МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ІСТОМІНА ОЛЬГА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК: [616.24-007.272-036.12+616.12-008.331.1]-018.74-008.6-07:57.083.3

ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ В ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

14.01.02 — внутрішні хвороби

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Харків — 2018

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Харківському національному медичному університеті

МОЗ України.

|  |  |
| --- | --- |
| **Науковий керівник:** | доктор медичних наук, професор,КАПУСТНИК Валерій Андрійович,Харківський національний медичний університет МОЗ України, перший проректор з науково-педагогічної роботи, професор кафедри внутрішніх та професійних хвороб |
| **Офіційні опоненти:** | -доктор медичних наук, старший науковий співробітник, РУДИК Юрій Степанович, ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», завідувач відділом клінічної фармакології і фармакогенетики неінфекційних захворювань; |
|  | -доктор медичних наук, професорНІКОЛЕНКО Євген Якович, Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна МОН України, завідувач кафедри загальної практики - сімейної медицини. |

Захист відбудеться «\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2018 року о 10.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04 при Харківському національному медичному університеті (61022, м. Харків, пр. Науки,4).

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці Харківського національного медичного університету (61022, м. Харків, пр. Науки,4).

Автореферат розіслано «\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_2018 р.

Учений секретар

спеціалізованої вченої ради

доктор медичних наук, професор Т. В. Фролова

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Коморбідні стани є актуальною проблемою у клініці внутрішніх хвороб на сучасному етапі. В останні роки відзначається зростання числа захворювання як на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) так й на гіпертонічну хворобу (ГХ). Згідно даних Всесвітньої організації охорони здоров'я обидва захворювання входять до переліку десяти провідних причин смертності в світі. Дослідження останніх років свідчать, що ГХ виявляється у хворого на ХОЗЛ від 6,8% до 76,3%, в середньому 34,3% (Frits ME, Rochester LC., 2014). Поєднання ХОЗЛ з захворюваннями кардіоваскулярної системи являє собою міждисциплінарну проблему, оскільки тягне за собою посилення патологічних змін, що характерні окремо для кожного з цих захворювань, призводять до погіршення прогнозу життя та інвалідізації, значного соціально-економічного збитку в наслідок враження осіб працездатного віку (M. Miyazaki et al., 2014).

У теперішній час виявлена домінуюча роль гіпоксії, як провідного механізму розвитку системної ГХ на тлі ХОЗЛ. Вважається, що гіпоксія у хворих на ХОЗЛ може підвищувати артеріальний тиск за рахунок негативних впливів на функцію ендотелію, є однією з найголовніших причин активізації процесів вільно-радикального і перекисного окислення і розвитку оксидативного стресу що, на думку багатьох дослідників, є спільною ланкою між ХОЗЛ та ГХ поряд з ендотеліальної дисфункцією (ЕД) (Ю. С. Мельникова, Т. П. Макарова, 2015).

Крім того, одне з провідних місць в патогенезі ХОЗЛ належить хронічному запаленню, ініціація і підтримка якого опосередковано посилює утворення вільних радикалів зі збільшенням ендотелійпошкоджуючих стимулів. Таким чином, запускається патологічне коло, основними ланками якого є: системна гіпоксія, хронічне системне запалення, оксидативний стрес, формування дисфункції ендотелію.

Спільними патогенетичними механізмами розвитку ХОЗЛ, а також ГХ є підвищення активності симпатичної нервової системи, дисбаланс ерготропної і трофотропної функції організму, порушення функції легень в метаболізмі вазоактивних речовин, розвиток оксидативного стресу, хронічного системного запалення, дисбалансу ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Поряд з тим, недостатньо вивченими залишаються питання ролі ЕД у формуванні змін системного артеріального русла у хворих на ХОЗЛ із супутньою ГХ.

Однією з причин виникнення та прогресування ЕД є порушення релаксаційних властивостей ендотелію, що пов'язано з розбалансуванням обміну оксиду азоту, який розглядається, як багатофункціональний трансмітер в розвитку різних патологічних станів впливаючи на серцево-судинну, дихальну, нервову, імунну, м'язову та інші системи організму (О.М. Біловол, І.І. Князькова, 2012).

Актуальним залишається питання ролі активація симпатоадреналової системи у формуванні ендотеліальної дисфункції, порушення ендотелійзалежної вазодилатації. Відомо, що підвищене вироблення стресових гормонів призводить до різкої вазоконстрикції, в першу чергу, судин нирок, що призводить до посилення вироблення реніну і активації ренін- альдостеронової системи (РАС) та впливом на калікреїн-кінінову систему (Асташина І.Н. та ін., 2015) Та залишається цікавим вивченим питання щодо їх впливу на формування поєднаної патології ХОЗЛ з ГХ.

Як показують дані молекулярно-біологічних, фізіологічних і фармакологічних досліджень, вазоактивний інтестинальний поліпептид (ВІП) є потенційним вазодилататором, викликаючи атропін-резистентні розширення кровоносних судин, а також забезпечує компенсаторне позитивне хронотропний і інотропний вплив на серце людини (D. Lacedonia, et al., 2014). ВІП регулює продукцію інших регуляторних субстанцій пептиднщї і непептідної природи, включаючи оксид азоту. Залишається не до кінця вивченим питання, щодо рівня ВІП та його ролі у формуванні ЕД у хворих на коморбідну патологію.

Ряд патологічних станів організму характеризується порушенням росту судин. Відомо, що основним стимулятором ангіогенезу є васкулоендотеліальний фактор росту (ВЕФР). Однак у сучасній літературі не достатньо висвітлено питання ролі ангіогенезу у хворих на ХОЗЛ, та тим паче у поєднанні з ГХ. Вивчення динаміки змін ВЕФР може бути цінним для виявлення захворювань і визначення їх прогнозу (Reza Farid Hosseini, et al., 2014).

Все вищеописане обумовлює необхідність більш детального вивчення загальних взаємообтяжуючих механізмів ХОЗЛ та ГХ з пошуком нових можливих діагностичних заходів при поєднанні цих нозологій.

**Зв'язок роботи з науковими програмами**, **планами, темами**. Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри внутрішніх та професійних хвороб Харківського національного медичного університету МОЗ України «Удосконалення оцінки кардіоваскулярного ризику за хронічного обструктивного захворювання легень» (№ державної реєстрації 0116U004989), термін виконання 2014-2017 рр. Здобувач проведено аналітичний огляд літератури, здійснено патентний пошук. Здобувач приймала участь у відборі хворих за обраною тематикою, створенні бази даних для статистичної обробки та підготовці наукових робіт до друку.

