприяла сповільненню патологічного ремоделювання серця.

2. Досягнуто зменшення кількості епізодів ішемії міокарда та їх тривалості, аритмій в обох групах, адитивна терапія L-аргініном створювала додатковий антиішемічний ефект.

3. Запропонована комплексна терапія сприяла зменшенню симпатичної активації та гармонізації симпато-вагусного балансу в обох групах. Призначення L-аргініну додатково покращило показники варіабельності серцевого ритму.

4. Комплексна терапія сприяє покращенню якості життя пацієнтів із ХСНзбФВ, асоційованою зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ, і толерантності до фізичного навантаження. Включення в комплекс лікування L-аргініну сприяло додатковому поліпшенню показників кардіореспіраторного навантажувального тесту (дистанція ходьби, рівень десатурації), складових фізичного (фізичне функціонування, загальне здоров'я) та психічного (життєва активність) компонентів якості життя, а також прихильності до лікування.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях [14], [13], [18], [47], [48], [49],



## РОЗДІЛ 7

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

В Україні поширеність та захворюваність на ІХС складає 34,9% та 26,8%, а смертність внаслідок ІХС - 42,19% в структурі загальної смертності [22]. За даними Центру громадського здоров'я України поширеність ХОЗЛ становить щонайменше 4% населення, і близько 2% смертей щорічно зумовлено цим захворюванням [67]. ХОЗЛ є частою коморбідністю у пацієнтів із встановленою ІХС. Частота поєднання ІХС та ХОЗЛ коливається за даними різних дослідників від 18% до 33%. Ймовірно, ця розбіжність пов'язана з різними критеріями, які використовувалися для визначення ХОЗЛ та внутрішнім обмеженням досліджень [213]. Серед пацієнтів із ХСН поєднання з ХОЗЛ зустрічається в 13 - 39% випадків. Оцінки поширеності ІХС у пацієнтів із ХОЗЛ коливаються від менш ніж 20% до понад 60% залежно від дизайну дослідження та характеристики обстеженої популяції, а ХСН – в діапазоні 10–30% [169,206,260]. Поєднання ІХС та ХОЗЛ все частіше розглядається в рамках кардіопульмонального континууму зі спільними патогенетичними механізмами, провідне місце серед яких належить системному запаленню, ендотеліальній дисфункції, порушенню вегетативного балансу [133,221,232,235]. Клінічний перебіг ІХС у поєднанні з ХОЗЛ характеризується взаємним обтяженням, атиповими проявами ішемії міокарда, які маскуються задишкою та бронхіальною обструкцією і представляють труднощі в диференційній діагностиці [129,213]. Пацієнти з поєднанням ІХС та ХОЗЛ можуть мати більший ризик розвитку ХСН та смерті, ніж пацієнти без ХОЗЛ [104,168]. На етапі кардіопульмонального континууму при формуванні структурно-функціональних змін та патологічного ремоделювання серця, як основи розвитку ХСН, у пацієнтів зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ, виникають додаткові труднощі в діагностиці, ідентифікації та лікуванні даної когорти пацієнтів. Ми виділили ряд питань у цій багатогранній проблемі коморбідності ІХС та ХОЗЛ для визначення мети та завдань дослідження.

**Мета дослідження.** Розробити підходи до діагностики серцевої недостатності у чоловіків зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ та поліпшити її перебіг шляхом оптимізації медикаментозної терапії з урахуванням фенотипів структурно-функціонального ремоделювання серця і кардіопульмональних взаємовідношень.

**Завдання дослідження.**

1. Провести ретроспективний аналіз проблемних питань діагностики і лікування пацієнтів зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ на стаціонарному етапі медичної допомоги.
2. Визначити структурно-функціональний стан серця та напрями його ремоделювання, а також взаємозв'язок із вентиляційною функцією легень у пацієнтів зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ.
3. Вивчити кардіопульмональні взаємовідношення і напрями формування хронічної серцевої недостатності у пацієнтів зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ.
4. Провести аналіз взаємозв'язку вегетативної дисфункції з аритміями та епізодами транзиторної ішемії міокарда у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю, асоційованою зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ.
5. Дослідити показники якості життя та характер їх зв'язків із функціональним станом і клініко-інструментальними характеристиками пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю, асоційованою зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ.
6. Встановити вплив розробленого комплексного лікування на клініко-функціональний стан пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю, асоційованою зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ, та якість їх життя і прихильність до лікування.

Дизайн дослідження складався з трьох етапів. Перший етап включав ретроспективний аналіз 146 медичних карт стаціонарного пацієнта зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ. На другому етапі проведено відкрите клінічне контрольоване комплексне клініко-інструментальне дослідження 108 пацієнтів з ІХС в поєднанні з ХОЗЛ у порівнянні із пацієнтами з ізольованою ІХС,

ізолюваним ХОЗЛ та контрольною групою без серцево-судинних хвороб та хвороб органів дихання. Третім етапом було відкрите проспективне контрольоване комплексне протягом 6 місяців медикаментозне лікування 60 пацієнтів із ХСНзбФВ, асоційованою зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ, з поділом на дві групи в залежності від обсягу терапії.

Методи дослідження включали ретроспективний діагностики та лікування пацієнтів зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ; загальноклінічне обстеження (збір скарг, анамнезу, клінічний огляд, антропометричні показники); лабораторні (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, ліпіди крові, глюкоза крові, електроліти крові, креатинін крові, розрахункова швидкість клубочкової фільтрації за формулою СКД-ЕПІ, С-реактивний протеїн, NT-proBNP); інструментальні методи дослідження: ЕКГ, трансторакальна ДЕхоКГ, ДМЕКГ; спірометрія; пульсоксиметрія, 6-хвилинний тест із ходьбою, УЗД грудної клітки з метою визначення інтерстиціального набряку легень за В-лініями, УЗД сонних артерій; анкетування пацієнтів: валідований неспецифічний опитувальник якості життя SF-36, валідований специфічний респіраторний опитувальник якості життя SGRQ, опитувальник з прихильності до лікування Моріскі-Гріна (MMAS-8). Статистичну обробку матеріалів дослідження проводили за допомогою програмного продукту STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc., серійний №AGAR 909E415822FA), ROC-аналіз проводився у програмному пакеті MedCalc Statistical Software trial version 20.218 (MedCalc Software bva, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2023).

На першому етапі дослідження встановлено проблеми в діагностиці стабільної ІХС, які пов'язані із недостатнім використанням ЕхоКГ, ДМЕКГ, ультразвукового дослідження каротид, визначення толерантності до фізичного навантаження та NT-proBNP для уточнення походження задишки. В комплексній оцінці пацієнтів з ХОЗЛ практично не виконується кардіопульмональний навантажувальний тест з метою визначення толерантності до фізичного навантаження з одночасним застосуванням пульсоксиметрії, для виявлення вихідної гіпоксемії та рівня десатурації, що має велике прогностичне значення

[127]. При хронічній ІХС у пацієнтів із коморбідним ХОЗЛ недостатньо призначаються БАБ, альтернативний препарат івабрадин при протипоказаннях або недостатній дозі БАБ, а також статини. Ці дані узгоджуються з результатами досліджень щодо терапії пацієнтів з ІХС та ХСН у поєднанні з ХОЗЛ в реальній клінічній практиці [87]. Діагноз ХОЗЛ встановлювався без спірометричного підтвердження в 21,2%, а базисна терапія в 23,9% не відповідала тяжкості захворювання.

На другому етапі обстежено 108 пацієнтів зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ, які склали основну групу (група 1). Критерії включення: стабільні форми ІХС – стенокардія напруги II-III ФК, еквіваленти стенокардії (задишка в комбінації з транзиторними ішемічними змінами на ЕКГ без больових проявів); перенесений ІМ понад 6 місяців; ХСН I – ІІА стадії (B і C), II-III ФК за NYHA; чоловіки віком понад 40 років; ХОЗЛ, що спірометрично підтверджено до маніфестації ІХС. Критерії виключення: вік старше 70 років; стенокардія напруги IV ФК; гострий коронарний синдром, ІМ до 6-місячної давнини; постінфарктна аневризма серця; гостре порушення мозкового кровообігу або транзиторна ішемічна атака менше 6 місяців тому; ХСН ІІБ-ІІІ стадії (стадія D), IV ФК за NYHA; діагноз ХОЗЛ, не підтверджений спірометрією; тяжка емфізема легень бронхіальна астма; підозра на легенеvu артеріальну гіпертензію та хронічну тромбоемболічну ЛГ; хронічна хвороба нирок; анемія; відмова пацієнта від участі в дослідженні. В якості груп порівняння обстежені 30 чоловіків зі стабільною ІХС (група 2), 30 чоловіків з ХОЗЛ (група 3) та 30 чоловіків без серцево-судинних хвороб та хвороб органів дихання (контрольна група). Дослідження проведено із забезпеченням прав та свобод пацієнтів, що передбачені Гельсінською декларацією (Declaration of Helsinki), Міжнародної конференції з гармонізації (ICH) та дотримання стандартів належної клінічної практики (GCP), Конвенцією Ради Європи щодо захисту прав та гідності людини у зв'язку із використанням досягнень біології та медицини. Всі процедури, включаючи збір персональної інформації, проводились лише після отримання інформованої згоди. Дизайн та протокол дослідження, форми первинної медичної документації узгоджено з

комісією з питань біомедичної етики Дніпровського державного медичного університету (протокол № 8 від 26.04.2023).

У групі 1 ССН II ФК діагностовано у 70 пацієнтів (64,8%), ССН III ФК – у 27 пацієнтів (25,0%), а 11 пацієнтів (10,2%) після перенесеного ІМ мали безбольовий перебіг ІХС. ПІК мав місце в 27 випадках (25,0%). Супутню АГ мали 49 пацієнтів (45,4%). ХСН I стадії за класифікацією Стражеска – Василенка (стадія В) діагностована у 79 пацієнтів (73,1%), II А стадії (стадія С) – у 29 пацієнтів (26,9%). У пацієнтів групи 1 відповідно до комплексної оцінки ХОЗЛ (за GOLD 2022) встановлено клінічну групу В в 54 випадках (50,0 %), клінічну групу С – в 12 випадках (11,1 %), клінічну групу D – в 42 випадках (38,9 %). Пацієнтів основної групи було розділено на підгрупи відповідно до клінічних форм стабільної ІХС: підгрупа 1 – 45 пацієнтів зі ССН, підгрупа 2 – 27 пацієнтів з ПІК, підгрупа 3 – 36 пацієнтів із поєднанням стабільної ІХС та АГ без ІМ в анамнезі.

При дослідженні основних структурно-функціональних показників серця за даними ДЕХОКГ встановлено, що у пацієнтів зі стабільною ІХС були представлені всі типи геометрії ЛШ. Нормальна геометрія ЛШ виявлена в 11,1% випадків, що було достовірно менше, ніж в групі 3 та контрольній групі. Концентричне ремоделювання мали 25,0% пацієнтів. Концентрична гіпертрофія ЛШ достовірно частіше зустрічалась у групі 1 порівняно з групою 3 та контролем. Ексцентричну гіпертрофію ЛШ мали 20,4% пацієнтів з поєднанням ІХС та ХОЗЛ.

За літературними даними, для пацієнтів з ІХС в поєднанні з ХОЗЛ характерною є ХСНзбФВ [162]. За нашими даними в цілому, в групі 1 збережену ФВ ЛШ мали 75,9% пацієнтів, що достовірно менше, ніж в групі 2 (93,3%,  $p_{1-2} = 0,04$ ), групі 3 (100,0%,  $p_{1-3} < 0,01$ ) та групі контролю (100,0%,  $p_{1-4} < 0,01$ ). Помірно знижену ФВ ЛШ виявлено у 19,4% пацієнтів групи 1 та 6,7% пацієнтів групи 2 ( $p_{1-2} = 0,09$ ), низьку ФВ ЛШ мали 4,7% пацієнтів групи 1.

Фенотипи ремоделювання ЛШ у пацієнтів зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ залежали від клінічної форми стабільної ІХС. Так у пацієнтів зі ССН переважав концентричний напрям ремоделювання (60,0%) зі збереженою ФВ ЛШ. У пацієнтів із ПІК достовірно частіше виявлялась ексцентрична гіпертрофія ЛШ

(59,3%) та помірно знижена або низька ФВ ЛШ. Всі пацієнти з поєднанням ІХС та АГ мали концентричний напрям ремоделювання ЛШ з переважанням збереженої ФВ.

При аналізі діастолічної функції ЛШ виявлено, що показники ІОЛП,  $E/e'$  в групі 1 достовірно перевищували групу 3 та групу контролю, але не відрізнялися від групи 2. Рівень швидкості ТР був найвищим в групі 1. У всіх 26 пацієнтів із помірно зниженою та низькою ФВ спостерігалась діастолічна дисфункція ЛШ: І ступеню - в 23,1% випадків, ІІ ступеню – в 69,2%, ІІІ ступеню - в 7,7%. Встановлений зворотній кореляційний зв'язок між  $ОФВ_1$  та максимальною швидкістю ТР ( $r_s = -0,26$ ,  $p < 0,01$ ), ІОЛП та  $SpO_2$  у спокої ( $r_s = -0,60$ ,  $p < 0,01$ ),  $E/e'$  та  $SpO_2$  в спокої ( $r_s = -0,26$ ,  $p < 0,01$ ), що вказує на вплив бронхіальної обструкції та гіпоксемії, зумовленої ХОЗЛ, на формування діастолічної дисфункції ЛШ.

Пацієнти зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ мали достовірно більші розміри ПШ, порівняно з групами 2, 3 та контрольною, а розміри ПШ у них перевищували групу 2 та контрольну. СТЛА у пацієнтів з коморбідною патологією був вищим, ніж при ізольованих ІХС та ХОЗЛ. Показник TAPSE в групі 1 був нижчим за групу 2, хоча знаходився в референтних межах. Відношення TAPSE/PASP було достовірно меншим в групі 1 відносно групи 2. Виявлено прямий кореляційний зв'язок між розміром ПШ та СТЛА ( $r_s = 0,27$ ;  $p = 0,01$ ), СТЛА та ІОЛП ( $r_s = 0,38$ ,  $p < 0,01$ ), СТЛА та тривалістю ХОЗЛ ( $r_s = 0,24$ ,  $p = 0,01$ ), СТЛА та індексом «пачко-роки» ( $r_s = 0,39$ ,  $p < 0,01$ ), зворотній кореляційний зв'язок між розміром ПШ та  $ОФВ_1$  ( $r_s = -0,23$ ;  $p = 0,02$ ), показником СТЛА та  $ОФВ_1$  ( $r = -0,27$ ;  $p < 0,01$ ), СТЛА та ФЖЕЛ ( $r_s = -0,27$ ,  $p = 0,01$ ), показником TAPSE/PASP та індексом «пачко-роки» ( $r_s = -0,36$ ,  $p < 0,01$ ) у пацієнтів із поєднаною патологією, що свідчить про взаємне обтяження хронічної ІХС та ХОЗЛ, та внесок ХОЗЛ в формування прекапілярного компоненту ЛГ.

У пацієнтів зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ встановлено прямий кореляційний зв'язок між показником ФВ ЛШ та TAPSE ( $r_s = 0,28$ ,  $p < 0,01$ ), а у пацієнтів підгрупи 2 коефіцієнт кореляції цих показників становив  $r_s = 0,43$  ( $p = 0,02$ ) і був достовірно вищим, ніж в підгрупі 1 та 3, та загалом основній групі, що

пояснюється більшою часткою в підгрупі 2 пацієнтів із помірно зниженою та низькою ФВ ЛШ. Це свідчить про те, що при зниженні систолічної функції ЛШ та формуванні лівошлуночкової ХСН, відбувається і зниження систолічної функції ПШ. Виявлено зворотню кореляцію між ФВ ЛШ та СТЛА ( $r_s = -0,23$ ,  $p = 0,01$ ), TAPSE та СТЛА ( $r_s = -0,27$ ,  $p < 0,01$ ). Причому знову в підгрупі 2 сила кореляційного зв'язку показників ФВ ЛШ та СТЛА була вищою ( $r_s = -0,63$ ,  $p < 0,01$ ), ніж в підгрупах 1 та 3.

Показник TAPSE/PASP є простим неінвазивним маркером правошлуночково-артеріальних відношень, на який впливає діастолічна жорсткість ПШ [123]. Його зниження є серйозним негативним прогностичним фактором для пацієнтів із ЛГ. Також співвідношення TAPSE/PASP є диференційним діагностичним показником для визначення гемодинамічних фенотипів пацієнтів із ЛГ, пов'язаною із хворобами легень [229]. Крім того, співвідношення TAPSE/PASP є прогностичним маркером і для пацієнтів з ХСН [117,212], а його зниження  $< 0,36$  мм/мм рт.ст. при ХСНзбФВ використовується в якості диференційного показника додаткової прекапілярної ЛГ [124].

