

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ  
ФТИЗІАТРІ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО  
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»**

**САУССЕН БЕН АММАР**

УДК 616.24-007.272-036.12-002:612.13-07:612.015.001.5

**ДІАГНОСТИКА РАННІХ ГЕМОДИНАМІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ  
ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ:  
РОЛЬ ПОКАЗНИКІВ МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ І  
МАРКЕРІВ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ**

14.01.27 – пульмонологія

**АВТОРЕФЕРАТ**  
**дисертації на здобуття наукового ступеня**  
**кандидата медичних наук**



КИЇВ – 2017

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Харківській медичній академії післядипломної освіти

**Наукові керівники:**

доктор медичних наук, професор

**Шкляр Сергій Петрович**

Харківська медична академія післядипломної освіти,  
завідувач кафедри народної та нетрадиційної медицини

доктор філософії, професор

**Абделлатиф Шабу**

Університетська клініка Державного Туніського університету Ель Манар,  
керівник пульмонологічного центру

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор

**Ячник Анатолій Іванович**

Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної Академії медичних наук України»,  
головний науковий співробітник клініко-функціонального відділення

доктор медичних наук, професор

**Островський Микола Миколайович**

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»,  
завідувач кафедри фтизіатрії і пульмонології з курсом професійних хвороб

Захист відбудеться «30» жовтня 2017 р. о 12 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01 при Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03141, м. Київ, вул. Амосова, 10).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (м. Київ, вул. М. Амосова, 10).

Автореферат розісланий «28» вересня 2017 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради



О. О. Речкіна

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є четвертою причиною смерті у всьому світі, і до 2030 року воно займе 3-є місце в структурі смертності.

Оскільки ХОЗЛ – системне захворювання з ураженням інших, окрім легень, органів і систем, важливою та насущною проблемою є необхідність враховувати та адекватно лікувати системні прояви ХОЗЛ (Мостовий Ю. М., 2010; Яшина Л. О., 2011). У зв'язку з цим оновлюються вітчизняні і міжнародні керівництва по веденню хворих на ХОЗЛ (Дзюблик О. Я., 2011; Сушко В. О., 2016; Фещенко Ю. І., 2016).

Високий рівень смертності і втрат працездатності обумовлені гіподіагностикою та недостатнім лікуванням хворих на ХОЗЛ (Vestbo J. І співавт., 2013). Розвиток хронічного легеневого серця (ХЛС) у більшості випадків визначає прогноз у хворих на ХОЗЛ (В. К. Гаврисюк В. К., Ячник А. И., 1997). Встановлено, що ще до появи ознак порушення скоротливої функції міокарду розвиваються зміни нормальної структури наповнення серця, що може мати діагностичне і прогностичне значення (Hogg J. C., Man S. F., 1994). В той же час при лікуванні хворих на ХОЗЛ із ХЛС основна увага сконцентрована на корекції бронхіальної прохідності, а проблема дисфункції шлуночків серця не розглядається до розвитку їх декомпенсації (Фещенко Ю. І., 2004).

ХОЗЛ розглядають як системну патологію з підвищеним рівнем циркулюючих прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлин альфа (ФНП- $\alpha$ ) і інтерлейкін-8 (ІЛ-8) (Рекалова, О. М. і співавт., 2015; Островський М. М., 2016; Gan W. Q. і співавт., 2004; Yende S. і співавт., 2006).

Існує нагальна необхідність дослідження залежності маркерів системних запальних реакцій від частоти загострень захворювання, розробки нових маркерів розвитку ХЛС при ХОЗЛ на різних етапах перебігу захворювання.

Метою роботи є удосконалення методів діагностики ускладнень ХОЗЛ зі сторони серцево-судинної системи. Суттєве значення має визначення ролі мозкового натрійуретичного пептиду (МНУП) як маркера розвитку ХЛС у хворих на ХОЗЛ, який раніше використовувався лише в якості прогностичного маркера серцевої недостатності при різних формах легеневої гіпертензії, ішемічній хворобі серця (ІХС), вадах серця (Levin E. і співавт. 1998; Maisel A. S., і співавт. 2002; Yardan T. і співавт. 2008; van Kimmenade R. R. і співавт. 2009).

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Матеріал дисертації є фрагментом науково-дослідної роботи Харківської медичної академії післядипломної освіти "Кардіальні нейрогуморальні механізми розвитку хронічної серцевої недостатності у хворих з сумісною патологією" (№ держреєстрації 0111U003579).

**Мета дослідження** – підвищити ефективність ранньої діагностики гемодинамічних порушень на основі вивчення мозкового натрійуретичного пептиду та маркерів системних запальних реакцій у хворих на ХОЗЛ.

**Завдання дослідження** – дослідити функціональний стан серця, особливості дисфункції міокарду і ризик розвитку гемодинамічних порушень у хворих на ХОЗЛ клінічних груп “В”, “С” та “D”.

2. Визначити особливості порушень функції зовнішнього дихання (ФЗД) і їх взаємозв'язок з розвитком дисфункції міокарду у хворих на ХОЗЛ.

3. Визначити ступінь участі дисфункції міокарду шлуночків серця в походженні і розвитку гемодинамічних порушень у хворих на ХОЗЛ клінічних груп “В”, “С” та “D” з різним ступенем бронхіальної обструкції.

4. Дослідити рівень маркерів системних запальних реакцій (ФНП- $\alpha$  і IL-8) у хворих на ХОЗЛ, їх взаємозв'язок з особливостями клінічного перебігу захворювання.

5. Визначити інформативність концентрації мозкового натрійуретичного пептиду (МНУП) як маркера розвитку гемодинамічних порушень у хворих на ХОЗЛ.

6. Вивчити клінічну ефективність терапії хворих на ХОЗЛ клінічних груп “С” та “D” з використанням фіксованої комбінації – антихолінергічного препарату пролонгованої дії (МХПД) – тіотропію бромід, інгаляційних глюкокортикостероїдів (ІГКС) в комбінації з  $\beta_2$ -агоністами тривалої дії (БАТД) і блокатором фосфодіестерази-4 (ФДЕ-4) (рофлуміласт).

**Об'єкт дослідження** – ХОЗЛ.

**Предмет дослідження:** динаміка змін вмісту МНУП і маркерів системних запальних реакцій у крові, характер морфофункціонального стану міокарду при різних варіантах перебігу і частоти загострень ХОЗЛ на фоні застосуванням препаратів базисної терапії (ІГКС, БАТД, МХПД), блокатора ФДЕ-4 (рофлуміласт), оцінка клінічної ефективності.

**Методи дослідження:** загально-клінічні, інструментальні (дослідження ФЗД з бронходилатаційним тестом, ЕхоКГ), лабораторні, імунологічні дослідження, кореляційний аналізи, статистичне моделювання, варіаційна статистика.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше встановлена частота і характер дисфункції міокарду у хворих на ХОЗЛ, доведена залежність розвитку гемодинамічних порушень в залежності від тяжкості перебігу захворювання, частоти загострень, ступеню задишки. Визначені основні фактори, які впливають на розвиток гемодинамічних порушень.

Доведена роль ФНП- $\alpha$  і IL-8 як предикторів несприятливого перебігу ХОЗЛ.

Науково підтверджена залежність частоти розвитку гемодинамічних змін від концентрації МНУП і вмісту прозапальних біомаркерів.

Вперше доказано, що підвищена в крові концентрація МНУП є відображенням формування ХЛС у хворих на ХОЗЛ, і вона прослідковує залежність від ступеня проявів бронхіальної обструкції і частоти загострень захворювання протягом року.