**Мета дослідження**: Удосконалення ранньої діагностики та підвищення якості прогнозування перебігу хронічного обструктивного захворювання легень в поєднанні з гіпертонічною хворобою шляхом комплексної оцінки показників ендотеліальної дисфункції та її впливу на розвиток судинних розладів та гемодинамічних показників.

Виходячи з поставленої мети, визначено наступні **завдання** дослідження:

1. Встановити динаміку змін вмісту у крові вазоактивного інтестинального пептиду та васкулоендотеліального фактору росту у пацієнтів з ХОЗЛ в поєднанні з ГХ .
2. З’ясувати зміни у функціонуванні ренін-ангіотензинової та кілікреїн-кінінової систем за активністю у крові реніну, ангіотензинперетворюючого ферменту, калікреїну, карбоксипептидази N та вмістом калікреїногену, альдостерону, вазопресину у обстежених з ХОЗЛ у сполученні з ГХ.
3. Визначити стан симпатоадреналової системи за вмістом у сироватці крові катехоламінів — дофаміну, норадреналіну, адреналіну у хворих з ХОЗЛ на тлі ГХ.
4. Визначити стан системи оксиду азоту за вмістом у плазмі крові кінцевих стабільних метаболітів нітритів/нітратів, S-нітрозотіолу, активністю ендотеліальної та індуцибільної ізоформ NO-синтази при поєднаному перебігу ХОЗЛ з ГХ.
5. Оцінити вміст у сироватці крові біогенних елементів (заліза, магнію, кальцію, фосфору) та зміни активності органоспецифічних ферментів (креатинфосфокінази, γ-глутамілтранспептидази, лактатдегідрогенази, α-амілази, аспартат- і аланінамінотрансферази) у пацієнтів з ХОЗЛ та ГХ.
6. Дослідити зміни у морфо-функціональному стані серця на підставі даних ехокардіографічного дослідження у хворих на ХОЗЛ з наявністю ГХ.
7. Розробити алгоритм індивідуального прогнозування перебігу ХОЗЛ з супутньою ГХ.

*Об'єкт дослідження*: хронічне обструктивне захворювання легень в поєднанні з гіпертонічною хворобою.

*Предмет дослідження*: показники кардіогемодинаміки, катехоламіни, метаболіти та синтази оксиду азоту, S-нітрозотіол, рівень біогенних елементів, вазоактивних гормонів, пептидів та нейромедіаторів, фактору росту судин.

*Методи дослідження*: загальноклінічні, лабораторні, біохімічні, інструментальні, аналітико-статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Встановлено, що у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою має місце підвищення синтезу оксиду азоту через значну продукцію iNOS, з гіперактивацією симпатоадреналової системи за рахунок підвищеного синтезу адреналіну, що свідчить про порушення метаболічних функцій легень. Активація ренін-ангіотензинової системи та зниженням адаптаційного потенціалу калікреїн-кінінової системи, через підвищення активності ангіотензинперетворюючого ферменту та карбоксипептидази N, які сприяють надмірному продукуванню вазоконстрикторного пептиду ангіотензину II на тлі деградації вазодилятаторного пептиду брадикініну, індукуючи формування стану хронічної активації ендотелію з наступним розвитком його дисфункції.

Доповнено наукові дані про факти ризику прогресування ендотеліальної дисфункції у хворих з поєднаним перебігом ХОЗЛ у поєднанні з гіпертонічною хворобою , які підтверджуються підвищенням активності iNOS на 90,4%, АПФ на 77,3%, карбоксипептидази N на 47,5%, адреналіну 57,6% й зниженням ВІП на 50,3% порівняно з групою хворих з ізольованим перебігом ХОЗЛ.

Встановлено, що за умови розглянутої поєднаної патології відбувається розбалансування обміну біогенних елементів, а саме: заліза, магнію та фосфору та активація органоспецифічних ферментів: КФ-МВ, ГГТП, ЛДГ, АсАТ, АлАТ, α-Амілази.

Визначено, що поєднання ХОЗЛ та ГХ негативно впливає на морфо-функціональні характеристик серця, що характеризуються ранішнім формуванням діастолічної дисфункції обох шлуночків та виникненням гіпертрофічних типів ремоделювання.

Уперше, на підставі використання класифікаційних функцій розроблено алгоритм прогнозування перебігу хронічного обструктивного захворювання легень при наявності гіпертонічної хвороби.

Наукова новизна роботи підтверджена державним патентом на корисну модель: “Спосіб оцінки ризику розвитку хронічного обструктивного захворювання легень у хворих на гіпертонічну хворобу” (деклараційний патент на корисну модель № 113096 U, МПК G01N 33/50 від 10.01.2017).

**Практична значимість отриманих результатів.** Комплексне дослідження таких показників як адреналін, ВІП, активності iNOS, АПФ та карбоксипептидази N в крові у пацієнтів з ХОЗЛ в поєднанні з ГХ розширить можливості діагностики та прогнозування перебігу захворювань. Застосування в практичній охороні здоров'я виявлених закономірностей в досліджуваних системах дозволяє розширити існуючі підходи до лікування пацієнтів з кардіореспіраторною патологією.

Розроблений алгоритм прогнозування перебігу хронічного обструктивного захворювання легень за наявності гіпертонічної хвороби на підставі використання класифікаційних функцій дозволяє індивідуалізувати лікування та профілактичні заходи, щодо прогресування захворювань, як лікарю загальної практики, так й кардіологу та пульмонологу.

Визначення рівнів ВІП та ВЕФР в сироватці крові дозволяє лікарям закладів практичної охорони здоров’я виявити та спрогнозувати розвиток порушення діастолічної функції серця у хворих на вищезазначену патологію.

Результати дослідження направлені на розробку профілактичних заходів, спрямованих на нормалізацію метаболічних процесів в бронхолегеневій і серцево-судинній системах. Використання комплексу діагностичних заходів, заснований на отриманих результатах, дасть змогу раннього виявлення перебігу ХОЗЛ з ГХ, що сприятиме покращенню якості життя хворих, підвищенню працездатності, забезпечить більш повноцінний і ефективний контроль над симптомами захворювання, зниженню частоти госпіталізацій, терміну перебування на стаціонарному лікуванні, що забезпечить державі позитивний економічний ефект.