У пацієнтів із поєднанням ІХС та ХОЗЛ, в цілому, встановлено пряму кореляцію між показником TAPSE/PASP та ФВ ЛШ ( $r_s = 0,32$ ,  $p < 0,01$ ), а у пацієнтів з ПШ (підгрупа 2) цей зв'язок був сильним ( $r_s = 0,72$ ,  $p < 0,01$ ), також виявлений середній зворотній зв'язок між показником TAPSE/PASP та ІОЛП ( $r_s = -0,40$ ,  $p < 0,01$ ). Ці данні свідчать про внесок систолічної та діастолічної дисфункції ЛШ в порушення правошлуночково-артеріальних відношень та формування змішаної ЛГ з прекапілярним компонентом.

При аналізі зв'язків між структурно-функціональними характеристиками серця та показниками вентиляційної функції у пацієнтів зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ виявлена пряма кореляція між ОФВ<sub>1</sub> та КДР і КСР ЛШ ( $r_s = 0,23$ ,  $p = 0,02$  та  $r_s = 0,20$ ,  $p = 0,04$  відповідно), зворотня кореляція із ВТСШ ( $r_s = -0,29$ ,  $p < 0,01$ ), розміром ПШ ( $r_s = -0,23$ ,  $p = 0,02$ ), відношенням КДР ПШ/КДР ЛШ ( $r_s = -0,34$ ,  $p < 0,01$ ), СТЛА ( $r_s = -0,27$ ,  $p < 0,01$ ). Також встановлені кореляційні зв'язки між SpO<sub>2</sub> та основними показниками ДЕхоКГ. Це демонструє внесок

бронхіальної обструкції та гіпоксемії у формуванням порушень систолічної та діастолічної функції ЛШ, розвиток ЛГ, як основ для розвитку бівентрикулярного фенотипу ХСН.

При діагностиці ХСН для виявлення легеневого застою пацієнтам проводили УЗД грудної клітки з оцінкою наявності В-ліній. Застій в малому колі кровообігу підтверджено у 29 пацієнтів з ІХС в поєднанні з ХОЗЛ (26,9%), причому у 17 з них мали ФВ ЛШ > 50%. У всіх пацієнтів групи 1 рівні NT-proBNP перевищували 125 пг/мл (261,5 (174,6; 326,2) пг/мл, що дозволило встановити ХСН у всіх пацієнтів з ІХС в поєднанні з ХОЗЛ. Згідно з універсальним визначенням ХСН [81] пацієнти відповідали стадії В (n=79; 73,1%) та стадії С (n=29; 26,9%).

За результатами ROC-аналізу встановлено, що при точці відсікання  $SpO_2 \leq 94\%$  із чутливістю 63,8% та специфічністю 78,7% прогнозується зниження ФВ ЛШ менше 55% (AUC = 0,723; 95% ДІ 0,63-0,81,  $p < 0,01$ ). Що свідчить про внесок хронічної гіпоксемії, зумовленої ХОЗЛ, у зниження насосної функції серця.

У 82 пацієнтів зі збереженою ФВ ЛШ були виявлені розбіжності в оцінці ймовірності ХСНзбФВ за алгоритмами HFA-PEFF та H2FPEF. У пацієнтів зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ більш точною виявилась шкала HFA-PEFF, яка базується на показниках ремоделювання серця та діагностичних біомаркерах. Ми вважаємо, що виявлені розбіжності в оцінці ймовірності ХСНзбФВ за цими шкалами у пацієнтів зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ пов'язані з тим, що шкала H2FPEF враховує переважно клінічні особливості: вік, АГ, фібриляцію передсердь, ожиріння (при чому найбільше балів присвоєно саме фібриляції передсердь та ожирінню); та лише 2 ехокардіографічні показники – СТЛА та співвідношення E/e'. Із 61 пацієнта, стосовно яких виникли розбіжності в оцінці, 59 (96,7%) мали синусовий ритм, супутню АГ - в 29 випадках (47,5%), ожиріння - в 27 (44,3%). Отримані нами данні певною мірою відповідають результатам дослідження Sanders-van Wijk S. та співавт., але в ньому доля пацієнтів з ІХС та ХОЗЛ була незначною [273].



При аналізі ВСР у пацієнтів зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ виявлено, що часові показники SDNN, rMSSD, pNN50 були достовірно нижчими порівняно з ізольованими ІХС та ХОЗЛ, групою контролю. При цьому показник SDNN був достовірно нижчим у пацієнтів з ПІК, ніж у пацієнтів з супутньою АГ, та на рівні статистичної тенденції меншим ніж в підгрупі 1 ( $p = 0,06$ ). Встановлено прямий кореляційний зв'язок між ФВ ЛШ та показниками ВСР SDNN ( $r_s = 0,67, p < 0,01$ ), rMSSD ( $r_s = 0,27, p = 0,02$ ), pNN50 ( $r_s = 0,28, p = 0,01$ ), обернений кореляційний зв'язок між SDNN та рівнем NT-proBNP ( $r_s = -0,25, p = 0,03$ ). ІОЛП ( $r_s = -0,47, p < 0,01$ ). Ці зміни демонструють зв'язок ВСР та порушень систолічної і діастолічної функції ЛШ, що свідчить про зниження активності парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи, активацію симпатичного відділу та внесок симпатичної активації в прогресування ХСН. Отримані дані певною мірою відповідають результатам досліджень [119,138], в яких продемонстровано зв'язок часових показників ВСР з показниками діастолічної функції ЛШ у пацієнтів з ХСНнФВ та ХСНзбФВ. Проте зазначені дослідження були обмеженим за кількістю пацієнтів, та не включали пацієнтів з коморбідною патологією. Також наші результати узгоджуються із дослідженням Vuoti A. та співавт., яке продемонструвало зв'язок показників ВСР із клінічними характеристиками пацієнтів з ІХС, ФВ ЛШ, КДР ЛШ [136]. Також в цьому дослідженні було продемонстровано асоціацію між зниженням показників ВСР та смертністю пацієнтів з ІХС. Але автори не виділяли пацієнтів із супутнім ХОЗЛ.

При аналізі спектральних показників ВСР було виявлено зниження потужності HF у пацієнтів групи 1 порівняно з групами 2, 3 та контролем. Потужність LF була достовірно нижчою в групі 1 порівняно з контролем. Співвідношення LF/HF в групі 1 достовірно перевищувало групу 3 та контрольну групу. Що свідчить про порушення симпато-вагусного балансу із активацією симпатичного відділу ВНС. При аналізі ВСР відповідно до клінічних груп ХОЗЛ було встановлено, що показник HF у пацієнтів клінічної групи D був в 2,5 рази нижчим, а відношення LF/HF на 36,9 % вищим, ніж у пацієнтів групи B, що демонструє вплив ХОЗЛ на зміни ВСР у пацієнтів із коморбідною патологією.

Отримані дані певною мірою узгоджуються із результатами дослідження VCP у пацієнтів з ізольованим ХОЗЛ [216,234], та доповнюють дані щодо пацієнтів з коморбідною патологією.

За літературними даними ІХС асоційована з розвитком як надшлуночкових, так і шлуночкових порушень ритму, а поєднання з ХОЗЛ може підвищувати ризику шлуночкових порушень ритму, в тому числі при проведенні спірометрії [34,145]. У обстежених пацієнтів з ІХС в поєднанні з ХОЗЛ частіше, ніж при ізольованому ХОЗЛ зустрічалися НШЕ та ШЕ, в тому числі парні, пароксизми нестійкої СВТ. У 13,9% виявлена поліфокусна передсердна тахікардія, а в 14,8% - пароксизми нестійкої ШТ. Кількість поліморфних ШЕ була достовірно вища, ніж в групах 2 та 3, а у пацієнтів клінічної групи D ХОЗЛ достовірно перевищувала групу B. Виявленя зворотня кореляція між кількістю НШЕ та рівнем SpO<sub>2</sub> в спокої ( $r_s = -0,61$ ,  $p < 0,01$ ), ФВ ЛШ ( $r_s = -0,29$ ,  $p = 0,01$ ) пряма кореляція між кількістю НШЕ та СТЛА ( $r_s = 0,32$ ,  $p < 0,01$ ). Встановлена зворотня кореляція між кількістю НШЕ та показником SDNN ( $r_s = -0,33$ ,  $p = 0,01$ ) та пряма кореляція між кількістю мономорфних ШЕ та показником LF ( $r_s = -0,33$ ,  $p = 0,03$ ). Ці дані демонструють зв'язок гіпоксемії та вегетативного дисбалансу в розвитку порушень серцевого ритму при стабільній ІХС у поєднанні з ХОЗЛ.

Існують дані, що для пацієнтів з ІХС в поєднанні з ХОЗЛ характерна більша частота безбольової ішемії міокарда [2,64]. Згідно отриманим даним, пацієнтам з ІХС в поєднанні з ХОЗЛ була притаманна більша кількість епізодів безбольової ішемії, загальна тривалість ішемії протягом доби порівняно з ізольованою ІХС. Виявлено прямий кореляційний зв'язок кількості безбольових епізодів ішемії міокарда з рівнем NT-proBNP ( $r_s = 0,43$ ,  $p = < 0,01$ ), тривалості епізодів ішемії міокарда з рівнем NT-proBNP ( $r_s = 0,42$ ,  $p = 0,03$ ), зворотній зв'язок кількості епізодів безбольової ішемії міокарда з ФВ ЛШ ( $r_s = -0,38$ ,  $p = 0,01$ ), рівнем SpO<sub>2</sub> ( $r_s = -0,39$ ,  $p < 0,01$ ), тривалості ішемії з ФВ ЛШ ( $r_s = -0,46$ ,  $p = 0,01$ ) та SpO<sub>2</sub> ( $r_s = -0,49$ ,  $p = 0,01$ ). Це свідчить про внесок гіпоксемії, гемодинамічного перевантаження серця в формування безбольової ішемії міокарда та ХСН.

Толерантність до фізичного навантаження, визначена за допомогою 6ХТзХ, є важливою складовою комплексної оцінки та прогнозування пацієнтів з ІХС, ХСН, ХОЗЛ [61,118]. Пацієнти з ХСН, асоційованою зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ, мали знижену толерантність до фізичного навантаження не тільки порівняно з групою контролю, а й з ізольованими ІХС та ХОЗЛ. При цьому за результатами лінійного регресійного аналізу встановлений вплив тяжкості проявів ХОЗЛ, ступеня бронхіальної обструкції, гіпоксемії, показника NT-proBNP, діастолічної дисфункції ЛШ, ЛГ та співвідношення TAPSE/PASP на обмеження толерантності до фізичного навантаження.

Існують різні моделі прогнозування належної дистанції 6ХТзХ для різних когорт пацієнтів, наприклад, для пацієнтів із ІХС, з ХОЗЛ, але ці моделі не враховують поєднання ІХС, ХСН та ХОЗЛ [150,201]. Дослідники наголошують на важливості регулярної оцінки толерантності до фізичного навантаження у пацієнтів, проте акцентують увагу на необхідності порівняння отриманих результатів із розрахованими для пацієнтів із подібним станом кардіореспіраторної системи, а не для здорової популяції. За результатами багатофакторного регресійного аналізу нами запропонована формула для персоналізації належної відстані в 6ХТзХ у пацієнтів з ХСН, асоційованою зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ:  $y = 498,08 - 38,17X_1 - 30,12X_2 - 2,11X_3$ , де  $y$  – очікувана відстань 6ХТзХ, м; 498,08 – вільний член;  $X_1$  – ФК ХСН (NYHA) ;  $X_2$  – мМДР, бали;  $X_3$  – тривалість ІХС, роки. Для отриманого рівняння регресії  $p < 0,01$ , SE 44,57, коефіцієнт множинної детермінації  $R^2=0,45$  ( $p < 0,01$ ), тобто наша модель описує 45% випадків, в той час, як для загальнозживаної формули Енрайта-Шерілла з розрахунку належної відстані 6ХТзХ цей показник становить 40% [106].

Пацієнти з ХСН, асоційованою зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ, мали нижчі показники ЯЖ, ніж пацієнти груп порівняння та контролю за опитувальником SF-36, що свідчить про негативний вплив коморбідної патології на ЯЖ. Згідно опитувальнику SGRQ показники за всіма шкалами переважали групу ізольованого ХОЗЛ. Це певною мірою узгоджується із результатами

дослідження BIoSTAT-CHF, яке продемонструвало, що всі коморбідності ХСН асоційовані зі зниженням ЯЖ, але ХОЗЛ знижував її в найбільшій мірі [225].

Виявлено зворотній кореляційний зв'язок між показником РФ та ФВ ЛШ ( $r_s = -0,22$ ,  $p = 0,02$ ), ВТСШ ( $r_s = -0,29$ ,  $p < 0,01$ ). Сумарний показник ФК мав зворотній слабкий, але достовірний зв'язок із ВТСШ ( $r_s = -0,25$ ,  $p < 0,01$ ). Швидкість ТР була обернено пов'язана із показниками ФФ ( $r_s = -0,33$ ,  $p < 0,01$ ), ЗЗ ( $r_s = -0,22$ ,  $p = 0,02$ ), ФК ( $r_s = -0,28$ ,  $p < 0,01$ ) опитувальника SF-36, та мала прямий зв'язок зі шкалою «Активність» SGRQ ( $r_s = 0,25$ ,  $p < 0,01$ ). Це свідчить про вплив ремоделювання ЛШ, його систолічної та діастолічної дисфункції на показники фізичної складової ЯЖ.

Виявлені зворотні кореляційні зв'язки між площею ПП та ФФ ( $r_s = -0,22$ ,  $p = 0,02$ ), ЖА ( $r_s = -0,20$ ,  $p = 0,03$ ), ФК ( $r_s = -0,21$ ,  $p = 0,03$ ); між розміром ПШ та ФФ ( $r_s = -0,21$ ,  $p = 0,03$ ), РФ ( $r_s = -0,23$ ,  $p = 0,02$ ), ЖА ( $r_s = -0,24$ ,  $p = 0,03$ ), ФК ( $r_s = -0,31$ ,  $p < 0,01$ ); пряма кореляція зі шкалою «Активність» ( $r_s = 0,24$ ,  $p = 0,01$ ). Встановлено обернений зв'язок між величиною СТЛА та ФФ ( $r_s = -0,33$ ,  $p < 0,01$ ), ЗЗ ( $r_s = -0,22$ ,  $p = 0,02$ ), ФК ( $r_s = -0,28$ ,  $p < 0,01$ ), прямий зв'язок з оцінкою за шкалою «Активність» ( $r_s = 0,25$ ,  $p < 0,01$ ). Навпаки, показник TAPSE/PASP мав пряму кореляцію з доменами опитувальника SF-36: ФФ ( $r_s = 0,28$ ,  $p < 0,01$ ), ФК ( $r_s = 0,25$ ,  $p = 0,01$ ); та зворотню зі шкалою «Активність» SGRQ ( $r_s = -0,23$ ,  $p = 0,02$ ). Це демонструє вплив ЛГ та кардіопульмональних відношень на компоненти фізичної складової ЯЖ та життєву активність, як складову психічного компоненту. Прямі кореляційні зв'язки показників вентиляційної функції та доменів SF-36, зворотні зв'язки зі шкалами SGRQ свідчать про внесок бронхіальної обструкції в зниження ЯЖ пацієнтів з коморбідною патологією. При оцінці зв'язку показників ЯЖ та функціонального стану пацієнтів з ХСН, асоційованою зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ, виявлено, що зниження толерантності до фізичного навантаження пов'язане з гіршими показниками доменів фізичного компоненту ЯЖ та життєвої активності, як домену психічного компоненту.

На третьому етапі, для оцінки ефективності комплексної терапії, в дослідження включено 60 пацієнтів з ХСНзбФВ, асоційованою зі стабільною ІХС

у поєднанні з ХОЗЛ, яких було розподілено на 2 групи по 30 пацієнтів. Пацієнти обох груп отримували однакоvu базисну терапію ХСНзбФВ, асоційованої з ІХС у поєднанні з ХОЗЛ. В якості базисної антиішемічної/антиангінальної терапії всі пацієнти отримували небіволол. Небіволол є високоселективним БАБ, ефективність та безпечність якого доведена у пацієнтів зі стабільною ІХС, а також у пацієнтів з ХСН, в тому числі з коморбідним ХОЗЛ [4,38,57,144,162]. У попередніх публікаціях ми також демонстрували безпечність та ефективність небівололу у пацієнтів з ХСН в поєднанні з ХОЗЛ [47]. Окремі пацієнти зі ССН III ФК в разі необхідності додатково отримували амлодипін. Також пацієнти могли додатково застосовувати нітрати швидкої дії при ангінозному нападі. В якості препарату для модуляції РААС був обраний БРА-II валсартан. Препарат включений у протоколи лікування ХСН, АГ, а також є публікації, які демонструють його позитивний вплив на легеневу гемодинаміку у пацієнтів із ХОЗЛ [83]. В 2023 р. БРА-II внесені в рекомендації експертного консенсусу Американського коледжу кардіології по фармакотерапії ХСНзбФВ, із уточненням, що для чоловіків ця група ефективна при ФВ ЛШ < 60% [141]. Другим компонентом нейрогормональної інгібіції обраний АМР еплеренон. Ефективність еплеренону при ХСНнФВ доведена в дослідженні EMPHASIS-HF [200,256]. АМР включені до складу терапії ХСНзбФВ в консенсусі АКК 2023 року, причому акцентується увага, що для чоловіків ця група ефективна також при ФВ ЛШ < 60%. Всі пацієнти отримували ліпідокоригуючий препарат розувастатин та ацетилсаліцилову кислоту. Небіволол призначали в початковій дозі 1,25 мг, титрували збільшуючи на 1,25мг кожні 10-14 днів до цільової 10 мг на добу або максимально переносимої дози. Средньодобова доза небівололу становила – 7 (2,5) мг, валсартану – 176 (11,8) мг, еплеренону 34,6 (12,3) мг, ацетилсаліцилової кислоти – 100 мг, розувастатину 17,8 (4,2) мг.

