

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

Кваліфікаційна наукова праця

На правах рукопису

ШКУРЕНКО ОЛЕНА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК 616.12-008.331.1- 06:616.12 – 005.4] – 008.9 – 085.225.2

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ ГАЛОАЕРОЗОЛЬНОЇ ТА
МАГНІТОЛАЗЕРНОЇ ТЕРАПІЇ У КОМПЛЕКСНОМУ
ВІДНОВЛЮВАЛЬНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ
АСТМУ У СПОЛУЧЕННІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ**

14.01.33 - медична реабілітація, фізіотерапія та курортологія

22 - «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук (доктора філософії)

Дисертація містить результати власних досліджень.

Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на
відповідне джерело

_____ **Шкуренко Олена Олександрівна**

Науковий керівник – **Мацегора Ніна Анатоліївна,**
доктор медичних наук, професор

Одеса 2020

АНОТАЦІЯ

Шкуренко О.О. Обґрунтування застосування галоаерозольної та магнітолазерної терапії у комплексному відновлювальному лікуванні хворих на бронхіальну астму у сполученні з ішемічною хворобою серця.

Кваліфікаційна наукова робота на правах рукопису

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.33 – медична реабілітація, фізіотерапія та курортологія, МОЗ України, Одеський національний медичний університет, м. Одеса, 2020.

У дисертаційній роботі представлено теоретичне обґрунтування і вирішення актуальної та практичної задачі, яка полягала в удосконаленні діагностики та лікуванні ІХС у хворих на бронхіальну астму у сполученні з ІХС на підставі вивчення особливостей клініко-лабораторних показників і функціонального стану кардіореспіраторної системи та розробки нових підходів до відновлювального лікування цього коморбідного стану шляхом введення в лікувальні комплекси галоаерозольної та магнітолазерної терапії, а також їх поєднання з донатором NO з активацією АТФ-залежних калієвих каналів.

Метою дисертаційної роботи було підвищення ефективності реабілітації хворих на бронхіальну астму у поєднанні з ІХС шляхом удосконалення діагностики цього патологічного стану та розробки патогенетично обґрунтованих лікувальних комплексів із застосуванням галоаерозольної та магнітолазерної терапії.

Усього досліджено 149 хворих на БА у сполученні з ІХС, які за лікувальними комплексами (ЛК) були розподілені наступним чином: ЛК-1 – включав базовий медикаментозний комплекс, включаючи інгібітор І_f-каналів синусового вузла, згідно Протоколу, та галоаерозольну терапію; ЛК-2 – додатково призначалася магнітолазерна терапія; ЛК-3 – базова медикаментозна терапія із корекцією донатором NO з активацією АТФ-залежних калієвих каналів; ЛК-4 – додатково до ЛК-3 приєднувалася галоаерозольна та магнітолазерна терапія.

У хворих на БА у сполученні з ІХС клінічний стан характеризується наявністю скарг як збоку респіраторної, так й серцево-судинної систем, що викликано порушеннями функції зовнішнього дихання до (63,91) % від належного рівня ($p < 0,001$) та високою варіабельністю змін за даними ХМ ЕКГ ($p < 0,001$), а саме: суправентрікулярних в $(79,19 \pm 5,11)$ % пацієнтів, у тому числі в 57,36 % з них у нічний період та шлуночкових (48,31 %), ознак ішемії міокарду. У той же час за період холтерівського дослідження були зареєстровані ознаки ішемії міокарду, переважно у вигляді горизонтальної депресії сегменту ST у 34,22 %, інверсії зубця T у 26,17 %, переважно на фоні синусової тахікардії, у тому числі при досягненні субмаксимальної ЧСС під час фізичного навантаження, а також дисліпідемічних явищ більш, ніж у 67,27 % хворих, як факторів атерогенезу при зниженій толерантності до фізичного навантаження. Усе це свідчить про формування взаємообтяжливого стану, що значно підвищує ризик кардіоваскулярних ускладнень та знижує якість життя хворих.

Ефективність лікування хворих на БА у сполученні з ІХС за стандартною схемою (згідно алгоритму Наказу МОЗ України № 868 від 08 жовтня 2013 р.) під впливом галоаерозольної терапії, складає 68,41%, тоді як у хворих на БА без супутньої ІХС – 79,43%. Це пояснюється більш важким станом хворих на коморбідну патологію.

Встановлено вірогідне поліпшення клініко-функціональних показників кардіореспіраторної системи у 85,07 % хворих на БА у сполученні з ІХС із супутньою синусовою тахіаритмією при додатковому призначенні галоаерозольної та магнітолазерної терапії на тлі базового медикаментозного лікування. Це сприяє зниженню скарг, характерних для загострення БА у 76,36 %, притаманних ІХС у 66,54 %, достеменному зниженню ознак та кардіального синдрому, що є присутнім до лікування у $(92,30 \pm 8,62)$ %, після – у $(58,97 \pm 7,38)$ % ($p < 0,001$), зменшенню кількості суправентрікулярних та шлуночкових екстрасистол; тенденції до поліпшення ліпідного обміну, достовірним ($p < 0,001$) зростанням швидкісних показників функції зовнішнього дихання, зменшенням кількості епізодів ішемії міокарда із депресією сегменту ST ($p < 0,01$).

Застосування активатора АТФ-залежних калієвих каналів на тлі базового лікування хворих на БА у сполученні з ІХС (ЛК-3) із порушеннями ритму та провідності, проявами ішемії міокарду сприяє позитивній клінічній динаміці збоку бронхолегеневої системи у 78 %, за даними серцево-судинних ознак – у 72 % досліджених та призводить до зменшення системних гіпоксичних явищ, поліпшення ліпідного обміну; достеменно ($p < 0,01$) підвищуються «швидкісні» показники функції зовнішнього дихання; зменшується кількість суправентрікулярних й шлуночкових екстрасистол ($p < 0,01$) та реєструється значна позитивна динаміка зменшенням епізодів горизонтальної депресії сегменту ST у 27,78 % (з $(2,18 \pm 0,12)$ мм до $(1,34 \pm 0,11)$ мм, скорочення терміну ішемії за добу з $(45 \pm 10,16)$ до $(5 \pm 0,52)$ хвилин) ($p < 0,01$), суттєво ($p < 0,01$) підвищується толерантність до фізичного навантаження у порівнянні з застосуванням ЛК-2. Позитивні результати при призначенні ЛК-3 склали 87,86%.

Призначення хворим ЛК-4, в якому ЛК-3 був доповнений галоаерозольною та магнітолазерною терапією, продемонструвало зменшення клінічних проявів коморбідної патології більш суттєво, ніж при ЛК-3 ($p < 0,001$), зниження частоти серцевих скорочень на 2,39 % (у порівнянні із результатами при застосуванні ЛК-3); більш значної (на 6%) позитивній динаміці зменшення, чи то відсутності горизонтальної депресії сегменту ST (з $(2,11 \pm 0,19)$ мм до $(1,31 \pm 0,14)$ мм, скорочення терміну ішемії за добу з $(43 \pm 11,03)$ до $(4 \pm 0,61)$ хвилин) ($p < 0,01$), покращення функції зовнішнього дихання, що сприяло уникненню системних гіпоксичних явищ. Позитивні результати при призначенні ЛК-4 склали 91.13 %.

Досліджено, що 69,45 % пацієнтів захворіли на бронхіальну астму ще у дитинстві, а 30,55 % - у середньому віці. ІХС в 78,53 % з усіх хворих приєдналась у 44 - 60 років (в середньому у $54,6 \pm 2,45$ років) та в 21,47 % - у зрілому віці.

Доповнено данні про фактори ризику розвитку ІХС у хворих на БА: в усіх досліджених спостерігалися ознаки дисліпідемічного синдрому у вигляді зниження ЛПВЩ ($p < 0,01$), підвищення загального холестерину ($p < 0,01$), ЛПНЩ та β -ліпопротеїдів ($p < 0,001$), помірного підвищення тригліцеридів ($p < 0,05$); при

чому, гіперхолестеринемія визначалася у більшому відсотку в жінок, ніж чоловіків, що склало 47,76 % і 39,02 % відповідно.

Обґрунтовано доцільність включення в діагностичний алгоритм хворих на БА показників ліпидограми, холтеровського моніторингу ЕКГ та тредміл-тесту, що в свою чергу допоможе прогнозувати приєднання ІХС та своєчасно провести адекватну терапію.

Наукова новизна підтверджена розробленим способом діагностики ІХС у хворих на БА (патент України на корисну модель UA 93645 U A61B 10/00, № u201404692).

Встановлено особливості клінічного перебігу, показників гемограми, ліпідного обміну, функціонального стану кардіореспіраторної системи хворих на БА у сполученні з ІХС, на підставі чого розроблено та обґрунтовано нові диференційовані комплекси відновлювального лікування.

Доведено ефективність застосування галоаерозольної терапії у комплексному відновлювальному лікуванні хворих на БА при наявності ІХС та супутньої синусової тахікардії без клінічно значущих гетеротопних порушень ритму серця, що сприяє зниженню ЧСС, покращенню показників ХМ ЕКГ, підвищенню ефективності лікування у 68,41%.

Вперше встановлено високу клінічну ефективність відновлювального лікування хворих на БА у поєднанні з ІХС при комплексному застосуванні галоаерозольної та магнітолазерної терапії на тлі базового медикаментозного лікування, що сприяло поліпшенню клініко-функціональних показників кардіореспіраторної системи у 85,07 % хворих даного коморбідного стану.

Вперше встановлено вірогідне поліпшення клініко-функціональних показників кардіореспіраторної системи у 87,86 % хворих на БА у сполученні з ІХС при додаванні в комплексне відновлювальне лікування активатора калієвих каналів за рахунок зменшення епізодів горизонтальної депресії ST: з $(2,18 \pm 0,12)$ мм до $(1,34 \pm 0,11)$ мм та скороченні терміну ішемії за добу з $(45 \pm 10,16)$ до $(5 \pm 0,52)$ хвилин за даними холтерівського моніторингу (патент України на винахід UA 109966 C2 A61K 31/04 A61P 9/10, № a201404693).

Вперше визначено переважну ефективність призначення галоаерозольної та магнітолазерної терапії на тлі базової медикаментозної терапії з корекцією активатором АТФ-залежних калієвих каналів (91,13%), що супроводжується значним зменшенням скарг, поліпшенням скоротливої функції міокарду та бронхіальної прохідності у великих, середніх і дрібних бронхах, зменшенням порушень за даними ХМ ЕКГ, підвищенням толерантності до фізичного навантаження, покращенням якості життя, збереженням клінічної ремісії протягом року та більше.

Проведено порівняльну оцінку ефективності розроблених лікувальних комплексів терапії хворих на БА у сполученні з ІХС, яка показала наступні позитивні безпосередні результати: ЛК-1 (ОГ) – 68,41 %; ЛК-2 – 85,07%; ЛК-3 – 87,86 %; ЛК-4 – 91,13 %; у віддаленому часі: ЛК-1 – 43,82%; ЛК-2 – 83,32%; ЛК-3 – 53,84 %; ЛК-4 – 90,48 %.

Тривалість ремісії після вживання ЛК-1 та ЛК-3 не перевищувала 6 міс.; проте, ЛК-2 продовжувалася до 12 міс., а ЛК-4 – 12-18 міс. Ефективними були повторні курси терапії, що проведені за 6-12 міс. після першого лікування. Встановлено суттєве ($p < 0,001$) збільшення (за 1 рік) віддалених результатів відновлювального лікування хворих на БА у сполученні з ІХС при застосуванні галоаерозольної та магнітолазерної терапії. Отримані дані виконаної роботи поглиблюють знання про особливості функціональних порушень кардіо-респіраторної системи у хворих на БА у сполученні з ІХС та рекомендуються для використання в ранній діагностиці функціональних розладів при коморбідній патології.

З метою своєчасної діагностики супутньої ІХС у хворих на БА рекомендовано включення в діагностичний комплекс хворих на БА показників ліпідограми, холтеровського моніторингу ЕКГ та тредміл-тесту, що в свою чергу допоможе прогнозувати приєднання ІХС та своєчасно провести адекватну терапію.

Ключові слова: бронхіальна астма, ішемічна хвороба серця, функціональна діагностика, магнітолазерна терапія, галоаерозольна терапія.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Шкуренко О.О., Мацегора Н.А. Ефективність застосування спелеотерапії в лікуванні хворих на бронхіальну астму у сполученні з ішемічною хворобою серця за даними холтеровського моніторингу ЕКГ. *Астма та алергія*. 2017. №3. С. 15–25. (Здобувачем здійснено обстеження хворих, проведено статистичне опрацювання й аналіз отриманих результатів).

2. Шкуренко О.О. Динаміка показників спірометрії та толерантності до фізичного навантаження у хворих на бронхіальну астму у сполученні з ішемічною хворобою серця в процесі стандартної медикаментозної та спелеотерапії. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2017. № 1 (99). С. 56–61. (Здобувачем здійснено набір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистична обробка матеріалу, виводи, оформлення статті до друку).

3. Шкуренко О.О., Мацегора Н.А. Особливості ранньої діагностики ішемічної хвороби серця у хворих на бронхіальну астму за даними клінічного спостереження та холтерівського моніторингу ЕКГ. *Вісник морської медицини*. 2017. № 2 (75). С. 115–122. (Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичне опрацювання й аналіз отриманих результатів).

4. Шкуренко О.О., Мацегора Н.А. Динаміка клініко-функціональних показників кардіо-респіраторної системи при застосуванні Нікорандилу в лікуванні хворих на бронхіальну астму у сполученні з ішемічною хворобою серця. *Досягнення біології та медицини*. 2017. №2 (30). С. 25–29. (Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичне опрацювання й аналіз отриманих результатів, оформлення статті до друку).

5. Шкуренко О.О., Мацегора Н.А. Патогенетичні передумови перебігу бронхіальної астми у сполученні з ішемічною хворобою серця. *Одеський медичний науково-практичний журнал*. 2015. № 3 (59). С. 35–43. (Здобувачем здійснено обстеження хворих, проведено статистичне опрацювання й аналіз отриманих результатів).

6. Shkurenko E.A. Epidemiological and pathogenetic parallels in patients with bronchial asthma in combination with coronary heart disease. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017. №7 (3). P. 586–599. (Здобувачем проаналізовані літературні джерела, підготовлений текст статті до друку).

7. Спосіб лікування латентної ішемічної хвороби серця у хворих на бронхіальну астму / Н.А. Мацегора, О.О. Шкуренко: пат. UA 109966 Україна. № a201404693; заявл. 28.04.2014; опубл. 26.10.2015. Бюл. № 20. (Здобувачем здійснено набір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистична обробка матеріалу).

8. Спосіб діагностики латентної ішемічної хвороби серця у хворих на бронхіальну астму / Н.А. Мацегора, О.О. Шкуренко: пат. UA 93645 U A61B 10/00 України. № u201404692; заявл. 05.05.2014; опубл. 10.10.2014. Бюл. № 19. (Здобувачем здійснено обстеження хворих, проведено статистичне опрацювання й аналіз отриманих результатів).

9. Спосіб лікування латентної ішемічної хвороби серця у хворих на бронхіальну астму / Н.А. Мацегора, О.О. Шкуренко: пат. UA 93647 U A61B 10/00 України. № u201404692; заявл. 05.05.2014; опубл. 10.10.2014. Бюл. № 19. (Здобувачем здійснено обстеження хворих, набір груп, проведено статистичне опрацювання й аналіз отриманих результатів).

10. Ефективність застосування галоаерозольної та магнітолазерної терапії у відновлювальному лікуванні хворих на бронхіальну астму у сполученні з ІХС / Н.А. Мацегора, О.О. Шкуренко, О.Я. Лекан, О.А. Бабуріна, Г.В. Чернецька, О.М. Леоненко-Бродецька. *Актуальні питання медицини транспорту*. 2019. №4 (58). С. 64–71. (Здобувачем здійснено набір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистична обробка матеріалу).

11. Шкуренко О.О., Мацегора Н.А. Патогенетичні передумови перебігу бронхіальної астми у сполученні з ішемічною хворобою серця. *Нове та традиційне у дослідженнях сучасних представників медичної науки: тези доповідей наук.-практ. конф. з міжнародною участю. м. Львів, 27-28 лютого 2015 р.* С. 84–87. (Здобувачем здійснено обстеження хворих, набір груп, проведено

статистичне опрацювання й аналіз отриманих результатів, підготовка тез до друку).

12. Шкуренко О.О., Мацегора Н.А. Сучасний алгоритм діагностики бронхіальної астми у поєднанні з ішемічною хворобою серця. *Коморбідна і мультиморбідна патологія в клініці внутрішніх хвороб*: матер. наук.-практ. конференції. м. Одеса, 2-3 червня 2016 р. С. 38–40. (Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичне опрацювання й аналіз отриманих результатів, підготувала тези до друку).

13. Шкуренко О.О. Призначення холтерівського моніторингу ЕКГ у хворих на бронхіальну астму у сполученні з ішемічною хворобою серця з метою ранньої діагностики порушень ритму серця і ішемії міокарда та методи їх корекції шляхом призначення нікорандилу. *Спадкоємність у веденні пацієнта з поліморбідною патологією внутрішніх органів в умовах реформування системи охорони здоров'я*: тези доповідей наук.-практ. конф. Одеса, 26–27 квітня 2018 р. С. 72–73. (Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичне опрацювання й аналіз отриманих результатів, підготувала тези до друку).

ANNOTATION

Shkurenko O. The rationale for the use of haloaerosol and magnetic-lazer therapy in the complex rehabilitation treatment of patients with bronchial asthma in combination with coronary heart disease. – Scientific paper, manuscript.

Dissertation for the degree Candidate of Medical Sciences (Doctor of Philosophy). Speciality 14.01.33 - Medical Rehabilitation, Physiotherapy and Balneology, Ministry of Health of Ukraine, Odessa National Medical University, Odessa, 2020.