Результати дослідження впроваджені в практичну роботу терапевтичних відділень наступних лікувальних закладів: НДІ гігієни праці та професійних захворювань ХНМУ, КЗОЗ «Бабаївська амбулаторія загальної практики та семейної медицини», КЗОЗ «Мереф'янська центральна районна лікарня», ХКЛ на ЗТ №2 філії «ЦОЗ» ПАТ «Укрзалізниця», КЗОЗ «Харківська міська клінічна багатопрофільна лікарня №17», КЗОЗ «Харківська міська поліклініка № 24», у навчальний процес кафедри внутрішніх та професійних хвороб Харківського національного медичного університету.

**Особистий внесок здобувача**. Здобувач визначила напрямок дослідження, розробила його дизайн та методологію, провела відбір, клінічне обстеження та аналіз результатів імунологічних, спектрофотометричних і біохімічних досліджень визначеної кагорти хворих, створила комп’ютеру базу даних та провела статистичну обробка отриманих результатів. Самостійно оформлені результати дослідження, сформульовані основні положення дисертації, підготовлено матеріали до друку.

**Апробація результатів дослідження**. Основні положення дисертації представлено та обговорено на міжвузівській конференції молодих вчених «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 19 січня 2016 р., 16-17 січня 2017 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання: профілактика неінфекційних захворювань на перехресті терапевтичних наук» присвяченої пам'яті Л. Т. Малої (Харків, 21 квітня 2016 р.), науково-практичній конференції з участю міжнародних спеціалістів, присвяченої дню науки в Україні «Медична наука та клінічна практика», (Харків, 20 травня 2016р.), міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Наука и медицина: современный взгляд молодежи» (Алматы, 20-21 апреля 2017г.).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 16 наукових праць, з них 7 статей у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, з них 1 у моноавторстві і 1 стаття у закордонному виданні, отримано 1 патент України на корисну модель, 7 тез у матеріалах конгресів, з`їздів і конференцій.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертаційна робота виконана сучасною державною мовою, загальним обсягом 177 сторінки машинопису, який містить актуальність, вступ, огляд літератури, матеріали та методи дослідження, 7 підрозділів власних досліджень, обговорення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації. Роботу ілюстровано 22 таблицями і 34 рисунками. Список використаних джерел складається з 339 робот, з яких 93 — кирилицею та 246 — латиницею, що становить 37 сторінок.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали та методи дослідження.** Згідно дизайну дослідження було обстежено 100 пацієнтів, що знаходились на обстеженні та лікуванні в Науково-дослідному інституті гігієни праці та професійних захворювань ХНМУ - клінічній базі кафедри внутрішніх та професійних хвороб. До основної групи було залучено 55 хворих на ХОЗЛ з супутньою ГХ (35 чоловіків та 20 жінок). Групу зіставлення складали 45 осіб з ізольованим перебігом ХОЗЛ (34 чоловіка та 11 жінок). До контрольної групи було залучено 45 умовно-здорових осіб. Усі обстежені були у віці від 39 до 68 років. Середній вік хворих І групи склав 53,8±5,08 років, ІІ групи - 56,06±3,97 років, групи контролю - 53,44±6,77.

Критеріями включення пацієнтів до основної групи був підтверджений діагноз ХОЗЛ гр. В згідно з критеріями GOLD — Global Initiative for Obstructive Lung Disease (2015 р.) та наказом МОЗ України від 27.06.2013 № 555. ХОЗЛ гр. В встановлювалась на підставі наявності спірометричного класу GOLD 1 чи GOLD 2, та/чи 0-1 загострення на рік та відсутності госпіталізації щодо загострення та кількості балів за САТ≥10 та ступеню задишки по mMRC≥2. На момент спостереження вся обстежені пацієнти на ХОЗЛ перебували у фазі ремісії. Згідно з наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012 залучались хворі з підтвердженим діагнозом ГХ ІІ стадії.

Вміст метаболічних показників та активності індикаторних ферментів, заліза, магнію, фосфору та кальцію досліджували на біохімічний аналізатор «LabLine-80» фірми «Labline Diagnostics» (Австрія) з використанням наборів реагентів фірми «Cone-Lab» та «Roche» (Швеція). Імуноферментним методом в сироватці крові визначались рівні ВІП з використанням комерційної тест-системи фірми RayBio (Італія), альдостерон з використанням комерційної тест-системи фірми BioVendor (Чехія), вазопресин з використанням комерційної тест-системи фірми BioVision incorporated (США), ВЕФР з використанням комерційної тест-системи фірми "IBL INTERNATIONAL GMBH" (Німеччина), ренін з використанням комерційної тест-системи фірми Вектор БЕСТ (Росія), Вміст дофаміну, норадреналіну, адреналіну, кількість метаболітів NO та ферментативної активності NO-синтаз, АПФ з використанням комерційної тест-системи фірми "Trinity Biotech" (Німеччина), КП-N з використанням Нінгідринова реактиву в сироватці крові пацієнтів проводили спектрофотометричним методом на біохімічному аналізаторі «Labline-80» (Австрія). Визначення активності калікреїну і калікреїногену в сироватці крові пацієнтів проводили за методом Т.С. Пасхін і А.В. Крінскі з використанням спектрофотометрії в ультрафіолетовому діапазоні. Функцію зовнішнього дихання визначали за допомогою спірографічного комплексу СПІРОКОМ. Ехокардіографічні показники серця визначалися за допомогою доплерехокардіографа “Siemens Sonoline – SL450”. Статистичний аналіз результатів експериментальних досліджень проводили з використанням комп'ютерного пакету прикладних програм для обробки статистичної інформації Statistica 6.1 (StatSoft, Inc., США). Первинну статистичну обробку даних починали з перевірки припущення про відповідність розподілу вибірок закону нормального розподілу за допомогою критерію Шапіро-Вилка. У разі нормального розподілу результати описували параметричними характеристиками — середнім значенням показника, що вивчається (М) і середнім квадратичним відхиленням (s); в разі відсутності нормального розподілу - непараметричних характеристик - медіаною вибірки (Ме) і інтерквартільним розмахом [значеннями 25-го і 75-го процентилів]. Для порівняння двох нормальних розподілів застосовували t-критерій Стьюдента. Якщо хоча б один з розподілів не був нормальним, то для порівняння незалежних вибірок застосовували рангові критерій Манна-Уітні. За критичний рівень значимості при перевірці статистичних гіпотез
брали р<0,05.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Результати дослідження ВІП свідчать про зниження (p<0,001) його рівня у середньому в 2,0 рази по відношенню як до контролю, так й хворих з ізольованим перебігом ХОЗЛ. У хворих з ізольованим перебігом ХОЗЛ по відношенню до контролю таких змін не виявляється. Був виявлений сильний прямий зв'язок між ВІП і тривалістю перебігу ХОЗЛ при наявності супутньої ГХ (r = 0,35, р <0,05), що можливо свідчить про те, що ГХ сприяє більш ранньому формуванню обструкції у хворих на ХОЗЛ. ВІП діє не тільки як судинорозширювальний і бронходилятуючий маркер, але і як потужний імуномодулятор, тому у ВІП є значний терапевтичний потенціал при лікуванні захворювань легенів та кардіоваскулярної системи. У хворих на ХОЗЛ у сполученні з ГХ по відношенню до умовно здорових осіб спостерігається вірогідне підвищення (p<0,001) рівня ВЕФР у середньому в 1,9 рази. У хворих з ізольованим перебігом ХОЗЛ також відмічається вірогідне підвищення цього показника в середньому в 1,4 рази. Встановлено наявність зворотнього кореляційного зв'язку між рівнем ВЕФР та виразністю задишки (r= -0,26, р<0,05) та кількістю загострень (r= -0,33, р<0,05), що, на нашу думку, при сполученні ХОЗЛ з ГХ підвищення вмісту ВЕФР є адаптаційним механізмом до гіпоксії, спрямованим на підтримку легеневої васкулярізації та системного артеріального тиску.