Базисна терапія ХОЗЛ включала комбінацію ТДХЛ умеклідініуму броміду та ТДБА вілантеролу в одному інгаляторі. Ефективність та безпечність такої комбінації продемонстровано в ряді досліджень [72,137,160,209]. Пацієнтам

клінічної групи D додатково призначався ІКС будесонід у складі потрібної терапії.

Пацієнти групи 2 додатково отримували L-аргінін у вигляді 4,2 % інфузійного розчину по 100 мл на інфузію протягом 10 днів, з наступним пероральним прийомом в дозі 3 г на добу (препарат «Тівортін» та «Тівортін аспартат» фірми «Юрія-Фарм»). Позитивний вплив донатора оксиду азоту L-аргініну на перебіг стабільної ІХС, функціональний стан пацієнтів із ХСН продемонстровано в ряді досліджень [100,115,171]. Безпечність використання L-аргініну при ХОЗЛ також підтверджена в дослідженнях [25,198]. Тривалість лікування становила 6 місяців.

У результаті лікування в обох групах досягнуто збільшення ФВ ЛШ на 1,6% в групі 1 та 3,2% в групі 2. Показник ІММЛШ зменшився в групі 1 на 3,9%, в групі 2 – на 5,2%. ІОЛП достовірно зменшився у пацієнтів групи 2, та на рівні статистичної тенденції в групі 1. Досягнуто покращення показників діастолічної функції – зменшення відношення  $E/e'$ , зниження швидкості ТР в обох групах. У пацієнтів обох груп також достовірно знизився СТЛА, зросло відношення TAPSE/PASP, що свідчить про позитивний вплив комплексної терапії на легеневу гемодинаміку. Отримані результати певною мірою співставні із дослідженням ефективності застосування L-аргініну у пацієнтів із ХСН Salmani M. та співавт., яке продемонструвало позитивний вплив на ФВ та показники діастолічної функції ЛШ, а також функціональний стан пацієнтів та ЯЖ [208]. Але в це дослідження включались пацієнти із ХСНнФВ, а ССН та перенесений ІМ були критеріями виключення. Дослідження Куряти О.В. та співавт. [27] було присвячене дослідженню впливу карнітину та L-аргініну у пацієнтів з постінфарктною ХСНзбФВ на продукти глікації білків, ендотеліальну дисфункцію. Воно продемонструвало зниження рівня матриксних металопротеїназ ММП-2, ММП-9, галектину-3 та покращення функції ендотелію, що патогентично обґрунтовує можливість застосування та ефективність L-аргініну в сповільненні патологічного ремоделювання серця.

За даними ДМЕКГ в обох групах достовірно зменшилась кількість епізодів безбольової та больової ішемії міокарда. Тривалість ішемії зменшилась на 23,6% в групі 1 та 45,2% в групі 2 ( $p = 0,04$ ). Ці данні узгоджуються з результатами досліджень, проведених Фуштей І.М та співавт. [65], які продемонстрували позитивні ефекти L-аргініну з L-карнітіном у пацієнтів зі стабільною ІХС. Антиішемічну та антиаритмічну активність L-аргініну також продемонстровано Ташук В.К. та ін. у пацієнтів зі стабільною стенокардією [58], при цьому відзначений позитивний вплив на показники ВСР. Ці результати підтверджуються і нашими даними. У групі 2 достовірно зменшилась частота НШЕ, мономорфних ШЕ, парних ШЕ та пароксизмів ШТ. Середня кількість НШЕ, поліморфних ШЕ у групі 2 була достовірно менша, ніж у групі 1. Такий ефект ми пов'язуємо також із додатковим антиішемічним ефектом L-аргініну в групі 2 та зменшенням аритмій, індукованих ішемією міокарда. Михайловська Н.С. припускає, що зменшення аритмій може бути пов'язано з калій-зберігаючою дією L-аргініну, що забезпечує помірний антиаритмічний ефект препарату [31].

Після лікування в обох групах достовірно зросли часові показники ВСР, HF складова частотних характеристик, знизилось відношення LF/HF, що свідчить про покращення симпато-парасимпатичного балансу. Слід зазначити, що в групі 2 показники SDNN та rMSSD після лікування достовірно перевищували групу 1. Така різниця між групами можливо пов'язана із додатковим потенційним впливом L-аргініну на парасимпатичний тонус [58].

Показник  $ОФВ_1$  збільшився після лікування в групі 1 на 10,4%, а в групі 2 на 6,7%. ФЖЄЛ зросла на 2,5% в групі 1 та на 3,5% в групі 2, а показник  $ОФВ_1/ФЖЄЛ$  збільшився на 3,6% та 4,3% відповідно. В обох групах достовірно зменшились показники ТОХ та мМДР. Тобто запропонована схема комплексного лікування сприяла покращенню вентиляційних показників та клінічної симптоматики ХОЗЛ без негативного впливу на перебіг ІХС.

При оцінці толерантності до фізичного навантаження встановлено, що після лікування в обох групах достовірно зросла дистанція 6ХТзХ на 12,7% в групі 1 та 21,2% в групі 2. Показник  $SpO_2$  після навантаження достовірно зріс в обох групах,

а рівень десатурації достовірно зменшився після лікування у пацієнтів обох груп. При цьому в групі 2 показник сатурації після навантаження був вищим ніж у групі 1 ( $p_{1-2} = 0,04$ ), а рівень десатурації був у цій групі нижчим, порівняно з групою 1 ( $p_{1-2} = 0,04$ ). Тобто одночасно із зменшенням гіпоксемії зростала толерантність до фізичного навантаження.

У результаті проведеного лікування в обох групах покращились показники ЯЖ за опитувальниками SF-36 та SGRQ, а в групі 2 складові фізичного (фізичне функціонування, загальне здоров'я) та психічного (життєва активність) компонентів після лікування достовірно перевищували групу 1.

Запропонована схема комплексної базисної терапії пацієнтів з ХСНЗБФВ, асоційованої зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ, яка включала  $\beta$ 1-блокатор із вазодилатуючими властивостями (небіволол), БРА-II (валсартан), АМР (еплеренон), ліпідокоригуючий препарат (розувастатин) та антитромбоцитарний препарат (ацетилсаліцилову кислоту), а також подвійну бронходилатуючу терапію комбінацією тривалої дії інгаляційного холінолітика (умеклідінуму броміду) і  $\beta$ 2-агоніста (вілантеролу) в одному інгаляторі. Ця схема сприяла покращенню клінічної симптоматики, сповільненню патологічного ремоделювання серця, поліпшенню ЯЖ, толерантності до фізичного навантаження. Адитивна терапія L-аргініном сприяла підвищенню ефективності базисної терапії.

Перед включенням в дослідження повністю прихильними до терапії ІХС були лише 11,7% пацієнтів, а до терапії ХОЗЛ – 18,3%. Встановлено зворотній зв'язок між кількістю призначених препаратів та прихильністю до лікування ІХС ( $r_s = -0,63$ ,  $p < 0,01$ ) та ХОЗЛ ( $r_s = -0,55$ ,  $p < 0,01$ ), а також між рівнем десатурації в БХТзХ та прихильністю до лікування як ІХС ( $r_s = -0,34$ ,  $p = 0,02$ ), так і ХОЗЛ ( $r_s = -0,29$ ,  $p = 0,03$ ). Що узгоджується з літературними даними про прихильність до лікування ХСН, ІХС та ХОЗЛ [66,151,237,257]. Виявлений зв'язок прихильності до лікування та показників ЯЖ пацієнтів з ХСНзбФВ, асоційованою з ІХС у поєднанні з ХОЗЛ, що також доповнює результати наявних досліджень [217,223]. Протягом участі в дослідженні пацієнти були прихильними до призначеної



терапії, що було умовою участі в дослідженні. Після завершення дослідження через 3 місяці було оцінено прихильність до лікування. Загалом, прихильність до лікування ІХС та ХОЗЛ зросла за середнім балом MMAS-8 в обох групах. Також зросла частка прихильних до лікування пацієнтів в групі 1 на рівні статистичної тенденції, до достовірно в групі 2. Але в обох групах були і частково прихильні та неприхильні пацієнти. Тобто потребують подальшого пошуку стратегії підвищення прихильності до лікування пацієнтів із ХСН, асоційованою з ІХС та ХОЗЛ.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі на підставі теоретичного узагальнення отриманих даних проведеного дослідження запропоновано вирішення актуального питання внутрішньої медицини, а саме удосконалення діагностики і підвищення ефективності лікування пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю, асоційованою зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ, шляхом визначення фенотипів ремоделювання серця, кардіопульмональних взаємовідношень, якості життя та оптимізації антиішемічної та бронходилататорної терапії.

1. В реальній клінічній практиці у пацієнтів зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ для ідентифікації безбольової транзиторної ішемії міокарда з аритмічним і диспноетичним еквівалентом добове моніторування ЕКГ використано лише в 63,7%, а кардіопульмональний навантажувальний тест в 5,5% випадків. УЗД сонних артерій з метою ідентифікації атеросклеротичних бляшок виконано в 6,8% випадків. Не визначались натрійуретичні пептиди, В-лінії при УЗД легень для проведення диференціального діагнозу задишки серцевого та легеневого походження. Трансторакальна ДЕхоКГ проведена лише в 65,1% випадків, а у решти діагноз ХСН виставлявся без лабораторно-інструментального обґрунтування. У базисній терапії ІХС недостатньо призначалися бета-адреноблокатори (31,5%) та статини (69,9%). Діагноз ХОЗЛ в 21,2% випадків встановлювався без спірометричного підтвердження, а базисна терапія – в 23,9% не відповідала тяжкості ХОЗЛ. Повністю прихильними до терапії ІХС були 11,7% пацієнтів, помірно прихильними – 53,3% і неприхильними – 35,0%, а до лікування ХОЗЛ прихильні – 18,3%, частково прихильні 41,7%, неприхильні – 40,0%.

2. Структурно-функціональний стан серця у пацієнтів зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ є неоднорідним і залежним від клінічної форми стабільної ІХС. У пацієнтів зі ССН переважав концентричний напрям ремоделювання (60,0%) зі збереженою ФВ ЛШ. У пацієнтів із ППК домінувала ексцентрична гіпертрофія ЛШ (59,3%) зі зниженням ФВ ЛШ. Всі пацієнти з поєднанням ІХС з АГ мали концентричний напрям ремоделювання ЛШ, з переважно збереженою

ФВ ЛШ (86,1%). За результатами ROC-аналізу встановлено, що при точці відсікання  $SpO_2 \leq 94\%$  із чутливістю 63,8% та специфічністю 78,7% прогнозується зниження ФВ ЛШ менше 55% ( $AUC = 0,723$ ; 95% ДІ 0,63-0,81,  $p < 0,01$ ), що вказує на несприятливий вплив ХОЗЛ з гіпоксемією на зниження насосної здатності ЛШ.

3. Встановлено, що за структурно-функціональними характеристиками серця та аналізом кардіопульмональних взаємовідношень у пацієнтів із ІХС у поєднанні з ХОЗЛ в 75,9% відбувався розвиток ХСНзбФВ, серед яких у 79,3% діагностована стадія В (СН І стадії), а у 20,7% - стадія С (СН ІІА стадії). На початкових етапах розвитку ХСНзбФВ має місце прекапілярна ЛГ, на що вказує відсутність кореляції ІОЛП з TAPSE/PASP. В міру прогресування ХСНзбФВ із залученням ПШ встановлена негативна кореляція між показником TAPSE/PASP та ІОЛП ( $r_s = -0,40$ ,  $p < 0,01$ ), що свідчить про формування змішаної ЛГ з прекапілярним компонентом та приєднання правошлуночкової дисфункції, як основи для подальшого розвитку бівентрикулярної ХСН. Встановлені кореляційні зв'язки між  $OFV_1$  та розміром ПШ ( $r_s = -0,23$ ,  $p = 0,02$ ), СТЛА ( $r_s = -0,27$ ,  $p < 0,01$ ), між  $SpO_2$  та швидкістю TP ( $r_s = -0,43$ ,  $p < 0,01$ ), СТЛА ( $r_s = -0,44$ ,  $p < 0,01$ ), відношенням TAPSE/PASP ( $r_s = 0,44$ ,  $p < 0,01$ ), демонструють додатковий внесок ХОЗЛ у формування прекапілярного компонента легеневої гіпертензії. Для ідентифікації ХСНзбФВ встановлено перевагу валідованої шкали HFA-PEFF.

4. У пацієнтів зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ встановлено зниження парасимпатичного вегетативного тону і переважання симпатичного. Пряма кореляція між ФВ ЛШ та SDNN ( $r_s = 0,67$ ,  $p < 0,01$ ), rMSSD ( $r_s = 0,27$ ,  $p = 0,02$ ), pNN50 ( $r_s = 0,28$ ,  $p = 0,01$ ), обернена кореляція SDNN та рівня NT-proBNP ( $r_s = -0,25$ ,  $p = 0,03$ ), ІОЛП ( $r_s = -0,47$ ,  $p < 0,01$ ) демонструють внесок вегетативної дисфункції у формування ХСН. Підвищення симпатичного тону сприяло зростанню кількості аритмій, на що вказує зворотня кореляція між НШЕ та SDNN ( $r_s = -0,33$ ,  $p = 0,01$ ) та пряма кореляція між мономорфними ШЕ та LF ( $r_s = -0,33$ ,  $p = 0,03$ ). Зворотня кореляція між НШЕ та  $SpO_2$  ( $r_s = -0,61$ ,  $p < 0,01$ ), пряма

кореляція НШЕ з СТЛА ( $r_s = 0,32$ ,  $p < 0,01$ ), поліморфних ШЕ та загострень ХОЗЛ ( $r_s = 0,36$ ,  $p = 0,03$ ) свідчить про вплив ХОЗЛ на розвиток аритмій.

5. Пацієнтам із ХСН, асоційованою зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ, притаманне збільшення кількості і тривалості епізодів безбольової ішемії міокарда порівняно з ізольованою ІХС за даними ДМЕКГ. Виявлений прямий кореляційний зв'язок кількості та тривалості безбольових епізодів із рівнем NT-proBNP ( $r_s = 0,43$ ,  $p < 0,01$  та  $r_s = 0,42$ ,  $p = 0,03$  відповідно), зворотній зв'язок кількості епізодів та тривалості безбольової ішемії міокарда з ФВ ЛШ ( $r_s = -0,38$ ,  $p = 0,01$ ;  $r_s = -0,46$ ,  $p = 0,01$ ), рівнем SpO<sub>2</sub> ( $r_s = -0,39$ ,  $p < 0,01$ ;  $r_s = -0,49$ ,  $p = 0,01$ ) демонструє внесок гіпоксемії, зумовленої ХОЗЛ, та гемодинамічного перевантаження серця на формування безбольової ішемії міокарда та ХСН.

6. Пацієнти з ХСН, асоційованою зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ, мали гірші показники ЯЖ, ніж пацієнти груп порівняння. Встановлені кореляційні зв'язки між показником фізичного компонента ЯЖ та ФК ХСН ( $r_s = -0,34$ ,  $p < 0,01$ ), тяжкістю задишки за мМДР ( $r_s = -0,40$ ,  $p < 0,01$ ); рольовим функціонуванням та ФВЛШ ( $r_s = -0,22$ ,  $p = 0,02$ ), ВТСШ ( $r_s = -0,29$ ,  $p < 0,01$ ); швидкістю ТР з показниками фізичного функціонування ( $r_s = -0,33$ ,  $p < 0,01$ ) і сумарного фізичного компонента ( $r_s = -0,28$ ,  $p < 0,01$ ) опитувальника SF-36. Виявлено зв'язок між ОФВ<sub>1</sub> та сумарним показником фізичного компонента ( $r_s = 0,33$ ,  $p < 0,01$ ), життєвою активністю ( $r_s = 0,32$ ,  $p < 0,01$ ) та соціальним функціонуванням ( $r_s = 0,23$ ,  $p = 0,01$ ), а також між дистанцією ходьби та фізичним компонентом ЯЖ ( $r_s = 0,38$ ,  $p < 0,01$ ) і рівнем десатурації ( $r_s = 0,46$ ,  $p < 0,01$ ). Отримані результати вказують на вплив тяжкості клінічних проявів ХСН та ХОЗЛ, структурно-функціональних змін серця, тяжкості бронхіальної обструкції, толерантності до фізичного навантаження та гіпоксемії на погіршення ЯЖ.