The dissertation presents the theoretical substantiation and solution of the actual and practical problem, which consisted in improving the diagnosis and treatment of coronary heart disease in patients with bronchial asthma in conjunction with the study of features of clinical and laboratory indicators and the functional state of cardiovascular disease treatment of this comorbid condition by the introduction into therapeutic complexes of aerosol and magnetic laser therapy, as well as their combination with the donator NO with activation of ATP-dependent potassium channels.

The aim of the dissertation was to increase the efficiency of rehabilitation of patients with bronchial asthma in combination with coronary heart disease by early diagnosis of this pathological condition and the development of pathogenetically sound treatment complexes using haloaerosol and magnetic laser therapy.

A total of 149 patients with AD in combination with coronary heart disease were studied, who were divided into treatment groups as follows: TC-1 - included a basic drug complex, including inhibitor of If-channels of the sinus node, according to the Protocol and haloaerosol therapy; TC-2 - additionally prescribed magnetic laser therapy; TC-3 - basic drug therapy with donator NO with activation of ATP-dependent potassium channels ; TC-4 - In addition to TC-3, haloaerosol and magnetic laser therapy were joined.

In patients with asthma in conjunction with coronary heart disease, the clinical condition is characterized by the presence of complaints from both the respiratory and cardiovascular systems, which is caused by disorders of the external respiration to

(63,91)% of the proper level ($p < 0,001$) and high variability of changes in EC ECG data ($p < 0,001$), namely: supraventricular (79.19 ± 5.11)% of patients, including 57.36% of them at night and ventricular (48.31%), signs of ischemia myocardium. At the same time, during the Holter study, signs of myocardial ischemia were reported, mainly in the form of horizontal depression of the ST segment at 34.22%, inversion of the T tooth at 26.17%, mainly on the background of sinus tachycardia, including when submaximal HR was achieved, during exercise, as well as dyslipidemic events, more than 67.27% of patients as atherogenic factors with reduced exercise tolerance. All of this testifies to the formation of an overweight, which significantly increases the risk of cardiovascular complications and reduces the quality of life of patients.

The effectiveness of treatment of patients with asthma in combination with coronary heart disease according to the standard scheme (according to the algorithm of the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 868 of October 8, 2013) under the influence of haloaerosol therapy is 68.41%, whereas in patients with asthma without concomitant coronary heart disease - 79, 43%. This is explained by the more severe condition of patients with comorbid pathology.

Possible improvement of the clinical and functional parameters of the cardiorespiratory system in 85.07% of patients with asthma in combination with coronary sinus tachyarrhythmia with additional prescription of haloaerosol and magnetolaser therapy against the background of basic medical treatment was established. This contributes to the reduction of complaints characteristic of exacerbation of asthma in 76.36%, inherent in coronary heart disease in 66.54%, a significant decrease in the signs and cardiac syndrome present before treatment in (92.30 ± 8.62)%, after - in (58.97 ± 7.38)% ($p < 0,001$), decreased amount of supraventricular and ventricular extrasystoles; tendencies for improvement of lipid metabolism, significant ($p < 0,001$) increase in speed indicators of external respiration function, decrease in the number of episodes of myocardial ischemia with depression of the ST segment ($p < 0,01$).

The use of activation potassium channels on the background of the basic treatment of patients with asthma in combination with coronary heart disease (TC-3)

with disorders of rhythm and conduction, manifestations of myocardial ischemia contributes to the positive clinical dynamics of the side of the bronchopulmonary system in 78%, according to the cardiovascular features - in 72% and leads to reduction of systemic hypoxic effects, improvement of lipid metabolism; for example ($p < 0.01$) the "fast" indicators of the external respiration function increase; decreases in the number of supraventricular and ventricular extrasystoles ($p < 0.01$) and significant positive dynamics is observed with a decrease in episodes of horizontal depression of the ST segment ($p < 0.01$), with a significant ($p < 0.01$) increase in exercise tolerance compared to the use of TC-2. Positive results in the appointment of TC-3 amounted to 87.86%.

Assignment to patients with TC-4, in which TC-3 was supplemented with halo-aerosol and magnetic laser therapy, showed a decrease in clinical manifestations of comorbid pathology more significantly than in TC-3 ($p < 0.001$), a decrease in heart rate by 2.39% (compared with results when applying TC-3); more significant (6%) positive dynamics of decrease, or absence of horizontal depression of the ST segment ($p < 0,05$), improvement of the function of external respiration, which contributed to the avoidance of systemic hypoxic phenomena. Positive results in the appointment of TC-4 amounted to 91.13%.

It was investigated that 69.45% of patients had bronchial asthma in childhood and 30.55% in middle age. IHD in 78.53% of all patients joined at 44-60 years (on average, at 54.6 ± 2.45 years) and at 21.47% at adulthood.

Data on risk factors for coronary heart disease in patients with asthma have been added: in all the investigated patients there were signs of dyslipidemic syndrome in the form of lowering of HDL ($p < 0.01$), increase of total cholesterol ($p < 0.01$), LDL and β -lipoproteins ($p < 0,001$), a moderate increase in triglycerides ($p < 0,05$); moreover, hypercholesterolemia was determined in a greater percentage of women than men, which amounted to 47.76% and 39.02%, respectively.

The expediency of inclusion in the diagnostic algorithm of patients with asthma indices of lipidograms, Holter ECG monitoring and treadmill test is substantiated,

which in turn will help to determine in time the adherence of coronary heart disease, to carry out adequate therapy and to prevent complications of this comorbid pathology.

The scientific novelty is confirmed by the developed method for the diagnosis of coronary heart disease in patients with asthma (patent of Ukraine for utility model UA 93645 U A61B 10/00, No. u201404692).

The peculiarities of the clinical course, indicators of hemogram, lipid metabolism, functional state of the cardiorespiratory system of patients with asthma in combination with coronary heart disease were studied, on the basis of which new differentiated treatment complexes were developed and substantiated.

The effectiveness of the use of halo-aerosol therapy in the complex rehabilitation treatment of patients with asthma and concomitant sinus tachycardia without clinically significant heterotopic disorders of the heart rhythm, which contributes to the reduction of heart rate, improvement of the efficacy of 68% ECG.

For the first time, a significant improvement in the clinical and functional parameters of the cardiorespiratory system in 85.07% of patients with AD in combination with coronary heart disease with concomitant sinus tachyarrhythmia was established with the additional prescription of haloaerosol and magnetic laser therapy against the background of basic medical treatment.

For the first time, a significant improvement in the clinical and functional parameters of the cardiorespiratory system in 87.86% of patients with asthma in combination with coronary heart disease when included in the complex treatment of potassium channel activator by reducing episodes of horizontal depression ST: with $(2,18 \pm 0,12)$ mm to (1.34 ± 0.11) mm, and shortened ischemia per day from (45 ± 10.16) to (5 ± 0.52) minutes according to Holter monitoring data (patent of Ukraine for the invention UA 109966 C2 A61K 31 / 04 A61P 9/10, No. a201404693).

For the first time, the predominant efficacy of prescribing haloaerosol and magneticlaser therapy against the background of basic drug therapy with activation potassium channels correction (91.13%), accompanied by significant reduction of complaints, improvement of contractile function of the myocardium and bronchial

patency in the small, middle respiratory tract ECG, increased exercise tolerance, improved quality of life, continued clinical remission for a year or more.

A comparative evaluation of the effectiveness of the developed treatment complexes of patients with asthma in combination with coronary heart disease, which showed the following positive immediate results: TC-1 - 68,41%; TC-2 - 85.07%; TC-3 - 87.86%; TC-4 - 91.13%; in the distant time: TC-1 - 43,82%; TC-2 - 83.32%; TC-3 - 53.84%; TC-4 - 90.48%. The duration of remission after use of TC-1 and TC-3 did not exceed 6 months; however, the TC-2 lasted up to 12 months and the TC-4 lasted 12-18 months. Repeated courses of therapy for 6-12 months were effective after the first treatment. Significant ($p < 0.001$) increase (1 year) of long-term results of rehabilitation treatment of patients with asthma in combination with coronary heart disease with the use of halo-aerosol and magnetic laser therapy was established.

The results of the study of epidemiology, stratification of risk factors in patients with asthma in combination with coronary heart disease can be used to evaluate the prognosis and choice of therapy in this category of patients. The data obtained from the performed work deepen the knowledge about the features of functional disorders of the cardio-respiratory system in patients with asthma in combination with coronary heart disease and are recommended for use in the early diagnosis of functional disorders in comorbid pathology. For timely diagnosis of concomitant coronary heart disease in patients with AD, it is recommended to include in the diagnostic complex of patients with AD the indices of lipidogram, Holter ECG monitoring and treadmill test, which, in turn, will help to predict the admission of coronary heart disease and timely adequate therapy.

Key words: bronchial asthma, ischemic heart disease, clinical and biochemical features of the course, functional diagnostics, haloaerosol treatment, magnetic laser therapy

LIST OF PUBLISHER PUBLICATION

1. Shkurenko OO, Matsegora NA. The effectiveness of speleotherapy in the treatment of patients with bronchial asthma in combination with coronary heart disease according to Holter ECG monitoring. *Asthma and allergies*. 2017. №3. P. 15–25.
2. Shkurenko OO. Dynamics of spirometry and exercise tolerance in patients with bronchial asthma in combination with coronary heart disease in the process of standard drug and speleotherapy. *Ukrainian scientific and medical youth journal*. 2017. № 1 (99). P. 56–61.
3. Shkurenko OO, Matsegora NA. Features of early diagnosis of coronary heart disease in patients with bronchial asthma according to clinical observation and Holter ECG monitoring. *Bulletin of Marine Medicine*. 2017. № 2 (75). P. 115–122.
4. Shkurenko OO, Matsegora NA Dynamics of clinical and functional parameters of the cardio-respiratory system in the use of Nicorandil in the treatment of patients with bronchial asthma in combination with coronary heart disease. *Advances in biology and medicine*. 2017. №2 (30). P. 25–29.
5. Shkurenko OO, Matsegora NA. Pathogenetic prerequisites for bronchial asthma are associated with coronary heart disease. *Odessa medical scientific-practical journal*. 2015. № 3 (59). P. 35–43.
6. Shkurenko OO. Epidemiological and pathogenetic parallels in patients with bronchial asthma in combination with coronary heart disease. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017. №7 (3). P. 586–599.
7. A method of treating latent coronary heart disease in patients with bronchial asthma / NA Matsegora, O.O. Shkurenko: Pat. UA 109966 Ukraine. № a201404693; declared 28.04.2014; publ. 10/26/2015 Bull. № 20.
8. A method for diagnosing latent ischemic heart disease in patients with bronchial asthma / NA Matsegora, O.O. Shkurenko: Pat. UA 93645 U A61B 10/00 Ukraine. № u201404692; declared 05.05.2014; publ. 10/10/2014 Bull. № 19.

9. A method of treating latent coronary heart disease in patients with bronchial asthma / NA Matsegora, OO Shkurenko: Pat. UA 93647 U A61B 10/00 Ukraine. № u201404692; declared 05.05.2014; publ. 10/10/2014 Bull. № 19.

10. The effectiveness of haloaerosol and magnetic laser therapy in the rehabilitation treatment of patients with bronchial asthma in combination with coronary heart disease / NA Matsegora, O.O. Shkurenko, O.Y. Lecan, O.A. Baburina, GV Чернецька, O.M. Leonenko-Brodetska. *Current issues of transport medicine*. 2019. №4 (58). P. 64–71.

11. Shkurenko OO, Matsegora NA Pathogenetic prerequisites for bronchial asthma are associated with coronary heart disease. *New and traditional in the research of modern representatives of medical science: abstracts of scientific-practical reports. conf. with international participation*. Lviv, February 27-28, 2015, p. 84–87.

12. Shkurenko OO, Matsegora NA Modern algorithm for diagnosing bronchial asthma in combination with coronary heart disease. *Comorbid and multimorbid pathology in the clinic of internal medicine: mater. scientific-practical conference*. Odessa, June 2-3, 2016, p. 38–40.

13. Shkurenko OO Appointment of Holter ECG monitoring in patients with bronchial asthma in combination with coronary heart disease for the purpose of early diagnosis of cardiac arrhythmias and myocardial ischemia and methods of their correction by prescribing Nicorandil. *Heredity in the management of a patient with polymorbid pathology of the internal organs in terms of health care reform: abstracts of scientific-practical reports. conf.* Odessa, April 26-27, 2018.

ЗМІСТ

	ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	20
	ВСТУП.....	21
РОЗДІЛ 1	БРОНХІАЛЬНА АСТМА У ПОЄДНАННІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ: СУЧАСНІ ПИТАННЯ ЕТІОПАТОГЕНЕЗУ, ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА ВІДНОВЛЮВАЛЬНОГО ЛІКУВАННЯ (огляд літератури)	
1.1.	Патогенетичні передумови розвитку ІХС у хворих на бронхіальну астму	30
1.2.	Труднощі ранньої діагностики ІХС у хворих на БА.....	36
1.3.	Обґрунтування диференційованих підходів застосування галоаерозольної та магнітолазерної терапії з корекцією активатором калієвих каналів.....	39
РОЗДІЛ 2	МЕТОДИКИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЛІКУВАННЯ	
2.1.	Методики досліджень.....	49
2.1.1.	Загально-клінічні методи нагляду.....	51
2.1.2.	Гематологічні та біохімічні методики.....	53
2.1.3.	Холтеровське моніторування електрокардіограми.....	54
2.1.4.	Дослідження функції зовнішнього дихання.....	56
2.1.5.	ЕХО-кардіоскопія	61
2.1.6.	Визначення ефективності лікування та якості життя.....	63
2.1.7.	Математичний аналіз результатів спостережень.....	66
2.2.	Методики комплексного відновлювального лікування.....	67
2.3.	Дотримання вимог біоетики.....	69
РОЗДІЛ 3	ХАРАКТЕРИСТИКА ДОСЛІДЖЕНИХ ХВОРИХ	
3.1.	Клініко-епідеміологічні данні розвитку ішемічної хвороби серця у хворих на бронхіальну астму	70
3.2.	Характеристика загально-клінічних показників.....	74

3.3.	Результати клінічно-лабораторних показників (загальний аналіз крові, ШОЄ).....	76
3.4.	Результати біохімічних показників, ліпідогамми.....	78
3.5.	Показники дослідження функції зовнішнього дихання.....	80
3.6.	Аналіз результатів стандартної ЕКГ та холтерівського моніторування (ХМ) ЕКГ у хворих на БА у сполученні з ІХС...	82
3.7.	Показники ЕХО-кардіоскопії та тесту з 6-хвилинною ходьбою.....	84
3.8.	Показники ефективності лікування та якості життя.....	85
РОЗДІЛ 4 ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ГАЛОАЕРОЗОЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ТА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ У СПОЛУЧЕНІ З ІХС		
4.1.	Динаміка загально-клінічних показників.....	89
4.2.	Динаміка гематологічних показників.....	92
4.3.	Динаміка показників функціонального стану кардіореспіраторної системи.....	95
4.3.1.	Динаміка показників функції зовнішнього дихання	95
4.3.2.	Динаміка показників холтерівського моніторування ЕКГ під впливом базового лікування	97
4.3.3.	Динаміка показників ЕХО-кардіоскопії та ТШХ.....	99
4.4.	Динаміка біохімічних показників.....	100
РОЗДІЛ 5 ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ГАЛОАЕРОЗОЛЬНОЇ ТА МАГНІТОЛАЗЕРНОЇ ТЕРАПІЇ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ У СПОЛУЧЕНІ З ІХС (ЛК-2)		
5.1.	Динаміка загально-клінічних показників.....	106
5.2.	Динаміка гематологічних показників	110
5.3.	Динаміка показників функціонального стану	

5.3.1.	Динаміка показників дослідження функції зовнішнього.....	113
5.3.2.	Динаміка показників холтерівського моніторингу ЕКГ.....	115
5.3.3.	Динаміка показників ЕХО-кардіоскопії та ТШХ.....	117
5.4.	Динаміка біохімічних показників, ліпідограми	119
РОЗДІЛ 6	ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ГАЛОАЕРОЗОЛЬНОЇ ТА МАГНІТОЛАЗЕРНОЇ ТЕРАПІЇ З КОРЕКЦІЄЮ ДОНАТОРОМ НО З АКТИВАЦІЄЮ АТФ-ЗАЛЕЖНИХ КАЛІЄВИХ КАНАЛІВ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ У СПОЛУЧЕНІ З ІХС	
6.1.	Динаміка загально-клінічних показників.....	126
6.2.	Динаміка гематологічних показників.....	129
6.3.	Динаміка показників функціонального стану	
6.3.1.	Динаміка показників функції зовнішнього дихання.....	131
6.3.2.	Динаміка показників холтерівського моніторингу ЕКГ.....	134
6.3.3.	Динаміка показників ЕХО-кардіоскопії та ТШХ.....	137
6.4.	Динаміка біохімічних показників, ліпідограми.....	139
РОЗДІЛ 7	АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ..	143
	ВИСНОВКИ.....	170
	ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	173
	ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ.....	175
	ДОДАТКИ.....	179

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АО	аорта
АТ	артеріальний тиск
БА	бронхіальна астма
ГР	глутатіонредуктаза
ГАТ	галоаерозольна терапія
ДАТ	діастолічний артеріальний тиск
ДО	дихальний об'єм
ЖА	життєва активність
ЖЄЛ	життєва ємкість легень
ЗСЗ	загальний стан здоров'я
ІБ	інтенсивність болю
ІММЛШ	індекс маси міокарда лівого шлуночку
ІХС	ішемічна хвороба серця
ЛК	лікувальний комплекс
ЛП	ліве передсердя
ЛШ	лівий шлуночок
МЛТ	магнітнолазерна терапія
МШВ	миттєва швидкість видиху
МТ	медикаментозна терапія
ОФВ ₁ об'єм	форсованого видиху за 1 сек.
ПЗ	психічне здоров'я
ПОШ вид.	пікова об'ємна швидкість видиху
РЕ	роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності
РОвд.	резервний об'єм вдиху
РОвид.	резервний об'єм видиху
РФ	роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності
СА	соціальна активність
ТШХ	тест із шостихвилинною ходою
ФА	фізична активність
ФЖЄЛ	форсована життєва ємкість легень
ФЗД	функція зовнішнього дихання
ХВЛ	хвилинна вентиляція легень
ХС ЛПВЩ	холестерин ліпопротеїдів високої щільності
ХС ЛПНЩ	холестерин ліпопротеїдів низької щільності
ЧД	частота дихання за 1 хв.
ЯЖ	якість життя

ВСТУП

Актуальність теми. Бронхіальна астма – хронічне захворювання легень, що є однією з найбільш актуальних проблем сучасної медицини у зв'язку з високим рівнем поширення, стійкою втратою працездатності, зниженням якості життя хворого та смертності [29,46,55,80,126,168,186,234].