У динаміці змін ренін-ангіотензинової та калікреїн-кінінової системи в основній групі було виявлено підвищення активності плазмового реніну в середньому в 1,8 рази при порівнянні з контролем (p<0,001), тоді як у пацієнтів з ХОЗЛ при відсутності ГХ таких подій не відбувається. Рівень АПФ зростав в середньому в 2,0 та 1,7 рази при порівнянні з контролем та пацієнтами з ХОЗЛ без сполучення з ГХ відповідно (p<0,001). При цьому у пацієнтів з ізольованим перебігом ХОЗЛ активність АПФ підвищується незначно (в середньому в 1,2 рази, p=0,036). Виявлено збільшення у плазмі крові хворих на ХОЗЛ у сполученні з ГХ по відношенню до умовно-здорових осіб і хворих з ізольованим перебігом ХОЗЛ (p<0,001) рівня альдостерону (в середньому в 2,2 і 1,9 рази відповідно) та вазопресину (в 1,4 і 1,2 рази). У обстежених хворих на ХОЗЛ з ГХ у плазмі крові визначається при порівнянні з контролем збільшення вмісту калікреїногену та активності калікреїну в середньому в 1,9 та 2,3 рази відповідно (p<0,001). При цьому у хворих з ізольованим перебігом ХОЗЛ спостерігається аналогічна зміна показників — в середньому в 1,6 та 1,4 рази. В основній групі при порівнянні з контролем і групою порівняння виявляється підвищення (p<0,001) активності карбоксипептидази N в середньому в 1,6 та 1,4 рази відповідно, тоді як у пацієнтів з ізольованим перебігом ХОЗЛ активність ферменту практично дорівнює значенням контролю. Отже, саме підвищення активності карбоксипептидази N, а також й АПФ у хворих на ХОЗЛ у сполученні з ГХ дозволяє припустити поступове виснаження адаптаційного потенціалу калікреїн-кінінової системи з формуванням дефіциту вазодилатуючих факторів і, як наслідок, розвитком ендотеліальної дисфункції.

У сироватці крові обстежених хворих з коморбідною патологією визначається підвищення (р<0,001) рівня катехоламінів відносно контролю та групи порівняння: дофаміну в середньому в 2,3 та 1,5 рази, норадреналіну — в 1,9 та 1,3 рази, адреналіну — в 3,1 та 1,6 рази відповідно. Слід підкреслити, що у хворих на ХОЗЛ при відсутності ГХ рівень катехоламінів у сироватці крові також збільшується, але менш виражено. В досліджені у хворих на поєднану патологію було виявлено зворотній кореляційний зв'язок середньої сили адреналіну та норадреналіну з ОФВ1 (r=-0,21 та r=-23, р<0,05), з МОС25 (r=-0,36 та r=-0,26, р<0,05). У загальному плані високий рівень катехоламінів у пацієнтів з ХОЗЛ свідчить про порушення метаболічних функцій легень та ролі симпатоадреналової системи у виникненні та прогресуванні артеріальної гіпертензії та ендотеліальної дисфункції.

За результатами дослідження виявлено у плазмі крові обстежених хворих на ХОЗЛ з ГХ підвищення майже в 2,0/2,4 рази концентрації нітритів/нітратів порівняно з умовно-здоровими пацієнтами та в 1,5/1,6 рази — порівняно з хворими на ХОЗЛ у відсутності ГХ (p<0,001). У хворих на ХОЗЛ з ГХ спостерігається посилення взаємодії оксиду азоту з тіоловими групами, що підтверджується суттєвим підвищенням (p<0,001) у плазмі крові вмісту S-НТ порівняно з контролем (в 3,6 рази) та хворими з ізольованим перебігом ХОЗЛ (в 1,8 рази). Такі результати опосередковано свідчать про утворення активних метаболітів оксиду азоту (пероксинітриту, нітрозонію, нітроксилу), що здатні чинити пошкоджуючу дію на клітини судинного ендотелію. У плазмі крові хворих на коморбідну патологію відмічається суттєве підвищення іNOS — в 3,4 рази по відношенню до контролю та в 1,7 разИ по відношенню до групи хворих на ХОЗЛ у відсутності ГХ (p<0,001). На цьому тлі виявляється також й підвищення активності еNOS, але менш виражено, в середньому в 2,0 та 1,4 рази.

На основі кореляційного аналізу виявлено наявність зворотнього зв'язку між NO2 + NO3 та ЖЄЛ (r= -0,28 р< 0,05), ОФВ1 (r= -0,28; р< 0,05) та МОШ50 (r= -0,27; р< 0,05). Сироватковий рівень iNOS показав достовірні зворотні зв’язки слабкої і середньої сили з ОФВ1 ( r= -0,21; р< 0,05), ОФВ1 /ФЖЄЛ (r= -0,22; р< 0,05) та МОШ50 (r= -0,23; р< 0,05). Динаміка активності синтезу NO може бути пов'язана з особливістю формування запального процесу при ХОЗЛ та гіпоксичному стресі, що розвивається в результаті обструкції та гіпоксії. Таким чином, цей стан можна розглядати як ЕД, що призводить до зниження здатності судинної стінки адекватно реагувати на зміну вентиляційної функції легень.