7. Комплексне базисне лікування пацієнтів із ХСНзбФВ, асоційованою зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ, з включенням небівололу, валсартану, еплеренону, розувастатину та ацетилсаліцилової кислоти на тлі подвійної бронходилатативної терапії комбінацією умеклідініуму броміду та вілантеролу дозволило сповільнити патологічне ремоделювання серця (зменшення ІММЛШ

на 4,6%, E/e' на 3,2%, СТЛА на 1,5%, збільшення TAPSE на 2,2%), зменшити кількість (на 52,1%) та тривалість епізодів ішемії міокарда (на 32,7%), аритмій (кількості НШЕ на 41,9%, поліморфних ШЕ в 2,1 раз), та рівень вегетативної дисфункції (збільшення SDNN на 13,7%, зменшення LF/HF на 49,8%). Адитивна терапія L-аргініном сприяла посиленню антиішемічного, антиаритмічного ефекту, покращенню показників кардіопульмонального навантажувального тесту (збільшення дистанції ходьби на 9,6%, зменшення рівня десатурації на 23,7%), складових фізичного (фізичне функціонування, загальне здоров'я) та психічного (життєва активність) компонентів ЯЖ.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Із метою проведення диференціального діагнозу задишки як еквіваленту стенокардії, у пацієнтів із ІХС у поєднанні з ХОЗЛ рекомендується проведення добового моніторингу ЕКГ з метою виявлення епізодів безбольової ішемії міокарда та кардіопульмонального навантажувального тесту в якості провокаційної проби та визначення рівня толерантності до фізичних навантажень.

2. Для своєчасної діагностики ХСН, асоційованої із ІХС у поєднанні з ХОЗЛ, рекомендується визначення рівня NT-proBNP, ультразвукове дослідження легень з виявленням В-ліній для підтвердження інтерстиціального застою в легенях, а також комплексна оцінка діастолічної функції та ідентифікація ХСНзбФВ за допомогою валідованої шкали HFA-PEFF.

3. Кардіопульмональний навантажувальний тест під час добового моніторування ЕКГ, який включає дистанцію 6ХТзХ, визначення рівня десатурації, ЧСС і АТ рекомендується для комплексної оцінки функціонального стану пацієнта з ХСН, асоційованою з ІХС у поєднанні з ХОЗЛ. Для персоніфікованого розрахунку належної відстані 6ХТзХ рекомендується використання регресійного рівняння, яке включає шкалу задишки мМДР, ФК ХСН (NYHA) або стенокардії, тривалість ІХС якості субмаксимального тесту толерантності до фізичного навантаження.

4. Рекомендується в комплексне базисне лікування пацієнтів із ХСНзбФВ, асоційованою зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ, включати небіволол, валсартан, еплеренон, розувастатин, ацетилсаліцилову кислоту на тлі подвійної бронходилатативної терапії комбінацією умеклідініуму броміду і вілантеролу, та L-аргінін в якості адитивної терапії з метою покращення кардіореспіраторних взаємовідношень, спрямованих на сповільнення патологічного ремоделювання серця, поліпшення функціонального стану пацієнтів та досягнення серцевої компенсації.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бабічев ДП, Рудик ЮС, Меденцева ОО. Теоретичні та практичні аспекти застосування біомаркерів при хронічній серцевій недостатності. Український терапевтичний журнал. 2021;1:93-101. <http://doi.org/10.30978/UTJ2021-1-93>.
2. Войнаровська ГП, Асанов ЕО. Ішемічна хвороба серця та хронічне обструктивне захворювання легень: актуальна проблема коморбідності у внутрішній медицині. ScienceRise: Medical Science. 2020;3(36):20–24. <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2020.203968>
3. Воронков ЛГ, Амосова КМ, Дзяк ГВ, Жарінов ОЙ, Коваленко ВМ, Коркушко ОВ та співавт. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017). Серцева недостатність та коомрбідні стани. Український кардіологічний журнал. 2018;3:11-59.
4. Воронков ЛГ, Березін ОЄ, Гавриленко ТІ, Жарінова ВЮ, Жебель ВМ, Коваль ОА та співавт. Консенсус Української асоціації кардіологів, Всеукраїнської асоціації фахівців зі серцевої недостатності та Української асоціації фахівців зі невідкладної кардіології із застосування біомаркерів при серцевій недостатності. 2019. 35с.
5. Воронков ЛГ, Перцева ТА, Василенко АМ. Дизайн и предварительные результаты украинского кооперативного исследования НЕБОСВОД. Серцева недостатність. 2010;2:12–16.
6. Герасимчук ПО, Фіра ДБ, Павлишин АВ. Оцінка якості життя, пов'язаної із здоров'ям у медицині. Вісник медичних і біологічних досліджень. 2021;1(7):112-118. <https://doi.org/10.11603/bmbr.2706-6290.2021.1.11882>.
7. Гетман ОА, Крахмалова ОО. Характерні ознаки ремоделювання серця у хворих на ХОЗЛ із супутньою ІХС при розвитку легеневої гіпертензії. Science of Europe/ Medical Science. 2018;25:30-36. URL: <http://www.europe-science.com/wp-content/uploads/2020/10/VOL-1-No-25-2018.pdf>.

8. Грузєва ТС, Лехан ВМ, Огнєв ВА, Галієнко ЛШ, Крячкова ЛВ та ін. Біостатистика: підручник. Вінниця : Нова Книга, 2020. 384 с.

9. Князева ОВ. Порушення ритму серця у пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця з коморбідним хронічним обструктивним захворюванням легень. Аритмологія. Матеріали Х науково-практичної конференції Асоціації аритмологів України (Київ, 1-3 липня 2020р). 2020;2(34):49-50.

10. Князева ОВ. Толерантність до фізичного навантаження пацієнтів з ішемічною хворобою серця в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. Український кардіологічний журнал. Матеріали ХХ Національного конгресу кардіологів України (Київ, 25-28 вересня 2019р). 2019;26(1):47.

11. Князева ОВ. Фенотипи ремоделювання лівих відділів серця у пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. Український кардіологічний журнал.. Матеріали ХХІІ Національного конгресу кардіологів України (Київ, 21-24 вересня 2021р). 2021;28(1):7.

12. Князева ОВ. Якість життя та функціональний стан пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. Здобутки клінічної та експериментальної медицини. 2022;3(51);60-66. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2022.v.i3.13289>.

13. Князева ОВ, Потабашній ВА. Вплив комплексної терапії на ремоделювання серця у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень.. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Коморбідний перебіг захворювань внутрішніх органів: сучасний стан проблеми та невирішені питання корекції» (Чернівці, 16-17 березня 2023 р). 2023. С. 22-24.

14. Князева ОВ, Потабашній ВА. Ефективність комплексного лікування пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця в поєднанні з хронічним



обструктивним захворюванням легень. Сімейна медицина. Європейські практики. 2022;4(102):18-23. <https://doi.org/10.30841/2786-720X.4.2022.274639>.

15. Князева ОВ, Потабашній ВА. Результати амбулаторного моніторингу ЕКГ у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця в поєднанні з ХОЗЛ. Аритмологія. Матеріали Форуму щодо рекомендацій з лікування фібриляції передсердь: від консенсусу експертів до практичного використання (Івано-Франківськ, 15-16 листопада 2022р). 2022;1-2(41-42):48.

16. Князева ОВ, Потабашній ВА, Фесенко ВІ. Варіабельність серцевого ритму в пацієнтів з ішемічною хворобою серця в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. Аритмологія. Матеріали VIII науково-практичної конференції Асоціації аритмологів України (Київ, 17-18 травня 2018р). 2018;2(26):45.

17. Князева ОВ, Тамамшева АО. Діастолічна функція лівого шлуночка в пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця та хронічним обструктивним захворюванням легень. Український кардіологічний журнал. Матеріали XXIII Національного конгресу кардіологів України (Київ, 20-23 вересня 2022р). 2022;29(1):9.

18. Князева ОВ, Фесенко ВІ. Вплив донатора оксиду азота L-аргініна на ефективність терапії стабільної ішемічної хвороби серця в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. Тези наукових доповідей науково-практичної конференції «Актуальні питання внутрішньої медицини» (Дніпро, 17-18 травня 2017р). 2017. С.60-61.

19. Князева ОВ, Фесенко ВІ. Особливості структурно-функціонального стану лівого шлуночка у пацієнтів з поєднанням хронічної ішемічної хвороби серця та хронічного обструктивного захворювання легень. Український кардіологічний журнал. Матеріали XXI Національного конгресу кардіологів України (Київ, 22-25 вересня 2020р). 2020;27(2):23-24.

20. Князева ОВ, Фесенко ВІ. Показники діастолічної функції лівого шлуночка при різних фенотипах хронічної серцевої недостатності у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця та хронічним обструктивним

захворюванням легень. Український кардіологічний журнал. Матеріали XXIII Національного конгресу кардіологів України (Київ, 20-23 вересня 2022р). 2022;29(1):101-102.

21. Коваленко ВМ. Проблема коморбідності в кардіології. Укр. мед. часопис. 2019;5(1)(133):5. URL: <https://www.umj.com.ua/article/162879/yuvilej-najmasshtabnishoyi-podiyi-u-vitchiznyanij-kardiologiyi>.

22. Коваленко ВМ, Корнацький ВМ. Стан здоров'я народу України. Нові загрози та виклики. ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска». 2020. 198 с.

23. Коваленко ВМ, Сичов ОС, Долженко М.М, Іванів ЮА, Деяк СІ, Поташев СВ та ін. Рекомендації з ехокардіографічної оцінки діастолічної функції лівого шлуночка. 2018. URL: <http://amosovinstitute.org.ua/wp-content/uploads/2018/11/Rekomendatsiyi-diastola.pdf>.

24. Конопкіна ЛІ. Якість життя як самостійна характеристика особливостей перебігу хронічного обструктивного захворювання легень. Вестник неотложной и восстановительной хирургии. 2012;13 (3):446-450.

25. Крайдашенко ОВ, Тягла ОС. Клінічна ефективність екзогенного L-аргініну у хворих на гіпертонічну хворобу на тлі хронічного обструктивного захворювання легень. Патологія. 2019;3(47):387-394. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2019.3.188904>.

26. Курята ОВ, Гречаник ММ. Корекція функціонального статусу ендотелію як потенційної мішені у хворих із серцево-судинними захворюваннями та метаболічними розладами. Ендокринологія. 2020;25(2):119-127. <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2020.25-2.119>.

27. Курята ОВ, Забіда А, Сіренко ОЮ. Вплив препарату Тіворель на рівень матриксних металопротеїназ-2 і 9, галектину-3, продуктів кінцевої глікації та функціональний стан ендотелію у пацієнтів із постінфарктною хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду. Семейная медицина. 2018; 2(76):75-80.

28. Лазоришинець ВВ, Коваленко ВМ, Поташев СВ, Федьків СВ, Руденко АВ, Вітовський РМ та ін. Ехокардіографічна кількісна оцінка камер серця у дорослих. Практичні рекомендації Асоціації серцево-судинних хірургів України та Українського товариства кардіологів. 2020. URL: [http://amosovinstitute.org.ua/wp-content/uploads/2018/11/Onovleni-Rekomendatsiyi-ASSH-Ukrayini-z-EhoKG-kilkisnoyi-otsinki-kamer-sertsya\\_2020\\_FULL.pdf](http://amosovinstitute.org.ua/wp-content/uploads/2018/11/Onovleni-Rekomendatsiyi-ASSH-Ukrayini-z-EhoKG-kilkisnoyi-otsinki-kamer-sertsya_2020_FULL.pdf).

29. Ланг ТА, Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов. Пер. с англ. под ред. Леонова ВП. М.; 2016. 480 с.

30. Майстрович ЯЮ, Колесник МЮ. Сучасні алгоритми діагностики хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. Запорізький медичний журнал. 2023;1(136):72-80. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2023.1.270044>.

31. Михайловська НС, Кулинич ТО. Вплив екзогенного L-аргініну на стан кардіогемодинаміки та варіабельності серцевого ритму у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної негоспітальної пневмонії. Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science». 2017;3(11):27-34.1 <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2017.97083>

32. Мітченко ОІ, Лутай МІ. Рекомендації з діагностики та лікування дисліпідемій. Робоча група з проблем метаболічного синдрому, діабету та серцево-судинних захворювань Робоча група з проблем атеросклерозу та хронічних форм ІХС. Київ. 2020. 58с.

33. Москаленко ВФ, Гульчий ОП, Голубчиков МВ, Ледощук БО, Лехан В., Огнев ВА та ін. Біостатистика. К.: Книга плюс. 2009. 184с.

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

35. Мостовой ЮМ, Распутіна ЛВ, Діденко ДВ, Довгань АО. Шлуночкові порушення ритму під час виконання комп'ютерної спірографії в пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця та хронічним обструктивним захворюванням легень: клініко-функціональні предиктори виникнення.

Запорізький медичний журнал. 2019;21(3): 308–313. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.3.169008>.

36. Мостовий ЮМ, Сідоров АА. Прихильність до лікування ХОЗЛ: як досягти і що в результаті? Український пульмонологічний журнал. 2020;4:21-23. <https://doi.org/10.31215/2306-4927-2020-110-4-21-23>.

37. Наказ МОЗ України № 152 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при стабільній ішемічній хворобі серця» Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця» від 02.03.2016. URL: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016\\_152\\_ukpmd\\_ihs.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_152_ukpmd_ihs.pdf)

38. Наказ МОЗ України № 2857 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця» від 23.12.2021 URL: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/12/2021\\_2857\\_ukpmd\\_stabihs.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/12/2021_2857_ukpmd_stabihs.pdf).

39. Науменко ЛЮ, Борисова ІС, Березовський ВМ. Сучасні підходи до визначення порушень життєдіяльності у практиці сімейного лікаря. Семейная медицина. 2017;4(72):74-77.

40. Носенко НМ, Щеглов ДВ, Друк ГВ. Питання стандартизації протоколу ультразвукового дослідження судин шиї: огляд сучасних рекомендацій. Ендоваскулярна нейрорентгенохірургія. 2019;2(28):73-85. [https://doi.org/10.26683/2304-9359-2019-2\(28\)-73-85](https://doi.org/10.26683/2304-9359-2019-2(28)-73-85).

41. Основні показники інвалідності та діяльності медико-соціальних комісій України за 2018 рік: аналітико-інформаційний довідник. Дніпро: Акцент ПП. 2019. 180 с.

42. Перцева ТО. Хронічне обструктивне захворювання легень: можливості модифікації перебігу. Астма і алергія. 2015;4:55-56.

43. Перцева ТО, Конопкіна ЛІ. Сучасні погляди на діагностику і лікування хронічного обструктивного захворювання легень. Український пульмонологічний журнал. 2018;Дод.3:16-18.

44. Перцева ТО, Конопкіна ЛІ, Коваль ДС, Губа ЮВ. Процеси запалення та фіброзування у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. Медичні перспективи. 2020;25(4):59-65. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.4.221229>.

45. Потабашній ВА. Фенотипи хронічної серцевої недостатності в пацієнтів з ішемічною хворобою серця у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. Медичні перспективи. 2018;23(3):161-171. [https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.3\(part1\).142364](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.3(part1).142364).

46. Потабашній ВА, Князева О.В. Особливості клінічного перебігу ішемічної хвороби серця в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. Тези науково-практичної конференції «Актуальні питання професійних захворювань в Україні» (Дніпро, 17-18 вересня 2019р). 2019. С.55-57.

47. Потабашній ВА, Князева ОВ. Особливості лікування хронічної серцевої недостатності, асоційованої з ІХС, у пацієнтів з ХОЗЛ. Український кардіологічний. Матеріали XVI Національного конгресу кардіологів України (Київ, 23-25 вересня 2015 р). 2015;Дод.1:173.

48. Потабашній ВА, Князева ОВ. Оцінка ефективності застосування L-аргініну в комплексній терапії стабільної ішемічної хвороби серця в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. Збірка наукових праць науково-практичної конференції з міжнародною участю «Первинна медична допомога в Україні: кращі практики сімейної медицини» (Дніпро, 7-8 червня 2017 р). 2017. С.19-20.

49. Потабашній ВА, Князева ОВ. Прихильність до лікування пацієнтів з ішемічною хворобою серця в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. Збірка матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів» (Івано-Франківськ, 11 квітня 2019 р). 2019. С.79-80.

50. Потабашній ВА, Князева ОВ, Климович ОВ. Діагностика хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця та хронічним обструктивним захворюванням легень. Український кардіологічний журнал. Матеріали XXIII Національного конгресу кардіологів України (Київ, 20-23 вересня 2022 р). 2022;29(1):106.

51. Потабашній ВА, Князева ОВ, Маркова ОЯ. Проблеми діагностики та лікування хронічної ішемічної хвороби серця в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень за даними ретроспективного аналізу. Медичні перспективи. 2021;26(2):72–79. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2021.2.234517>.

52. Радченко ГД, Кушнір СМ, Сіренко ЮМ. Клінічний випадок легеневої гіпертензії, асоційованої з рідкісною хворобою легень. Український кардіологічний журнал. 2020;27(1):45-47. <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2020.1.4557>.