За оцінками ВООЗ, опублікованими у 2015 році, бронхіальною астмою страждає близько 300 мільйонів чоловік у всьому світі. Згідно з офіційною статистикою (за даними МОЗ України, 2016), поширеність бронхіальної астми в Україні становить 1,5-2%. Бронхіальна астма в значному числі (44%) починається в дитячому віці, переважно вона розповсюджена в Австралії, Новій Зеландії і Великобританії. Дорослі особи віком 20-40 років захворюють на бронхіальну астму в 48% випадків, від 41-50 років - у 6%, і всього 2% випадків припадає на особи які захворіли у віці старше 60 років [46,55,76,79,101,169].

Таким чином, бронхіальною астмою страждають переважно особи молодого і середнього віку.

БА – двокомпонентне захворювання, обумовлене запаленням дихальних шляхів (набряк, ушкодження епітелію, інфільтрація клітинами запалення, потовщення базальної мембрани) і дисфункцією дихальних м'язів (бронхоконстрикція, гіперреактивність бронхів).

Все це призводить до формування хронічної гіпоксії та гіпоксемії, залучення в патологічний процес інших органів та тканин і, в першу чергу, серцево-судинної системи. Приєднання ішемічної хвороби серця (ІХС) обтяжує перебіг БА [7,9], сприяє виникненню важких ускладнень у зв'язку із прогресуванням цієї коморбідної патології.

Публікації останніх років свідчать про те, що в повсякденній клінічній практиці все частіше зустрічається поєднання бронхіальної астми та ішемічної хвороби серця (ІХС) [6,7,8,12,13,16,34,51]. Поліморбідність обумовлена, з одного боку, підвищенням захворюваності безпосередньо ІХС та бронхіальної астми, а з іншого - омолодженням та хронізацією захворювання.

За статистичними даними, питома вага смертності від ІХС в Україні становила у 2009 році 651,0 чол. на 100 тис. населення, у тому числі, від гострого інфаркта міокарду – 16,6 чол. на 100 тис. населення (19,9 чол. серед міського та 9,7 чол. серед сільського населення). Тому набуває особливої уваги своєчасна діагностика прихованої ІХС у хворих на БА [34,51,58,76,81,116,124,130,136].

Ще донедавна бронхіальна астма та ІХС вважалися хворобами антагоністами (В.К. Гаврисюк, 2015), проте останнім часом все більше число вчених схиляється до протилежної точки зору. За даними одних авторів, поєднання бронхіальної астми та ІХС відзначені в 48% - 61,7% пацієнтів (Покровський, В. І, 2015). За іншими даними, частота їх поєднання коливається від 13,2% до 83,7% (Ю.М. Мостовий, 2015; М.І. Швед, О.П. Мазур, П.Є. Мазур, 2017).

Спочатку ІХС перебігає латентно, що ускладнює своєчасну діагностику виниклого коморбідного стану, більш ускладнюючого стан хворого, так як латентні форми ІХС здатні приводити до гострих порушень ритму та провідності, раптової зупинки серця.

Вважається, що у хворих з наявністю супутньої бронхолегеневої патології порушення дифузії кисню сприяє погіршенню коронарного кровопостачання і появі безбольової ішемії міокарду. Наявність її при такій сукупній серцево-легеневої патології є прогностично несприятливим, оскільки у 5-6 разів збільшується частота раптової смерті (М.К. Пола, 2009).

Як правило, вважалось, що летальні випадки у хворих на бронхіальну астму обумовлені дихальною недостатністю, однак епідеміологічні дослідження продемонстрували, що провідною причиною смерті хворих на бронхіальну астму є серцева недостатність і порушення ритму, які зумовлені гіпоксією, дією бронходилататорів, системних і навіть інгаляційних глюкокортикостероїдів (СГКС, ІГКС) у поєднанні з довгодіючими β 2-агоністами застосовуваних під час загострення в неконтрольованих кардіотоксичних дозах.

За даними дослідників (Л.І. Козлова, Р.В. Бузунов, А.Г. Чучалин, 2015), епізоди ішемії міокарда виявляються у 33% хворих на БА середньої важкості і у

57% пацієнтів з тяжкою БА, причому, при БА середнього ступеня важкості безбольова і больова ішемія міокарда зустрічаються з однаковою частотою, а при БА тяжкого ступеня переважають больові форми (Н.Л. Шапорова, 2016, І.М. Швед, 2016; Л.В. Распутіна, 2018).

За даними літературних джерел відомо, що комплексний, патогенетично обґрунтований, вплив фізичних лікувальних чинників, призначений на тлі фармакотерапії, сприяє значному підвищенню як безпосередньої ефективності лікування, так і покращенню віддалених результатів терапії, зменшенню медикаментозного навантаження, попередженню побічних дій (О.А. Володимиров, 2016; К.Д. Бабов, 2018; І.П. Шмакова, 2019; І.К. Бабова, 2019).

На найбільшу увагу при лікуванні хворих на БА у сполученні з ІХС заслуговують методики додаткового комплексного призначення галоаерозольної (ГАТ) та магнітолазерної терапії (МЛТ). Головним діючим фактором першого чинника є сухий високодисперсний аерозоль хлориду натрію, що поліпшує дренажну та елімінаційну функцію бронхів, розрідження та відхаркування мокротиння (О.І. Лемко, І.С. Лемко, 2017, 2018), а другого – вплив на певні ділянки організму лазером і електромагнітним полем, що сприяє прониканню лазерних променів на велику глибину та підсилює ефект від процедури. МЛТ у хворих, що перенесли ішемічний інсульт, покращує живлення клітин, сприяє правильному обміну речовин в тканинах, підвищує мікроциркуляцію і рівень антиоксидантів в крові (В.Д. Добкін, 2016; А.В. Паненко та ін., 2016; І.Р. Shmakova, V.V. Teschuk, 2018). Водночас відзначена відсутність наукових даних щодо комплексного впливу ГАТ та МРТ на перебіг відновлювальних процесів у хворих на БА із супутньою ІХС.

Проте, досі практично відсутні наукові дані відносно комплексного відновлювального лікування із застосуванням галоаерозольної та магнітолазерної терапії, здатних підвищити ефективність реабілітації хворих на БА із супутньою ІХС шляхом саногенетичного впливу на провідні патогенетичні ланки цього коморбідного стану, попередження його ускладнень. Вищезазначене обумовило доцільність та актуальність мети і завдань роботи.

Отже, стає очевидним найважливіша соціальна задача щодо вирішення питань удосконалення діагностики ІХС у хворих на БА й розробки схем лікування, що дозволяли би визначити ефективні поєднання фармакотерапії та фізичних чинників, і які можна було б застосовувати у стаціонарних та амбулаторних умовах. Вищезазначене обумовило доцільність та актуальність мети і завдань роботи.

Зв'язок роботи із науковими планами, програмами, темами. Дисертація виконана на кафедрі внутрішньої медицини №2 з курсом клінічної фармакології Одеського національного медичного університету і є фрагментом комплексної НДР цієї кафедри за темою: «Встановлення зв'язку між маркерами молекулярно-генетичних дисрегуляцій та ефективністю антигіпертензивної терапії у пацієнтів з первинною артеріальною гіпертензією та коморбідністю» (№ держреєстрації 0114U007015); а також НДР кафедри фтизіопульмонології за темою «Ефективність застосування фізичних чинників у комплексному лікуванні хворих на обструктивні захворювання легень, що поєднані з ішемічною хворобою серця» (№ держреєстрації 0119U003580). Дисертант є співвиконавцем цих тем.

Мета дослідження: підвищити ефективність реабілітації хворих на бронхіальну астму у поєднанні з ІХС шляхом удосконалення діагностики цього коморбідного стану та розробки патогенетично-обґрунтованого відновлювального лікування із застосуванням галоаерозольної та магнітолазерної терапії.

Завдання дослідження:

1. Встановити особливості клінічного перебігу БА у поєднанні з ІХС на підставі вивчення клініко-анамнестичних даних, загальноклінічних, біохімічних показників крові, ліпідограми, функції зовнішнього дихання, даних холтеровського моніторингу ЕКГ, тредміл-тесту, вивчення структурної архітекτονіки та гемодинаміки серця на підставі даних УЗД (ЕХО-КС), дослідження толерантності до фізичного навантаження – ТШХ, якості життя.

2. Провести аналіз змін клініко-функціональних, інструментальних, лабораторних показників, якості життя хворих на БА у сполученні з ІХС та без

супутньої ІХС під впливом базової медикаментозної та галоаерозольної терапії.

3. На підставі вивчення динаміки клініко-функціональних, інструментальних, лабораторних показників та якості життя хворих на БА у сполученні з ІХС дослідити саногенетичні механізми комплексного впливу галоаерозольної, магнітолазерної та медикаментозної терапії на основні патогенетичні ланки даної коморбідної патології.

4. Провести аналіз клініко-функціональної ефективності медикаментозної терапії з корекцією донатором NO з активацією АТФ-залежних калієвих каналів у хворих на БА у сполученні з ІХС.

5. За матеріалами досліджень вивчити ефективність комплексного відновлювального лікування галоаерозольної та магнітолазерної терапії на тлі базової медикаментозної терапії з корекцією донатором NO та активацією АТФ-залежних калієвих каналів при проявах ішемії міокарду.

6. Провести порівняльну оцінку ефективності розроблених лікувальних комплексів у хворих на БА у сполученні з ІХС за даними безпосередніх та віддалених результатів відновлювальної терапії та розробити практичні рекомендації щодо їх диференційованого застосування.

Об'єкт дослідження: перебіг бронхіальної астми з інтермітуючим, персистуючим перебігом легкого та середнього ступеня важкості у стані ремісії та загострення у сполученні з ІХС.

Предмет дослідження: епідеміологічні особливості, клінічний перебіг, функціональний стан кардіореспіраторної системи, показники гемограми, ліпідограми, лікувальна ефективність розроблених відновлювальних методик.

Методи дослідження – загальноклінічні, біохімічні показники крові, ліпідограми, показники функціонального стану кардіореспіраторної системи, УЗД серця, якість життя, статистичні методи.

Наукова новизна дослідження.

Доповнено дані про фактори ризику розвитку ІХС у хворих на БА: в усіх досліджених спостерігалися ознаки дисліпідемічного синдрому у вигляді зниження ЛПВЩ ($p < 0,01$), підвищення загального холестерину ($p < 0,01$), ЛПНЩ

та β -ліпопротеїдів ($p < 0,001$), помірного підвищення тригліцеридів ($p < 0,05$); рівень холестерину, як провідний чинник ризику захворювання на ІХС, був більш значно ($p < 0,001$) підвищений у жінок та склав 47,76 % проти 39,02 % в чоловіків.

Обґрунтовано доцільність включення в діагностичний комплекс хворих на БА, незалежно від віку, показників ліпідограми, холтерівського моніторингу ЕКГ та тредміл-тесту, що в свою чергу, допоможе прогнозувати приєднання ІХС та своєчасно провести адекватну терапію (патент України на корисну модель UA 93645 U A61B 10/00, № u201404692).

Встановлено особливості клінічного перебігу, показників гемограми, ліпідного обміну, функціонального стану кардіореспіраторної системи хворих на БА у сполученні з ІХС, на підставі чого розроблено та обґрунтовано нові диференційовані комплекси відновлювального лікування.

Доведено ефективність застосування галоаерозольної терапії на тлі базової фармакотерапії у комплексному відновлювальному лікуванні хворих на БА при наявності ІХС та супутньої синусової тахікардії без клінічно значущих гетеротопних порушень ритму серця, що сприяло зниженню ЧСС, покращенню показників ХМ ЕКГ, підвищенню ефективності лікування у 68,41%.

Вперше встановлено високу клінічну ефективність відновлювального лікування хворих на БА у поєднанні з ІХС при комплексному застосуванні галоаерозольної та магнітолазерної терапії на тлі базового медикаментозного лікування, що обумовило поліпшення клініко-функціональних показників кардіореспіраторної системи у 85,07 % хворих даного коморбідного стану.

Вперше доведено вірогідне поліпшення клініко-функціональних показників кардіореспіраторної системи у 87,86 % хворих на БА у сполученні з ІХС доповненням комплексного відновлювального лікування донатором NO з активацією АТФ-залежних калієвих каналів, за рахунок зменшення епізодів горизонтальної депресії ST: з $(2,18 \pm 0,12)$ мм до $(1,34 \pm 0,11)$ мм та скороченні терміну ішемії за добу з $(45 \pm 10,16)$ до $(5 \pm 0,52)$ хвилин за даними холтерівського моніторингу (патент України на винахід UA 109966 C2 A61K 31/04 A61P 9/10, № a201404693).

Вперше визначено переважну ефективність призначення галоаерозольної та магнітолазерної терапії на тлі базової медикаментозної терапії з корекцією донатором NO з активацією АТФ-залежних калієвих каналів (91,13%), що супроводжується значним зменшенням скарг, поліпшенням скоротливої функції міокарду та бронхіальної прохідності у великих, середніх і дрібних бронхах, зменшенням порушень за даними ХМ ЕКГ, підвищенням толерантності до фізичного навантаження, покращенням якості життя, збереженням клінічної ремісії протягом року та більше.

Проведено порівняльну оцінку ефективності розроблених лікувальних комплексів терапії хворих на БА у сполученні з ІХС, яка показала наступні позитивні безпосередні результати: ЛК-1 (ОГ) – 68,41 %; ЛК-2 – 85,07%; ЛК-3 – 87,86 %; ЛК-4 – 91,13 %; у віддаленому часі: ЛК-1 – 43,82%; ЛК-2 – 83,32%; ЛК-3 – 53,84 %; ЛК-4 – 90,48 %.

Встановлено суттєве ($p < 0,001$) збільшення (за 1 рік) віддалених результатів відновлювального лікування хворих на БА у сполученні з ІХС при застосуванні галоаерозольної та магнітолазерної терапії

Практичне значення отриманих результатів. Результати вивчення питань епідеміології, стратифікації факторів ризику у хворих на БА у сполученні з ІХС можуть бути використані для оцінки прогнозу і вибору терапії цієї категорії пацієнтів. Отримані дані виконаної роботи поглиблюють знання про особливості функціональних порушень кардіореспіраторної системи у хворих на БА у сполученні з ІХС та рекомендуються для використання в ранньої діагностиці функціональних розладів при коморбідній патології.

Результати роботи впроваджені у практичну діяльність лікувальних установ м.Одеса: кардіологічного, терапевтичного відділень Центру реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) Одеського національного медичного університету.

Матеріали дисертації включені в програму навчання студентів, лікарів-інтернів, лікарів післядипломної підготовки на кафедрі професійної патології, клінічної лабораторної та функціональної діагностики та кафедрі

фтизіопульмонології ОНМедУ.

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно виконано науковий пошук за темою дисертації і опрацьовані літературні джерела, визначені мета і завдання, проведено планування дослідження. Здобувачем безпосередньо здійснено відбір, курацію хворих, вибір методів дослідження, загально-клінічні та функціональні методи дослідження. Автором особисто виконано статистичне опрацювання матеріалу, обробку і інтерпретацію отриманих результатів, написані всі розділи дисертації, зроблені висновки та практичні рекомендації, проведено впровадження матеріалів роботи та їх апробацію, патентування.

Апробація матеріалів дисертації. Основні положення дисертації представлено у доповідях: на міжнародній науково-практичній конференції «Нове та традиційне у дослідженнях сучасних представників медичної науки», (м.Львів, 2015р.), науково-практичній конференції «Коморбідна і мультиморбідна патологія в клініці внутрішніх хвороб», (м.Одеса, 2016 р.), науково-практичній конференції «Спадкоємність у веденні пацієнта з поліморбідною патологією внутрішніх органів в умовах реформування системи охорони здоров'я», (м.Одеса, 2018 р.).

Публікації. Основні наукові і прикладні результати дисертації опубліковані в 13 роботах: серед них 6 – статей у наукових фахових виданнях, 1 – у закордонному виданні, 1 – патент України на винахід, 2 – патенти України на корисну модель; 3 – статті та тези доповідей в наукових збірниках конференцій, з'їздів.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 210 сторінках і складається із анотації, вступу, огляду літератури, описання об'єктів і методів дослідження, 4 розділи власних спостережень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Фактичні дані наведені у 42 таблицях та ілюстровані 5 малюнками. Бібліографія містить 236 вітчизняних і іноземних джерел (141 – кирилицею, 95 – латиницею).