На основі аналізу результатів дослідження у хворих з ХОЗЛ у поєднанні з ГХ визначається вірогідне (р<0,001) при порівнянні з хворими на ХОЗЛ за відсутності ГХ підвищення вмісту сироваткового кальцію в середньому в 1,2 рази, підвищення концентрації фосфору в середньому в 1,2 рази, визначається вірогідне (р=0,0016) підвищення вмісту сироваткового заліза в середньому в 1,3 рази та при зіставленні рівня магнію у хворих основної групи та групи порівняння вірогідних відмінностей не виявляється, але у незначної кількості пацієнтів обох груп спостерігається підвищення концентрації цього біогенного елементу по відношенню до фізіологічної норми.

Результати дослідження доводять, що відбувалось достовірні зміни у структурно-функціональному стані ЛШ у групи хворих на ХОЗЛ в поєднанні з ГХ. Було виявлено більш значущі зміни показників відносно групи контролю, що визначають морфо-функціональні властивості міокарду шлуночків. Так, було встановлено зростання розміру КДР ЛШ на 8,51% (р<0,05), зростання ТЗС ЛШ на 33,3% (р<0,05) і ТМШП на 44,4% (р<0,05). Також у обстеженої когорти хворих було виявлено достовірно значуще збільшення показників: ІММ ЛШ був на 40% (р<0,05) та ВТС ЛШ на 25% (р<0,05) більше. Також у основній групі було виявлено більш значущі зміни ПШ. Товщини передньої стінки ПШ на 40% (р<0,05) та підвищення СТЛА на 38,9% (р<0,05) були більше відносно групи контролю. При порівнянні отриманих даних ЕхоКГ у хворих на ХОЗЛ з супутньою ГХ з групою ізольованого ХОЗЛ було виявлено збільшення КДР ЛШ на 6,25% (р<0,05), ТЗС ЛШ на 9% (р<0,05) і ТМШП на 8,3% (р<0,05). Достовірної різниці в показниках ІММ ЛШ та ВТС ЛШ встановлено не було. Виявлено потовщення стінки ПШ на 13,6% (р<0,05) та СТЛА на 9,7% в порівнянні з референтною групою.

Встановлено, що в основній групі нормальна геометрія зустрічалась у 8,3%, концентричне ремоделювання у 36,1% та гіпертрофічні типи ремоделювання у 55,5%. Таким чином, ГМЛШ та концентричне ремоделювання може розглядатись як процес структурної адаптації серця щодо гіпоксичного стану, змін геодинамічних параметрів циркуляції й метаболічних потреб міокарду. Але не дивлячись на вихідний адаптаційний характер, вони призводить до ряду несприятливих біохімічних, структурних та електрофізіологічних змін.

Порушення діастолічної дисфункції (ДД) реєструвалось у переважної більшості обстежених — 97,2% в основній групі та 68% у групі порівняння. Переважав I тип діастолічної дисфункції у обстежених хворих на поєднану патологію було виявлено зменшення швидкості раннього наповнення (Е) до 46,9±1,94 м/с у співставленні з контролем 69,9±1,45 м/с (р<0,05). Максимальна швидкість пізнього наповнення склала 67,3±2,35 м/с та 58,1±1,32 м/с (р<0,05) відповідно. Співвідношення Е/А ТМДП у хворих на ХОЗЛ в поєднанні з ГХ склало 0,7±0,02 та було достовірно нижчим ніж у групи умовно здорових — 1,2±0,04 (р<0,05), що вказує на переважаючий тип ДД ЛШ — порушення релаксації.

При ізольованому перебігу ХОЗЛ у порівнянні з контрольною групою максимальна швидкість раннього діастолічного наповнення (Е) складала 56,8±4,01 м/с, що було достовірно більше ніж у контрольної групі — 69,9±1,45 м/с (р<0,05) та швидкість пізнього діастолічного наповнення (А) склала 69,6±2,98 м/с та 58,1±1,32 м/с (р<0,05) відповідно. Тож співвідношення Е/А ТМДП у хворих на ХОЗЛ був на 50% знижений відносно групи умовно здорових обстежених (р<0,05).

При співставленні основної групи та групи порівняння були виявлені достовірне зниження максимальної швидкості раннього діастолічного наповнення (Е) на 17,4 % (р<0,05) та співвідношення Е/А на 12,5% (р<0,05). Достовірної різниці між цими групами у швидкості пізнього діастолічного наповнення виявлено не було.

Порушення систолічної функції ЛШ (зниження ФВ менш 45%) не було встановлено у жодного пацієнта з ХОЗЛ, однак у порівнянні з групою контролю було виявлено тенденцію до зниження цього показника у основній групі.

З метою аналізу зв'язків використано кореляцію проведено кореляційний аналіз у групі хворих на поєднану патологію між показниками функції зовнішнього дихання та показниками гемодинаміки. Визначено кореляційні зв'язки між ЖЄЛ та ТМШП (r= -0,31; р=0,05), ТЗСЛШ (r= -0,33; р=0,004), товщиною передньої стінки ПШ (r= -0,3; р=0,06), СТЛА (r= -0,34; р=0,03) та з Е/А ТТДП (r= 0,28; р=0,1); ФЖЄЛ з ТМШП (r= -0,32; р=0,05), ТЗСЛШ (r= -0,46; р=0,004), СТЛА (r= -0,29; р=0,08) та прямий з Е/А ТТДП (r= 0,27; р=0,1); ОФВ1 з ТМШП (r= -0,3; р=0,06), ТЗСЛШ (r= -0,37; р=0,02), ВТСЛШ (r= 0,34; р=0,05), ФВ ЛШ (r= 0,31; р=0,06), СТЛА (r= -0,28; р=0,09) та Е/А ТТДП (r= 0,29; р=0,07); МОС25 з ТЗСЛШ (r= -0,29; р=0,07), ФВ ЛШ (r= 0,28; р=0,08); МОС50 з ТЗСЛШ (r= -0,3; р=0,06), СТЛА (r= -0,32; р=0,05) та Е/А ТТДП (r= 0,28; р=0,06); МОС75 з ТЗСЛШ (r= -0,31; р=0,09), СТЛА (r= -0,29; р=0,08). На підставі проведеного аналізу, було виявлено патологічні зміни гемодінамічних показників на фоні негативного впливу зниження показників функції зовнішнього дихання, таких як зміна геометрії серця, зниження фракції викиду ЛШ, зростання систолічного тиску в легеневій артерії та формування діастолічної дисфункції ПШ.