Для визначення передбачуваної концентрації МНУП вперше розроблена і запропонована математична формула (поліном четвертого ступеню).

Вперше доказаний тісний вірогідний зворотній кореляційний зв'язок ( $r = -0,518$ ) між вмістом МНУП і показником  $ОФВ_1$ , і прямий – з частотою загострень захворювання ( $r = 0,459$ ).

Доказано, що включення до терапії хворих на ХОЗЛ груп «С» і «D» інгібітора ФДЕ-4 сприяє зниженню концентрації в крові прозапального ІЛ-8, наростанню концентрації протизапального ФНП- $\alpha$ , а також зниженню вмісту МНУП, що сприяє клінічному покращанню.

**Практичне значення отриманих результатів.** Доведена доцільність проведення визначення вмісту у крові хворих на ХОЗЛ ФНП- $\alpha$  і ІЛ-8, динаміка змін яких дозволяє оцінити ризик несприятливого кардіогемодинамічного перебігу ХОЗЛ.

Пряме визначення вмісту МНУП, а також використання запропонованої математичної формули, дозволяють проводити адекватний моніторинг ефективності лікувальних заходів та передбачати гемодинамічні порушення у хворих на ХОЗЛ.

Включення до складу базисної терапії ХОЗЛ інгібітора ФДЕ-4 сприяє достовірному зниженню активності системних запальних реакцій й досягненню клінічного покращання.

**Впровадження результатів практику.** Матеріали дисертаційного дослідження впроваджені в практику роботи пульмонологічного відділення КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня № 13», пульмонологічного відділення Сумської обласної клінічної лікарні і в навчальний процес кафедр фтизітрії, пульмонології та сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України, кафедри фтизіатрії і пульмонології Харківського національного медичного університету МОЗ України.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертантка самостійно провела патентно-інформаційний пошук, аналіз наукової літератури. Особисто проводила відбір хворих у відділеннях, приймала безпосередню участь у проведенні функціональних досліджень, здійснювала підготовку зразків сироватки крові для лабораторного дослідження. Дисертантка самостійно виконувала аналіз і інтерпретацію отриманих результатів, сразом із науковими керівниками сформулювала висновки і практичні рекомендації та забезпечила їх впровадження в клінічну практику і віддзеркалення отриманих результатів в наукових роботах.

**Апробація результатів дисертації.** Матеріали роботи доповідались на науково-практичній конференції Українського товариства фахівців з імунології, алергології та імунореабілітації «Традиційні та нові можливості імунопрофілактики та імунореабілітації» (м. Харків, 2012 р.); міжнародних науково-практичних конференціях «Альтернативна медицина у сучасному світі: актуальність реабілітації, шляхи розвитку та інновації» (м. Донецьк, 2012 р.); «Напрямки реалізації Європейської стратегії здоров'я 2020 в Україні» (м. Полтава, 2014 р.); Міжнародному науково-практичному конгресі «Global scientific unity» (Prague: Czech Republic, 2014 р.); науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Сучасні проблеми народної і нетрадиційної медицини» (м. Київ, 2014 р.); «Медицина III тисячоліття» (м. Харків, 2014 р.); «Нове у медицині сучасного світу» (м. Львів, 2014 р.); Науковому симпозиумі з міжнародною участю «Актуальні

питання в народній та нетрадиційній медицині» (м. Київ, 2015 р.); Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання коморбідності при захворюваннях органів дихання та туберкульозі» (м. Чернівці, 2015 р.). Allergy asthma immunology congress (Kuwait, 2015 р.); The 21 ST national conference of bronchology and interventional pulmonology (Kashmir, 2016 р.).

**Публікації.** За результатами дисертації надруковано 17 наукових робіт, серед них 5 самостійних статей у провідних фахових виданнях, рекомендованих МОН України та зареєстрованих у міжнародних наукометричних системах Index Copernicus та Google Scholar, 12 тез у збірниках вітчизняних та закордонних науково-практичних конференцій і конгресів.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 177 сторінках машинопису, містить вступ, главу «Матеріал і методи дослідження», огляд літератури, 4 глави власних досліджень, узагальнення результатів, висновки і практичні рекомендації, список літератури, який включає 149 джерел, у тому числі 6 вітчизняних і 143 закордонних. Робота ілюстрована 16 рисунками і 30 таблицями.

## **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

### **Об'єкт та методи дослідження.**

Проведено 12 місячне рандомізоване відкрите плацебо неконтрольоване клінічне спостереження за хворими на ХОЗЛ.

Обстежено 120 пацієнтів, середній вік ( $65,5 \pm 1,1$ ) – від 51 до 78 років, 95 % (114) склали чоловіки і 5 % (6) – жінки після підписання інформованої згоди. Стаж паління становив ( $18,4 \pm 4,1$ ) років та ( $20,1 \pm 3,3$ ) пачко/років. Значне превалювання чоловіків в дослідженні обумовлено варіабельністю показника МНУП у осіб жіночої статі.

Критерії включення і виключення дозволили виключити можливий вплив інших захворювань органів дихання і серцево-судинної системи на показники.

Клінічний діагноз ХОЗЛ встановлювався згідно існуючим рекомендаціям (GOLD 2011, 2013), наказам МОЗ України від 19.03.2007 р. № 128 і № 555 від 27.06.2013 року.

ХОЗЛ II стадії було діагностовано у 34 хворих (28,3 %), III ст. – у 55 (45,8 %), IV ст. – у 31 особи (25,8 %).

Клініко-інструментальне обстеження до і після лікування включало ФЗД з проведенням бронходилатаційного тесту, ехокардіографію (ЕхоКГ), ЕКГ, рентгенологічне обстеження, визначення маркерів запалення: ФНП- $\alpha$ , IL-8, СРП, визначення рівня МНУП.

Ознаки ХЛС були у 23 хворих (19,2 %), головним чином у осіб клінічної групи «D».

Легенева недостатність (ЛН) спостерігалася у 89 пацієнтів (74,2 %), у 31 хворого задишка була відсутня.

Терапія на амбулаторному етапі була незмінною протягом попередніх 3 міс. до включення в дослідження, вона не завжди відповідала існуючим рекомендаціям і наказам. Лікування після встановлення або підтвердження діагнозу призначалося у відповідності до вимог існуючих наказів і включало в якості базисної терапії

пацієнтам з ХОЗЛ II ст. бронхіальної обструкції ІКС і БАТД, при ХОЗЛ III ст. – додатково ХПД, а при ХОЗЛ IV ст. обструкції бронхів – також і інгібітор ФДЭ-4.

Клініко-рентгенологічні і загальноприйняті лабораторні методи обстеження, а також дослідження функції зовнішнього дихання, ехокардіографія проведені у всіх 120 хворих.

Діагноз і ступінь тяжкості захворювання були встановлені на основі анамнестичних, клінічних даних і результатів обстеження.

Стан ФЗД оцінювали на основі аналізу кривої «потік-об'єм» з урахуванням результатів постбронходилатаційного тесту у період поза загостренням ХОЗЛ. За кривою «потік-об'єм» розраховували наступні показники: життєву ємність легень (ЖЄЛ), форсовану життєву ємність легень (ФЖЄЛ), ОФВ<sub>1</sub>, індекс Генслера (I<sub>g</sub>), %, пікову об'ємну швидкість і швидкість видиху на рівні 25 % ФЖЄЛ, 50 % ФЖЄЛ, 75 % ФЖЄЛ шляхом комп'ютерної обробки показників кривої «потік-об'єм» за допомогою апарату MS-22 (Microprocessor spirometer Controlled, Угорщина). З метою визначення зворотності обструкції дихальних шляхів був використаний фармакологічний бронходилатаційний тест (400 мкг сальбутамолу). Всі показники розраховували у % до належних значень.