РОЗДІЛ 1

БРОНХІАЛЬНА АСТМА У ПОЄДНАННІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ: СУЧАСНІ ПИТАННЯ ЕТІОПАТОГЕНЕЗУ, ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА ВІДНОВЛЮВАЛЬНОГО ЛІКУВАННЯ (огляд літератури)

За даними ВООЗ на кінець 2016 року у світі зареєстровано 300 млн хворих на БА та згідно прогнозу цей показник у 2025 році досягне 400 мільйонів чоловік [29,79,80,105,126]. В Україні, як і у світі, також відзначається тенденція до збільшення захворюваності на БА: в 2012 р. вона підвищилася на 5,2 % (у порівнянні з 2011 р.) та встановилася на рівні 519,7 чол; у 2014р. – зросла до 522,7; у 2016 р. – до 525,8 на 100 тис. дорослого населення (МОЗ України, 2016).

Багатьма дослідженнями доведено, що БА призводить до чисельних ускладнень, високої інвалідизації із втратою працездатності, погіршенням якості життя та його тривалості. Встановлено, що внаслідок ускладнень БА у світі щорічно помирає 250 тисяч чоловік [55,76,79,80,185]. Все це пов'язується в значній мірі із несвоєчасністю діагностики та лікування не тільки БА, але й супутньої патології, частіше за все, ішемічної хвороби серця (ІХС). ІХС є кардіальною формою атеросклерозу і гіпертонічної хвороби, що маніфестує ішемічною дистрофією міокарду, інфарктом міокарду, кардіосклерозом. На долю раптової смерті внаслідок ІХС доводиться близько 2/3 випадків смерті від серцево-судинних захворювань [1,12,25,34]. Тому важливою проблемою стає рання, своєчасна діагностика коморбідного стану, що включає такі взаємообтяжуючі захворювання, як БА і ІХС, з метою розробки і впровадження нових підходів до підвищення ефективності лікування, поліпшення перебігу й прогнозування [2, 10,15].

1.1. Патогенетичні передумови розвитку ішемічної хвороби серця у хворих на бронхіальну астму

Найбільш поширеними факторами ризику розвитку БА є наступні: збільшення забрудненості навколишнього середовища алергенами і поллютантами, наявність частих випадків безконтрольного застосування в харчовій промисловості барвників, ароматизаторів, підсилювачів смаку які є потенційними факторами ризику розвитку алергічних захворювань, в тому числі й астми [3,13,15,24,32,80]. Інфекції, головним чином вірусні, невиправдане застосування антибіотиків, активне і пасивне куріння також впливають на зростання захворюваності на БА [13,15,27,28,67,169].

Згідно сучасної концепції [3,13,28,32,67,70,173] в основі патогенезу БА незалежно від ступеня тяжкості захворювання, у відповідь на вплив різних тригерів виникає хронічний специфічний запальний процес в бронхіальній стінці, що призводить до спазму та/чи набряку слизової оболонки, гіперсекреції слизу і бронхіальної обструкції. При цьому, в слизовій оболонці і просвіті бронхіального дерева збільшується кількість активованих еозинофілів, тучних клітин, макрофагів, лімфоцитів і нейтрофілів, а також дендритних клітин і тромбоцитів, які виділяють велику кількість біологічно активних речовин, що викликають розвиток і персистенцію запалення [25,27,28,32,45,56,169].

В результаті гострого та/або хронічного алергічного запалення в дихальних шляхах виникають структурні та функціональні порушення, характерні для БА, звані ремоделюванням. Останнє характеризується збільшенням маси гладких м'язів, застоєм в судинному руслі і гіпертрофією слизових залоз, а також підвищенням секреції слизу і запального ексудату, що призводить до потовщення стінки і зменшення діаметра просвіту бронхів [45,80,77,101,186]. Інші дослідники [67,70,77,101,135] приділяють увагу збільшенню маси гладких м'язів при астмі за рахунок гіпертрофії і гіперплазії м'язових волокон гладких м'язів.

Важливим компонентом потовщення стінок є застій в судинах, який також призводить до зменшення діаметра бронхів. Надмірна секреція слизу - результат

не тільки гіпертрофії слизових залоз, але і гіперплазії келихоподібних клітин. Поряд з тим, підвищена продукція слизу разом із запальним ексудатом формує клейкі в'язкі пробки, які блокують просвіт бронхів [3,28,101,135,147,169].

Запалення бронхів при БА призводить до гіперреактивності, їх підвищеній готовності до спазму у відповідь на вплив тригерів, при цьому просвіт бронхів різко звужується. Внаслідок гострого бронхоспазму, набряку стінки бронхів, обтурації слизом розвивається обструкція (зазвичай повністю зворотна) [24,25,126,169,185]. Клінічно ці зміни проявляються повторюваними епізодами обструкції бронхів у вигляді задишки, відчуття стиснення у грудях, кашлю, свистячих хрипів у легенях, нерідко чутних на відстані [3,13,126,169]. Ознаки запалення бронхів зберігаються навіть у безсимптомний період захворювання.

Отже, патогенетично БА – двокомпонентне захворювання, обумовлене запаленням дихальних шляхів (набряк, ушкодження епітелію, інфільтрація клітинами запалення, потовщення базальної мембрани) і дисфункцією дихальних м'язів (бронхоконстрикція, гіперреактивність бронхів). Все це призводить до формування хронічної гіпоксії та гіпоксемії, залучення в патологічний процес інших органів та тканин, розвиток коморбідної патології [2,6,7,13,114,169].

В першу чергу, як більш чутлива до кисневої недостатності, страждає серцево-судинна система, що обумовлено хронічною заборгованістю міокарда в кисні, формуванням дистрофії та ішемії міокарду [116]. Приєднання ішемічної хвороби серця (ІХС) обтяжує перебіг БА, сприяє виникненню ускладнень [22,62].

За даними чисельних авторів [6,7,8,76,116,124], поєднання БА та ІХС коливається від 13,2% до 83,7%. Великий статистичний розбіг свідчить про існування труднощів діагностики та недостатню вивченність цієї коморбідної патології, яка призводить до збільшення випадків ускладнень, інвалідизації, передчасної летальності [2,6,7,124,139,183,203]. Слід підкреслити, що багатьма авторами провідною причиною смерті хворих на БА вважається саме ІХС, серцева недостатність, порушення ритму та провідності, раптова зупинка серця та ін. [121,130,135,136,184,215].

Пряму залежність між курінням, розвитком хронічних захворювань органів дихання і атеросклерозом коронарних артерій, який лежить в основі ІХС, виявлено багатьма авторами [13,16,34,67,116]. Певну роль у формуванні поєднаної патології відіграє більш ранній розвиток атеросклерозу, поширеність артеріальної гіпертонії (АГ) у всіх групах населення. Деякими дослідниками відзначено, що нерідко розвитку гострого коронарного синдрому та інфаркту міокарду передують заострення наявної БА [22,62,96,180]. Було встановлено, що заострення хронічного бронхіту і БА передувало розвитку гострої коронарної патології у кожного третього хворого, незалежно від інших відомих факторів ризику серцево-судинних захворювань [51,58,76,124,161]. За іншими даними [32,40,72,116,168], на тлі погіршення коронарного кровопостачання у хворих на БА погіршується важкість перебігу останньої.

Доведено, що розвитку атеросклерозу та пов'язаної з ним ІХС, сприяє ожиріння. Атеросклероз у осіб із підвищеною масою тіла та ожирінням зустрічається в 70% випадків. Супутні захворювання, особливо серцево-судинні, як правило, розвиваються у таких хворих вже в молодому віці [13,46,106,124]. Вплив ожиріння на розвиток захворювань серця і судин - комплексне явище, тому при надмірній вазі підвищується не лише ризик розвитку ІХС, але і ризик прояву серцевої недостатності [93,98,145,223,230]. Збільшення маси тіла призводить до зростання потреб організму в поживних речовинах і кисні, які забезпечують роботу серця. Залежно від міри збільшення маси тіла пропорційно збільшуються і розміри серця, які можуть перевищувати норму в півтора-два рази. Гіпертрофія лівого шлуночку частіше зустрічається у огрядних людей, ніж у схудлих, і є незалежним чинником розвитку застійної серцевої недостатності, гострого інфаркту міокарду, раптової смерті і так далі [34,45,78-79,87].

Заслужують на увагу висновки М. Vortmann (2008) та інших дослідників [46,172,201,202], які свідчать, що серед хворих на БА ожиріння різного ступеня мають 28-44% пацієнтів. За даними GINA, 2017 року, ожиріння, поряд з генетичними факторами, жіночою статтю та молодшим віком пацієнта, позначено одним з головних чинників ризику розвитку БА з досить низьким показником

астма-контролю [172,126,186]. Виявлено пряму залежність збільшення частоти розвитку БА від зростання індексу маси тіла (ІМТ) [210]. Надлишкова маса тіла і ожиріння у хворих на БА зустрічаються вдвічі частіше, ніж у середньому в популяції. Поєднання БА та ожиріння може сприяти взаємному обтяженню і формуванню «порочного» кола, до якого приєднуються інші патогенетичні механізми, що приймають активну участь у формуванні бронхіальної обструкції та погіршують перебіг БА [172,210,211].

Взаємне обтяження і прогресування БА та ІХС ґрунтується на об'єднанні наступних патологічних ланок: 1) формуванні вторинної легеневої гіпертензії (ЛГ), 2) зміні реологічних властивостей крові за типом синдрому гіперв'язкості, 3) наявності недостатності синтезу NO [15,22,32,34,40,72].

У розвитку ЛГ визначальну роль відіграє відсутність адекватної вазоділятації судин системи легеневої артерії (ЛА) та підвищені вимоги до систем дихання і кровообігу. Виникнення стабільної ЛГ при БА розглядається як ознака початку зриву системи адаптації організму до наростаючої гіпоксії [22,23,34]. Гіпоксія, що наявна при БА, і зумовлене нею порушення гомеостазу (метаболічний ацидоз, гіпокаліємія, активація еритропоезу з вторинним еритроцитозом), сприяють не тільки порушенням функції правого шлуночка (ПШ), але і несприятливо позначаються на функціонуванні лівого шлуночка (ЛШ), що призводить до зниження його скорочувальної здатності [48,49,108]. Так, вторинна ЛГ, що формується, призводить до перевантаження тиском ПШ і порушує швидкість і обсяг його діастолічного наповнення, та, в свою чергу, може стати причиною діастолічної дисфункції ЛШ, сприяючи розвитку лівошлуночкової серцевої недостатності [48,121,145,164]. Саме дисфункція діастолі ЛШ в 50% випадків є причиною серцевої недостатності [96,118,181,207].

Іншим, не менш суттєвим, патогенетичним чинником розвитку тканинної та органної гіпоксії при захворюваннях органів дихання і серцево-судинної системи, є розлад мікроциркуляції, що обумовлено порушеннями реологічних властивостей крові [32,67,169].

Запальному процесу при БА, прогресуванню атеросклерозу та ІХС сприяє хронічна киснева недостатність тканин, яка обумовлює активацію енергетично некорисного анаеробного гліколізу із накопиченням молочної кислоти, біологічно активних речовин (БАР) і розвитком метаболічного алкалозу. Спостерігається активація перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), оксидативне ушкодження клітинних мембран з порушенням іонних каналів і виснаження антиоксидантної системи – АОС, що веде до формування дізліпідемічних явищ [25,27,77,101,169]. При цьому, в гострих ситуаціях рівень фосфоліпідів підвищується, зростає вміст арахідонової кислоти, падає кількість загальних ліпідів і ХС паралельно збільшенню змісту ЛПДНЩ і ЛПНЩ [25,27,28,32,40,56].

Ключову роль у доставці кисню органам та тканинам виконує ендотелій. Ендотелій – це моношар клітин, що вистилає внутрішню поверхню судин, загальною вагою 1,5-1,8 кг, є важливим пара- та ендокринним органом із численними регуляторними функціями. Оксид азоту (NO) – один з найважливіших медіаторів, що знаходяться в ендотелії судин серцево-судинної, дихальної, ендокринної, нервової, імунної, травної, сечостатевої та ін. систем організму людини [15,72,77,101]. У сучасній літературі NO розглядається як фізіологічний регулятор тонуусу і просвіту дихальних шляхів, здатний перешкоджати бронхоспазму [56,72]. Оксид азоту підтримує нормальний тонус судин, пригнічує проліферацію гладкої мускулатури судин, запобігаючи патологічній перебудові судинної стінки (ремоделюванню), прогресуванню атеросклерозу. Крім того, NO має антиоксидантну дію, інгібує агрегацію тромбоцитів, адгезію нейтрофілів до ендотелію і міграцію моноцитів [32,45,56,67,225].

Таким чином, ендотелій приймає участь в регуляції судинного тонуусу (переважно за рахунок генерації оксиду азоту й системи цитокинів), гемостазу, імунної відповіді, міграції клітин крові у судинну стінку, синтезу про- та анти запальних чинників [3,13,1524,77,101,169,190].

Доведено, що суттєві порушення функції судинного ендотелію – так звана ендотеліальна дисфункція, трактується як універсальний дефект судинної стінки,

який проявляється при атеросклерозі ще на ранніх етапах його формування, коли відсутні клінічні прояви захворювання [32,40,67,70,77,190].

Складовою частиною обміну ліпідів в легенях є також синтез, інгібування і транспорт простагландинів (ПГ) [77,101,135,169]. ПГ — похідні ненасичених жирних кислот, група фізіологічно активних речовин, що виробляються в дуже малих кількостях клітинами різних тканин людини. Встановлено, що простагландини груп F-2 α і D $_2$, а також тромбоксан A $_2$ викликають бронхоспастичну реакцію та інші прояви, супутні запалення, а простагландини класу E і простациклін – бронходилатацію, а також позитивно впливають на мікроциркуляцію органів та тканин. Доведено, що у хворих на БА, навіть у період ремісії, в плазмі крові підвищується вміст ПГ F-2 α і знижується рівень ПГ E $_2$, що може посилити несприятливий вплив на мікроциркуляцію за рахунок потенціювання запальних змін і набряку. Знайдено прямий зв'язок між рівнем ПГ F-2 α в крові у хворих на БА, ступенем вираженості і тривалості бронхоспазму, встановлена роль цього ПГ у розвитку неспецифічної гіперреактивності бронхів і посилення дії чисельних біологічно активних речовин (БАР), причому, ці ефекти потенціюються лейкотриєнами, переважно, D $_4$. Вони підсилюють ранню астматичну відповідь на гістамін у хворих на БА, підвищують еозинофільну активність [3,32,45,147,189].

Лейкотриєни (ЛТ) відносяться до універсальних БАР, які беруть участь в патогенезі запалення при різних варіантах бронхообструктивного синдрому, стимулюючи продукцію інтерлейкінів (ІЛ) ІЛ-1 і ІЛ-2, що активує нейтрофіли і різні клони Т-лімфоцитів (по-перше, Т-хелперів) і макрофагальну систему, викликає еозинофільно-нейтрофільні запалення, відіграє провідну роль у розвитку пізньої алергічної реакції у хворих на БА, формуванні специфічної гіперчутливості бронхів [66,74,78,80]. Таким чином, ПГ являють собою своєрідний корегуючий фактор у багатьох метаболічних процесах. Вони лімітують стресові і ішемічні прояви, чим зменшують дію катехоламінів, регулюють тонус бронхів [147,169].

Таким чином, описані вище патогенні фактори через порушення вироблення NO, перебудову ліпідного обміну, активацію ПОЛ і виснаження антиоксидантної системи, зміни синтезу різних класів ПГ, лейкотрієнів та інших БАР, дисбаланс в енергетичному обміні – викликані ендотеліальною дисфункцією. Результатом метаболічних порушень є деструкція судинних мембран із втратою їх фізіологічних функцій в клітинах респіраторної та серцево-судинній систем, в макрофагах, лімфоцитах, які являють собою основу запального, бронхообструктивного і коронароспастичного процесу, формуванню клінічних прояв коморбідного стану, що поєднує БА і ІХС, негативно впливає на його прогресування [7,58,116,147,169].

1.2. Труднощі ранньої діагностики ІХС у хворих на БА

У хворих на БА у поєднанні з ІХС актуальними та першочерговими є питання ранньої клініко-функціональної діагностики як показників функції зовнішнього дихання, так і дослідження серцево-судинного кровотоку, що є ключовими при встановленні статусу хворого та виборі методів лікування і профілактики.

Функціональні легеневі тести – основний інструментальний метод дослідження при захворюваннях легенів. Без дослідження ФЗД неможливо верифікувати діагноз бронхіальної астми, моніторювати перебіг захворювання і відповідь на функціональні проби та проведене лікування, провести диференціальну діагностику деяких захворювань легенів [21,42,46,50,80,185]. Тому обов'язковим є спірографія - метод графічної реєстрації змін легеневих об'ємів при виконанні дихальних рухів і маневрів.

Для обструктивних вентиляційних порушень характерно диспропорційне зменшення максимального потоку повітря, що видихається. Вони відображають функціональне та/або звуження дихальних шляхів під час видиху і проявляються зниженням співвідношення ОФВ1 / ЖЕЛ більш ніж на 5% від належного.

«Хворіють легені, небезпека – збоку серця» - ця фраза французького лікаря Ж. Н. Корвізара дійшла до нас ще з 18 століття, але й досі не втратила своєї актуальності.

За статистичними даними, питома вага смертності від ІХС в Україні становила у 2009 році 651,0 чол. на 100 тис. населення, у тому числі, від гострого інфаркта міокарду– 16,6 чол. на 100 тис. населення (19,9 серед міського та 9,7 серед сільського населення). Тому набуває особливої уваги своєчасна діагностика прихованої ІХС у хворих на БА [2,6-8,16,116,124].

Особливістю клінічного перебігу БА у сполученні із ІХС є те, що спочатку ІХС протікає латентно та «маскується» за респіраторними симптомами, такими як кашель, експіраторна задишка, ядуха, тяжкість за грудиною при форсованому видиху, зниження толерантності до фізичного навантаження та якості життя. Однак, з часом приєднуються скарги, специфічні для серцево-судинної патології, тобто: біль за грудиною та у ділянці серця із іррадіацією у ліву руку, ліву поверхню шиї, серцебиття, відчуття «перебоїв» у роботі серця, порушення ритму, шум у вухах та інші [116,124,130,136].