З метою аналізу звʾязків використано кореляцію клінічних характеристик ХОЗЛ з показниками серцевої гемодинаміки. Було виявлено кореляцію тривалості ХОЗЛ з ММЛШ (r= -0,32; р=0,05), ІММЛШ (r= 0,27; р=0,07), пік Е ТМДП (r= -0,32; р=0,03), пік А ТМДП (r= -0,29; р=0,06), Е/А ТМДП (r= -0,32; р=0,05) та СТЛА (r= 0,36; р=0,03). Також було встановлено кореляцію між підвищенням сістолічного артеріального тиску та ММЛШ (r= 0,38; р=0,01), ІММЛШ (r= 0,35; р=0,03), ТМШП (r= 0,36; р=0,02), ТЗСЛШ (r= 0,34; р=0,04), ВТСЛШ (r= 0,28; р=0,08) та піку А ТТДП (r= 0,43; р=0,007). Встановлені зв'язки дають можливість зробити висновок, що тривалість ХОЗЛ та підвищений артеріальний тиск відіграють значущу роль у гіпертрофічних змінах ЛШ.

При аналізі взаємозв'язку між досліджуваними біомаркерами та показниками гемодинаміки було виявлено такі співвідношення: індуцибельна синтаза оксиду азоту мала прямий зв'язок високої сили з ТМШП (r= 0,35; р=0,03), ТЗСЛШ (r= 0,31; р=0,05) та КСП (r= 0,29; р=0,08); S-HT з ФВ ЛШ (r= -0,33; р=0,04) та NO3 та КДП (r= -0,4; р=0,01); каллікреіноген з КДРЛШ (r= -0,33; р=0,04) та ВТСЛШ (r= 0,34; р=0,03); КП-N з Е/А ТТДП (r= 0,4; р=0,01) адреналіну з ВТСЛШ (r= 0,29; р=0,06), ФВ ЛШ (r= 0,31; р=0,05), Е/А ТТДП (r= 0,32; р=0,05), СТЛА (r= 0,35; р=0,03); норадреналіну з Е/А ТМДП (r= 0,43; р=0,007), пік А ТТДП (r= -0,37; р=0,02); реніну з Е/А ТМДП (r= 0,34; р=0,03); ВЕФР з ФВ ЛШ (r= -0,28; р=0,08), ФИПС (r= -0,52; р=0,001), СТЛА (r= 0,32; р=0,05) та ВІП з КДП (r= -0,49; р=0,001), КСП (r= -0,31; р=0,03), ФИПС (r= -0,30; р=0,06), пік Е ТТДП (r= -0,39; р=0,01), Е/А ТТДП (r= -0,38; р=0,02).

Для реалізації алгоритму прогнозування ступеня тяжкості стану хворих на ХОЗЛ в поєднанні з ГХ було розроблено классифікаційні функції на підставі використання дискримінантного аналізу. В якості першого кроку ми використовували метод кластерного аналізу для знаходження однорідних груп. Попередньо були розглянуті кореляційні звʾязки між всіма вихідними показниками. В результаті, для кластерного аналізу було використано 25 показників. Використання іерархічних процедур кластерного аналізу дозволило виявити дві групи пацієнтів, різноманітних з будь-яких причин.

Використання методу дивізіонного аналізу к-середніх дозволило також отримати якісний склад кожного кластеру, тобто віднести кожного хворого до відповідного кластеру.

Приймаючи до уваги числовий характер показників та їх закон розподілення, доцільним було використання саме дискримінантного аналізу, оскільки він є найбільш точним і формалізованим. Відбір дискримінантних змінних з 25 вхідних стандартизованих показників, отриманих на етапі кластерного аналізу, проходив покроково методом виключення змінних відповідно до їх рівнем толерантності (міра надмірності змінних для класифікації).

Класифікація тяжкості стану будь-якого хворого з ХОЗЛ проводилася на підставі класифікаційної функції для цього хворого. Хворий ставився до того кластеру (групі тяжкості стану), для якого чисельне значення класифікаційної функції максимально. Класифікаційні функції обчислювалися за формулами:

Y1кластер = -113,32+1,223∙«Hb» +0,043∙«ВЕФР» +3,18∙«iNOS»+0,612∙«NO2» +2,38∙«S-нітрозотіол»+ 0,043∙«NO3»;

Y2 кластер = -123,26 +1,27∙«Hb» +0,032∙«АсТ» +0,05∙«ВЕФР» +3,6∙«iNOS» +0,537∙«NO2 +4∙«S-нітрозотіол» »+ 0,008∙«NO3»;

Про точність дискримінантної моделі та її ефективність можна судити за результатами апостеріорної класифікації. Тобто передбачається, що ступінь тяжкості захворювання нам не відома, і ми намагаємося її спрогнозувати на основі отриманих класифікаційних функцій. Результати такого аналізу в цілому по всій вибірці і окремо по групах дають дуже високу точність класифікації: по всій вибірці (n = 98) - 83,3%; по 1-й групі (1-й кластер, n = 44) - 81,8%; по 2-й групі (2-й кластер, n = 54) - 85,9%.

**ВИСНОВКИ**

1. У дисертаційній роботі наведено теоретичне обґрунтування та подано нове вирішення актуального питання сучасної терапії, а саме удосконалення ранньої діагностики та підвищення якості прогнозування поєднаного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби на підставі вивчення маркерів ендотеліальної дисфункції.

2. Встановлено зниження (р<0,001) у сироватці крові рівня вазоактивного інтестинального пептиду на 50,3% та підвищення (р<0,001) рівня васкулоендотеліального фактору росту на 29,5% при поєднаному перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби.

3. З’ясовано, що за наявності хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби підвищується функціонування ренін-ангіотензинової та калікреїн-кінінової, що пов’язано з вірогідним (р<0,001) збільшенням активності у крові реніну на 59,8%, ангіотензинперетворюючого ферменту на 77,3%, калікреїну на 25%, карбоксипептидази N на 47,5%, вмісту калікреїногену на 9,7%, альдостерону на 100% та вазопресину на 25%, на відміну від ізольованого перебігу ХОЗЛ.

4. Визначено підвищення (р<0,001) рівня катехоламінів: дофаміну на 59,1%, норадреналіну на 33,7%, адреналіну на 57,6% у сироватці крові хворих з коморбідною серцево-легеневою патологією по відношенню до групи порівняння.