Реєстрацію ЕхоКГ здійснювали на апараті Sonoscape 5000 (Siemens, Німеччина) за стандартною методикою в М- і В-режимах датчиком 3,5 МГц. Проводилося вимірювання показників: КДРлш (см), КСРлш (см), ТМЗСлш (см), ТМШП (см), КДОлш (мл), КСОлш (мл), УО (мл), ХОК (л/хв), СІ (л/хв/м<sup>2</sup>), ФВлш (%), ММлш (г), ІММлш (г/м<sup>2</sup>), ПП.

Дослідження стану системи цитокінів. Забір крові проводився вранці натщесерце до початку лікування. Вміст ІЛ-8, ФНП-α, МНУП (пг/мл) оцінювали за допомогою наборів реагентів. Визначення концентрації СРБ проводили імунотурбідиметричним методом.

Визначення МНУП виконано із використанням набору реагентів (компанія RayBiotech, кат. номер: EIA-ANP-1) для кількісного його визначення методом імуноферментного аналізу.

З метою перевірки нормальності розподілу даних використовували рекомендації С. Н. Лапач і співавт. (2001) (функція NORMSAMP-1 в середовищі Excel). Статистична обробка даних проводилася методами параметричної і непараметричної статистики за допомогою ліцензійних програмних продуктів (Microsoft Office Professional 2007, ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 43437596). Перевірка наявності зв'язку між виборками оцінювалася за допомогою застосування рангового кореляційного аналізу Спірмена.

#### **Результати досліджень та їх обговорення.**

У кожній із клінічних груп за показником ОФВ<sub>1</sub> склад пацієнтів був неоднорідним. Ці відмінності необхідно враховувати при аналізі ефективності бронхолітичної терапії.

Аналіз частоти загострень дозволив з'ясувати, що серед 120 хворих на ХОЗЛ вірогідно ( $p \leq 0,05$ ) більшу питому вагу мали особи із 3-ма загостреннями – (40,8 ± 4,5) % пацієнтів, і однаково часто – хворі із частотою до 3 та більше за останні 12 міс. У пацієнтів із ХОЗЛ II і 3-ма загостреннями протягом року спостерігалися

достовірно нижчі значення  $ОФВ_1$  (при 1 загостренні –  $(64,7 \pm 1,3) \%$ , при 3 –  $(55,9 \pm 4,9) \%$ ,  $p \leq 0,05$ ).

Серед 55 хворих на ХОЗЛ III найбільша питома вага належала особам із 3-ма загостреннями і вірогідно менше хворих із 2 і 4 загостреннями (відповідно,  $(56,4 \pm 6,7)$ ,  $(18,2 \pm 5,2)$  і  $(25,5 \pm 5,9) \%$ ,  $p \leq 0,05$ ). Серед пацієнтів цієї групи кількість хворих із 3-ма загостреннями майже в 10 разів була більшою, ніж при ХОЗЛ II.

Переважно інфекційні загострення реєструвалися у весняний (31,5 %) та осінній (37,9 %) періоди року.

Вивчення ступеню задишки в групах пацієнтів із різною тяжкістю перебігу ХОЗЛ дозволило встановити, що при ХОЗЛ-II ( $41,2 \pm 8,4$ ) і ( $47,1 \pm 8,6$ ) % хворих оцінювали її в 1 і 2 бали за шкалою mMRC (Medical Research Council Dyspnea Scale).

Серед 55 хворих на ХОЗЛ III найчастіше зустрічалися особи із задишкою в 1 бал і однаково часто мала місце задишка в 2 і 3 бали

Серед хворих на ХОЗЛ IV однаково часто зустрічалися хворі із проявами задишки в 3 і 4 бали (відповідно,  $(41,9 \pm 8,9)$  и  $(51,6 \pm 9,0) \%$ ), тоді як осіб із задишкою в 2 бали було в 4 рази менше, ніж при ХОЗЛ III і у 8 разів, аніж при ХОЗЛ II ст.

У відповідності до рекомендацій GOLD виконана стратифікація 120 хворих ХОЗЛ на клінічні групи «B», «C», «D».

В групу «B» увійшли 22 пацієнта:  $ОФВ_1$  дорівнював  $(64,7 \pm 1,3) \%$ ,  $I_g$  –  $(82,95 \pm 3,9) \%$ , задишка за mMRC становила  $(1,2 \pm 0,9)$  бали.

До групи «C» увійшли 38 осіб, серед яких 1-а підгрупа ( $n=26$ ) – (високий ризик загострень, менше симптомів), 2-а підгрупа – 12 осіб (GOLD B) (високий ризик загострень, більше симптомів). Ці 38 пацієнтів характеризувалися зниженням  $ОФВ_1$  –  $(47,7 \pm 1,5) \%$ ,  $I_g$  в межах  $(71,8 \pm 4,1) \%$ , у всіх пацієнтів задишка за mMRC –  $(2,0 \pm 0,5)$  бали.

Групу «D» – 60 хворих, ці пацієнтів характеризувалися:  $ОФВ_1$  –  $(32,4 \pm 1,1) \%$ ,  $I_g$  –  $(54,5 \pm 1,8) \%$ , із значенням задишки за шкалою mMRC  $(3,8 \pm 0,1)$  бали.

У хворих на ХОЗЛ більшу частоту загострень супроводжують більш низькі значення показника  $ОФВ_1$ , що свідчить про пряму залежність проявів задишки від ступеню порушень бронхіальної прохідності.

Ремоделювання бронхіального дерева супроводжувалося гемодинамічними змінами, які сприяють розвитку синдрому ХЛС. Діастолічна дисфункція міокарду ПШ і ЛШ серця є одним із найбільш ранніх проявів формування ХЛС у хворих на ХОЗЛ. Ці порушення виникають ще до розвитку розгорнутої клінічної картини декомпенсації правого шлуночка (ПШ) серця.

З метою визначення характеру і ступеню гемодинамічних розладів обстежено 120 хворих на ХОЗЛ.

Порівняльний аналіз показників ЕхоКГ в досліджуваних групах показав, що у хворих GOLD-3 розміри лівого шлуночка (ЛШ) були статистично значимо більшими, ніж у хворих із мінімальними порушеннями бронхіальної прохідності. Це дозволяє говорити про те, що на цьому етапі розвитку захворювання (СН не вища за III ФК за NYHA) спостерігається лише тенденція до дилатації порожнин. При GOLD-3,2 виявлені ознаки гіпертрофії ЛШ і міжшлуночкової перетинки (МШП), які



статистично відрізнялися від показників у групі GOLD-1, як прояв, у відповідності до класифікації А. Ganau зі співавт. (2005), концентричного ремоделювання міокарду.