Необхідність в диференціальній діагностиці виникає за наявності атипових рис: тривалість болю (години, доба), характер, що коле, "кинджальний", і локалізація болю ("дискомфорту") в області верхівкового поштовху або над усією прекардиальною ділянкою або відсутність за грудинних болів - безбольова ішемія міокарду [32,36,49,55,100].

Схожу зі стенокардією симптоматику можуть давати наступні основні захворювання і синдроми: синдром передньої грудної стінки, міжреберна невралгія, herpes zoster, пептична виразка, хронічний холецистит, ахалазія стравоходу, рефлюкс-езофагіт, дегенеративні і запальні поразки грудної клітки, спонтанний пневмоторакс, тромбоемболія гілок легеневої артерії, розшарування грудної аорти [12,16,51,58,76,93,116-117,124,138,139,143].

Атипові болі в грудях і навіть ішемія міокарду можуть розвиватися через інші захворювання серця: аортальні вади, міо- і перикардити, гіпертрофічна

кардіоміопатія, гіпертрофія правого шлуночку, пролапс мітрального клапана і ін. [104,149,183,188].

У чисельних хворих при поєднанні БА і ІХС діагностується значна частота безбольової ішемії міокарда, яка наближається до 10-15% [116,124]. При цьому було встановлено [12,13,58,98], що хронічна гіпоксія, яка є одним з головних чинників виникнення різних форм ішемії міокарда, збільшує поріг больової чутливості.

За даними дослідників [116], епізоди ішемії міокарда виявляються у 33% хворих на БА середньої важкості і у 57% пацієнтів з тяжкою БА, причому, при БА середнього ступеня важкості безбольова і больова ішемії міокарда зустрічаються з однаковою частотою, а при БА тяжкого ступеня переважають больові форми.

В інших роботах [124,148] було показано, що у хворих на бронхолегеневу патологію порушенню дифузії кисню в органах та тканинах сприяє як бронхіальна обструкція, так і коронароспазм. Прогресуюча гіпоксія та гіпоксемія обумовлюють збільшення кардіо-васкулярного та респіраторного ризику виникнення ускладнень й в 5-6 разів – збільшення частоти раптової смерті та порушення ритму [130,136].

Аналіз літературних даних дозволяє стверджувати, що у пацієнтів з обструктивним захворюванням легень можуть спостерігатися практично всі види порушень серцевого ритму, причому як надшлуночкових (таких як екстрасистолія, пароксизм надшлуночкової тахікардія, фібриляція/ тріпотіння передсердь та ін.), так і шлуночкових, а часто і поєднання декількох видів порушень серцевого ритму і провідності [76,81,93,130,136].

Слід підкреслити, що сучасні великі дослідження дозволили визначити «омолодження» ІХС та основних причин, що призводять до розвитку ІХС в молодому віці: різні форми порушення ліпідного обміну (в т.ч. спадкова дисліпопротеїнемія), генна модифікація VII фактора згортання крові, негативний вплив на ендотелій, вплив нікотину та оксиду вуглецю при палінні, наявність коморбідної патології, зниження рівня естрогену в постменопаузальному періоді у жінок та ін. [3,13,169,190].

Враховуючи сказане вище, стає очевидною найважливіша соціальна задача про вирішення питань ранньої, своєчасної діагностики латентної ІХС у хворих на БА молодого та середнього віку.

Крім того, діагноз ІХС у хворих на БА зазнає труднощів, якщо хворі знаходяться у стані загострення первинного захворювання, тобто БА, і, як наслідок, не отримують адекватного лікування і навіть навпроти, робиться акцентування на бронходилатуючу терапію, тобто симпатоміметичну, яка має протипоказана при ІХС і тим самим погіршується стан хворого.

У зв'язку з цим, динамічне спостереження функції зовнішнього дихання, додаткове дослідження у хворих на БА показників стану серцево-судинної системи, а саме: маркерів ішемії міокарду (креатинфосфокіназа (КФК), МВ-фракції КФК (МВ-КФК)), аспартатамінотрансферази (АСТ), електролітів крові, ліпідограми, показників гемостазу, ЕКГ, холтеровського моніторингу ЕКГ за добу, ЕХО-КГ, допоможуть уточнювати характер та ступінь обструктивного синдрому і порушень кровопостачання міокарда і прогнозувати подальший перебіг даного коморбідного стану.

Своєчасна діагностика стенокардії сприятиме виявленню осіб з високим ризиком коронарних подій та ускладнень ІХС, тобто, тих, кому необхідно провести більш детальне обстеження (коронарографію) з метою підтвердження необхідності проведення реваскуляризації.

Таким чином, дані епідеміологічних, клініко-лабораторних, функціональних досліджень свідчать про недосконалість діагностичних підходів для раннього виявлення ІХС у хворих на БА, що ускладнює перебіг цього некорегованого стану, збільшує чисельність випадків інвалідизації. Враховуючи великий розбіг діагностичного навантаження, що пропонується для діагностики БА у поєднанні із ІХС, актуальним залишаються питання розробки діагностичного алгоритму при цьому коморбідному стані [93].

1.3. Обґрунтування диференційованого застосування галоаерозольної та магнітолазерної терапії з додатковим призначенням специфічного інгібітора Іf-

каналів синусового вузла та донатора NO з активацією АТФ-залежних калієвих каналів серця у хворих на БА у сполученні з ІХС.

Препаратами обору при лікуванні БА з метою бронходилатації є β 2-агоністи. Надходження їх в організм, поряд з розширенням бронхів, може призводити до збільшення частоти серцевих скорочень, зниження діастолічного артеріального тиску, посилення скоротливості серцевого м'язу, підвищення ймовірності виникнення суправентрикулярних і шлуночкових аритмій, збільшення тривалості коригованого інтервалу QT, зниження рівня іонів K^+ в плазмі і підвищенню рівня глюкози в крові [34,38,77,92,106]. Отже, при довготривалому перебігу чи частих нападах бронхоспазмів самі хворі заздалегідь спроможні до безконтрольного застосування цієї групи препаратів [15, 18, 33], що сприяє активації β 1-рецепторів, виникненням ускладнень ІХС, що досі не були діагностовані та поглибленню вже наявних аритмій (аж до раптової смерті), ішемії серцевого м'язу (аж до інфаркту міокарда), серцево-судинної недостатності [83,94].

Крім того, призначення системних, і навіть інгаляційних глюкокортикостероїдів (СГКС, ІГКС) у поєднанні з довгодіючими β 2-агоністами, сприяє розвитку побічних, ятрогенних ефектів: стимуляції β 1-рецепторів, синдрому «обкрадання», органної патології у вигляді міокардіодистрофії та артеріальної гіпертонії, погіршенням обміну білків, вуглеводів, ліпідів що супроводжуються, накопиченням речовин ендогенної інтоксикації, активацією ПОЛ при зниженні чинників АОЗ, змінням метаболізму ліпідів у бік підвищення холестерину, ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності (ЛПНЩ, ЛПДНЩ), сприяють прогресуванню атеросклерозу, збільшенню потреб міокарду у кисні [15,25,40,5678,117].

Враховуючи на вказане вище, стає очевидним, що лікування коморбідної патології, що включає БА та ІХС, вимагає ретельного підбору лікарських засобів, які не ускладнюють перебіг як БА, так і ІХС, та не обтяжують останню.

Для лікування ІХС, згідно «Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги при ішемічній хворобі серця» наказом МОЗ України від 3.11.2011 р. № 816 (дата перегляду протоколу – 2014 рік) [78], широко застосовуються наступні групи препаратів: блокатори β – адренорецепторів, блокатори If-каналів синусового вузла (зменшують потребу міокарда в кисні та сприяють попередженню ішемії), ІАПФ (збалансовано знижують перед і після навантаження на шлунок серця, зменшують розміри камер серця, збільшують фракцію викиду лівого шлуночка), антагоністи йонів кальцію (зменшують частоту серцевих скорочень), статини (нормалізують показники ліпідограми), АСК тощо.

Однак, застосування цих препаратів може негативно впливати на клінічний перебіг БА.

Блокатори β – адренорецепторів (БАБ) – препарати першого ряду для лікування ІХС, механізм їх дії полягає в конкурентній взаємодії з відповідним рецепторним апаратом (β 1- і β 2-адренорецепторами). Блокада β 1-адренорецепторів призводить до зниження ЧСС і зменшення скоротності міокарда. Обидва ці ефекти зменшують потребу міокарда в кисні та сприяють попередженню ішемії. Але застосування цієї групи препаратів, навіть селективних β 2-блокаторів, у деяких хворих (особливо при загостренні БА) погіршують бронхіальну прохідність [3,52,53,78,93]. Блокатори If-каналів надають лікувальну дію, подібну.

Механізм дії інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ), з одного боку, позитивний для ІХС: пригнічує утворення ангіотензину II, блокує розпад брадикініну, активує утворення простагландину E та простацикліну, зменшує синтез альдостерону, катехоламінів, вираженість нейрогуморальних порушень і завдяки цьому збалансовано знижує перед- і після навантаження на шлуночки серця, зменшуються розміри камер серця, збільшується фракція викиду лівого шлуночка. З іншого боку, ІАПФ роблять негативний вплив на БА: прийом ІАПФ супроводжується проявами кашлю, які відбуваються завдяки накопиченню брадикініну в епітелії бронхів. У хворих на БА брадикінін може викликати не тільки кашель, а й епізоди бронхообструкції, гіперергічного запалення бронхів.

Крім того, кініни стимулюють надлишкову продукцію простагландинів і тромбоксанів, які також можуть викликати кашель, стимулюючи доцентрові нервові волокна в дихальних шляхах. Також застосування ІАПФ створює умови для надмірного накопичення субстанції Р в тканини легені, що впливає на формування автоімунної агресії [52,53].

Призначення антагоністів йонів кальцію (АК) часто спричиняють головний біль, запаморочення, почервоніння обличчя, тахікардію, набряки.

У випадку аритмогенного варіанту ІХС, застосування більшості противоаритмічних препаратів у пацієнтів, які страждають на БА, ускладнено або протипоказано через їх побічні ефекти. Так, препарати першої групи (лідоканін) здатні пригнічувати дихальний центр, викликати подовження інтервалу Q-T (Новокаїнамід), препарати групи Кордарону викликають інтерстиціальний фіброз легенів [4,14,41,224].

Це зумовило актуальність пошуку препаратів, що володіють негативною хронотропною дією, не пов'язаною з блокадою бета-адренорецепторів.

Яскравим представником цієї групи є препарат, який діє шляхом селективного та специфічного інгібування f-каналів синусового вузла серця, контролює спонтанну діастолічну деполяризацію синусового вузла та зменшує частоту серцевих скорочень. Препарати цієї групи діють тільки на рівні синусового вузла та не впливає на внутрішньо передсердну, атріовентрикулярну та внутрішньо шлункову провідність, скоротність міокарда та реполяризацію шлуночків, не змінюють величину показника QT-корегованого [41,51,52,92,111].

У той же час, зростає інтерес до препаратів для лікування с з принципово новим механізмом дії - активаторам калієвих каналів, з активною речовиною нікорандилом. Активатор калієвих каналів, має подвійний механізм дії: 1) перший – обумовлений активацією аденілатциклази, що призводить до внутрішньоклітинного накопичення гуаніділмонофосфата і, як наслідок, - до збільшення продукції ендотелій-залежного чинника релаксації (із донацією оксиду азоту (NO)), вазодилатації, переважно артерій, зниженню після навантаження. завдяки чому поліпшуються електрофізіологічні процеси в органах

та тканинах (в тому числі в серцевому м'язі, коронарних судинах та бронхолегеневому апараті); 2) другий механізм - пов'язаний з наявністю нітратної групи і залишку аміду нікотинової кислоти, що обумовлює нітратоподібний ефект. Наслідками цього є периферична вазодилатація, переважно венозна, і зниження переднавантаження на серце, коронарорасширююча дія [14,44,86,92,196,200].

Поряд з тим, відкриваючи АТФ-залежні калієві канали, відтворюється ефект ішемічного прекодиціонування (адаптації до переривчастої ішемії), готує міокард до ішемії: сприяє енергозабезпеченню серцевого м'яза, запобігає безповоротним клітинним змінам в ній. Фармакологічне прекодиціонування має на увазі підвищення "виживаності" міокарду під впливом фармакологічної активації АТФ-залежних калієвих каналів, що викликає та підтримує сприятливий антиішемічний стан міокарду [44,92,200,228].

Таким чином, прийом активатора калієвих каналів ефективно зменшує ішемію міокарда завдяки одночасного зниження після – та переднагрузки на лівий шлуночок при мінімальному впливі на гемодинаміку і не має багатьох недоліків, характерних для стандартних протиішемічних засобів. Тобто, ця група препаратів, на відміну від блокаторів β -адренорецепторів та блокаторів I_f -каналів, антагоністів кальцію, нітратів, практично не робить дії на частоту серцевих скорочень (ЧСС), систему проведення і скорочувальну здатність міокарду, так як їх дія не супроводжується активацією симпатoadреналової системи, змінами діурезу, екскреції електролітів і концентрації альдостерону [51,52,196,200,208].

Питання вдосконалення програми лікування ІХС у хворих на БА може бути вирішено шляхом призначення додатково до базисної терапії БА, вищезазначеного препарату, що дозволить підвищити ефективність лікування хворих на БА з супутньою ІХС – поліпшити прогноз у цих хворих, дозволить значно зменшити кількість випадків раптової зупинки серця, порушень ритму і провідності, що призведе до поліпшення якості життя хворих на бронхіальну астму.

Слід підкреслити, що в літературі зустрічаються лише поодинокі роботи про застосування в кардіологічній та пульмонологічній клініці активатора калієвих каналів [44, 200, 208].

Поряд із тим, слід відмітити, що навіть стійке припинення задухи, досягнуте в результаті медикаментозного лікування, не є запорукою повного відновлення функції легеневого дихання, міокарду та центральної гемодинаміки. Процеси відновлення функції цих органів і систем, імунологічної реактивності організму йдуть повільно та часто запізнюються за динамікою клінічних проявів бронхоспазму [33, 46, 44, 47, 86, 119]. З іншого боку, все частіше у хворих спостерігається ризик розвитку побічних ефектів медикаментозної терапії інгаляційними (β 2-адреноміметиками і кортикостероїдами), а труднощі вибору антиішемічної терапії актуалізують пошук ефективних методів немедикаментозного лікування хворих на БА у поєднанні з ІХС [41, 74, 75, 100, 109, 159].

У зв'язку з цим, останнім часом все більше уваги приділяється пошукам шляхів лікування хворих на БА у поєднанні із ІХС, що дозволяли б визначити можливі ефективні поєднання медикаментозної та немедикаментозної терапії зі зменшенням ятрогенного впливу на кардіореспіраторну систему та які можна було б застосовувати, в першу чергу, в амбулаторних умовах [1, 5, 10, 37, 69, 82].

Допоміжна немедикаментозна терапія БА добре поєднується з базисною фармакологічною терапією, дозволяє у ряді випадків зменшити дозу та тривалість курсів лікарських препаратів [10, 39, 82, 88, 90, 140].

На найбільшу увагу при лікуванні хворих на БА у сполученні з ІХС заслуговують методики додаткового комплексного призначення галоаерозольної (ГАТ) та магнітолазерної терапії (МЛТ). Головним діючим фактором першого чинника є сухий високодисперсний аерозоль хлориду натрію, що поліпшує дренажну та елімінаційну функцію бронхів, розрідження та відхаркування мокротиння [4, 7, 10, 16], а другого – вплив на певні ділянки організму лазером і електромагнітним полем, що сприяє лазерним променям проникати на велику глибину та підсилювати ефект від процедури. МЛТ у хворих, що перенесли

ішемічний інсульт, покращує живлення клітин, сприяє правильному обміну речовин в тканинах, підвищує мікроциркуляцію і рівень антиоксидантів в крові [10,12,25,34].

Галоаерозольна терапія - немедикаментозний метод лікування, заснований на застосуванні штучного мікроклімату, близького за параметрами до умов підземних соляних спелеолічібниць [1,5,10,140,154]. Основні лікувальні фактори ГАТ: високодисперсний сухий аерозоль природної кам'яної солі певного діапазону (від 0,5 мг/м³ до 10 мг/м³) з контрольованими лікувальними концентраціями (режимами). Основну масу частинок аеродисперсних середовища (більше 80 %) складає респірабельна фракція (1-5 мкм), завдяки чому здійснюється ефективна дія аерозолі навіть у найглибших відділах дихальних шляхів [1,10,113].

Вивчення впливу сухого високодисперсного аерозолі природної кам'яної солі на різні механізми пато- і саногенезу респіраторного тракту показало, що галоаерозоль стимулює захисні механізми дихальних шляхів і володіє саногенним, бронходренуючим, протизапальним, іммунокорегуючим ефектом. Сухий аерозоль кам'яної солі надає інгібуючий ефект на ріст і життєдіяльність мікроорганізмів, що супроводжується процесом втрати ними патогенних властивостей. Природна протимікробна дія хлориду натрію не робить негативного ефекту на місцевий захист і сприяє поліпшенню біоценозу дихального тракту. Присутні легкі негативні аероіони в повітряному лікувальній середовищі активізують метаболізм і місцевий захист біологічних тканин, сприятливо діють на серцево-судинну, ендокринну систему, слизові оболонки дихальної системи, роблять адаптогенну дію на центральні і периферичні стрес-лімітуючі системи організму [1,69,85,128,140].