53. Радченко ГД, Кушнір СМ, Сіренко ЮМ. Легенева гіпертензія, асоційована із захворюванням лівих відділів серця (клінічний випадок). Український кардіологічний журнал. 2020;27(3):89–106. <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2020.3.89106>.

54. Рекомендації Всеукраїнської асоціації кардіологів України. Коморбідність при хронічній серцевій недостатності. Хронічне обструктивне захворювання при хронічній серцевій недостатності. Серцева недостатність. Клінічна практика. 2020;2:45-53.

55. Сіренко ЮМ, Міщенко ЛА, Єна ЛМ, Коваль СМ, Радченко ГД, Рековець ОЛ. Класифікація та стандарти надання медичної допомоги хворим на артеріальну гіпертензію Асоціації кардіологів України. Артериальная гипертензия. 2018; 4(60):26–47. DOI: 10.22141/2224-1485.4.60.2018.141955

56. Стан здоров'я народу України в умовах війни. Посібник. Під ред. Коваленка ВМ, Корнацького ВМ. Київ. 2022. 220с.

57. Структурно-функціональний стан серця у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень (критерії

діагностики та лікування) [Текст] : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.11/Потабашній ВА. Дніпропетр. держ. мед. акад. Д., 2010. 378с.

58. Тащук ВК, Полянська ОС, Іванчук ВК, Амеліна МВ, Тащук МВ Кардіопротекція у хворих зі стабільною стенокардією: аналіз цифрової обробки електрокардіограми. Український кардіологічний журнал. 2018;5:39-44. <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2018.5.3944>.

59. Фесенко ВІ, Князева ОВ. Якість життя пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця і коморбідним ХОЗЛ. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів» (Тернопіль, 8-9 жовтня 2020 р). 2020. С.58-59.

60. Фетісов ВС. Пакет статистичного аналізу даних STATISTICA: навч. посіб. Ніжин: НДУ ім. М. Гоголя. 2018. 114 с.

61. Фещенко ЮІ, Гаврисюк ВК, Дзюблик ОЯ, Мостовой ЮМ, Перцева ТО, Полянська МО та ін. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Хронічне обструктивне захворювання легень. Київ. 2020. 69с.

62. Фещенко ЮІ, Мостовой ЮМ, Бабійчук ЮВ. Процедура адаптації міжнародного опитувальника MOS SF 36 в Україні. Досвід застосування у пацієнтів з бронхіальною астмою. Український пульмонологічний журнал. 2002;3:9-11.

63. Функціональна діагностика. За редакцією Жарінова О, Іваніва Ю, Куця В. К.: «Четверта хвиля». 2021. 784с.

64. Фуштей ИМ, Подсевахи́на СЛ, Паламарчук АИ, Ткаченко ОВ, Чабанная ЕС. Влияние хронической обструктивной болезни легких на клинико-функциональное состояние миокарда у больных ишемической болезнью сердца. Сімейна медицина. 2018;1(75):73-73. URL: <http://family-medicine.com.ua/2412-8708/article/view/135216/132011>.

65. Фуштей ИМ, Педсевахи́на СЛ, Чабанно ОС, Ткаченко ОВ. Оцінювання ефективності та переносимості комбінації L-карнітину та аргініну гідрохлорид у пацієнтів зі стабільною стенокардією напруги. Сімейна медицина. 2019;3(83):81-85.

66. Ханюков ОО, Смольянова ОВ. Фактори, що зумовлюють зв'язок між прихильністю до лікування та якістю життя у хворих літнього віку на хронічну серцеву недостатність на фоні артеріальної гіпертензії та хронічної хвороби нирок: кореляційний аналіз. Буковинський медичний вісник. 2021;3(99):138-143. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXV.3.99.2021.21>
67. Хронічні респіраторні захворювання. Центр громадського здоров'я МОЗ України. URL: <https://phc.org.ua/en/node/1550>.
68. Як діагностувати серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду: алгоритм HFA-PEFF. Збірник клінічних рекомендацій: кардіологія та ревматологія. Медична газета «Здоров'я України». 2020; дод.1:26-34.
69. Agarwala P, Salzmer S. Six-minute walk test: clinical role, technique, coding, and reimbursement. *Chest*. 2020;157(3):603–611. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.10.014>
70. Ahmad A, Dempsey SK, Daneva Z, Azam M, Li N, Li PL et al. Role of Nitric Oxide in the Cardiovascular and Renal Systems. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19:2605; <https://doi.org/10.3390/ijms19092605>.
71. Ahmad SS, Gerson MC. Sympathetic drive stimulating diastolic dysfunction? *J Nucl Cardiol.* 2018;25(4):1110–3. <https://doi.org/10.1007/s12350-017-0809-z>.
72. Albertson TE, Bowman WS, Harper RW, Godbout RM, Murin S. Evidence-based review of data on the combination inhaler umeclidinium/vilanterol in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:1251-1265. <https://doi.org/10.2147/COPD.S191845>
73. Anker SD, Schroeder S, Atar D, Bax JJ, Ceconi C, Cowie MR et al. Traditional and new composite endpoints in heart failure clinical trials: facilitating comprehensive efficacy assessments and improving trial efficiency. *Eur J Heart Fail.* 2016; 8:482-489. <https://doi.org/10.1002/ejhf.516>
74. Arshi B, Geurts S, Tilly MJ, van den Berg M, Kors JA, Rizopoulos D. Heart rate variability is associated with left ventricular systolic, diastolic function and



incident heart failure in the general population. *BMC Medicine*. 2022;20:91. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02273-9>.

75. Ashcheulova TV, Gerasimchuk NN, Kompaniiets KN, Honchar OV. Endothelial function in patients with COPD and cardiovascular disease. *Inter Collegas*. 2021;8(3):144-51. <https://doi.org/10.35339/ic.8.3.144-151>.

76. Banks E, Joshy G, Korda RJ, Stavreski B, Soga K, Egger S et al. Tobacco smoking and risk of 36 cardiovascular disease subtypes: fatal and non-fatal outcomes in a large prospective Australian study. *BMC Med*. 2019;17(1):128. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1351-4>.

77. Barnett LA, Prior JA, Kadam UT, et al Chest pain and shortness of breath in cardiovascular disease: a prospective cohort study in UK primary care *BMJ Open* 2017;7:e015857. doi: 10.1136/bmjopen-2017-015857 (к Paudel Paudel R, Beridze N, Aronow WS, Ahn C, Sanaani A, Agarwal P. Association of chest pain versus dyspnea as presenting symptom for coronary angiography with demographics, coronary anatomy, and 2-year mortality. *Arch Med Sci* 2016; 12, 4: 742-746. DOI: 10.5114/aoms.2016.60959)

78. Biscaglia S, Ruggiero R, Di Cesare A, Serenelli M, Ferrari R. Angina and chronic obstructive pulmonary disease: facing the perfect storm, *Eur Heart J Suppl*. 2019;21(Suppl C):17-20. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suz042>

79. Blanco I, Tura-Ceide O, Peinado VI, Barberà JA. Updated perspectives on pulmonary hypertension in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:1315-24. <https://doi.org/10.2147/COPD.S211841>.

80. Borlaug BA, Sharma K, Sanjiv J, Shah SJ, Ho JE. Heart failure with preserved ejection fraction. JACC Scientific Statement. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(18):1810-1834. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.01.049>.

81. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal

Definition of Heart Failure. *Eur J Heart Fail.* 2021; 23:352–80. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2115>.

82. Brauer M, Casadei B, Harrington RA, Kovacs R, Sliwa K; WHF Air Pollution Expert Group. Taking a stand against air pollution-the impact on cardiovascular disease: a joint opinion from the world heart federation, American college of cardiology, American heart association, and the European society of cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(13):168488. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.12.003>.

83. Calancea V, Dumitras T, Ghicavii N, Barba D, Fetco-Mereuta D, Matcovschi S. Effects of Valsartan on pulmonary hemodynamics in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and secondary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;54:PA2469; <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2019.PA2469>.

84. Calancea V, Martiniuc C, Sirbu I, Nichita S, Luca E, Cosciug I. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and myocardial ischemia (MI) comorbidity. *Eur Respir J.* 2020;56:1014. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2020.1014>.

85. Calverley PMA, Anzueto AR, Carter K, Grönke L, Hallmann C, Jenkins C, et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2018; 6(5): 337-44. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30102-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30102-4).

86. Camiciottoli G, Bigazzi F, Magni C, Bonti V, Diciotti S, Bartolucci M et al. Prevalence of comorbidities according to predominant phenotype and severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:2229-36. <https://doi.org/10.2147/COPD.S111724>..

87. Canepa M, Franssen FME, Olschewski H, Lainscak M, Böhm M, Tavazzi L et al. Diagnostic and therapeutic gaps in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *JACC Heart Fail.* 2019;7(10):823– 33. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.05.009>

88. Canepa M, Straburzynska-Migaj E, Drozd J, Fernandez-Vivancos C, Fernandez-Vivancos C, Pinilla JMG et al. ESC-HFA heart failure long-term registry investigators. Characteristics, treatments and 1-year prognosis of hospitalized and ambulatory heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(1):100–110. <https://doi.org/10.1002/ejhf.964>
89. Carter P, Lagan J, Fortune C, Bhatt DL, Vestbo J, Niven R et al. Association of Cardiovascular Disease With Respiratory Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(17):2166-77/ <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.063>.
90. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2015;3(8):631-9. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00241-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00241-6).
91. Choudhury G, MacNee W. Role of Inflammation and Oxidative Stress in the pathology of ageing in COPD: potential therapeutic interventions. *COPD*. 2017;14(1):122-135. <https://doi.org/10.1080/15412555.2016.1214948>
92. Collaborators GBDRF. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020;396(10258):1223-49. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30752-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30752-2).
93. Cosentino ER, Landolfo M, Bentivenga C, Spinardi L, Esposti DD, Cicero AF et al. Morbidity and mortality in a population of patients affected by heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: an observational study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19(1):20. doi: 10.1186/s12872-018-0986-y.
94. Corlateanu A, Mendez Y, Wang Y, Garnica RJA, Botnaru V, Siafakas N. Chronic obstructive pulmonary disease and phenotypes: a state-of-the-art. *Pulmonology*. 2020;26(2):95-100. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2019.10.006>
95. Crowe F, Zemedikun DT, Okoth K, Adderley NJ, Rudge G, Sheldon M et al. Comorbidity phenotypes and risk of mortality in patients with ischaemic heart

disease in the UK. *Heart*. 2020;106:810–816. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-316091>.

96. Csoma B, Bikov A, Nagy L, Tóth B, Tábi T, Szúcset G et al. Dysregulation of the endothelial nitric oxide pathway is associated with airway inflammation in COPD. *Respir Res* 2019;20:156. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1133-8>.

97. Cullivan S, Gaine S, Sitbon O. New trends in pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2023;32(167):220211. doi: 10.1183/16000617.0211-2022

98. Dai H, Abu Much A, Maor E, Asher E, Younis A, Xu Y et al. Global, regional, and national burden of ischaemic heart disease and its attributable risk factors, 1990–2017: results from the Global Burden of Disease Study 2017, *European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes*. 2022;8(1):50–60. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcaa076>.

99. Damkjær M, Håkansson K, Kallemsø T, Ulrik CS, Godtfredsen N. Statins in high-risk chronic obstructive pulmonary disease outpatients: no impact on time to first exacerbation and all-cause mortality - The STATUETTE Cohort Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:579-589. <https://doi.org/10.2147/COPD.S296472>.

100. Doutreleau S, Mettauer B, Piquard F, Rouyer O, Schaefer A, Lonsdorfer J et al. Chronic L-arginine supplementation enhances endurance exercise tolerance in heart failure patients. *Int J Sports Med*. 2006; 27(7): 567-572. <https://doi.org/10.1055/s-2005-865847>.

101. Dransfield MT, Criner GJ, Halpin DMG, Han MK, Hartley B, Kalhan R et al. Time-dependent risk of cardiovascular events following an exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: post hoc analysis from the IMPACT Trial. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(18):e024350. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.024350>.

102. Eckhardt CM, Balte PP, Barr RG, Bertoni AG, Bhatt SP, Cuttica M et al., Lung function impairment and risk of incident heart failure: the NHLBI Pooled Cohorts Study. *Eur Heart J*. 2022;43(23):2196-2208. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac205/>

103. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, Kraigher-Krainer E, Colantonio C, Kamke W et al. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in

patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA*. 2013;309(8):781-91. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.905>.

104. Ehteshami-Afshar, Mooney L, Dewan P, Desai AS, Lang NN, Lefkowitz MP et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with heart failure with reduced ejection fraction and chronic obstructive pulmonary disease: insights from PARADIGM-HF. *J Am Heart Assoc*. 2021;10:e019238. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.019238/>.

105. Eidizadeh A, Schnelle M, Leha A, Edelmann F, Nolte K, Werhahn SM et al. Biomarker profiles in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction: results from the DIAST-CHF study. *ESC Heart Fail*. 2023;10(1):200-210. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14167>.

106. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:1384-87. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.158.5.9710086>.

107. Ernst G. Heart-rate variability - more than heart beats? *Front Public Health*. 2017;5:240. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00240>.

108. Fawzy A, Putcha N, Aaron CP, Bowler RP, Comellas AP, Cooper CB et al. SPIROMICS Investigators. Aspirin use and respiratory morbidity in COPD: A propensity score-matched analysis in subpopulations and intermediate outcome measures in COPD Study. *Chest*. 2019;155(3):519-527. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.11.028>.

109. Ferrari R, Camici PG, Crea F, Danchin N, Fox K, Maggioni AP et al. Expert consensus document: A “diamond” approach to personalized treatment of angina. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(2):120-132. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.131>.

110. Ferrer M, Villasante C, Alonso J, Sobradillo V, Gabriel R, Vilagut G et al. Interpretation of quality of life scores from the St George's Respiratory Questionnaire. *Eur Resp J*. 2002;19(3):405-413. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00213202>.

111. Finet JE, Van Iterson EH, Wilson Tang WH. Invasive hemodynamic and metabolic evaluation of HFpEF. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2021;23(5):32. <https://doi.org/10.1007/s11936-021-00904-7>.
112. Franssen FM, Soriano JB, Roche N, Bloomfield PH, Brusselle G, Fabbri LM et al. Lung function abnormalities in smokers with ischemic heart disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(5):568-76. <https://doi.org/10.1164/rccm.201512-2480OC>.
113. Frash GM. Heart rate as a non-invasive biomarker of inflammation: implications for digital health. *Front. Immunol.* 2022;13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.930445>.
114. Galeraa R, Casitasa R, Martínez-Cerón E, Rodríguez-Fragac O, Utrillad C, Torres I et al. Effect of dynamic hyperinflation on cardiac response to exercise of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeumol.* 2021;57(6):406–414. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.09.010>.
115. Gambardella J, Khondkar W, Morelli MB, Wang X, Santulli G, Trimarco V. Arginine and endothelial function. *Biomedicines.* 2020;8(8):277. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8080277>.
116. García AR, Piccari L. Emerging phenotypes of pulmonary hypertension associated with COPD: a field guide. *Curr Opin Pulm Med.* 2022;28(5):343-351. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000890>.
117. Ghio S, Guazzi M, Scardovi AB, Klersy C, Clemenza F, Carluccio E et al. Different correlates but similar prognostic implications for right ventricular dysfunction in heart failure patients with reduced or preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2017;19:873–79. <https://doi.org/10.1002/ejhf.664>.
118. Giannitsi S, Bougiakli M, Bechlioulis A, Kotsia A, Michalis LK, Naka KK. 6-minute walking test: a useful tool in the management of heart failure patients. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2019;13: 1–10. <https://doi.org/10.1177/1753944719870084>.
119. Gimelli A, Liga R, Avoglierio F, Coceani M, Marzullo P. Relationships between left ventricular sympathetic innervation and diastolic dysfunction: the role of

myocardial innervation/perfusion mismatch. *J Nucl Cardiol.* 2018;25(4):1101–9. <https://doi.org/10.1007/s12350-016-0753-3>.

120. Global Strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2022 Report [Internet]. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Available from: <https://goldcopd.org/2022-gold-report-2/>.

121. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2023 Report [Internet]. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Available from: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>.

122. Goldenberg I, Goldkorn R, Shlomo N, Einhorn M, Levitan J, Kuperstein R et al. Heart rate variability for risk assessment of myocardial ischemia in patients without known coronary artery disease: The HRV-DETECT (Heart Rate Variability for the Detection of Myocardial Ischemia) Study. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e014540. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014540>

123. Gorter TM, van Veldhuisen DJ, Bauersachs J, Borlaug BA, Celutkiene J, Coats AJS et al. Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*/ 2018;20:16-37. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1029>.

124. Gorter TM, van Veldhuisen DJ, Voors AA, Hummel YM, Lam CSP, Berger R et al. Right ventricular-vascular coupling in heart failure with preserved ejection fraction and pre- vs. post-capillary pulmonary hypertension, *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018;19(4):425-432. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex133>.

125. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL et al. Standardization of spirometry 2019 Update. An official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 Oct 15;200(8):e70-e88. doi: 10.1164/rccm.201908-1590ST.

126. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *European Journal of Heart Failure* 2020;22:1342–56. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1858>.
127. Grundtvig M, Eriksen-Volnes T, Ørn S, Slind E K, Gullestad L. 6 min walk test is a strong independent predictor of death in outpatients with heart failure. *ESC Heart Fail.* 2020;7:2904–11. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12900>.
128. Halpin DMG, Celli BR, Criner GJ, Frith P, López Varela MV, Salvi S et al. The GOLD Summit on chronic obstructive pulmonary disease in low- and middle-income countries. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2019;23(11):1131-41. <https://doi.org/10.5588/ijtld.19.0397>.
129. Hansen NS, Ängquist L, Lange P, Jacobsen R. Comorbidity clusters and healthcare use in individuals with COPD. *Respir Care.* 2020;65(8):1120-27. <https://doi.org/10.4187/respcare.07136>.
130. Haydock PM, Flett AS. Management of heart failure with reduced ejection fraction. *Heart.* 2022;108(19):1571-79. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-31881>.
131. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022;145:e895–e1032. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063>.
132. Hermann EA, Hoffman EA, Lima J, Ambale-Venkatesh B, Watson K, Carr JJ et al. Pulmonary emphysema subtypes and longitudinal change in cardiac dimensions on MRI: development of cor pulmonale parvus in the Mesa COPD Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201:A7593.
133. Hernandez L, Laucyte-Cibulskiene A, Ward LJ, Kautzky-Willer A, Herrero M-T, Norris CM et al. Gender dimension in cardio-pulmonary continuum. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022;9:916194. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.916194>.
134. Horodinschi RN, Bratu OG, Dediu GN, Pantea Stoian A, Motofei I, Diaconu CC. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a review. *Acta Cardiol.* 2020 Apr;75(2):97-104. <https://doi.org/10.1080/00015385.2018.1559485>.



135. Huang WM, Feng JY, Cheng HM, Chen SZ, Huang CJ, Guo CY, et al. The role of pulmonary function in patients with heart failure and preserved ejection fraction: looking beyond chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One* 2020;15:e0235152. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235152>.
136. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2023;61(1):2200879. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>.
137. Ismaila AS, Haeussler K, Czira A, Tongbram V, Malmenäs M, Agarwal J et al. Comparative efficacy of umeclidinium/vilanterol versus other bronchodilators for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *Adv Ther* 39, 4961–5010 (2022). <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02234-x>.
138. Jian A, Todd C, Kaye D, Nanayakkara S. Association between heart rate variability and echocardiographic parameters in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Heart Lung Circ*. 2019;28:S161. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2019.06.065>.
139. Kawut SM, Poor HD, Parikh MA, Hueper K, Smith BM, Bluemke DA et al. Cor pulmonale parvus in chronic obstructive pulmonary disease and emphysema. The MESA COPD Study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(19):2000-9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.07.991>.
140. Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, Baniyas MY, Al Suwaidi SKBM, Al Katheeri R et al. Global epidemiology of ischemic heart disease: results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus*. 2020;12(7):e9349. <https://doi.org/10.7759/cureus.9349>.
141. Kittleson MM, Panjrath GS, Amancherla K, Davis LL, Deswal A, Dixon DL et al. 2023 ACC expert consensus decision pathway on management of heart failure with preserved ejection fraction: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(18):1835-78. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.03.393>.

142. Kniazieva OV, Potabashniy VA, Fesenko VI. Remodeling of heart in patients with stable ischemic heart disease combined with chronic obstructive pulmonary disease as a basis for development of heart failure. *Medicni perspektivi*. 2022;27(1):34-41. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.1.254319>.

143. Kniazieva OV, Potabashniy VA. The features of asymptomatic left ventricular dysfunction in patients with IHD combined with COPD. Тези наукових доповідей науково-практичної конференції «Актуальні питання внутрішньої медицини»(Дніпро, 17-18 травня 2017 р). 2017. С.22-23.

144. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>.

145. Konecny T, Somers K, Park J. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for ventricular arrhythmias Independent of left ventricular function. *Heart Rhythm*. 2018;15(6):832–38. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.09.042>.

146. Kovacs G, Agusti A, Barberá JA, et al. Pulmonary vascular involvement in chronic obstructive pulmonary disease is there a pulmonary vascular phenotype? *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(8):1000–11. <https://doi.org/10.1164/rccm.201801-0095PP>.

147. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39. . <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>.

148. Lavie C, Shah S, Mehra M. The Dilemma of Exertional Dyspnea and Diagnosis of Heart Failure: Convergent and Discriminant Validity. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(5):781-783. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.09.014>.

149. Leigh JA, Kaplan RC, Swett K, Balfour P, Kansal MM, Talavera GA et al. Smoking intensity and duration is associated with cardiac structure and function: the

ECHOCardiographic Study of Hispanics/Latinos. *Open Heart* 2017;4:e000614. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2017-000614>.

150. Lenasi H, Novak A, Jug B, Dervišević E, Karpiljuk D, Videmšek M et al. An alternative prediction equation for evaluation of six-minute walk distance in stable coronary artery disease patients. *Front. Physiol.* 2022;13:844847. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.844847>.

151. Leslie KH, McCowan C, Pell JP. Adherence to cardiovascular medication: a review of systematic reviews. *J Public Health (Oxf)*. 2019;41(1):e84-e94. <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdy088>.

152. Levy AE, Huang C, Huang A, Michael Ho P. Recent approaches to improve medication adherence in patients with coronary heart disease: progress towards a learning healthcare system. *Curr Atheroscler Rep.* 2018;20(1):5. <https://doi.org/10.1007/s11883-018-0707-0199>.

153. Lichtenstein D. Lung ultrasound in the critically ill. *Ann. Intensive Care.* 2014;4:1 <https://doi.org/10.1186/2110-5820-4-1>.

154. Life expectancy at birth, total (years). Data 2022. URL: <https://data.worldbank.org/indicator/SP.DYN.LE00.IN>.

155. Lins L, Carvalho FM. SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review. *SAGE Open Med.* 2016;4:1-12. <https://doi.org/10.1177/2050312116671725>.

156. Lippi G, Sanchis-Gomar F. Global epidemiology and future trends of heart failure. *AME Med J.* 2020;5:15–15. <https://doi.org/10.21037/amj.2020.03.03>.

157. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med.* 2018;378(18). <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713901>.

158. Lipworth B, Skinner D, Devereux G, Thomas V, Ling Zhi Jie J, Martin J et al. Underuse of beta-blockers in heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Heart* 2016;102:1909–14. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-309458>.

159. Malo de Molina R, Aguado S, Arellano C, Valle M, Ussetti P. Ischemic heart disease during acute exacerbations of COPD. *Med Sci (Basel)*. 2018;6(4):83. <https://doi.org/10.3390/medsci6040083>.

160. Maltais F, Bjermer L, Kerwin EM, Jones PW, Watkins ML, Tombs L et al. Efficacy of umeclidinium/vilanterol versus umeclidinium and salmeterol monotherapies in symptomatic patients with COPD not receiving inhaled corticosteroids: the EMAX randomised trial. *Respir Res*. 2019;20(1):238. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1193-9>.

161. Mandoli GE, Sciacaluga C, Bandera F, Cameli P, Esposito R, D'Andrea A et al. Cor pulmonale: the role of traditional and advanced echocardiography in the acute and chronic settings. *Heart Fail Rev*. 2021;26(2):263-275. <https://doi.org/10.1007/s10741-020-10014-4>.

162. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Michael Böhm et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.

163. McEvoy JW, Nasir K, DeFilippis AP, Lima JA, Bluemke DA, Hundley WG et al. Relationship of cigarette smoking with inflammation and subclinical vascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(4):1002-10. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.30496>.

164. Mehra R, Tjurmina OA, Ajijola OA, Arora R, Bolser DC, Chapleau MW. Research opportunities in autonomic neural mechanisms of cardiopulmonary regulation: A report from the National Heart, Lung, and Blood Institute and the National Institutes of Health Office of the Director Workshop. *JACC Basic Transl Sci*. 2022;7(3):265-293. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2021.11.003>.

165. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A et al.; ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>.

166. Montone RA, Rinaldi R, Bonanni A, Severino A, Pedicino D, Crea F et al. Impact of air pollution on ischemic heart disease: Evidence, mechanisms, clinical

- perspectives. *Atherosclerosis*. 2023;366:22-31.  
<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2023.01.013>.
167. Moon SJ, Lee W-Y, Hwang JS, Hong YP, Morisky DE. Accuracy of a screening tool for medication adherence: A systematic review and meta-analysis of the Morisky Medication Adherence Scale-8. *PLoS ONE*. 2017;12(11): e018713. doi: 10.1371/journal.pone.0187139.
168. Mooney L, Hawkins NM, Pardeep S, Jhund PS, Redfield MM, Vaduganathan M et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease in patients with heart failure with preserved ejection fraction: insights from PARAGON-HF. *JAHA*. 2021;10:e021494. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.021494>.
169. Morgan AD, Zakeri R, Quint JK. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? *Ther Adv Respir Dis*. 2018;12:1753465817750524. <https://doi.org/10.1177/1753465817750524>.
170. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10(5):348–54. PMID: 18453793. PMCID: PMC2562622.
171. Mykhailovska NS, Stetsiuk IO, Kulnych TO, Lisova OO. Clinical effectiveness of L-arginin supplementation in patients with coronary artery disease and metabolic syndrome. *Family medicine*. 2019;2(82):59-65. <https://doi.org/10.30841/2307-5112.2.2019.175134>.
172. Naeije R, Gerges M, Vachiery JL, Caravita S, Gerges C, Lang IM. Hemodynamic phenotyping of pulmonary hypertension in left heart failure. *Circ Heart Fail*. 2017;10:e004082. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004082>.
173. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen Tet al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):277-314. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011/>.

174. Nahm F S. Receiver operating characteristic curve: overview and practical use for clinicians. *Korean J Anesthesiol.* 2022;75(1):25-36. <https://doi.org/10.4097/kja.21209>.
175. Newby DE, Mannucci PM, Tell GS, Baccarelli AA, Brook RD, Donaldson K et al. Expert position paper on air pollution and cardiovascular disease. *Eur. Heart J.* 2015;36:pp. 83-93. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu458>.
176. Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, Melenovsky V, Borlaug BA. Evidence supporting the existence of a distinct obese phenotype of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2017;136(1):6-19. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026807>.
177. Omar H, Guglin M. Prognostic value of 6-minute walk test and cardiopulmonary exercise test in acute heart failure (from the ESCAPE trial). *Am Heart J Plus: Cardiol Res and Pract.* 2021;1:100005. <https://doi.org/10.1016/j.ahjo.2021.100005>.
178. Oshunbade AA, Kassahun-Yimer W, Valle KA, Hamid A, Kipchumba RK, Kamimura D et al. Cigarette smoking, incident coronary heart disease, and coronary artery calcification in black adults: The Jackson Heart Study. *JAHA.* 2021;10:e017320. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017320>.
179. Patel VN, Pierce BR, Bodapati RK, Brown DL, Ives DG, Stein PK. Association of Holter-derived heart rate variability parameters with the development of congestive heart failure in the Cardiovascular Health Study. *JACC Heart Fail.* 2017;5(6):423–31. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2016.12.015>.
180. Paudel R, Beridze N, Aronow WS, Ahn C, Sanaani A, Agarwal P. Association of chest pain versus dyspnea as presenting symptom for coronary angiography with demographics, coronary anatomy, and 2-year mortality. *Arch Med Sci* 2016;4:742–46. <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.60959>.
181. Paulus WJ, Zile MR. From systemic inflammation to myocardial fibrosis: the heart failure with preserved ejection fraction paradigm revisited. *Circ Res.* 2021;128(10):1451-1467. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318159>.

182. Pedersen E, Garcia BH, Halvorsen KH, Eggen AE, Schirmer H, Waaseth M. Adherence to prescription guidelines and achievement of treatment goals among persons with coronary heart disease in Tromsø 7. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021;21: 44. <https://doi.org/10.1186/s12872-021-01866-1>.
183. Pellicori P, Cleland JGF, Clark AL. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Heart Failure: A Breathless Conspiracy. *Heart Fail Clin.* 2020;16(1):33-44. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2019.08.003>.
184. Pellicori P., Salekin D., Pan D., Clark A.L. This patient is not breathing properly: is this COPD, heart failure, or neither? *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2017;15(5):389-396. <https://doi.org/10.1080/14779072.2017.13175>.
185. Pinto LM, Alghamdi M, Benedetti A, Zaihra T, Landry T, Bourbeau J. Derivation and validation of clinical phenotypes for COPD: a systematic review. *Respir Res.* 2015;16(1):50. <https://doi.org/10.1186/s12931-015-0208>.
186. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA–PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2019;40:3297–317. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz641>.
187. Portillo K, Torralba Y, Blanco I, Burgos F, Rodriguez-Roisin R, Rios J et al. Pulmonary hemodynamic profile in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:1313–1320. <https://doi.org/10.2147/COPD.S78180>.
188. Promsrisuk T, Boonla O, Kongsui R , Sriraksa N, Thongrong S, Srithawong A. Oxidative stress associated with impaired autonomic control and severity of lung function in chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Exe Rehab.* 2023;19(1):75-84. <https://doi.org/10.12965/jer.2244586.293>.
189. Pugliese NR, Pellicori P, Filidei F, De Biase N, Maffia P, Guzik TJ et al. Inflammatory pathways in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: implications for future interventions. *Cardiovasc Res.* 2023;118(18):3536-3555. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac133>.

190. Qintar M, Grantham JA, Sapontis J, Gosch KL, Lombardi W, Karmaliotis D et al. Dyspnea among patients with chronic total occlusions undergoing percutaneous coronary intervention: prevalence and predictors of improvement. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10(12):e003665.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.117.003665>.
191. Rabe KF, Hurst JR, Suissa S. Cardiovascular disease and COPD: dangerous liaisons? *Eur Respir Rev* 2018;27:180057.  
<https://doi.org/10.1183/16000617.0057-2018>.
192. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA et al. Triple inhaled therapy at two glucocorticoid doses in moderate-to-very-severe COPD. *N Engl J Med*. 2020;383(1):35-48. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916046>.
193. Rasmussen AA, Wiggers H, Jensen M, Berg SK, Rasmussen TB, Borregaard B et al. Patient-reported outcomes and medication adherence in patients with heart failure. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2021;7:287–95.  
<https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa097>.
194. Rasputina LV, Didenko DD. Life quality parameters in patients with combination of stable ischemic heart disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Wiadomosci Lekarskie*. 2018;71(8):1560-1565. PMID: 30684341.
195. Reddy Y, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2018;138:861–70.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646>.
196. Rieckmann N, Neumann K, Feger S, Ibes P, Napp A, Preuß D et al. Health-related quality of life, angina type and coronary artery disease in patients with stable chest pain. *Health Qual Life Outcomes*. 2020;18:140. <https://doi.org/10.1186/s12955-020-01312-4>.
197. Rodgers JL, Jones J, Bolleddu SI, Vanthenapalli S, Rodgers LE, Shah K et al. Cardiovascular risks associated with gender and aging. *J. Cardiovasc. Dev. Dis*. 2019;6:19. <https://doi.org/10.3390/jcdd6020019>.



198. Rodionova V, Kovalenko O. Application of L-arginine in patients with hypertension in combination with COPD in aspect of effect on platelet activity. *Infusion & Chemotherapy*. 2020;3(1): 63-64. <https://doi.org/10.32902/2663-0338-2020-3.1-52>.
199. Roger VL. Epidemiology of heart failure: a contemporary perspective. *Circ Res* 2021;128:1421–34. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318172>.
200. Rogers JK, McMurray JJV, Pocock SJ, Zannad F, Krum H, van Veldhuisen DJ et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *Circulation*.2012;126(19):2317-23. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.110536>.
201. Romero D, Blanco-Almazán D, Groenendaal W, Lijnen L, Smeets C, Ruttens D et al. Predicting 6-minute walking test outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease without physical performance measures. *Comput Methods Programs Biomed*. 2022;225:107020. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2022.107020>.
202. Rosano G.M., Moura B., Metra M., Böhm M. et al. Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. A consensus document of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2021;23:872-881. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2206>.
203. Rosenkranz S, Lang IM, Blindt R, Bonderman D, Bruch L, Diller GP, Felgendreher R et al. Pulmonary hypertension associated with left heart disease: updated recommendations of the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol*. 2018;272S:53–62. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.080>.
204. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, Barengo NC. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982-3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>.
205. Roversi S, Fabbri LM. Interazioni cuore-polmoni: la broncopneumopatia cronica ostruttiva e la cardiopatia ischemica [Lung and heart interaction: chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2018;19(3):153-160. Italian. <https://doi.org/10.1714/2883.29073>.

206. Roversi S, Fabbri LM, Sin DD, Hawkins NM, Agustí A. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiac diseases: an urgent need for integrated care. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194:1319–1336. <https://doi.org/10.1164/rccm.201604-0690SO>.