Результати ЕхоКГ свідчили, що по мірі наростання кількості загострень протягом року, спостерігається збільшення кінцевих розмірів як ПШ, так і ПП. Найбільші значення вони набувають при частоті загострень 2–3 за рік, що може бути наслідком вазоконстрикторної дії гіпоксії, більш швидкого ремоделювання бронхіального дерева і судинного русла і збільшення гемодинамічного навантаження під час загострення ХОЗЛ за рахунок збільшення ЧСС і УО, а також підвищеного синтезу деяких біологічно активних речовин. При частоті загострень 4 і більше за рік подальшого збільшення розмірів правих відділів серця не відбувається, а внаслідок збільшення трикуспідальної регургітації збільшується об'ємне навантаження на ПП, яке призводить до збільшення його розмірів і, навпаки, зменшенню розмірів ПШ і появи ознак ХЛС. При більшій частоті загострень протягом року тенденція до збільшення показників УІ, СІ у цих хворих підтверджує те, що ХЛС розвивається на фоні високого ХОК. ЛШ при цьому залишається недовантаженим, що знаходить своє відображення у відсутності вірогідних змін його розмірів і об'ємів, а ФВ при цьому має тенденцію навіть до збільшення. При частоті загострень 2-3 протягом року має місце максимальне гемодинамічне навантаження зі збільшенням ММлш. Подальше збільшення частоти загострень ХОЗЛ призводить до зменшення ММлш, ІММ і ТМЗСлш. На цій стадії розвитку захворювання «відносно» зниження функціональних можливостей ЛШ приводить до зменшення притоку крові до ПШ і примушує ПШ працювати ще більш напружено, щоб забезпечити потребу організму в кисні.

Показники гемодинаміки корелюють зі ступенем задишки за шкалою mMRC. Задишка багато в чому залежить від частоти загострень, обумовлюючи гемодинамічні зміни і кардіальні ризики у даної групи пацієнтів.

Мінімальна задишка у хворих на ХОЗЛ майже не супроводжується змінами міокарду. Задишка в 2 бали є тією межею, за якою в організмі максимально включаються компенсаторні можливості серцево-судинної системи. При збільшенні ступеню задишки (3–4 бали) відмічається паралельне збільшення ММлш, як відображення гемодинамічного навантаження. Таким чином, незважаючи на існуючі гемодинамічні порушення, важливу роль в посиленні задишки відіграє і прогресуюче погіршення стану вентиляційної функції легень.

Аналіз рівнів біомаркерів системних запальних реакцій в залежності від особливостей терапії виявив, що хворі в клінічних групах «В» і «С» достатньо однорідні та не відрізняються між собою як за рівнем ІЛ-8, так і за рівнем ФНП-α, тоді як пацієнти клінічної групи «D» характеризувалися підвищеним вмістом ІЛ-8 (в 1,2–1,4 рази) і ФНП-α (1,8–2,1 рази), щовимагає особливої тактики їх лікування (табл. 1).

При ХОЗЛ-II рівні біомаркерів вірогідно не відрізнялися від норми і не були взаємопов'язані зі ступенем задишки, що, ймовірно, свідчить про їх різну участь на різних етапах перебігу ХОЗЛ. Аналіз рівнів ІЛ-8 в залежності від ступеню проявів задишки у хворих на ХОЗЛ не виявив вірогідного збільшення його вмісту при

збільшенні ступеню задишки ( $p > 0,05$ ). Концентрація ФНП- $\alpha$  достовірно збільшувалася вже при 2 ступені ( $0,14 \pm 0,03$ ) пг/см<sup>3</sup>, зменшувалася до ( $0,07 \pm 0,01$ ) пг/см<sup>3</sup> при 3 ступені і збільшувалася при 4 – ( $10,4 \pm 1,1$ ) пг/см<sup>3</sup>.

Отримані дані свідчать про тісну сильну пряму й помірну зворотню кореляційну залежність між показниками ОФВ<sub>1</sub> і Ig із загостренням ХОЗЛ ( $r = -0,729$  і  $r = -0,429$ ). Роль у загостренні СРБ підкреслює наявність слабкої і помірної залежності його вмісту і показників ОФВ<sub>1</sub> ( $r = 0,139$ ) та Ig ( $r = 0,374$ ), а також помірної зворотної залежності із

Таблиця 1

**Рівні біомаркерів системних запальних реакцій у крові в залежності від частоти загострень і тяжкості перебігу ХОЗЛ**

Ступінь тяжкості ХОЗЛ		Частота загострень (за останні 12 міс.)			
		0-1	2	3	$\geq 4$
ХОЗЛ II	абс.	21	10	3	-
	IL-8	$7,3 \pm 0,7$	$5,4 \pm 0,9^x$	$4,8 \pm 0,01$	-
	ФНП- $\alpha$	$0,07 \pm 0,01$	$0,08 \pm 0,01$	$0,07 \pm 0,01$	-
ХОЗЛ III	абс.	-	10	31	14
	IL-8	-	$8,3 \pm 0,5$	$9,8 \pm 1,5$	$12,7 \pm 1,8^x$
	ФНП- $\alpha$	-	$0,08 \pm 0,01$	$0,08 \pm 0,08$	$0,23 \pm 0,1$
ХОЗЛ IV	абс.	-	-	16	15
	IL-8	-	-	$12,8 \pm 3,7$	$10,4 \pm 1,0$
	ФНП- $\alpha$	-	-	$0,07 \pm 0,01$	$0,18 \pm 0,06$

Примітка: <sup>x</sup> – розбіжності вірогідні ( $p \leq 0,05$ ) між показниками в залежності від частоти загострень ХОЗЛ.

показниками кінцевих об'ємів ЛШ ( $r = -0,327$  і  $r = -0,367$ , відповідно). Сильна зворотня кореляційна залежність із величиною КСОлш є відображенням розвитку діастолічної дисфункції у хворих на ХОЗЛ. Помірна пряма кореляційна залежність виявлена між загостренням ХОЗЛ та вмістом в плазмі крові IL-8 ( $r = 0,274$ ), слабка – ФНП- $\alpha$  ( $r = 0,194$ ) і зворотня – з величиною СРБ.

Гемодинамічні показники – кінцевий діастолічний об'єм (КДО) (слабка кореляційна залежність ( $r = -0,008$ ) і кінцевий систолічний об'єм (КСО) ( $r = -0,084$ )) мало залежать від кількості загострень ХОЗЛ. ФВ практично не залежить від частоти загострень ( $r = 0,020$ ) Особливої уваги заслуговує залежність вмісту МНУП від показника індекса маси міокарду лівого шлуночка (ІММлш) ( $r = 0,343$ ). Пряма помірна залежність із розмірами КДОлш ( $r = 0,225$ ), свідчить про ремоделювання міокарду ЛШ – не лише зміни його об'єму, але й збільшення маси міокарду (ММ). Компенсаторна гіпертрофія міокарду ПШ є джерелом утворення надлишкових концентрацій МНУП.

Взаємозв'язки у хворих на ХОЗЛ підтверджують вірогідну залежність між ступенем вентиляційних розладів ( $r = -0,518$ ) і концентрацією в крові МНУП, з однієї сторони, і частотою загострень ( $r = 0,459$ ) – з іншої, що є підтвердженням

залучення в процес уже на ранніх стадіях розвитку захворювання серцево-судинної системи.

Вміст МНУП у хворих на ХОЗЛ II становив  $(81,8 \pm 7,1)$  пг/см<sup>3</sup> і був вірогідно нижчим середнього рівня при ХОЗЛ III –  $(231,6 \pm 29,6)$  пг/см<sup>3</sup>,  $p \leq 0,001$  – чим нижчими є значення ОФВ<sub>1</sub>, тим вищою є концентрація МНУП

З метою відображення взаємозв'язку МНУП від тяжкості перебігу ХОЗЛ побудована графічна і аналітична (поліноміальна) модель, яка дозволяє визначити прогнозовані значення МНУП в залежності від показника ОФВ<sub>1</sub>:

$\text{МНУП} = -11,5x^4 + 151,6x^3 - 680,3x^2 + 1265,9x - 659,5$ , де  $x$  - частота загострень ХОЗЛ за останні 12 міс. Виявлений взаємозв'язок між значенням ОФВ<sub>1</sub> і рівнем МНУП у пацієнтів із ХОЗЛ дозволяє пояснити взаємозв'язок між проявами обструкції і процесами ремоделювання міокарду.