Ішемічна хвороба серця супроводжується порушенням клітинного метаболізму кардіоміоцитів [13,62,84,128,140]. Відхилення в процесах енергопродукції, електролітний дисбаланс, порушення окисно-відновних, ферментативних та інших реакцій нерідко є визначальними для прогнозу захворювання. Внутрішньоклітинні фізіологічні зрушення обумовлені ураженням

біологічних мембран; саме ці біологічні структури значною мірою визначають функції клітини з корекцією структурної організації біологічних мембран, що може зробити позитивний вплив на функціональний статус клітин. З цією метою використовуються мембраностабілізуючі властивості низькоінтенсивного лазерного випромінювання (НІЛВ) [72,73,82,113].

Лазерне випромінювання є одним з фізичних факторів, здатних коригувати імунні порушення, які лежать в основі патогенезу бронхіальної астми. Припускають, що імуномодулюючий ефект цього виду випромінювання пов'язаний з впливом на рецепторний апарат імунокомпетентних клітин [5,38,47,72,73,82].

Магнітолазерна терапія - це використання лазерного випромінювання у поєднанні з магнітним (найчастіше постійним) полем. Одночасне дію цих двох фізичних факторів значно збільшує проникаючу здатність лазерного випромінювання, зменшує його відображення на кордоні розділу тканин і покращує поглинання. Ця взаємодія призводить до підвищення терапевтичної ефективності терапії [5,72,73,82,113,127].

Лікувальний ефект магнітолазерного впливу заснований на біостимуляції і мобілізації наявного енергетичного потенціалу організму і проявляється як імуномодулюючий, десенсибілізуючий, нейротрофічний, протизапальний, знеболюючий, протинабряковий, регенераторний, нормалізує реологію крові і гемодинаміку, гіпохолестеринемічний. Це визначає широкий діапазон показань для магнітно-лазерної терапії і різноманіття методичних підходів.

Медична практика останніх десятиліть показала перспективність використання у пацієнтів як на БА, так і на ІХС магнітолазерної терапії [38,72,73,127,128], яка сприяє усуненню бронхообструктивного синдрому за рахунок відновлення мукоциліарного кліренсу і зниження дискрініческого компонента, усуває запальний процес в бронхіальному дереві у хворих на БА [47,73,82,113,127]. У хворих на ІХС та гіпертонічну хворобу магнітолазерна терапія (МЛТ) відновлює рівень артеріального тиску шляхом усунення дисбалансу основних гормональних систем (симпато-адреналової, ренін-

ангіотензин-альдостеронової, калікреїн-кінінової, ендотелінових і ін.) та поліпшує мікроциркуляцію у нирках [5,38,47,72,73,128].

Основні моменти механізму дії магнітолазерного випромінювання можна охарактеризувати наступним чином: збільшується ступінь дисоціації електролітів тканин, відбувається поляризація іонів в магнітному полі, зменшується ступінь рекомбінації дисоційованому іонів. В результаті цього лазерне випромінювання проникає глибше безмагнітного поля та діє ефективніше і сприяє створенню більш потужних теплових, біохімічних і електричних градієнтів в тканинах, наслідком цього є більш виражена протизапальна, протинабрякова, знеболювальна та стимулююча регенерацію тканин дія, ніж в разі ізольованого лазерного або магнітного впливу.

Клінічна ефективність комплексного застосування галоаерозольної та магнітолазерної терапії, та та поєднання їх з активатором калієвих каналів при відновлювальному лікуванні хворих на коморбідній стан, що включає БА у сполученні з ІХС, а також характер впливу їх на показники функціонального стану кардіореспіраторної системи та ліпідного обміну в процесі відновлювального лікування, досі зовсім не досліджувалися.

Перелічені вище дані послужили обґрунтуванням щодо дослідження можливості застосування вищевказаних видів лікування з метою корекції клінічних прояв функціональних розладів кардіореспіраторної системи та метаболічних порушень у хворих на БА у сполученні з ІХС та покращення їх клініко-соматичного стану, розробки схем лікування, що дозволяли би визначити ефективні поєднання фармакотерапії та фізичних чинників, і які можна було б застосовувати у стаціонарних та амбулаторних умовах.

Список друківаних праць за темою розділу

1. Шкуренко О.О. Патогенетичні передумови перебігу бронхіальної астми у сполученні з ішемічною хворобою серця. *Одеський медичний науково-практичний журнал*. 2015. № 3 (59). С. 35–43. (спеціалізоване видання; здобувачем

здійснено обстеження хворих, проведено статистичне опрацювання й аналіз отриманих результатів).

2. Shkurenko E.A. Epidemiological and pathogenetic parallels in patients with bronchial asthma in combination with coronary heart disease. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017. №7 (3). P. 586–599. (спеціалізоване видання, що входить до наукометричної бази даних; здобувачем проаналізовані літературні джерела, підготовлений текст статті до друку).

3. Шкуренко О.О. Мацегора Н.А. Патогенетичні передумови перебігу бронхіальної астми у сполучені з ішемічною хворобою серця. *Нове та традиційне у дослідженнях сучасних представників медичної науки: тези доповідей наук.-практ. конф. з міжнародною участю. м. Львів, 27-28 лютого 2015 р. С. 84–87.* (Здобувачем здійснено обстеження хворих, набір груп, проведено статистичне опрацювання й аналіз отриманих результатів, підготовка тез до друку).

РОЗДІЛ 2

МЕТОДИКИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЛІКУВАННЯ

2.1. Методики дослідження

Бронхіальна астма – хронічне захворювання легень, що є однією з найбільш актуальних проблем сучасної медицини у зв'язку з високим рівнем поширення, стійкою втратою працездатності, зниженням якості життя хворого та смертності, інвалідізації, тощо [29,46,80,126,185].

Відомо, що до небезпечних ускладнень бронхіальної астми є приєднання серцево-судинної патології у вигляді порушень ритму та провідності, гострої або хронічної серцевої недостатності, раптової зупинки серця [6,7,16,22,62,81].

«Хворіють легені, небезпека – збоку серця» - ця фраза французького лікаря Ж. Н. Корвізара дійшла до нас ще з 18 століття, але й досі не втратила своєї актуальності.

У численних дослідженнях показана асоціація між зниженням показника ОФВ1 і підвищеним ризиком серцево-судинних подій, причому низький показник ОФВ1 впливає на серцево-судинну летальність, незалежно від статусу куріння [21,42,50,80,185].

За статистичними даними, питома вага смертності від ІХС в Україні становила у 2009 році 651,0 чол. на 100 тис. населення, у тому числі, від гострого інфаркта міокарду – 16,6 чол. на 100 тис. населення (19,9 серед міського та 9,7 серед сільського населення). Тому набуває особливої уваги своєчасна діагностика прихованої ІХС у хворих на БА [7,8,12-13,58,76,116].

Особливістю клінічного перебігу БА у сполученні із ІХС є те, що спочатку ІХС протікає латентно та «маскується» за респіраторними симптомами, такими як кашель, експіраторна задишка, ядуха, тяжкість за грудиною при форсованому видиху, зниження толерантності до фізичного навантаження та якості життя. Однак, з часом приєднуються скарги, специфічні для серцево-судинної патології,

тобто: біль за грудиною та у ділянці серця із іррадіацією у ліву руку, ліву поверхню шиї, серцебиття, відчуття «перебоїв» у роботі серця, порушення ритму, шум у вухах та інші [2,16,34,51,58,93,130].

Аналіз анамнестичних даних і скарг хворого дозволяє у більшості випадків припустити правильний діагноз [46,78,80,136].

Слід підкреслити, що сучасні великі дослідження дозволили визначити «омолодження» ІХС та основних причин, які призводять до розвитку ІХС в молодому віці: різні форми порушення ліпідного обміну (в т.ч. спадкова дисліпопротеїнемія), генна модифікація VII фактору згортання крові, негативний вплив на ендотелій, вплив нікотину та оксиду вуглецю при палінні, наявність коморбідної патології, зниження рівня естрогену в постменопаузальному періоді у жінок та ін. [25,27,161,169,223,230].

Крім того, діагноз ІХС у хворих на БА зазнає труднощів, якщо хворі знаходяться у стані загострення первинного захворювання, тобто БА, і, як наслідок, не отримують адекватного лікування і навіть навпроти, робиться акцентування на бронходилатуючу терапію, тобто симпатоміметичну, яка протипоказана при ІХС і тим самим погіршується стан хворого.

Враховуючи сказане вище, стає очевидною найважливіша соціальна задача про вирішення питань ранньої, своєчасної діагностики ІХС у хворих на бронхіальну астму молодого та середнього віку.

Відомий на сьогодні алгоритм діагностики хворих на бронхіальну астму, згідно Наказу Міністерства охорони здоров'я України від 08 жовтня 2013 року № 868 [80], включає визначення: функції зовнішнього дихання (далі - ФЗД) (ОФВ1, ПОШвид); алергологічних досліджень (алергологічний анамнез - наявність у хворого алергічного риніту, атонічного дерматиту або БА чи атонічних захворювань у членів його родини; позитивні шкіряні проби з алергенами; підвищений рівень загального та специфічного Ig E); визначення гіперреактивності бронхів (проводиться у хворих з клінічними симптомами, які характерні для БА, але за відсутності характерних порушень ФЗД; вимірюється за

результатом провокаційних тестів з гістаміном, метахоліном, фізичним навантаженням).

Але зазначені методи не відображають стан серцево - судинної системи, що призводить до не виявлення початкової стадії розвитку ішемічної хвороби серця, коли вона перебігає латентно, чи то маскується клінічними проявами бронхіальної астми, чи то у вигляді безбольової ішемії чи аритмії.

Таким чином, пошук нових комплексних діагностичних підходів до оцінки тяжкості перебігу та ранньої діагностики ІХС у хворих на БА, удосконалення існуючих методів за контролем лікування набуває особливої актуальності в сучасних умовах.

2.1.1. Загально-клінічні методи нагляду

Відповідно до мети та завдань дослідження було обстежено 149 хворих: основну групу склали 108 пацієнтів з БА у сполученні з ІХС, у групу порівняння увійшли 41 хворий на БА без супутньої ІХС та окремо 20 практично здорових осіб контролю, які проходили лікування на базі Центру реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка). Строки лікування 10-14 днів. Було проведено епідеміологічні дослідження факторів ризику виникнення коморбідної патології що включає БА та ІХС, клініко-лабораторні дослідження, ефективність лікувальних комплексів з клінічним моніторингом до та через 1, 3, 6, 12 і 18 місяців від початку курсу лікування.

Дослідження тривало з 2014 по 2018 рр. Серед обстежених хворих більшість склали жінки - 88 (59,06 %), чоловіків було 61 (40,93 %). Середній вік пацієнтів – $54,6 \pm 2,45$ років. Тривалість коморбідного анамнезу пацієнтів становив від 6 до 20 та більше, а саме від 6 до 10 років - 24,07 %; від 11 до 15 років – 37,04%, більше 20 років – 32,41 %.

Дизайн дослідження: просте, відкрите, рандомізоване. На першому етапі були обстежені та проліковані за стандартною схемою пацієнти з БА інтермітуючим та персистуючим перебігом легкого та середнього ступеня.

На другому етапі у пацієнтів на БА з низькою ефективністю лікування було додаткового проведено холтеровське моніторування ЕКГ та тредміл-тест з метою більш поглибленого дослідження серцево-судинної системи, що дозволило діагностувати наявність ІХС як поєднану патологію.

На третьому етапі хворі з виявленою коморбідною патологією у вигляді БА у сполученні з ІХС були поділені на групи відповідно розроблених й патогенетично обґрунтованих відновлювальних лікувальних комплексів.

Критерії включення до дослідження: БА з інтермітуючим, персистуючим перебігом, легкого та середнього ступеня важкості у стані ремісії; ІХС, а саме стабільна стенокардія напруги I-II ФК, постінфарктний кардіосклероз (ПКС).

Критерії виключення з дослідження: загострення БА, персистуючий перебіг важкого ступеня; ІХС – стенокардія напруги вище II ФК, важкі гетеротропні порушення серцевого ритму та провідності (атріовентрикулярний ритм, міграція надшлуночкового водія ритму і шлуночковий ритм), ХСН вище II класу за NYHA, інша патологія у стані декомпенсації.

Обстеження пацієнтів та оцінка терапевтичної ефективності проведеного лікування хворих оцінювали згідно стандартних протоколів за Наказом МОЗ України № 868 від 08 жовтня 2013 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі» відносно фази БА та супутньої ІХС від 02.03.2016 р. № 152 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при ішемічній хворобі серця» [78]. Діагноз встановлювався та підтверджувався згідно з рекомендаціями кардіологів (ESC, 2017), пульмонологів (GINA, 2017), класифікації МКХ 10.

Нозологічна структура досліджених хворих наступна:

- бронхіальна астма з інтермітуючим, персистуючим перебігом легкого та середнього ступеня важкості (шифр J 45 за МКХ – 10) у 149 хворих;
- ІХС. Стабільна стенокардія напруги (шифр I 20.8 за МКХ – 10) I-II ФК - у 108 пацієнтів;

- ІХС. Постінфарктний кардіосклероз: дрібновогнищевий, субендокардіальний інфаркт міокарду (ІМ без зубця Q) (шифр І 25.2 за МКХ – 10) — у 10 пацієнтів;

У дослідженні використовувалися такі методи, як анамнестичний, клінічний (клінічний огляд, вивчення ведучих клінічних синдромів на підставі вивчення суб'єктивних та об'єктивних ознак захворювання). Параклінічні методи включали дослідження загальноклінічних, біохімічних показників крові, ліпидограми (біохімічний аналізатор ChemWellТ). Для оцінки функціонального стану кардіореспіраторної системи застосовувався спірограф BTL-08 SpiroPro, який повністю відповідав сучасним стандартам ATS / ERS, апарати «Кардіосенс» та «Meditech» для холтерівського моніторингу ЕКГ, ультразвукова система PhilipsClearVue 350, тредміл-тест (бігова доріжка «Valiant»), тест з 6-хвилинною ходьбою (ТШХ) для виявлення толерантності до фізичного навантаження.

2.1.2. Гематологічні та біохімічні методики

Одним із важливіших діагностичних методів, який тонко відображає функціональний стан організму, є гематологічне дослідження, які виконувались в роботі на аналізаторі Cobas Micros, що дозволяло в найкоротші терміни (близько 2 хвилин) отримати повний аналіз клітин крові по 18 параметрам, в порівнянні з візуальною технікою автоматичного підрахунку – більш точний метод оцінки концентрації клітин.

На підставі даних загального аналізу крові у хворих на БА у поєднанні із ІХС можна встановити цілу низку синдромів, тобто: запальний (рівень лейкоцитів, ШОЄ), алергічний (рівень еозинофілів), автоімунний (рівень моноцитів), гіпоксичний, синдром підвищеного згортання та ін [32,45,49,67,70].

З метою відображення явищ гіпоксії, насамперед визначали рівні еритроцитів і гемоглобіну, середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті, середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті.

Спектр біохімічних досліджень з використанням мінімального обсягу проб і реагентів проводились на повністю автоматичному аналізаторі ResponS 920 з продуктивністю 160-180 досліджень в годину.

У цілому, пацієнтам були проведені на біохімічному аналізаторі «CobasMira» (Roche, Швейцарія) та ChemWellT (USA), такі лабораторні дослідження: загальний аналіз крові (показники гемограми), рівень глікемії (глюкозо-оксидазним методом), вимірювання вміста ліпідів (ліпідограма), яка включала в себе визначення загального холестерина, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ), визначення СРБ, креатиніну крові (кінетична реакція з пікриновою кислотою) з розрахунком швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою Кокрофта-Гаулта та MDRD, рівень протромбінового індексу (ПТІ) (шляхом вимірювання часу осідання плазми крові при наявності тромбoplastину та хлористого кальцію).

2.1.3. Холтерівське моніторування електрокардіограми

В наш час, холтерівське моніторування (ХМ) електрокардіограми (ЕКГ) є нешкідливим високоінформативним сучасним методом дослідження діяльності серця. Воно дозволяє виявити приховані патології, такі як порушення ритму і провідності серця, безбольової форми ішемії і інші зміни, які не фіксуються під час проведення звичайної процедури ЕКГ, яка в повному обсязі не показує порушення збоку серцево-судинної системи у хворих на БА, оскільки, воно проводиться у денний час і не враховує того, що уночі під дією вагуса можуть виникати порушення ритму і провідності у вигляді: шлуночкових і передсердних екстрасистол, міграції синусового ритму, ознак ішемії міокарда, нападів стенокардії вагоспастичного типу. Поряд з тим, за даними біоритмології, пік ускладнень серцево-судинних захворювань припадає на 8-10 годину ранку [9,19,110,133], які нерідко виникають у вигляді гострого коронарного синдрому, різного роду аритмій, що теж сприяє коронароспазму, ішемії міокарду. В дисертаційні роботі дане дослідження проводилось з використанням апаратів

фірми «Meditech» (м.Будапешт, Угорщина) та «ХАІ-МЕДИКА» Кардіосенс CS (м. Харків, Україна).

Згідно загальноприйнятій методиці процедура холтерівського (амбулаторного) моніторингу ЕКГ полягає в наступному: пацієнтові, що знаходиться в природних умовах життя, за допомогою портативного переносного реєстратора проводиться реєстрація добової ЕКГ [9,19,133,178,182].

В застосованій системі «Кардіосенс» для ХМ ЕКГ, проводиться запис і аналіз електрокардіосигнала в трьох відведеннях з використанням 5-ти електродного кабелю відведень із загальним референтним електродом.

ЕКГ сигнали відповідають наступним стандартним відведенням: канал 1 - aVF, канал 2 - V2, канал 3 - V5.

Згідно з завданнями роботи амбулаторное моніторингу ЕКГ, для виявлення більшості аритмій та оцінки ішемії міокарду проводилось впродовж 24 годинного періоду моніторингу.