5. При поєднанні хронічного обструктивного захворювання легень з гіпертонічною хворобою, виявлене вірогідне підвищення (р<0,001) активності у крові індуцибельної та ендотеліальної ізоформ NO-синтази 1,7 та 1,4 рази, нітритів в 1,5 та нітратів в 1,6 рази, S-нітрозотіолів в 1,8 рази.

6. Виявлено збільшення (р<0,001) вмісту у сироватці крові кальцію на 0,2 мМ/л, фосфору на 0,25 мМ/л та заліза на 5,9 мкМ/л при сполученні хронічного обструктивного захворювання легень по відношенню до пацієнтів з ізольованим перебігом хронічного обструктивного захворювання легень.

7. У хворих на хронічне обструктивне захворювання в поєднанні з гіпертонічною хворобою відзначаються виражені морфо-функціональні зміни міокарда лівого та правого шлуночків, за рахунок потовщення стінок, розвитку гіпертрофії та діастолічної дисфункції переважно I типу (97,2%), при цьому супроводжується збільшенням частоти гіпертрофічних типів ремоделювання лівого шлуночка (55,5%).

8. Запропоновано концепцію прогнозування ступеня тяжкості стану хворих на хронічне обструктивне захворювання легень при наявності гіпертонічної хвороби шляхом використання розроблених класифікаційних функцій на підставі визначення таких показників, як Hb, ВЕФР, iNOS, NO2, S-нітрозотіол, NO3, АсАТ, що сприяє ранньому виявленню осіб середнього та тяжкого ступеню.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. З метою ранньої діагностики, оцінки прогнозу перебігу та активного динамічного спостереження за хворими з хронічним обструктивним захворюванням легень у сполученні з ГХ, крім загальноприйнятих критеріїв рекомендується досліджувати у крові рівні адреналіну, ВІП, активність iNOS, АПФ і карбоксипептидази N.
2. Критеріями погіршення вентиляційної функції легень у хворих на ХОЗЛ в поєднані з ГХ рекомендується вважати підвищення рівнів NO2 (до 32,0 мкМ/л), NO3 (до 51,3 мкМ/л)та iNOS (до 1,2 пМ/хв·мг білка).
3. Зниження рівня ВІП (до 13,1 нг/л) та збільшення ВЕФР (до 79 мкг/мл) рекомендовано вважати маркерами прогресування діастолічної дисфункцій шлуночків, емфіземи легень та артеріальної гіпертензії й використовувати їх як терапевтичну мішень для пацієнтів з ХОЗЛ в поєднанні з ГХ.
4. Використання розробленого алгоритму прогнозування ступеня тяжкості хронічного обструктивного захворювання легень за умов наявності гіпертонічної хвороби на підставі застосування класифікаційних функцій дозволить лікарю практичної системи охорони здоров’я своєчасно виявляти данні захворювання та проводити профілактичну та лікувальну корекцію.

**СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Істоміна О. В. Рівень органоспецифічних ферментів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою /О. В. Істоміна// Вісник проблем біології та медицини. – 2016. - Випуск 1, Том 2 (127). – С. 83-85.
2. Істоміна О. В. Стан вазоактивних пептидів, гормонів і нейромедіаторів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою / В. А. Капустник, О. В. Істоміна // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2016. – 2 (26). – С. 56-60.
3. Istomina О. Endothelial dysfunction in patients with chronic obsrtructive pulmonary disease with concomitant hypertension /V. Kapustnik, O. Istomina // Georgian medical news. – 2016. – No 7-8 (256-257). – Р. 29-33.
4. Истомина О. В. Обмен биогенных элементов у больных хроническим обструктивным заболеванием легких с сопутствующей гипертонической болезнью / В. А. Капустник, О. В. Истомина// Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. – 2016. – Том 4, №3. – С. 396-401.
5. Істоміна О. В. Математико – статистичний аналіз прогнозування ступеня тяжкості хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з супутньою гіпертонічною хворобою / В. А. Капустник, О. В. Істоміна, О. В. Зайцева. // Вісник проблем біології та медицини. – 2017. – №2(136). – С. 46–51.
6. Истомина О. В. Функциональная оценка миокарда у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких и гипертонической болезнью/В.А. Капустник, О.Г. Мельник, О.Л. Архипкина, О.В.Истомина, Е.И. Санина]. // Міжнародний медичний журнал. – 2017. – №1 (89), Том 23 – С. 21–25.
7. Істоміна О. В. Рівень васкулярного ендотеліального фактора росту у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з супутньою гіпертонічною хворобою //В. А. Капустник, О. В. Істоміна// Експериментальна і клінічна медицина. – 2016. – №4 (73). – С. 54-57.
8. Пат. № 113096, Україна, МПК G01N 33/50 (2006.01), G01N 33/52 (2006.01). Спосіб оцінки ризику розвитку хронічного обструктивного захворювання легень у хворих на гіпертонічну хворобу / О. В. Істоміна, В. А. Капустник; Харківський національний медичний університет. – № u 2016 07290; заявл. 05,07.2016; опубл. 10.01.2017, Бюл. №1.
9. Истомина О. В. Эндотелиальная дисфункция у больных хроническим обструктивным заболеванием легких в сочетании с гипертонической болезнью (обзор литературы) /О. В. Истомина// Медицина сьогодні і завтра. – 2015. – 1 (66). – С. 30-36.
10. Истомина О. В. Изменение уровня катехоламинов у больных хроническим обструктивным заболеванием легких в сочетании с гипертонической болезнью /В. А. Капустник, О. В. Истомина// Матеріали научно-практичної конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання: профілактика неінфекційних захворювань на перехресті терапевтичних наук, 21 квітня 2016 р. – Харків. – 2016. – С. 138.
11. Istomina O. Right ventricular dysfunction in patients with COPD and hypertension diaease / О. Arkhipkina, О. Istomina// Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів, 16-17 січня 2017 р. – Харків: ХНМУ. – 2017. – С. 93.
12. Истомина О. В. Динамика экспрессии VEGF у больных хроническим обструктивным заболеванием легких с сопутствующей гипертонической болезнью /О. В. Истомина// Медицина третього тисячоліття: Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів, 16-17 січня 2017р. – Харків: ХНМУ. – 2017. – С. 124-125.
13. Истомина О. В. Определение эндотелиальной дисфункции на основании показателей обмена оксид азота /О. В. Истомина// Медицина третього тисячоліття: Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів, 19 січня 2016 р. – Харків: ХНМУ. – 2017. – С. 114.
14. Истомина О. В. Структурные изменения левого желудочка у больных хроническим обструктивным заболеванием легких и гипертонической болезнью /О. Л. Архипкина, О. В. Истомина// Сборник IV международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Наука и медицина: современный взгляд молодежи», 20-21 апреля 2017 г. – Алмати. – С. 12-13.
15. Истомина О.В. Состояние вазоактивных пептидов у больных хроническим обструктивным заболеванием легких с сопутствующей гипертонической болезнью /О. В. Истомина, О. Л. Архипкина// Сборник IV международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Наука и медицина: современный взгляд молодежи», 20-21 апреля 2017 г. – Алмати. – С. 32-33.
16. Istomina O. V. Endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease with concomitant hypertension /V.A. Kapustnuk, O.V.Istomina // «Медична наука та клінічна практика – 2016»: Матеріали науково-практичної конференції з участю міжнародних спеціалістів, присвяченої Дню науки, 20 травня 2016 р. – Харків. – 2016. – С. 13.