Рівень МНУП у пацієнтів із ХОЗЛ II достовірно ( $p \leq 0,05$ ) залежав від кількості загострень протягом року. У осіб із ХОЗЛ III рівень його також достовірно ( $p \leq 0,05$ ) залежав від кількості загострень: при 2-х він становив  $(120,9 \pm 6,3)$  пг/см<sup>3</sup>, а при 3-х –  $(255,4 \pm 41,3)$  пг/см<sup>3</sup>. При ХОЗЛ IV – був стабільно високим, при всіх градаціях проявів задишки був достовірно ( $p \leq 0,05$ ) вищим, ніж у пацієнтів із ХОЗЛ II. При ХОЗЛ IV середній рівень МНУП становив  $(504,3 \pm 58,4)$  пг/см<sup>3</sup>.

Серед обстежених хворих ХЛС діагностовано у 19,2 % обстежених (23 особи), головним чином у хворих клінічної групи «D». З метою дослідження маркерів системних запальних реакцій, вмісту МНУП у хворих на ХОЗЛ із ХЛС до лікування обстежено 23 пацієнта груп «C» і «D» (1-а група), 14 осіб без ознак ХЛС із цих же груп (2-а група) та 19 здорових осіб (табл. 2).

Таблиця 2

**Вміст МНУП і маркерів запальних реакцій в залежності від наявності ХЛС**

Показник	1 група, n=23	2 група, n=14	Контрольна група, n=19	P
	1	2	3	
ІММлш	$142,3 \pm 8,8$	$130,7 \pm 10,1$	$113,7 \pm 6,4$	$_{3-1,2} \leq 0,05$
ПШ	$2,88 \pm 0,19$	$2,77 \pm 0,13$	$2,40 \pm 0,08$	$_{3-1,2} \leq 0,02$
ТМЗСлш	$1,17 \pm 0,1$	$1,20 \pm 0,09$	$1,09 \pm 0,07$	
ПП	$3,88 \pm 0,10$	$4,16 \pm 0,12$	$3,48 \pm 0,08$	$_{2-3} \leq 0,01$

Представлені дані свідчать, що у хворих із ХЛС має місце вірогідне збільшення концентрації МНУП. При цьому у осіб 1-ї і 2-ї групи воно супроводжувалося достовірним збільшенням ІММлш, розмірів ПШ і ПП. Тобто мають місце всі фактори, які обумовлюють гіперпродукцію МНУП. Отже, у хворих із тяжким перебігом ХОЗЛ, навіть при відсутності ХЛС, в крові підвищені

концентрації МНУП, як відображення потенційної загрози розвитку правошлуночкової недостатності.

В залежності від терапії рівень МНУП вірогідно ( $p \leq 0,001$ ) збільшувався при «переходах» від групи до групи: в групі «В» він становив  $(76,4 \pm 6,3)$  пг/см<sup>3</sup>, в групі «С» –  $(169,8 \pm 31,1)$  пг/см<sup>3</sup>, а в групі «D» –  $(386,3 \pm 39,6)$  пг/см<sup>3</sup>.

З метою оцінки ефективності лікувальних заходів досліджувані хворі були розподілені за об'ємом терапії на три групи. 1-у групу (група «В» – 22 особи) склали хворі на ХОЗЛ, які отримували ІГКС і ТДБД; 2-у (група «С» – 38 хворих) – нарівні з ІГКС і ТДБД отримували також М-холінолітик тривалої дії – тіотропію бромід, і 3-ю (група «D» – 60 чол.) склали пацієнти, які додатково до лікування 2 групи отримували інгібітор ФДЕ-4 – рофлуміласт. Дослідження проведені до і через 10 міс. від початку терапії, яка весь час залишалася незмінною.

У осіб групи «D» на фоні терапії, незважаючи на найсуттєвіші зміни ФЗД і максимальні прояви задишки, відмічена стабілізація гемодинамічних показників – були відсутні статистично вірогідні зміни гемодинаміки у порівнянні з клінічною групою «С», а деякі ЕхоКГ показники ЛШ і ПШ наближались до значень осіб групи «В», як прояв зменшення процесів ремоделювання серця.

Дослідження стану міокарду ЛШ серця у хворих в залежності від складу терапії, свідчать про те, що ММлш є значно більшою у хворих групи «D».

Аналіз рівнів ІЛ-8 дозволив встановити, що концентрація його простежує залежність від величини ОФВ<sub>1</sub> – чим більшим є його значення, тим більшою є концентрація цього цитокіну; рівень ФНП- $\alpha$  змінювався хвилеподібно: зниження до  $0,07-0,08$  пг/см<sup>3</sup> при ОФВ<sub>1</sub> > 40 %, вірогідне ( $P < 0,05$ ) збільшення при 31-40 % –  $(0,21 \pm 0,1)$  пг/см<sup>3</sup> та підвищення при ОФВ<sub>1</sub> < 30 % –  $(0,85 \pm 0,001)$  пг/см<sup>3</sup>, що можна пояснити фазністю перебігу системного запального процесу і розвитком компенсаторних імунорегуляторних реакцій у хворих на ХОЗЛ.

При ХОЗЛ II рівень ІЛ-8 був вірогідно ( $p \leq 0,05$ ) найбільш високим у осіб із мінімальною кількістю загострень, тоді як вміст ФНП- $\alpha$  вірогідно ( $p \leq 0,05$ ) збільшувався зі збільшенням кількості загострень. При ХОЗЛ III рівень ІЛ-8 зростав зі збільшенням числа загострень. При ХОЗЛ IV виявлені стабільно високі значення ІЛ-8. Вміст ФНП- $\alpha$  вірогідно підвищувався зі збільшенням числа загострень ХОЗЛ.

## ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі наведені нові науково обґрунтовані результати, що розв'язують конкретне наукове завдання, яке має істотне значення для пульмонології – підвищення ефективності діагностики ранніх гемодинамічних порушень у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень на основі вивчення рівнів мозкового натрійуретичного пептиду та маркерів запальних реакцій.

1. Хворі на ХОЗЛ, незважаючи на однаковий ступінь бронхіальної обструкції в межах групи, достовірно різняться за величиною показника  $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЄЛ}$ . Ступінь бронхіальної обструкції залежить від частоти загострень протягом року – чим він вищий, тим сильнішою є задишка. Найбільші зміни параметрів міокарду – збільшення об'ємних показників правих відділів серця, при відсутності порушень  $\text{r}=\text{порушень}$  має місце при GOLD-3. У хворих на ХОЗЛ зі ступенем задишки 3 бали (mMRS) на фоні вентиляційних порушень спостерігаються ознаки виснаження компенсаторних можливостей міокарда, ступінь задишки 4 бали обумовлена не лише вентиляційними, але й гемодинамічними порушеннями.

2. При зменшенні показника  $\text{ОФВ}_1$  (від 60 до 20 %) спостерігається достовірне збільшення вмісту біомаркера запалення IL-8 з ( $5,7 \pm 0,8$ ) до ( $14,8 \pm 4,8$ ) пг. Рівень ФНП- $\alpha$  збільшується при зниженні  $\text{ОФВ}_1$  з 60 до 40 % ( $0,07 \pm 0,01$ ) і ( $0,21 \pm 0,10$ ) пг), при подальшому зниженні  $\text{ОФВ}_1$  він вірогідно знижується до ( $0,08 \pm 0,001$ ) пг. Концентрації IL-8 і ФНП- $\alpha$  свідчать про їх мінімальні зміни при частоті загострень 0–2 за рік у хворих на ХОЗЛ II і III ст., і вірогідно зростають при частоті загострень 4 протягом року.