Під час процедури ХМ ЕКГ хворі вели запис усіх подій і відчуттів, які мали місце з точним зазначенням часу: вид занять (сон, лікувальні процедури, прогулянка, водіння автомобіля, фізичне навантаження, стрес); суб'єктивні відчуття (біль, задишка, серцебиття, запаморочення, слабкість, неприємні відчуття в грудній клітині); при виникненні болю – вказували її характер (стискаючий, колючий, пекучий, ниючий, тупий), локалізацію, іррадіацію і тривалість, а також обставини, при яких біль виник і припинився; прийом ліків (назва, доза препарату і час прийому); точний час початку і припинення суб'єктивних відчуттів і видів діяльності [110,112,133-134,191].

Оцінювання даних добового моніторингу ЕКГ.

Здійснюється аналіз серцевого ритму і ідентифікація подій, зокрема, екстрасистол, епізодів тахі- і брадіаритмій, ішемічних змін сегмента ST.

При аналізі даних, отриманих під час Холтеру - ЕКГ, найбільш інформативними є наступні параметри:

- кластеризації і класифікацію груп QRS-комплексів по морфологічними ознаками і ступеня передчасності;

- загальний характер, параметри і динаміка серцевого ритму;
- порушення ритму, число аритмій різного типу за добу, годину, вдень, вночі, характер і параметри аритмій, тривалість пауз і т.д.
- аналіз надшлуночкової активності;
- аналіз змін ST-T (це відрізок кривої ЕКГ між кінцем комплексу QRS і початком зубця Т, який відповідає періоду серцевого циклу, коли обидва шлуночка повністю охоплені збудженням – показує наявність, або відсутність ішемічних змін міокарду);
- аналіз інтервалів QT (вимірюється від початку зубця Q (або R при відсутності Q) до кінця зубця Т – відображає повну систолу шлуночків і їх деполяризацію (комплекс QRS) і реполяризацію (зубець Т).
- аналіз варіабельності серцевого ритму;

При розшифровці та аналізу даних ХМ ЕКГ використовуються такі визначення: брадикардія - частота серцевих скорочень (ЧСС) < 60 уд / хв, тахікардія – ЧСС > 90 уд / хв, пауза - інтервал R-R > 2000 мс, тривалість розширеного шлуночкового комплексу QRS > 120 мс, коефіцієнт передчасність екстрасистоли - понад 20%, поріг зміщення ST – депресія $> 2,00$ мм, інверсія зубця Т. Шлуночкові екстрасистоли (ЕС) вважались рідкісними поодинокими ЕС < 30 / за годину, а часті > 30 ШЕ / за годину [19,182,184,191,224].

Також виявлялися суправентрікулярні екстрасистоли (СВЕ). Наявність суправентрікулярної тахікардії вважалась, при реєстрації якнайменше 5 поспіль СВЕ, з середньою ЧСС 120 уд/хв.

Метод Холтеру - ЕКГ демонструє свою значимість та ефективність для діагностики порушень ритму та ішемії міокарду, та рекомендований для широкого застосування в кардіології.

2.1.4. Дослідження функції зовнішнього дихання

Згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 27.06.2013 року № 555 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів

стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легенів» - спірометрії єдиний об'єктивний метод дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД).

Сучасна спірометрія (спірографія), як науково обгрунтована діагностична методика доказової медицини, має необхідний і достатній набір показників, що дозволяє об'єктивно судити про функціональний стан легенево-бронхіальної системи, дозволяє отримати інформацію про обсяги легких і їх зміни в часі, тобто про об'ємну швидкість дихання, моніторингу стану хворих і оцінки ефективності лікування [21,42,43,50,65,97,236].

Для діагностики типу і ступеня вентиляційних порушень можна обмежувати спірографічне дослідження двома тестами, а саме: виміром життєвої ємності легень (ЖЄЛ) – тест *relaxed*, максимального форсованого видиху – тест *forced*. Для визначення ФЗД застосовувався спірограф BTL-08 SpiroPro, який повністю відповідав сучасним стандартам ATS / ERS. Дослідження ФЗД проводилось з метою верифікувати діагноз ХОЗЛ або БА, провести диференціальну діагностику деяких захворювань легенів, моніторувати перебіг захворювання і відповідь на проведене лікування. Згідно рекомендацій GOLD 2018 та GINA 2018 спірометрія є «золотим стандартом» верифікації ХОЗЛ і БА [115,126,157,202].

Інтерпретація результатів спірометричних тестів будується на розрахунках відхилень виміряних величин від належних, виражених у відсотках і зіставлених з градаціями можливих значень [42-43,50,65,97,115] за певним алгоритмом, який передбачає відповідальний вибір показників, прийнятих до розгляду. Враховуючи вище перелічене, найбільш затребувані наступні показники: об'єм форсованого видиху за першу секунду - (ОФВ1, FEV1), індекс Тифно (ОФВ1/ЖЄЛ, FEV1 / SVC) чи індекс Генслера (ОФВ1/ФЖЄЛ, FEV1 / FVC) - відносний показник, який виражається у відсотках, є основним індексом для верифікації порушення прохідності дихальних шляхів, життєва ємність легень (ЖЄЛ, SVC), форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ, FVC) та миттєва швидкість видиху (МШВ, MEF) в інтервалі 25%, 50% і 75% ФЖЄЛ, з яких MEF75 відображає стан просвіту трахеї

і великих бронхів, MEF50 - середніх бронхів, MEF25 - дрібних бронхів, бронхіол та альвеол, що в свою чергу може внести ясність в діагностику локалізації обструкції дихальних шляхів [21,42,50,65,97,115,205,218].

Послідовність проведення спірометрії. При використанні різної апаратури методика проведення спірометрії однакова і розрізняється тільки послідовністю дихальних маневрів.

Дослідження проводять зранку натще або, як мінімум через 3 години після прийому їжі; за 3 години рекомендовано не курити та не приймати напої і препарати які містять кофеїн на протязі 8 годин до дослідження; строго за 6 годин до дослідження відмінюються прийоми інгаляційних β -2 – агоністів короткої дії (сальбутамол), за 8-12 годин β -2 – агоністи тривалої дії, а також за 12 - 24 години скасували прийом комбінації β -2 – агоністи тривалої дії та ІГКС. Перед дослідженням пацієнтам було рекомендовано перебувати у стані спокою протягом 30 хвилин.

Безпосередньо перед проведенням дослідження пацієнт проходив інструктаж з техніки виконання процедури, дихальних маневрів. Переконавшись, що хворий все правильно зрозумів і готовий чітко слідувати командам дослідника, спірометрія починалась з тесту relaxed. Якщо у пацієнта є знімні зубні протези, їх було рекомендовано зняти.

Перед початком спірометрії пацієнт герметично закриває ніс спеціальним затискачем, щільно охоплює мундштук (загубник) губами (обов'язково потрібно стежити, щоб упродовж дослідження не було протікання повітря в кутах рота, щоб досліджуваний не дихав через ніс) і дихає через рот спокійно і рівномірно, не глибоко, як звичайно (досліджується дихальний об'єм). Після того, як дихання стане рівномірним (3-4 подихи) – переходять до виконання тесту relaxed, тобто маневру дослідження SVC – попереджають, щоб після поданого знаку, пацієнт максимально глибоко видихнув, потім вдихнув та далі продовжував дихати як зазвичай.

Після дослідження relaxed, переходять до наступного маневру - форсованої спірометрії, тобто тесту forced, завдяки якому визначаються FVC і швидкісні

показники (FEV1 та ін.). Обидва тести виконувались як найменше 3 послідовні рази, чи по мірі правильності виконання маневрів, але не більше 8.

Далі виконується тест на зворотність бронхіальної прохідності – бронходилатативна проба з б2 – агоністом короткої дії.

Враховуючи отримані величини і співвідношення обсягів і швидкостей, що визначаються при спірометрії, виділяють порушення ФЗД за обструктивним (зменшення швидкості на тлі збереженого об'єму легень, $(ЖЄЛ > ОФВ1 > ОФВ1 / ЖЄЛ, ЖЄЛ = ОФВ1 > ОФВ1 / ЖЄЛ)$), рестриктивним (зменшення обсягів при нормальних швидкостях, $ЖЄЛ < ОФВ1 < ОФВ1 / ЖЄЛ$) і змішаним (порушення як обсягів, так і швидкості $ЖЄЛ = ОФВ1 < ОФВ1 / ЖЄЛ, ЖЄЛ > ОФВ1 < ОФВ1 / ЖЄЛ, MEF50 / SVC < 1,4$) типам. Механізмами формування обструкції є спазм гладкої мускулатури бронхів, запальна інфільтрація слизової трахео-бронхіального дерева, набряк слизової трахео-бронхіального дерева, збільшення кількості в'язкого секрету у бронхах та порушення його евакуації [126,202,205,218,231].

Наявність обструктивного типу, відображає звуження дихальних шляхів під час видиху і проявляються зниженням співвідношення ОФВ1 / ЖЄЛ більш ніж на 5% від належного (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Нормальні значення основних параметрів спірограми

Індекси	Значення скорочення параметрів	Контроль (30 здорових осіб)
ЧД за 1 хв.	частота дихання	17,72 ± 2,81
ЖЄЛ, SVC (%)	життєва ємність легень	92,70 ± 4,01
FVC (%)	форсована життєва ємність	91,45 ± 4,19
ОФВ1, FEV1 (%)	об'єм форсованого видиху за 1 хв.	90,53 ± 3,22
ПОШ, PEF (%)	пікова об'ємна швидкість видиху	89,8 ± 3,01
FEV1/FVC (%)	відношення	> 70%
FEV1/SVC (%)	відношення	> 70%
MEF75 (%)	миттєва швидкість видиху	90,60 ± 3,18
MEF50 (%)	миттєва швидкість видиху	89,50 ± 3,04
MEF25 (%)	миттєва швидкість видиху	88,14 ± 2,16

Порушення бронхіальної прохідності на рівні дрібних бронхів проявляються уповільненням термінальної частини петлі видиху на спірометрії, та являються найбільш ранніми характерними для БА.

У міру збільшення діаметра бронхів, або залучення в патологічний процес центральних бронхів FEV1 зменшується незалежно від SVC.

Величина FEV1 відображає стадію БА (ступінь її тяжкості) і оцінюється за постбронходилатаційною пробою. Згідно стандартам Європейського респіраторного суспільства (ERS), зворотність бронхіальної обструкції розглядається за змінами ОФВ1 (FEV1) у відповідь на інгаляцію 400 мкг сальбутамолу через 15 хвилин. Згідно рекомендацій GINA 2018 [185], це пацієнти в яких після проби з 400 мкг сальбутамолу відбувся приріст FEV1 більш ніж на 12% або 200 мл. Надостовірнішим вважається приріст більш ніж 15% та 400 мл. Це означає, що виявлена бронхіальна обструкція, яка проявилася зниженням ОФВ1, є зворотною, та після інгаляції сальбутамолу прохідність бронхів поліпшується, що підтверджувало діагноз БА [21,42,50,65,122,137].

За останніми даними GINA, розрізнять 4 ступені важкості БА, для визначення якого використовують початковий ОФВ1 (табл 2.2).

Таблиця 2.2

Класифікація ступеня важкості бронхіальної астми

	Денні клінічні симптоми БА	Нічні клінічні симптоми БА	Рівень ОФВ1
Ступінь I Інтермітуюча БА	< 1 на тиждень Нема симптомів та нормальна ОФВ1 поза загостренням	≤ 2 в місяць	≥ 80%
Ступінь II Легка персистуюча	>1 на тиждень, але < 1 на день Загострення можуть порушувати активність	> 2 в місяць	≥ 80%
Ступінь III Персистуюча, середньої важкості	Щоденно Загострення порушують активність	> 1 на тиждень	60-80%
Ступінь IV Важка персистуюча	Постійні Обмеження фізичної активності	Часті	≤60%

Рестриктивний тип порушень вентиляційної функції легень зумовлений зменшенням дихальної поверхні легень, або здатності легеневої тканини до розтягнення та характеризується зменшенням SVC та FVC.

Змішаний тип порушення вентиляції характеризується наявністю ознак як обструктивних, так і рестриктивних вентиляційних розладів, а саме зменшенням SVC, FVC, FEV1.

2.1.5. ЕХО-кардіоскопія.

Ехокардіографічне дослідження серця проводиться до початку і наприкінці лікування за допомогою стаціонарної ультразвукової системи PhilipsClearVue 350, яка підтримує розширений набір доплерівських режимів сканування – триплексний режим, CPA, PW, CFI, HPRF PW, що дозволяло гарантувати достовірні результати обстежень.

Для дослідження серця застосовують фазований датчик S4-1 з розширеним робочим частотним діапазоном від 1 до 4 МГц для візуалізації високої роздільної здатності. Перед процедурою наносять спеціальний рідкий гель, який виконує роль перехідної середовища [48,59,108].

ЕХОКС серця проводили в позиціях ехокардіографії за стандартним протоколом з розрахунком розмірних, об'ємних і швидкісних характеристик.

Ехокардіоскопія була застосована з метою отримання даних про розміри серця, його працездатність (скоротність і релаксацію), виявлення патології при невідповідності показників нормам навіть на самих ранніх стадіях виникнення, для виявлення структурно-функціональних змін серця з ремоделюванням міокарду.

Показники УЗД серця – це числові значення, які відображають функціональний і структурний стан важливих відділів серця.

При розшифровці УЗД серця приймали до уваги наступні показники та їх референтні значення:

- Ліве передсердя (ЛП): 4,0 x 4,8 см ;

- Праве передсердя (ПР): 4,0 x 4,3 см;
- Висхідна аорта : 4,0 см;
- Маса міокарда лівого шлуночка (ММЛЖ): 164-224 г;
- Індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ): 95-145 г / м²;
- Кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка (КДО): 155 мл;
- Кінцево-діастолічний розмір (КДР): 4,6 - 5,7 см;
- Товщина стінки в діастолу: 1,1 см;
- Лівий шлуночок (ЛШ): 3,5-5,6см;
- Правий шлуночок (ПШ): 3,0 см;
- Довга вісь (ДВ);
- Коротка вісь (КВ);
- Аортальний клапан (АК): площа 3-4 см²;
- Фракція викиду (ФВ) ЛШ: >50-55%;
- Мітральний клапан (МК): площа 4- 6 см²;
- Легенева артерія (ЛА): діаметр до 2,5 см, середній тиск до 25 мм рт. ст.;
- Товщина міокарда міжшлуночкової перетинки діастоліческое (ТММЖПд): 1,1 см;

Систолічний і діастолічний об'єми лівого шлуночку (ЛШ) та обчислювані на підставі їх величин ударний об'єм і фракція викиду лівого шлуночку, товщина міокарду грають важливу роль у визначенні скоротливої насосної функції лівого шлуночку, проводиться визначення їх параметрів.

У тому числі, систолічна функція ЛШ оцінюється за декількома кількісними показниками, центральне місце серед яких займає ударний об'єм (УО) і фракція викиду (ФВ).

Оцінка насосної функції лівого шлуночку проводиться по фракції викиду (ФВ) за методом 2D по Сімпсону (біплановий метод дисків). Принцип, що лежить в основі цього методу, полягає в тому, що загальний об'єм ЛШ розраховується з сумачі об'ємів еліптоїдних дисків. Висота кожного диску розраховується як фракція довгої вісі ЛШ в 2-х та 4-х камерних апікальних позиціях. Поперечна площа диску базується на двох діаметрах розрахованих в 2- та 4- камерних

взаємноперпендикулярних позиціях наприкінці діастоли (КДР ЛШ) та систоли (КСР ЛШ). Тобто ФВ ЛШ визначається з розрахованих запропанованим методом кінцево-діастолічного (КДО) та кінцево-сістолічного об'ємів (КСО), за формулою: $(\text{КДО} - \text{КСО}) / \text{КДО}$.

У нормі середні значення ФВ знаходяться в межах 50%-65%. За останніми рекомендаціями при зниженні ФВ нижче 50%, кажуть про зниження скоротливості ЛШ, а ФВ вище 70% свідчить про гіперкінетичний тип гемодинаміки.

При проведенні ЕХОКС серця, характерними змінами прояву БА характеризувалось формуванням гострої правошлуночкової недостатності, яка розвивається під час тривалого нападу ядухи або при астматичному статусі. Це полягало в розширенні правих відділів серця.

Таким чином, при ЕХОКС серця розшифровка результатів дозволить отримати повні дані про розміри серця, його працездатності (скоротність і релаксація), виявити патології при невідповідності показників нормам навіть на самих ранніх стадіях виникнення, що дозволить підтвердити, у тому числі, наявність коморбідного стану БА та ІХС [70, 134, 139, 140, 172].

Крім того, з метою підтвердження та виявлення ІХС пацієнтам був проведений тредміл-тест та задля оцінки толерантності до фізичного навантаження, виявлення втрати працездатності хворих у всіх досліджених провели тест з 6-хвилинною ходьбою (ТШХ) за стандартною методикою - дистанцію, пройдену за 6 хвилин, вимірювали у метрах, належне значення показника обчислювали за формулою $7,57 \times \text{ріст} - 5,02 \times \text{вік} - 1,76 \times \text{вагу} - 309$ [28, 190].

2.1.6 Визначення ефективності лікування та якості життя

Для проведення порівняльного аналізу ефективності лікування, згідно з застосуванням лікувальних комплексів, були застосовані наступні критерії оцінки результатів, як позитивні результати і незначне поліпшення. Позитивні результати лікування, включали значне поліпшення і поліпшення стану пацієнтів.