207. Safiri S, Carson-Chahhoud K, Noori M, Nejadghaderi S A, Sullman M J M, Ahmadian Heris J et al. Burden of chronic obstructive pulmonary disease and its attributable risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *BMJ.* 2022;378:e069679. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-069679>.

208. Salmani M, Alipoor E, Navid H, Farahbakhsh P, Yaseri M, Imani H. Effect of L-arginine on cardiac reverse remodeling and quality of life in patients with heart failure. *Clin Nutr.* 2021;40(5):3037-3044. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.01.044>.

209. Samp JC, Joo MJ, Schumock GT, Calip GS, Pickard AS, Lee TA. Risk of cardiovascular and cerebrovascular events in COPD patients treated with long-acting  $\beta$ 2-agonist combined with a long-acting muscarinic or inhaled corticosteroid. *Ann Pharmacother.* 2017;51(11):945–953. <https://doi.org/10.1177/1060028017719716>.

210. Sanders-van Wijk S, Barandiaran Aizpurua A, Brunner-La Rocca H-P, Henkens MTHM, Weerts J, Knackstedt C et al. The HFA-PEFF and H2FPEF scores largely disagree in classifying patients with suspected heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(5):838-840. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2019>.

211. Sanders-van Wijk S, Tromp J, Beussink-Nelson L, Hage C, Svedlund S, Saraste A, et al. Proteomic evaluation of the comorbidity-inflammation paradigm in heart failure with preserved ejection fraction: Results from the PROMIS-HFpEF Study. *Circulation.* 2020;142(21):2029-2044. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045810>.

212. Santas E, Palau P, Guazzi M, de la Espriella R, Miñana G, Sanchis J et al. Usefulness of right ventricular to pulmonary circulation coupling as an indicator of risk for recurrent admissions in heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Cardiol.* 2019;124(4):567-572. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.05.024>.

213. Santos NCD, Miravittles M, Camelier AA, Almeida VDC, Maciel RRBT, Camelier FWR. Prevalence and impact of comorbidities in individuals with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2022;85(3):205-220. <https://doi.org/10.4046/trd.2021.0179>.
214. Schäfer M., Humphries S., Stenmark K.R., et al. 4D-flow cardiac magnetic resonance-derived vorticity is sensitive marker of left ventricular diastolic dysfunction in patients with mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(4):415-424. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex069>.
215. Seleme VB, Marques GL, Mendes AEM, Rotta I, Pereira M, Júnior EL et al. Nebivolol for the treatment of essential systemic arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2021;21(2):165-180. <https://doi.org/10.1007/s40256-020-00422-0>.
216. Serrao NF Jr, Porta A, Minatel V, Castro AAM, Catai AM, Sampaio LMM, Arena R, Borghi-Silva A. Complexity analysis of heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease: relationship with severity and symptoms. *Clin Auton Res* 2020;30:157-164. <https://doi.org/10.1007/s10286-019-00659-z>.
217. Silavanich V, Nathisuwan S, Phrommintikul A, Permsuwan U. Relationship of medication adherence and quality of life among heart failure patients. *Heart & Lung*. 2019;48:105–10. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2018.09.009>.
218. Singh D, Ferguson GT, Bolitschek J, Grönke L, Hallmann C, Bennett N, Abrahams R, Schmidt O, Bjermer L. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respir Med*. 2015;109(10):1312-9. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.08.002>.
219. Scott JA, Maarsingh H, Holguin F, Grasemann H. Arginine therapy for lung diseases. *Front. Pharmacol*. 2021;12:627503. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.627503>.
220. Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, van Heerebeek L, Zile MR, Kass DA, Paulus WJ. Phenotype-specific treatment of heart failure with preserved ejection fraction: a multiorgan roadmap. *Circulation*. 2016;134(1):73-90. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021884>.

221. Sorokin AV, Arnardottir H, Kotani K and Silbernagel G. Editorial: Chronic inflammation, oxidative stress and lipoprotein metabolism in cardio-pulmonary continuum. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022;9:1055370. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1055370/>.
222. Spruit MA, Polkey MI, Celli B, et al on behalf of the Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) study investigators. Predicting outcomes from 6 minute walk distance in chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Med Dir Ass.* 2012;13:291-7. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2011.06.009>.
223. Stewart SF, Moon Z, Horne R. Medication nonadherence: health impact, prevalence, correlates and interventions. *Psychol Health.* 2023;38(6):726-765. <https://doi.org/10.1080/08870446.2022.2144923>.
224. Steinberg JS, Varma N, Cygankiewicz I, Aziz P, Balsam P, Baranchuk A et al. 2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry. *Heart Rhythm.* 2017;14(7):e55-e96. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.03.038>.
225. Streng KW, Nauta JF, Hillege HL, Anker SD, Cleland JG, Kenneth Dickstein K et al. Non-cardiac comorbidities in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2018;271:132–139. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.04.001>.
226. Suhail M, Saeed H, Saleem Z, Younas S, Hashmi FK, Rasool F et al. Association of health literacy and medication adherence with health-related quality of life (HRQoL) in patients with ischemic heart disease. *Health Qual Life Outcomes.* 2021;19(1):118. <https://doi.org/10.1186/s12955-021-01761-5>.
227. Sysol JR, Machado RF. Classification and pathophysiology of pulmonary hypertension. *Contin Cardiol Educ.* 2018;4(1):2–12. doi: 10.1002/cce2.71.
228. Tabar NA, Alshraideh JA Correlates and predictors of health-related quality of life among patients with COPD: an integrative review. *Open J Nurs.* 2019;9:1203-1225. <https://doi.org/10.4236/ojn.2019.912088>.

229. Tello K, Ghofrani HA, Heinze C, Krueger K, Naeije R, Raubach C et al. A simple echocardiographic estimate of right ventricular-arterial coupling to assess severity and outcome in pulmonary hypertension on chronic lung disease. *Eur Respir J*. 2019;54:1802435. <https://doi.org/10.1183/13993003.02435-2018>.
230. Timmis A, Townsend N, Gale CP, Torbica A, Lettino M, Petersen SE et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2019. *Eur Heart J*. 2020;41(1):12-85. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz859>.
231. Townsend N, Kazakiewicz D, Wright LF, Timmis A, Huculeci R, Torbica A et al. Epidemiology of cardiovascular disease in Europe. *Nat Rev Cardiol*. 2022;19:133–143. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00607-3>.
232. Trinkmann F, Saur J, Borggreffe M, Akin I. Cardiovascular comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) — current considerations for clinical practice. *J. Clin. Med*. 2019;8:69. <https://doi.org/10.3390/jcm8010069>.
233. Tsai CH, Ma HP, Lin YT, Hung ChSh, Huang ShH, Chuang BL et al. Usefulness of heart rhythm complexity in heart failure detection and diagnosis. *Sci Rep*. 2020;10:14916. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71909-8>.
234. Tseng CY, Chang JC, Chen YC, Huang HH, Lin CS, How CK, Yen DH. Changes of heart rate variability predicting patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalization after emergency department treatment. *J Chin Med Assoc*. 2018;81:47-52. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2017.10.003>.
235. Ukena K, Mahfoud F, Kindermann M, Kindermann I, Bals R, Voors AA et al. The cardiopulmonary continuum systemic inflammation as “common soil” of heart and lung disease. *Review Int J Cardiol*. 2010;145(2):172-176. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.04.082>.
236. UN. World population prospects 2019: highlights. URL: [https://population.un.org/wpp/Publications/Files/WPP2019\\_10KeyFindings.pdf](https://population.un.org/wpp/Publications/Files/WPP2019_10KeyFindings.pdf) 2019.
237. van der Laan DM, Elders PJM, Boons CCLM, Nijpels G, Hugtenburg JG. Factors associated with nonadherence to cardiovascular medications: a cross-sectional

study. J Cardiovasc Nurs. 2019;34(4):344-352.  
<https://doi.org/10.1097/JCN.0000000000000582>.

238. Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M, Gaffron S, van Empel VP, Bruijnzeel PL et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(7):728-35.  
<https://doi.org/10.1164/rccm.201209-1665OC>.

239. Vasan RS, Benjamin EJ. The Future of Cardiovascular Epidemiology. *Circulation*. 2016;133:2626–2633.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023528/>.

240. Vedin O, Lam CSP, Koh AS, Benson L, Teng THK, Tay WT et al. Significance of ischemic heart disease in patients with heart failure and preserved, midrange, and reduced ejection fraction: A Nationwide Cohort Study. *Circ Heart Fail*. 2017;10(6):e003875. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.003875>.

241. Verwerft J, Soens L, Wynants J, Meysman M, Jogani S, Plein D et al. Heart failure with preserved ejection fraction: relevance of a dedicated dyspnoea clinic. *Eur Heart J*. 2023;44:1544–1556. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad141>.

242. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP et al. Heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):e139-e596.  
<https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000757>.

243. Vogelmeier CF, Kerwin EM, Bjermer LH, Tombs L, Jones PW, Boucot IH et al. Impact of baseline COPD symptom severity on the benefit from dual versus mono-bronchodilators: an analysis of the EMAX randomised controlled trial. *Thorax*. 2020;75(14):1753-1760.  
<https://doi.org/10.1177/1753466620968500>.

244. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M et al. ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-37. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>.

245. Vuoti AO, Tulppo MP, Ukkola OH, Junttila MJ, Huikuri HV, Kiviniemi AM et al. Prognostic value of heart rate variability in patients with coronary artery

disease in the current treatment era. *PLoS ONE*. 2021;16(7):e0254107. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254107>.

246. Waatevik M, Frisk B, Real FG, Hardie JA, Bakke P, Nilsen RM et al. One year change in 6-minute walk test outcomes is associated with COPD prognosis. *COPD*. 2020;17(6):662-671. <https://doi.org/10.1080/15412555.2020.1839041>.

247. Washko GR, Nardelli P, Ash SY, Vegas Sanchez-Ferrero G, Rahaghi FN, Come C et al. Arterial vascular pruning, right ventricular size, and clinical outcomes in chronic obstructive pulmonary disease a longitudinal observational study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(4):454–461. <https://doi.org/10.1164/rccm.201811-2063OC>.

248. Wang CC, Wu CK, Tsai ML, Lee CM, Huang WC, Chou HH et al. 2019 Focused update of the guidelines of the Taiwan Society of Cardiology for the diagnosis and treatment of heart failure. *Acta Cardiol Sin*. 2019;35(3):244-283. [https://doi.org/10.6515/ACS.201905\\_35\(3\).20190422A](https://doi.org/10.6515/ACS.201905_35(3).20190422A).

249. Wang F, Yu Y, Mubarik S, Zhang Y, Liu X, Cheng Y et al. Global burden of ischemic heart disease and attributable risk factors, 1990-2017: a secondary analysis based on the Global Burden of Disease Study 2017. *Clin Epidemiol*. 2021;13:859-870. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S317787>.

250. Wang M, Lin EP, Huang LC, Li CY, Shyr Y, Lai CH. Mortality of cardiovascular events in patients with COPD and preceding hospitalization for acute exacerbation. *Chest*. 2020;158(3):973-85. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.02.046>.

251. Watson M, Dardari Z, Kianoush S, Hall ME, DeFilippis AP, Keith RJ et al. Relation between cigarette smoking and heart failure (from the Multiethnic Study of Atherosclerosis). *Am J Cardiol*. 2019;123(12):1972-1977. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.03.015>.

252. WHO global air quality guidelines: particulate matter (PM2.5 and PM10), ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide and carbon monoxide World Heal. Organ. 2021;9544:1302. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/345329>.

253. Williams DP, Koenig J, Carnevali L, Sgoifo A, Jarczok MN, Sternberg EM et al. Heart rate variability and inflammation: A meta-analysis of human studies. *Brain Behav Immun*. 2019;80:219-226. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.03.009>.

254. Yang S, Lee SP, Park JB, Lee H, Kang SH, Lee SE et al. PM2.5 concentration in the ambient air is a risk factor for the development of high-risk coronary plaques. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(12):1355-1364. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jez209>.
255. Ye C, Younus A, Malik R, Roberson L, Shaharyar S, Veledar E et al. Subclinical cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *QJM*. 2017;110(6):341-349. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcw135>.
256. Yeoh SE, Dewan P, Serenelli M, Ferreira JP, Pitt B, Swedberg K et al. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure with reduced ejection fraction patients with chronic obstructive pulmonary disease in EMPHASIS-HF and RALES. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(3):529-538. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2350>.
257. Yu M-L, Kim R-B, Lee H-J, Kim K, Shin M-H, Park H-K et al. Relationships among medication adherence, lifestyle modification, and health-related quality of life in patients with acute myocardial infarction: a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16(1):100. <https://doi.org/10.1186/s12955-018-0921-z>.
258. Yu S-Y, Ip MS-M, Li X, Cheung K-S, Ren Q-W, Wu M-Z et al. Low-dose aspirin and incidence of lung carcinoma in patients with chronic obstructive pulmonary disease in Hong Kong: A cohort study. *PLoS Med*. 2022;19(1):e1003880. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003880>.
259. Zeng GS, Chen LC, Fan HZ, Wu LL, Wu XP, Fang ZK et al. The relationship between steps of 6MWT and COPD severity: a cross-sectional study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;14:141-148. <https://doi.org/10.2147/COPD.S188994>.
260. Zhou D, Wang L, Ding S, Shen M, Qiu H. Phenotypic disease network analysis to identify comorbidity patterns in hospitalized patients with ischemic heart disease using large-scale administrative data. *Healthcare (Basel)*. 2022;10(1):80. <https://doi.org/10.3390/healthcare10010080>.



## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

## Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Потабашній ВА, Князева ОВ, Маркова ОЯ. Проблеми діагностики та лікування хронічної ішемічної хвороби серця в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень за даними ретроспективного аналізу. *Медичні перспективи*. 2021;26(2):72–79. doi.org/10.26641/2307-0404.2021.2.234517. (Особистий внесок: Здобувачем проведено аналіз літератури, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, підготовка статті до друку).
2. Kniazieva OV, Potabashniy VA, Fesenko VI. Remodeling of heart in patients with stable ischemic heart disease combined with chronic obstructive pulmonary disease as a basis for development of heart failure. *Medicni perspektivi*. 2022;27(1):34-41. doi.org/10.26641/2307-0404.2022.1.254319 (Особистий внесок: Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження пацієнтів, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, підготовка статті до друку).
3. Князева ОВ. Якість життя та функціональний стан пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини*. 2022;3(51):60-66. doi.org/10.11603/1811-2471.2022.v.i3.13289.
4. Князева ОВ, Потабашній ВА. Ефективність комплексного лікування пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. *Сімейна медицина. Європейські практики*. 2022;4(102):18-23. doi.org/10.30841/2786-720X.4.2022.274639. (Особистий внесок: Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження пацієнтів, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, підготовка статті до друку).

## **Опубліковані наукові праці апробаційного характеру:**

5. Князева ОВ, Потабашній ВА. Вплив комплексної терапії на ремоделювання серця у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. 2023. С.22-24. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Коморбідний перебіг захворювань внутрішніх органів: сучасний стан проблеми та невирішені питання корекції» 16-17 березня 2023 року (м. Чернівці). *(Особистий внесок: Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження пацієнтів, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, підготовка тез до друку)*

6. Князева ОВ, Потабашній ВА. Результати амбулаторного моніторингу ЕКГ у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця в поєднанні з ХОЗЛ. Аритмологія. 2022;1–2(41–42):48. Матеріали Форуму щодо рекомендацій з лікування фібриляції передсердь: від консенсусу експертів до практичного використання, 15-16 листопада 2022 (м. Івано-Франківськ). *(Особистий внесок: Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження пацієнтів, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, підготовка тез до друку)*.

7. Потабашній ВА, Князева ОВ, Климович ОВ. Діагностика хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця та хронічним обструктивним захворюванням легень. Український кардіологічний журнал. 2022;29(1):106. Матеріали ХХІІІ Національного конгресу кардіологів України 20-23 вересня 2022 (м. Київ). *(Особистий внесок: Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження пацієнтів, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, підготовка тез до друку)*.

8. Князева ОВ, Фесенко ВІ. Показники діастолічної функції лівого шлуночка при різних фенотипах хронічної серцевої недостатності у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця та хронічним обструктивним захворюванням легень. Український кардіологічний журнал. 2022;29(1):101-102. Матеріали ХХІІІ Національного конгресу кардіологів України 20-23 вересня 2022 (м. Київ). *(Особистий внесок: Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір,*

*клінічне обстеження пацієнтів, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, підготовка тез до друку).*

9. Князева ОВ, Тамамшева АО. Діастолічна функція лівого шлуночка в пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця та хронічним обструктивним захворюванням легень. *Український кардіологічний журнал*. 2022;29(1):9. Матеріали ХХІІІ Національного конгресу кардіологів України 20-23 вересня 2022 (м. Київ). *(Особистий внесок: Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження пацієнтів, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, підготовка тез до друку).*

10. Князева ОВ. Фенотипи ремоделювання лівих відділів серця у пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. *Український кардіологічний журнал*. 2021;28(1):7. Матеріали ХХІІ Національного конгресу кардіологів України 21-24 вересня 2021 (м. Київ).