3. У пацієнтів з  $\text{ОФВ}_1 \geq 61$  % рівень МНУП достовірно менший, аніж у пацієнтів з  $\text{ОФВ}_1 \leq 21$  % (відповідно ( $73,6 \pm 7,1$ ) і ( $483, 2 \pm 43,6$ ) пг/см<sup>3</sup>), що може слугувати відображенням активного залучення в патологічний процес гемодинамічних змін, в першу чергу гіперфункції серцевого м'яза. Зменшення його концентрації при  $\text{ОФВ}_1$  менше 20 % ( $323, 1 \pm 80,9$ ) пг/м<sup>3</sup> віддзеркалює недостатність компенсаторних можливостей із розвитком, як правило, ХЛС.

4. З метою відображення залежності рівня МНУП від частоти загострень ХОЗЛ розроблена графічна і аналітична (поліноміальна) модель, застосування якої дозволяє визначити очікуваний рівень МНУП. З метою його визначення може бути використана формула:  $\text{МНУП} = - 11,5x^4 + 151,6x^3 - 680,3x^2 + 1265,9x - 659,5$ , де  $x$  - частота загострень ХОЗЛ за останні 12 міс.

5. Існує тісний вірогідний зворотній кореляційний зв'язок між вмістом МНУП й показником  $\text{ОФВ}_1$  ( $r=- 0,518$ ) і прямий з частотою загострень ( $r=0,459$ ); помірний прямий зв'язок вмісту МНУП з КДОлш ( $r=0,225$ ) і ММлш ( $r=0,225$ ), ІММлш ( $r=0,343$ ) підтверджує його роль як маркера ремоделювання серця в залежності від характеру, стадії перебігу ХОЗЛ і ступеню бронхіальних порушень. Для хворих із ХЛС характерне вірогідне збільшення концентрації МНУП.

6. Лікування із включенням БАТД, ІКС, ХТД і блокатора ФДЕ-4 протягом року незалежно від ступеню вентиляційних порушень супроводжується достовірним ( $p < 0,01$ ) зменшенням концентрації мозкового НУП в крові при всіх ступенях задишки: при 2 ст. задишки у хворих на ХОЗЛ II і III ст. бронхообструкції концентрація МНУП вірогідно ( $p < 0,05$ ) зменшується, відповідно, з ( $95,2 \pm 6,4$ ) до

$(65,5 \pm 16,57)$  пг/м<sup>3</sup> і з  $(256,8 \pm 67,5)$  до  $(77,5 \pm 1,18)$  пг/м<sup>3</sup> ( $p < 0,001$ ), як відображення нормалізації функціонування міокарду.

7. Лікування хворих на ХОЗЛ із застосуванням наривні з БАТД і ІКС, холінолітика тривалої дії блокатора ФДЕ-4 протягом року сприяє покращанню показників бронхіальної прохідності, переважно у хворих з GOLD-2, зменшенню ступеню задишки (при ХОЗЛ-II – з 3 балів до 2, ХОЗЛ-III – з 4 до 3 балів), тенденції до нормалізації маркерів системних запальних реакцій.

### ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою раннього контролю за станом гемодинаміки у хворих на ХОЗЛ груп «С» і «Д» і подальшої індивідуалізації тактики лікування з урахуванням ранніх проявів ремоделювання міокарду та попередження розвитку ХЛС рекомендовано визначення МНУП у хворих на ХОЗЛ. З метою оцінки вмісту в плазмі крові МНУП може бути застосована формула  $\text{НУП} = -11,5x^4 + 151,6x^3 - 680,3x^2 + 1265,9x - 659,5$ , де  $x$  - частота загострення захворювання протягом попереднього року.

2. Для зменшення впливу системного запалення на показники кардіогемодинаміки хворим на ХОЗЛ клінічних груп «С» і «D» показано додаткове призначення інгібітора ФДЕ-4 по 500 мг на добу протягом року.

### СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Сауссен, Бен Аммар. Биомаркеры системного воспаления при хроническом обструктивном заболевании лёгких: взаимосвязь с частотой обострения и степенью ограничения скорости воздушного потока [Текст] / Бен Аммар Аммар Сауссен // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Вип.4. – Т.1. – С. 111-115.

2. Сауссен, Бен Аммар. Биомаркеры системного воспаления при хроническом обструктивном заболевании лёгких: взаимосвязь с выраженностью одышки и качеством жизни пациентов [Текст] / Бен Аммар Сауссен // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Вип.4. – Т.2. – С. 74-78.

3. Сауссен, Бен Аммар. Клинико-патогенетический анализ содержания мозгового натрийуретического пептида у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких [Текст] / Бен Аммар Сауссен // Укр. пульмонол. журн. – 2014. – №1. – С. 45-48.

4. Сауссен, Бен Аммар. Мозговой натрийуретический пептид: взаимосвязь с выраженностью клинических симптомов и показателями качества жизни пациентов с хроническим обструктивным заболеванием лёгких [Текст] / Бен Аммар Сауссен // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Вип.1. – С.74-78.

5. Сауссен, Бен Аммар. Содержание мозгового натрийуретического пептида у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием лёгких [Текст] / Бен Аммар Сауссен // Пульмонология. – 2014. – №1. – С. 34-37.

6. Сауссен, Бен Аммар. Биомаркеры системного воспаления у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием лёгких: взаимосвязь с частотой

обострений и степенью ограничения скорости воздушного потока [Текст] / Бен Аммар Сауссен // Проблемы екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Збірник наукових праць. – 2013. – Вип.3 (117). – С. 157-164.

7. Сауссен, Бен Аммар. Дифференцированная терапия хронического обструктивного заболевания лёгких: учет тяжести, выраженности симптомов, риска обострений, показателей качества жизни [Текст] / Бен Аммар Сауссен // Проблемы екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Збірник наукових праць. – 2013. – Вип.2 (116). – С. 252-265.

8. Shklyar, S. Systemic inflammation biomarkers in chronic obstructive lung disease: correlation with dyspnea type and quality of life of patients [Text] / S. Shklyar, Ben Ammar Saussen, Abdeltif Shabu // The European professional scientific publication Collection of scientific articles and theses According to the results of International Scientific and Practical Congress: GLOBAL SCIENTIFIC UNITY 2014 (26-27 September 2014). – Prague (Czech Republic), 2014. – P. 231-233.

9. Сауссен, Бен Аммар. Оценка взаимосвязи уровня мозгового натрий-уретического пептида со степенью ограничения воздушного потока у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких [Текст] / Бен Аммар Сауссен // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Напрямки реалізації Європейської стратегії здоров'я 2020 в Україні» (Полтава, 29-30 травня 2014 р.). – Полтава: УМСА. – С. 13-14. *Дисертант: забір матеріалу для імунологічного дослідження, функціональні обмеження пацієнтів, статистична обробка і аналіз отриманих результатів, написання тексту.*

10. Saussen, Ben Ammar. Systemic inflammation biomarkers in chronic obstructive lung disease: correlation with dyspnea type and quality of life of patients [Text] / Ben Ammar Saussen // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Напрямки реалізації Європейської стратегії здоров'я 2020 в Україні» (Полтава, 29-30.05.2014р.). – Полтава: УМСА. – С. 12-13.