**АНОТАЦІЯ**

**Істоміна О. В. Оптимізація діагностики ендотеліальної дисфункції та прогнозування перебігу хронічного обструктивного захворювання легень в поєднанні з гіпертонічною хворобою. — Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальність14.01.02 — внутрішні хвороби. — Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків 2018.

Робота присвячена оптимізації діагностики ендотеліальної дисфункції у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з супутньою гіпертонічною хворобою на підставі вивчення системи оксиду азоту, рівні катехоламінів, васкулоендотеліального фактору росту (ВЕФР), рівні біогенних елементів, вазоактивних гормонів, пептидів та нейромедіаторів та можливістю їх використання з метою прогнозування ступеню тяжкості стану хворих на поєднану патологію. З'ясовано наявність змін у системі оксиду азоту у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, що поглиблювалися з приєднанням ГХ. Констатовано зміни у функціонуванні протеолітичній системі крові, найбільш інформативними з яких виявилися АПФ і карбоксипептидази N. Виявлено високу активність ВЕФР та значне зниження ВІП, що доводить патогенетичну роль ендотеліальної дисфункції у формуванні коморбідної патології. Продемонстровано зміни у рівні катехоламінів при ХОЗЛ. Максимальні зміни відбувались на тлі ГХ. Виявлено формування діастолічної дисфункції обох шлуночків та розвитку гіпертрофічних типів ремоделювання у хворих на поєднану патологію. На підставі математико-статистичного аналізу отриманих результатів було розроблено класифікаційні функції, що дають можливість прогнозування ступеня тяжкості хворих на поєднану патологію.

**Ключові слова:** хронічне обструктивне захворювання легень, гіпертонічна хвороба, ендотеліальна дисфункція.

**АННОТАЦИЯ**

**Истомина О. В. Оптимизация диагностики эндотелиальной дисфункции и прогнозирование течения хронического обструктивного заболевания легких в сочетании с гипертонической болезнью. - Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальнисть14.01.02 - внутренние болезни. - Харьковский национальный медицинский университет МЗ Украины, Харьков 2018.

Робота посвящена оптимизации диагностики эндотелиальной дисфункции у больных хроническим обструктивным заболеванием легких с сопутствующей гипертонической болезнью на основании изучения системы оксида азота, уровне катехоламинов, васкулоендотелиального фактора роста, уровня биогенных элементов, вазоактивных гормонов, пептидов и нейромедиаторов и возможностью их использования в целях прогнозирования степени тяжести состояния больных коморбидной патологией. Выяснено наличие изменений в системе оксида азота у больных хроническим обструктивным заболеванием легких, которые углублялись с присоединением ГБ. Констатировано изменения в функционировании протеолитических системе крови, наиболее информативными из которых оказались АПФ и карбоксипептидаза N. Выявлена ​​высокая активность ВЕФР и значительное снижение ВИП, что доказывает патогенетическую роль эндотелиальной дисфункции в формировании сочетанной патологии. Продемонстрировано изменения в уровне катехоламинов при ХОЗЛ. Максимальные изменения происходили на фоне ГБ. Выявлено формирования диастолической дисфункции обоих желудочков и развития гипертрофических типов ремоделирования у больных ХОЗЛ с ГБ. На основании математико-статистического анализа полученных результатов были разработаны классификационные функции, дающие возможность прогнозирования степени тяжести больных коморбидной патологией.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, гипертоническая болезнь, эндотелиальная дисфункция.

**RESUME**

**Istomina O. V. Optimization of diagnostics of endothelial dysfunction and prognostication of course of the chronic obstructive pulmonary disease with comorbid arterial hypertension. — The Manuscript**

Dissertation on achievement of scientific degree of Candidate of Medical Science in specialty 14.01.02 — internal diseases. — Kharkiv national medical university, The Ministry of the Public Health of Ukraine, Kharkiv 2018.

Scientific research is devoted to optimization of diagnostics of endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary diseases with concomitant arterial hypertension basing on evaluation of nitrogen oxide system, catecholamines levels, vasculoendothelial growth factor, and levels of biogenic elements, vasoactive hormones, peptides and neuromediators, and possibility of their use in prognostication of severity of state of patients with comorbid pathology. Presence of changes in nitrogen oxide system in patients with chronic obstructive pulmonary disease complicated by addition of AH has been determined. Changes in functioning of proteolytic system of blood is found, most informative were ACE and carboxypeptidase N. Found high activity VEGF and significant reduction of VIP, which proves pathogenetic role of endothelial dysfunction in formation of comorbid pathology. Demonstrated changes in the catecholamines in COPD. Maximal changes were present in AH. Found formation of diastolic dysfunction of both ventricles and development of hypertrophic types of remodeling in patients with COPD and AH. Basing on mathematical statistical analysis of data were developed classification functions, which give possibility in prognostication of severity in patients with comorbid pathology.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, arterial hypertension, endothelial dysfunction.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АПФ – ангіотензинперетворюючий фермент

ВЕФР – васкулоендотеліальний фактор росту

ВІП – вазоактивний інтестинальний пептид

ГХ – гіпертонічна хвороба

ДД – діастолічна дисфункція

ЕД – ендотеліальна дисфункція

РАС – ренін-ангіотензинова система

ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень

eNOS – ендотеліальна синтаза оксиду азоту

iNOS – індуцибельна синтаза оксиду азоту

NO – оксид азоту

S-HT – S-нітрозотіол