11. Фесенко ВІ, Князева ОВ. Якість життя пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця і коморбідним ХОЗЛ. 2020. С.58-59. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів» 8-9 жовтня 2020 (м. Тернопіль). *(Особистий внесок: Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження пацієнтів, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, підготовка тез до друку).*

12. Князева ОВ, Фесенко ВІ. Особливості структурно-функціонального стану лівого шлуночка у пацієнтів з поєднанням хронічної ішемічної хвороби серця та хронічного обструктивного захворювання легень. *Український кардіологічний журнал*. 2020;27(2):23-24. Матеріали ХХІ Національного конгресу кардіологів України 22-25 вересня 2020 (м. Київ). *(Особистий внесок: Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження пацієнтів, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, підготовка тез до друку).*

13. Князева ОВ. Порушення ритму серця у пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця з коморбідним хронічним обструктивним

захворюванням легень. *Аритмологія*. 2020;2(34):49-50. Матеріали X науково-практичної конференції Асоціації аритмологів України, 1-3 липня 2020 (м. Київ).

14. Князева ОВ. Толерантність до фізичного навантаження пацієнтів з ішемічною хворобою серця в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. *Український кардіологічний журнал*. 2019;26(1):47. Матеріали XX Національного конгресу кардіологів України 25-28 вересня 2019 (м. Київ).

15. Потабашній ВА, Князева О.В. Особливості клінічного перебігу ішемічної хвороби серця в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. 2019. С.55-57. Науково-практична конференція «Актуальні питання професійних захворювань в Україні». Наукові тези. 17-18 вересня 2019 (м. Дніпро) *(Особистий внесок: Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження пацієнтів, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, підготовка тез до друку)*.

16. Потабашній ВА, Князева ОВ. Прихильність до лікування пацієнтів з ішемічною хворобою серця в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. 2019. С.79-80. Збірка матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів» 11 квітня 2019р (м. Івано-Франківськ). *(Особистий внесок: Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження пацієнтів, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, підготовка тез до друку)*.

17. Князева ОВ, Потабашній ВА, Фесенко ВІ. Варіабельність серцевого ритму в пацієнтів з ішемічною хворобою серця в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. *Аритмологія*. 2018;2(26):45. Матеріали VIII науково-практичної конференції Асоціації аритмологів України, 17-18 травня 2018 (м. Київ). *(Особистий внесок: Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження пацієнтів, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, підготовка тез до друку)*.

18. Потабашній ВА, Князева ОВ. Оцінка ефективності застосування L-аргініну в комплексній терапії стабільної ішемічної хвороби серця в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. 2017. С.19-20. Збірка наукових праць науково-практичної конференції з міжнародною участю «Первинна медична допомога в Україні: кращі практики сімейної медицини», 7-8 червня 2017 (м. Київ). *(Особистий внесок: Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження пацієнтів, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, підготовка тез до друку).*

19. Князева ОВ, Фесенко ВІ. Вплив донатора оксиду азота L-аргініна на ефективність терапії стабільної ішемічної хвороби серця в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. 2017. С.60-61. Тези наукових доповідей науково-практичної конференції «Актуальні питання внутрішньої медицини», 17-18 травня, 2017 (м. Дніпро). *(Особистий внесок: Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження пацієнтів, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, підготовка тез до друку).*

20. Kniazieva OV, Potabashniy VA. The features of asymptomatic left ventricular dysfunction in patients with IHD combined with COPD. 2017. С.22-23. Тези наукових доповідей науково-практичної конференції «Актуальні питання внутрішньої медицини», 17-18 травня, 2017 (м. Дніпро). *(Особистий внесок: Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження пацієнтів, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, підготовка тез до друку).*

21. Потабашній ВА, Князева ОВ. Особливості лікування хронічної серцевої недостатності, асоційованої з ІХС, у пацієнтів з ХОЗЛ. *Український кардіологічний журнал*. 2015;Дод.1:173. Матеріали XVI Національного конгресу кардіологів України 23-25 вересня 2015 (м. Київ). *(Особистий внесок: Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).*

## АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

ЗАТВЕРДЖУЮ



Директор з наукової роботи  
Дніпровського державного медичного  
університету д. мед. н., професор  
Олександр ГУДАР'ЯН

04 \_\_\_\_\_ 2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ


1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Визначення фенотипів ремоделювання серця у пацієнтів з різними формами стабільної ІХС в поєднанні з ХОЗЛ та ранніми проявами серцевої недостатності».
2. **Установа – розробник:** Дніпровський державний медичний університет, кафедра терапії, кардіології та сімейної медицини ФПО, 50036, м. Кривий Ріг, пл. 30-річчя Перемоги, 2.  
Автори: Потабашній В.А., Князева О.В., Фесенко В.І.
3. **Джерело інформації:** Kniazieva OV, Potabashniy VA, Fesenko VI. Remodeling of heart in patients with stable ischemic heart disease combined with chronic obstructive pulmonary disease as a basis for development of heart failure. *Medicni perspektivi*. 2022; 27(1): 34-41. doi.org/10.26641/2307-0404.2022.1.254319.
4. **Де впроваджено:** кафедра педіатрії, сімейної медицини та клінічної лабораторної діагностики ФПО.
5. **Термін впровадження:** 15.04.2022 – 30.03.2023 року.
6. **Форма впровадження:** у навчально-педагогічний процес.
7. **Ефективність впровадження:** впровадження в науково-педагогічний процес (лекційний курс, семінарські, практичні заняття) сприяє підвищенню якості знань слухачів щодо механізмів формування та діагностики хронічної серцевої недостатності у пацієнтів зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ.
8. **Зауваження:** немає.

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри педіатрії, сімейної медицини  
та клінічної лабораторної діагностики ФПО  
д.мед.н., професор

Світлана ШЕЙКО

ЗАТВЕРДЖУЮ  
Проректор закладу вищої освіти ТНМУ  
з наукової роботи  
д. мед. н., професор  
Іван КЛІЩ  
« 15 » 03 2023 р.



#### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва пропозиції для впровадження:** «Визначення фенотипів ремоделювання серця у пацієнтів з різними формами стабільної ІХС в поєднанні з ХОЗЛ та ранніми проявами серцевої недостатності».
- Установа – розробник:** Дніпровський державний медичний університет, кафедра терапії, кардіології та сімейної медицини ФПО, 50036, м. Кривий Ріг, пл. 30-річчя Перемоги, 2.  
Автори: Потабашній В.А., Князева О.В., Фесенко В.І.
- Джерело інформації:** KniазievaOV, PotabashniyVA, FesenkoVI. Remodeling of heart in patients with stable ischemic heart disease combined with chronic obstructive pulmonary disease as a basis for development of heart failure. *Medicni perspektivi*. 2022; 27(1): 34-41. doi.org/10.26641/2307-0404.2022.1.254319.
- Де впроваджено:** кафедра педіатрії, сімейної медицини та клінічної лабораторної діагностики ФПО.
- Термін впровадження:** 01.09.2022-28.02.2023.
- Форма впровадження:** у навчально-педагогічний процес.
- Ефективність впровадження:** впровадження в науково-педагогічний процес (лекційний курс, семінарські, практичні заняття) сприяє підвищенню якості знань слухачів щодо механізмів формування та діагностики хронічної серцевої недостатності у пацієнтів зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ.
- Зауваження:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри терапії  
і сімейної медицини ФПО  
д.мед.н., професор



Мар'ян ГРЕБЕНИК



ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор закладу вищої освіти  
з науково-педагогічної роботи  
Буковинського державного медичного  
університету, к. мед. н., доцент

Ігор ГЕРУШ

«10» \_\_\_\_\_ 2023 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва пропозиції для впровадження:** «Визначення фенотипів ремоделювання серця у пацієнтів з різними формами стабільної ІХС в поєднанні з ХОЗЛ та ранніми проявами серцевої недостатності».
- Установа – розробник:** Дніпровський державний медичний університет, кафедра терапії, кардіології та сімейної медицини ФПО, 50036, м. Кривий Ріг, пл. 30-річчя Перемоги, 2.  
Автори: Потабашній В.А., Князева О.В., Фесенко В.І.
- Джерело інформації:** Kniazieva OV, Potabashniy VA, Fesenko VI. Remodeling of heart in patients with stable ischemic heart disease combined with chronic obstructive pulmonary disease as a basis for development of heart failure. *Medicni perspektivi*. 2022; 27(1): 34-41. doi.org/10.26641/2307-0404.2022.1.254319.
- Де впроваджено:** внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб.
- Термін впровадження:** 01.09.2022 – 31.01.2023.
- Форма впровадження:** у навчально-педагогічний процес.
- Ефективність впровадження:** матеріали використовуються при проведенні практичних занять для студентів 6 курсу ОР «Магістр» за спеціальністю 222 «Медицина», що дозволило покращити розуміння механізмів формування та підходів до діагностики хронічної серцевої недостатності у пацієнтів зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ.
- Зауваження:** немає.

#### Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри внутрішньої медицини,  
клінічної фармакології та професійних хвороб,  
д.мед.н., професор

Оксана ХУХЛІНА

Підпис Хухліної О.  
засвідчує  
Начальник відділу кадрів  
Буковинського державного медичного університету







«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор Державної установи  
«Український науково-дослідний інститут промислової медицини»

Тамара КОВАЛЬЧУК

«14» 04 2023 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: «Застосування комплексної терапії у пацієнтів зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ».
2. Установа – розробник: Дніпровський державний медичний університет, кафедра терапії, кардіології та сімейної медицини ФПО, 50036, м. Кривий Ріг, пл. 30-річчя Перемоги, 2. Автори: Потабашній В.А., Князева О.В.
3. Джерело інформації: Князева ОВ, Потабашній ВА. Ефективність комплексного лікування пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. *Сімейна медицина. Європейські практики*. 2022;4(102): 18-23. doi.org/10.30841/2786-720X.4.2022.274639.
4. Де впроваджено: ДУ «УКРНДІПРОММЕД».
5. Термін впровадження: 2023 – 04.2023.
6. Кількість спостережень: 34
7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, визначених в джерелі інформації:

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
1. Комплексна терапія пацієнтів зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ, що включає в себе небіволол, ацетилсаліцилову кислоту, розувастатин, еплеренон, валсартан та фіксовану комбінацію умеклідініуму броміду та вілантеролу сприяє покращення показників кардіореспіраторного навантажувального теста.	90 %	91,2 %
2. Застосування L-аргініну сприяє додатковому покращенню показників кардіореспіраторного навантажувального теста (дистанція 6-хвилинної ходьби, рівень десатурації).	90 %	88,2 %

8. Зауваження, пропозиції: не вносились.  
Відповідальний за впровадження:  
К.мед.н., старший науковий співробітник  
Зав. відділення функціональної діагностики

«14» 04 2023р.

Рубцов Р.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор

Комунального підприємства «Криворізька

Міська клінічна лікарня №2» КМР

Олена КЛИМОВИЧ

2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: «Застосування комплексної терапії у пацієнтів зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ».
2. Установа – розробник: Дніпровський державний медичний університет, кафедра терапії, кардіології та сімейної медицини ФПО, 50036, м. Кривий Ріг, пл. 30-річчя Перемоги, 2. Автори: Князева О.В., Потабашній В.А.
3. Джерело інформації: Князева ОВ, Потабашній ВА. Ефективність комплексного лікування пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. *Сімейна медицина. Європейські практики*. 2022;4(102): 18-23. doi.org/10.30841/2786-720X.4.2022.274639.
4. Де впроваджено: кардіологічне відділення КП «Криворізька міська клінічна лікарня №2» КМР.
5. Термін впровадження: 15.01.2023 – 31.03.2023.
6. Кількість спостережень: 32
7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, визначених в джерелі

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
1. Комплексна терапія пацієнтів зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ, що включає в себе небіволол, ацетилсаліцилову кислоту, розувастатин, еплеренон, валсартан та фіксовану комбінацію умеклідініуму броміду та вілантеролу сприяє покращенню показників кардіореспіраторного навантажувального теста.	90 %	90,6 %
2. Застосування L-аргініну сприяє додатковому покращенню показників кардіореспіраторного навантажувального теста (дистанція 6-хвилинної ходьби, рівень десатурації).	90 %	90,6 %

8. Зауваження, пропозиції: не вносились.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кардіологічного відділення

Анна СОЛОМКІНА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор

Комунального підприємства «Криворізька

Міська клінічна лікарня №2» КМР

Олена КЛИМОВИЧ

2023 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: «Застосування комплексної терапії у пацієнтів зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ».
2. Установа – розробник: Дніпровський державний медичний університет, кафедра терапії, кардіології та сімейної медицини ФПО, 50036, м. Кривий Ріг, пл. 30-річчя Перемоги, 2. Автори: Князева О.В., Потабашній В.А.
3. Джерело інформації: Князева ОВ, Потабашній ВА. Ефективність комплексного лікування пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. *Сімейна медицина. Європейські практики*. 2022;4(102): 18-23. doi.org/10.30841/2786-720X.4.2022.274639.
4. Де впроваджено: терапевтичне відділення КП «Криворізька міська клінічна лікарня №2» КМР.
5. Термін впровадження: 01.2023 – 04.2023.
6. Кількість спостережень: 29
7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, визначених в джерелі інформації:

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
1. Комплексна терапія пацієнтів зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ, що включає в себе небіволол, ацетилсаліцилову кислоту, розувастатин, еплеренон, валсартан та фіксовану комбінацію умеклідініуму броміду та вілантеролу сприяє покращення показників кардіореспіраторного навантажувального теста.	90 %	89,6 %
2. Застосування L-аргініну сприяє додатковому покращенню показників кардіореспіраторного навантажувального теста (дистанція 6-хвилинної ходьби, рівень десатурації).	90 %	89,6%

8. Зауваження, пропозиції: не вносились.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач терапевтичного відділення

Людмила ЛЯШЕНКО

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор Комунального некомерційного підприємства «Центр первинної медико-санітарної допомоги №4» КМР

Олександр ЗАДОРЖНИЙ

\_\_\_\_\_ 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ


1. Пропозиція для впровадження: «Застосування комплексної терапії у пацієнтів зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ».
2. Установа – розробник: Дніпровський державний медичний університет, кафедра терапії, кардіології та сімейної медицини ФПО, 50036, м. Кривий Ріг, пл. 30-річчя Перемоги, 2. Автори: Потабашній В.А., Князева О.В.
3. Джерело інформації: Князева ОВ, Потабашній ВА. Ефективність комплексного лікування пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. *Сімейна медицина. Європейські практики.* 2022;4(102): 18-23. doi.org/10.30841/2786-720X.4.2022.274639.
4. Де впроваджено: КНП «ЦПМСД №4» КМР.
5. Термін впровадження: 01.2023 – 04.2023.
6. Кількість спостережень: 42
7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, визначених в джерелі інформації:

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
1. Комплексна терапія пацієнтів зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ, що включає в себе небіволол, ацетилсаліцилову кислоту, розувастатин, еплеренон, валсартан та фіксовану комбінацію умеклідініуму броміду та вілантеролу сприяє покращення показників кардіопульмонального навантажувального тесту.	90 %	90,9 %
2. Застосування L-аргініну сприяє додатковому покращенню показників кардіопульмонального навантажувального тесту (дистанція 6-хвилинної ходьби, рівень десатурації).	90 %	90,9 %

8. Зауваження, пропозиції: не вносились.

Відповідальний за впровадження:

10.04.2023р.

Ірина Олександрівна Миколюк  


«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор Комунального  
некомерційного підприємства  
«Обласний кардіологічний центр  
Кіровоградської обласної ради»

Ганна СУХОМЛІН

«12» 04 2023 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: «Застосування комплексної терапії у пацієнтів зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ».
2. Установа – розробник: Дніпровський державний медичний університет, кафедра терапії, кардіології та сімейної медицини ФПО, 50036, м. Кривий Ріг, пл. 30-річчя Перемоги, 2. Автори: Потабашній В.А., Князева О.В.
3. Джерело інформації: Князева ОВ, Потабашній ВА. Ефективність комплексного лікування пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. *Сімейна медицина. Європейські практики*. 2022;4(102): 18-23. doi.org/10.30841/2786-720X.4.2022.274639.
4. Де впроваджено: КНП «Обласний кардіологічний центр Кіровоградської обласної ради»
5. Термін впровадження: 01.2023 – 04.2023.
6. Кількість спостережень: 36
7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, визначених в джерелі інформації:

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
1. Комплексна терапія пацієнтів зі стабільною ІХС в поєднанні з ХОЗЛ, що включає в себе небіволол, ацетилсаліцилову кислоту, розувастатин, еплеренон, валсартан та фіксовану комбінацію умеклідініуму броміду та вілангеролу сприяє покращення показників кардіопульмонального навантажувального тесту.	90 %	91,6 %
2. Застосування L-аргініну сприяє додатковому покращенню показників кардіопульмонального навантажувального тесту (дистанція 6-хвилинної ходьби, рівень десатурації).	90 %	91,6 %

8. Зауваження, пропозиції: не вносились.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач відділення

«12» 04 2023р.