11. Shklyar, S. Chronic obstructive lung disease: correlation systemic inflammation biomarkers in with dyspnea type and quality of life of patients [Text] / S. Shklyar, Abdeltif Shabu, Ben Ammar Saussen // Науково-практична конференція з міжнародною участю “Сучасні проблеми народної і нетрадиційної медицини” (16-17.10.2014 р.). – Київ, 2014. – С. 231-233. *Дисертант: забір матеріалу, статистична обробка, написання тексту.*

12. Saussen, Ben Ammar. Biomarkers in chronic obstructive lung disease: correlation with dyspnea type and quality of life [Text] / Ben Ammar Saussen // Медицина XXI століття: Наукові праці учасників науково-практичної конференції з міжнародною участю (27.11.2014 р.). – Харків: ХМАПО. – С. 135-136. *Дисертант: забір матеріалу, статистична обробка, написання тексту.*

13. Saussen, Ben Ammar. Brain natriuretic peptide: evaluation of the relationship between its level and frequency of exacerbations and the degree of airflow limitation in patients with COPD [Text] / Ben Ammar Saussen, Abdeltif Shabu // Нове у медицині сучасного світу: Наукові праці учасників міжнародної науково-практичної конференції (28-29.11.2014 р.). – Львів: Львівська медична спільнота, 2014. – Том II.

– С. 12. *Дисертант: забір матеріалу для імунологічного дослідження, статистична обробка, аналіз отриманих результатів, написання тексту.*

14. Saussen, Ben Ammar. Fatty component of the human body weight and systemic inflammation biomarkers in chronic obstructive lung disease [Text]/ A. S. Shklyar, Ben Ammar Saussen, Abdeltif Shabu // Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики: Збірник наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції (Львів, 26-27.12.2014 р.). – Львів: Львівська медична спільнота. – 2014. – Частина II. – С. 115-116. *Дисертант: кореляційний аналіз отриманих результатів, написання тексту.*

15. Saussen, Ben Ammar. Systemic inflammation biomarkers in chronic obstructive lung disease [Text] / Bondarenko L. V., Kinash L. O., Ben Ammar Saussen // Фітотерапія: часопис: матеріали наукового симпозиуму з міжнародною участю (Київ, 29.05.2015 р.) «Актуальні питання в народній та нетрадиційній медицині». – 2015. – №2. – С. 82-83. *Дисертант: написання тексту.*

16. Сауссен, Бен Аммар Індивідуалізація клінічного застосування інгаляційного глюкокортикостероїда з  $\beta_2$ -агоністом тривалої дії та блокаторами фосфодіестерази-4 у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / Бен Аммар Сауссен // Програма міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні питання коморбідності при захворюваннях органів дихання» (Чернівці. 01-02.10.2015 р.). – Буковинський державний медичний університет. – 2015. – С. 14. *Дисертант: клініко-функціональні обстеження, аналіз отриманих результатів, написання тексту.*

17. Сауссен, Бен Аммар. Взаємозв'язь частоти ХОЗЛ со степеню обмеження швидкості повітряного потоку и рівнем біомаркерів системного запалення [Текст] / Бен Аммар Сауссен, Л. В. Бондаренко, Л. О. Кинаш // Медичні науки: напрямки та тенденції розвитку в Україні та світі: Збірник доповідей міжнародної науково-практичної конференції (19-20.06.2015 р.). – Одеса, 2015. – С. 71-72. *Дисертант: клініко-функціональні обстеження, аналіз отриманих результатів, написання тексту.*

## АНОТАЦІЯ

**Бен Аммар Сауссен. Діагностика ранніх гемодинамічних порушень у хворих хронічним обструктивним захворюванням легень: роль показників мозкового натрійуретичного пептиду і маркерів запального процесу. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.27 – пульмонологія. – Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Київ, 2017.

Дисертація присвячена вирішенню актуальної задачі пульмонології - підвищенню ефективності лікування хворих на ХОЗЛ груп "В", «С» і «D» на підставі вивчення ролі і значення мозкового натрійуретичного пептиду і маркерів системних запальних реакцій (ФНП- $\alpha$  і ІЛ-8) в клінічному перебігу ХОЗЛ, дослідження особливостей структурно-функціонального стану міокарду шлуночків



серця на фоні протизапальної і бронхолітичної терапії шляхом попередження розвитку гемодинамічних порушень.

Дані комплексного обстеження 120 хворих на ХОЗЛ свідчать, що захворювання вже на ранніх стадіях перебігу супроводжується не лише змінами функції зовнішнього дихання, але й гемодинамічними порушеннями на фоні підвищення концентрації прозапальних цитокінів та ремоделювання міокарду. Найбільші зміни параметрів міокарду реєструються при GOLD-4, а найбільша компенсація порушень має місце при GOLD-3. Зазначені зміни суттєво залежать від частоти загострень ХОЗЛ протягом року та ступеню задишки. Концентрація мозкового натрійуретичного пептиду залежить від ступеню гемодинамічних порушень і віддзеркалює процес формування хронічного легеневого серця. Базисна терапія із включенням БАТД і ІКС, холінолітика тривалої дії блокатора ФДЕ-4 протягом року сприяє покращанню показників бронхіальної прохідності, переважно у хворих з GOLD-2, зменшенню ступеню задишки (при ХОЗЛ-II - з 3 балів до 2, ХОЗЛ-III - з 4 до 3 балів), тенденції до нормалізації маркерів системних запальних реакцій, зменшенню формування гемодинамічних порушень.

**Ключові слова:** ХОЗЛ, вентиляційні порушення, задишка, загострення, цитокіни, мозковий натрійуретичний пептид, хронічне легеневе серце.

## АННОТАЦІЯ

**Бен Аммар Сауссен. Диагностика ранних гемодинамических нарушений у больных хроническим обструктивным заболеванием легких: роль показателей мозгового натрийуретического пептида и маркеров воспалительного процесса. – Рукопис.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.27 – пульмонология. – Государственное учреждение «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф. Г. Яновского Национальной академии медицинских наук Украины», Киев, 2017.

Диссертация посвящена решению актуальной задачи пульмонологии - повышению эффективности лечения больных ХОЗЛ групп "В", «С» і «D» на основании изучения роли и значения мозгового натрийуретического пептида и маркеров системных воспалительных реакций (ФНО-α и ИЛ-8) в клиническом течении ХОЗЛ, исследования особенностей структурно-функционального состояния миокарда желудочков сердца на фоне противовоспалительной и бронхолитической терапии шляхом попередження розвитку гемодинамічних порушень.

Больные ХОЗЛ, невзирая на одинаковую степень бронхиальной обструкции в пределах группы в соответствии с рекомендациями GOLD, достоверно отличаются по величине показателя ОФВ1/ФЖЕЛ. Степень бронхиальной обструкции зависит от частоты обострений в течение года – чем она выше, тем сильнее проявления одышка. Наибольшие изменения параметров миокарда регистрируются при GOLD-4, а наибольшая компенсация нарушений имеет место при GOLD-3. Изменения обусловлены увеличением объемных показателей правых отделов сердца, при отсутствии нарушений функции левых. У больных ХОЗЛ со степенью одышки 3

балла (mMRS) на фоне вентиляционных нарушений имеют место признаки истощения компенсаторных возможностей миокарда, степень одышки 4 балла обусловлена не только вентиляционными, но и гемодинамическими нарушениями.

При уменьшении показателя ОФВ<sub>1</sub> (от 60 до 20 %) наблюдается достоверное увеличение содержимого биомаркера воспаления ИЛ-8 от  $(5,7 \pm 0,8)$  до  $(14,8 \pm 4,8)$  пг. Уровень ФНО- $\alpha$  увеличивается при снижении ОФВ<sub>1</sub> с 60 до 40 % (от  $(0,07 \pm 0,01)$  до  $(0,21 \pm 0,10)$  пг), при последующем снижении ОФВ<sub>1</sub> с 40 до 20 % он достоверно снижается до  $(0,08 \pm 0,001)$  пг. Концентрация ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$  свидетельствует об их минимальной зависимости при частоте заострений 0–2 за год у больных ХОЗЛ II и III ст., и достоверно растет при частоте обострений 4 в течение года.

У пациентов с ОФВ<sub>1</sub>  $\geq 61$  % уровень МНУП достоверно меньше, чем у пациентов с ОФВ<sub>1</sub>  $\geq 21$  % (соответственно  $(73,6 \pm 7,1)$  и  $(483, 2 \pm 43,6)$  пг/см<sup>3</sup>), что может служить отображением активного вовлечения в патологический процесс гемодинамических изменений, в первую очередь гиперфункции сердечной мышцы. Уменьшение его концентрации при ОФВ<sub>1</sub> менее 20 %  $(323, 1 \pm 80,9)$  пг/м<sup>3</sup> отражает недостаточность компенсаторных возможностей с развитием, как правило, картины ХЛС.

С целью отображения зависимости уровня МНУП от степени ограничения воздушного потока и частоты обострений ХОЗЛ разработана графическая и аналитическая (полиномиальная) модель, применение которой позволяет определить ожидаемый уровень МНУП. С целью его определения может быть использована формула (полином четвертой степени):  $\text{МНУП} = -11,5x^4 + 151,6x^3 - 680,3x^2 + 1265,9x - 659,5$ , где  $x$  - частота обострений ХОЗЛ за последние 12 мес.

Существует тесная достоверная обратная корреляционная связь между содержанием МНУП и показателем ОФВ<sub>1</sub> ( $r = -0,518$ ) и прямая с частотой обострений ( $r = 0,459$ ), а также умеренная прямая связь содержания МНУП с КДОлж ( $r = 0,225$ ) и ММлж ( $r = 0,225$ ), ИММлж ( $r = 0,343$ ), что подтверждает его роль как маркера ремоделирования сердца в зависимости от характера, стадии течения ХОЗЛ и степени бронхиальных нарушений.

Проведенное лечение с включением БАДД, ИКС и блокатора ФДЭ-4 в течение года независимо от степени вентиляционных нарушений сопровождается достоверным ( $p < 0,01$ ) уменьшением концентрации мозгового НУП в крови при всех степенях проявлений одышки: при 2 ст. одышки у больных ХОЗЛ II и III ст. бронхообструкции концентрация МНУП достоверно ( $p < 0,05$ ) уменьшалась, соответственно, с  $(95,2 \pm 6,4)$  до  $(65,5 \pm 16,57)$  пг/м<sup>3</sup> и с  $(256,8 \pm 67,5)$  до  $(77,5 \pm 1,18)$  пг/м<sup>3</sup> ( $p < 0,001$ ) как отображение нормализации функционирования миокарда.

Лечение больных ХОЗЛ с применением блокатора ФДЭ-4 в течение года наряду с применением БАТД и ИКС, холинолитика длительного действия способствует улучшению показателей бронхиальной проходимости, преимущественно у больных с GOLD-2, уменьшению степени одышки (при ХОЗЛ-II – с 3 баллов до 2, ХОЗЛ-III – с 4 до 3 баллов), тенденции к нормализации маркеров системного воспаления.

**Ключевые слова:** ХОЗЛ, вентиляционные нарушения, обострение, про- и противовоспалительные цитокины, мозговой натрийуретический пептид, хроническое легочное сердце.

### ABSTRACT

**Ben Ammar Saussen . Diagnosis of Early Hemodynamic Disorders of Patients with Chronic Obstructive Lung Disease: Role of Indicators of N-Terminal-proBNP and Markers of Inflammatory Process. - Manuscript.**

Candidate of Medical Sciences' Thesis with a specialization 14.01.27 in - Pulmonology. - State Enterprise "National Phthisiology and Pulmonology Institute named after H. Yanovskyi of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, 2017.

The thesis is dedicated to the solution of actual task of pulmonology - improving the treatment of patients with COPD of the groups "B", "C" and "D" based on the study of the role and value of N-terminal-proBNP and markers of systemic inflammatory responses (TNF and IL-8) in the clinical course of COPD, the study of the features of structural and functional status of myocardium ventricles against the background of anti-inflammatory and bronchodilator therapy by preventing the development of hemodynamic disorders.

Data of the comprehensive survey of 120 COPD patients suggest that the disease in the early stages of the course is accompanied not only by the changes in a respiratory function, but also hemodynamic disorders against the background of increasing concentrations of proinflammatory cytokines and myocardium's remodelling. The biggest changes of the myocardium's parameters are recorded at GOLD-4, and the largest compensation of disorders occurs at GOLD-3. Indicated changes significantly depend on the frequency of COPD aggravations during the year and the degree of dyspnea. The concentration of N-terminal-proBNP depends on the degree of hemodynamic disorders and reflects the formation of chronic pulmonary heart. Basic therapy with the inclusion of inhalation corticosteroids and long-acting beta-agonists, long-acting cholinergic antagonist, inhibitor of phosphodiesterase-4 during the year improves the indicators of bronchial obstruction, mostly among the patients with GOLD-2, reduces the degree of dyspnea (at COPD-II - from 3 to 2 points, COPD-III - from 3 to 4 points), tendency towards normalization of markers of systemic inflammatory responses, reduces the formation of hemodynamic disorders.

**Key words:** COPD, ventilation disorders, dyspnea, aggravation, cytokines, N-terminal-proBNP, cor pulmonale.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

КДР	– кінцевий діастолічний розмір;
КСР	– кінцевий систолічний розмір;
ТМЗС	– товщина міокарду задньої стінки лівого шлуночка;
ТМПШ	– товщина міокарду правого шлуночка;
КДО	– кінцевий діастолічний об'єм;
КСО	– кінцевий систолічний об'єм;
УО	– ударний об'єм;
УІ	– ударний індекс;
ХОК	– хвилинний об'єм кровообігу;
СІ	– серцевий індекс;
ФВ	– фракція вигнання;
ММ	– маса міокарду;
ІММ	– індекс маси міокарду;
МНУП	- мозковий натрійуретичний пептид;
МШП	– міжшлуночкова перетинка;
ПШ	– правий шлуночок;
ЛШ	– лівий шлуночок;
ПП	– праве передсердя;
МХПД	- антихолінергічний препарат пролонгованої дії;
ІГК	- інгаляційний глюкокортикостероїд;
БАТД	- $\beta_2$ -агоністи тривалої дії;
ФДЕ-4	- блокатор фосфодіестерази-4;
ФНП- $\alpha$	- фактор некрозу пухлин-альфа;
ІЛ-8	- інтерлейкін-8

---

Підписано до друку 01.08.2017 р. Формат 60x90/16

Ум. друк. арк. 0,9. Обл. вид. арк. 0,9

Тираж 100 Зам. 67

---

«Видавництво «Науковий світ»<sup>®</sup>

Свідоцтво ДК № 249 від 16.11. 2000 р.

м. Київ, вул. Казимира Малевича (Боженка), 23, оф. 414

200-87-15, 050-525-88-77

E-mail: [nsvit23@ukr.net](mailto:nsvit23@ukr.net)

Сайт: [nsvit.cc.ua](http://nsvit.cc.ua)