Повне зникнення всіх проявів захворювання інтерпретувалось, як «значне поліпшення», а саме: відсутність нападаподібного кашлю, мокротиння, хрипів, нападів ядухи, відсутність задишки при фізичному навантаженні, зняття головного білю, запаморочення, почуття серцебиття чи порушення ритму серця, біль у ділянці серця, явищ, астено-вегетативного синдрому. А також – нормалізація і поліпшення показників функціонального стану кардіореспіраторної системи, у вигляді збільшення показників ФЗД та зменшення порушень при ХМ ЕКГ, нормалізація або поліпшення метаболічних процесів, показників гемограми, ліпідограми крові.

Проте, значне поліпшення всіх клінічних проявів БА у сполученні з ІХС за показниками динаміки провідних симптомів і синдромів, функціональної діагностики, біохімічним результатами дослідження – оцінювалось як «поліпшення».

У той же час, «незначне поліпшення» розцінювалось, коли було незначне зменшення усіх основних симптомів і синдромів прояву коморбідної патології, а показники функціонального стану кардіореспіраторної системи істотно не змінювались або відзначалася тенденція до їх позитивної динаміки.

Обстеження хворих на БА у сполученні з ІХС проводилось перед початком призначення лікувального комплексу в Центрі реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) ОНМедУ та через 3-4 тижні по закінченню лікування. Повторне ХМ ЕКГ проводили через місяць після лікування, ЕХО серця – 3 місяці, оскільки зворотне ремоделювання міокарду спостерігається з 3-го місяця після її терапії, а ФЗД через місяць.

Враховуючи те, що БА та ІХС є хронічними захворюваннями, для оцінки ефективності зазначених комплексів, було важливим дослідження віддалених результатів лікування.

В свою чергу, віддалені результати вивчалися протягом року: через 3; 6 та 12 місяців. Тривалість ремісії БА менше 3 місяців розцінювалася як «незадовільні результати», від 3 до 6 місяців – як «задовільні результати», до 12 місяців і більше – як «добрі результати».

Віддалені результати вивчалися методами безпосереднього спостереження в клініці (149 хворих).

Вивчення якості життя (ЯЖ) дозволяє отримати повне уявлення про самопочуття пацієнта, побачити «цілісність ситуації хвороби очима безпосередньо хворого». У сучасній медичній літературі використовується поняття «ЯЖ, обумовлене здоров'ям» (health-related quality of life), яке оцінює компоненти даного показника, асоційовані з тим чи іншим захворюванням, і дозволяє диференційовано визначати вплив хвороби і лікування на фізичне, психологічне, емоційний стан хворого і його соціальний статус [36,46,63,94].

З цією метою, пацієнти досліджувалися за допомогою стандартизованого неспецифічного опитувальника SF-36 (Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Status), який включає 36 питань, що дозволяли найбільшою мірою оцінювати взаємозв'язок ЯЖ з соціальним статусом, психічним здоров'ям і загальним благополуччям хворого.

Він складається з 36 питань, об'єднаних у 8 наступних шкал: фізична активність — ФА (оцінює міру самообслуговування, ходьбу, підйом по сходах, перенесення важких речей, а також виконання значних фізичних навантажень); роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності РФ (характеризує ступінь обмеження повсякденній діяльності через проблеми з фізичним здоров'ям), інтенсивність болю — ІБ (відображає інтенсивність больового синдрому та його вплив на здатність займатися нормальною діяльністю); загальний стан здоров'я (оцінка ЗСЗ); життєва активність — ЖА (оцінка відчуття пацієнтом повноти сил та енергії); соціальна активність — СА (задоволеність спілкуванням, проведенням часу з друзями, родиною, сусідами, колегами); роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності — РЕ (оцінка ступеня, в якій емоційний стан заважає виконанню роботи або іншої звичайної повсякденній діяльності, включаючи великі витрати часу на їх виконання, зменшення обсягу зробленої роботи, зниження її якості); психічне здоров'я — ПЗ (характеризує настрій, наявність депресії, тривоги, оцінює загальний показник позитивних емоцій) [125,197].

Насамперед, фізичний стан пацієнта оцінюється за п'ятьма шкалами (ФА, РФ, ІБ, ЗСЗ, ЖА), психосоціальний стан також характеризують п'ять шкал (РЕ, СА, ПЗ, ЗСЗ, ЖА). Причому показники ЗСЗ та ЖА визначаються як фізичним, так і психічним станом людини.

Максимальне значення для всіх шкал, при повній відсутності обмежень чи порушень здоров'я, дорівнювало 100. Чим вищим буде показник по кожній шкалі, тим кращою ЯЖ по цьому параметру.

Показники якості життя, так само як і характеристики самого захворювання, змінюються з часом залежно від стану хворого, що дозволяє здійснити моніторинг проведеного лікування і, у разі необхідності, проводити його корекцію. Безпосередня участь хворого в оцінці свого стану – цінний і надійний показник його загального стану. Досягнення покращення ЯЖ є суттєвим фактором в оцінці ефективності лікування [36,46,63,94,125,197].

2.1.7. Математичний аналіз результатів спостережень

При проведенні статистичної обробки отриманих результатів дисертаційної роботи використаний персональний комп'ютер та програми у вигляді електронній таблиці «Excel» та «Stata7.0».

Оцінка достовірності числових даних досліджень виконана методами математичної статистики із застосуванням наступних критеріїв: параметричного критерію Ньюмана-Кейлса або непараметричного критерію Крускала-Уолліса з подальшим зіставленням за допомогою критерію Дана, критерій Стьюдента.

У тому числі, результати клінічних та лабораторних досліджень оброблені загальноприйнятими методами варіаційної статистики, показник достовірності встановлювався за допомогою t-тесту за таблицею Фішера-Стьюдента.

Параметричні критерії відмінностей, які були використовувані в аналізі отриманих даних:

М - середня арифметична;

m - помилка середньої арифметичної висловлює надійність отриманої середньої величини досліджуваної ознаки;

t - довірчий коефіцієнт (критерій достовірності відмінності Стюдента-Фішера);

p - показник рівня значущості;

Для порівняння середніх величин t -критерій Стюдента розраховується за такою формулою:

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}$$

де M_1 - середня арифметична першої групи,

M_2 - середня арифметична другої групи,

m_1 - середня помилка першої середньої арифметичної,

m_2 - середня помилка другий середньої арифметичної.

Відмінності між досліджуваними параметрами вважалися достовірними в діапазоні $p < 0,05$. Математична обробка отриманих результатів спостережень проводилась згідно з рекомендаціями ряду джерел [61,66,95,99,129,141].

2.2. Методики комплексного відновлювального лікування

Контролем обрані 20 практично здорових осіб (КГ ($n=20$)), у групу порівняння увійшли хворі на БА 1-2 ст. без супутньої ІХС (ГП ($n=41$)), що лікувалися за стандартною схемою згідно алгоритму Наказу МОЗ України № 868 від 08 жовтня 2013 р., відносно фази БА: антибактеріальну, антигістаміну терапію, бронхолітичні засоби (інгаляції β_2 -адреноміметиків короткої дії протягом 7 – 10 діб за допомогою небулайзера 2 рази на добу (небули (сальбутамол «Glaxo Smith Kline» (РП № UA/1798/01/01 від 21.07.2014) у дозі 2,5 мг). Відповідь на інгаляційний β_2 -агоніст спостерігалася, як правило, за 10–15 хв. (зменшення симптомів бронхіальної обструкції). Далі при відсутності ознак загострення застосування дозованого аерозоля для інгаляцій у комбінації сальметерола (25 мкг) з флутіказолом пропіонатом (125-250 мкг) у вигляді Серетида «Евохалера»

(РП № UA/4827/01/01 від 04.05.2016 до 04.05.2021), чи Серетида «Дискуса» (РП № UA/8524/01/01 від 05.07.2013 до 05.07.2018) у дозі 50мкг/250мкг, гіполіпідемічної терапії, дозованого рухового режиму, ЛФК.

Всі хворі були розподілені на групи відповідно лікувальних комплексів:

1-й лікувальний комплекс (ЛК-1) (41 хворий на БА (ГП) + 30 хворих на БА у сполученні з ІХС – основна група (ОГ) включав базову медикаментозну та з 2-3-ої доби – галоаерозольну терапію курсом 10-12 процедур щоденно, тривалістю 40-50 хв. При наявності тахісистолічної форми аритмії додатково призначався специфічний інгібітор Іf-каналів синусового вузла серця (згідно до Протоколу), який хворі вживали з першої доби у дозі 5 мг двічі на добу під час їжі зранку та ввечері на протязі 3 тижнів.

2-й лікувальний комплекс (ЛК-2) (39 хворих) додатково до ЛК-1 включав магнітолазерну терапію (МЛТ) за методикою: із 2-3-ої доби лікування, додавалася МЛТ від апарату МИТ-1 – магнітним полем (МП) впливали на рефлексогенні зони задньої поверхні шиї у проекції С2-С7 (зона парасимпатичної і сегментарної інервації серця, бронхів та легень) та на область 2 – 4 міжребер'я над грудиною, індуктивність МП - 25–35 мТл; режимами ЛВ $\lambda = 0,89$ мкм, $f = 80-150$ Гц, потужність 30 мВт/см². Загальний час процедури становив 10 хв. на кожну зону, на курс лікування – 10 – 12 сеансів.

3-й лікувальний комплекс (ЛК-3) (18 хворих) призначався хворим на БА у сполученні з ІХС при наявності порушень ритму, провідності та процесів реполяризації і включав базову медикаментозну терапію, а також донатор NO з активацією АТФ-залежних калієвих каналів у дозі 20 мг двічі на добу під час їжі зранку та ввечері на протязі 2 тижнів.

У 4 лікувальний комплекс (ЛК-4) (21 хворий) увійшли хворі на БА у сполученні з ІХС із браді- та нормосистолічними формами порушення ритму та провідності, які додатково до складу ЛК-3 включали галоаерозольну та магнітолазерну терапію за вищевказаними методиками.

Контроль ефективності проводився з клінічним моніторингом до та через 1,3, 6, 12 і 18 місяців від початку курсу лікування.

Групи хворих за різними лікувальними комплексами були рандомізовані за віком та статтю, що робило можливість у подальшому порівнювати ефективність лікування.

Проведене лікування з застосуванням всіх чотирьох комплексів надавало позитивних змін щодо клінічного перебігу захворювання у переважної більшості хворих, проте аналіз міжгрупової ефективності виявив суттєві відрізнення за всіма діагностичними ознаками.

2.3. Дотримання вимог біоетики

Дослідження виконані з дотримання основних положень: в українському законодавстві правові і етичні питання при проведенні клінічних випробувань розглядаються в статтях 7 і 8 закону України «Про лікарські засоби»; в «Інструкції про проведення клінічних випробувань лікарських засобів і експертизу матеріалів клінічних досліджень», затвердженої МОЗ України (наказ № 281 від 01.11.2000 р.); в «Типовому положенні про комісію із питань етики», затвердженому МОЗ України (наказ № 281 від 01.11.2000 р.); в «Методичних рекомендаціях по клінічному випробуванню лікарських засобів в Україні» (1999р.); GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових досліджень за участю людини (1964-2000 рр.). Участь хворих в даному дисертаційному дослідженні здійснювалася на підставі письмової згоди, при цьому використовувалися тільки зареєстровані в Україні лікарські засоби і ліцензовані методики. Дослідження проводилося з дотриманням конфіденційності особистої інформації про пацієнтів.

РОЗДІЛ 3

ХАРАКТЕРИСТИКА ДОСЛІДЖЕНИХ ХВОРИХ

3.1. Клініко-епідеміологічні данні розвитку ішемічної хвороби серця у хворих на бронхіальну астму

Згідно з метою та завданням роботи нами було обстежено 149 хворих, на БА з інтермітуючим, персистуючим перебігом, легкого та середнього ступеня важкості у стані ремісії, у сполученні з ІХС у віці від 40 до 63 років. Бронхіальна астма мала інтермітуючий (21,13 %) або персистуючий перебіг легкого (45,07 %) і середнього (33,80 %) ступеня важкості у стані ремісії. ІХС: діагностована стабільна стенокардія I ФК була у 43,53 % пацієнтів, II ФК – у 56,47 %, у тому числі у 9,26% з них постінфарктний кардіосклероз ((ПІКС) анамнестично сунендокардіальний інфаркт без зубця Q).

Серед обстежених хворих більшість склали жінки - 88 (59.06 %), чоловіків було 61 (40,93 %), середній вік пацієнтів – $54,6 \pm 2,45$ років .

Таблиця 3.1

Розподіл досліджених хворих за віком та статтю відповідно до лікувальних груп

Стать та вік	ЛК-1(ГП); n =41	ЛК-1 (ОГ) ; n =30	ЛК – 2; n =39	ЛК – 3; n =18	ЛК – 4 n =21	Всього n =149
Чол.	16 (39,03 %)	13 (43,4 %)	17 (43,6 %)	7(38,88 %)	8 (38,09 %)	61 (40,93 %)
Жін.	25 (60,97 %)	17 (56,6 %)	22 (56,4 %)	11(61,11%)	13 (61,90 %)	88 (59.06%)
40-49	17 (41,46 %)	14 (46,7 %)	16 (41,03 %)	8 (44,45 %)	9(42,85 %)	64 (42,95 %)
50-59	16 (39,02 %)	10 (33,3 %)	14 (35,89 %)	6 (33,33 %)	7 (33,34 %)	53 (35,57%)
60-75	8 (19,52 %)	6 (20,0 %)	9 (23,08 %)	4 (22,22 %)	5 (23,81 %)	32 (21,48%)

Примітка: ГП – група порівняння; ОГ – основна група; ЛК – лікувальний комплекс

Групи хворих, враховуючи різні лікувальні комплекси, були рандомізовані за віком, статтю, нозологіями та станом кардіореспіраторної системи, що давало підставу у подальшому порівнювати ефективність лікування.

Розподіл пацієнтів за віковою структурою:

Осіб середнього віку було 78,53 % (44-59 років), зрілого – 21,48 % (60-63 років), тобто, переважну кількість хворих на БА у поєднанні з ІХС склали хворі середнього віку (78,53%), які відносились до категорії працюючих, та мали великі шанси на формування ускладнень та інвалідизації.

За ознакою «давнина захворювання» коморбідної патології пацієнти були розподілені наступним чином (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Розподіл хворих на БА у сполученні з ІХС за давниною захворювання

Категорії хворих Давнина захворювання	БА та ІХС	
	абс	%
До 5 років	7	6,48
6 – 10 років	26	24,07
11 – 15 років	40	37,04
Більше 20 років	35	32,41
Всього	108	100

Згідно з анамнезу, більшість досліджених (69.45%), захворіли на бронхіальну астму ще у дитинстві, а ІХС приєдналася у середньому віці.

Таким чином, тривалість коморбідного стану у хворих на БА у поєднанні з ІХС складала: від 6 до 10 років - 24,07 %; від 11 до 20 років – 37,04 %, більше 20 років – 32,41 %.

Епідеміологічні критерії (табл. 3.3) та фактори ризику хворих, що включає БА і ІХС, впливали на формування нового коморбідного стану, якій мав більш важкий перебіг, прогноз на більш ранні та численні ускладнення, що робило

доцільним пошук нових шляхів для вирішення проблем лікування та профілактики.

Майже всі провідні чинники ризику розвитку БА та ІХС зустрічалися з високою частотою у досліджених пацієнтів. Разом з тим, деякі із них мали відмінності у жіночій та чоловічій популяції: куріння як фактор ризику виявлений у $70,73 \pm 4,02$ % чоловіків і у $46,27 \pm 5,65$ % жінок ($p < 0,001$); Низька фізична активність за результатами тесту з 6 хвилиною ходьбою несуттєво відрізнялася ($p > 0,05$) у жінок ($58,20 \pm 5,91$ %), від такої у чоловіків ($63,41 \pm 5,68$ %) (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Епідеміологічні критерії та фактори ризику хворих на коморбідну патологію, що включає БА та ІХС (n = 108)

Критерії та фактори ризику	Чоловіки (n = 41)		Жінки (n = 67)	
	абс	Q ± m _q (%)	абс	Q ± m _q (%)
БА у родичів	25	60,97 ± 6,52	50	74,62 ± 7,11
Надмірна вага	20	48,78 ± 4,33	35	52,23 ± 4,96
Паління	29	70,73 ± 4,02	31	46,27 ± 5,65**
Абдоминальне ожиріння	15	36,58 ± 5,64	27	40,29 ± 5,01
Нераціональне харчування/понижена маса тіла	5	12,19 ± 4,34	10	14,92 ± 4,95
Низька фізична активність	26	63,41 ± 5,68	39	58,20 ± 5,91
Гіперхолестеринемія	16	39,02 ± 7,65	32	47,76 ± 7,59**
Алергологічний анамнез	30	73,17 ± 7,03	51	76,11 ± 7,15
Серцево-судинні захворювання у родичів	31	75,60 ± 6,25	47	70,14 ± 7,04
Ятрогенний ефект медикаментів при лікуванні БА(β-2-агоністи, ІГКС)	21	51,21 ± 6,04	38	56,71 ± 5,93
Бронхоспазм при прийомі β - блокаторів	17	41,46 ± 6,13	52	52,23 ± 6,87**
Підвищення рівня еритроцитів і агрегації тромбоцитів	13	31,70 ± 6,15	20	29,85 ± 6,90
Психогенний фактор загострення	32	78,04 ± 7,42	54	80,59 ± 7,06
Розвиток первинно БА	34	82,92 ± 5,12	56	83,58 ± 5,57
Розвиток первинно ІХС	7	17,07 ± 5,43	10	14,92 ± 4,91

Примітка: відмінності показників у чоловіків і жінок: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$

Серцево-судинні захворювання у родичів виявлялися у $(75,60 \pm 6,25)$ % осіб чоловічої статі та у $(70,14 \pm 6,53)$ % - жіночої, що відображало спадковий характер причин розвитку даної патології цих пацієнтів.

Первинний розвиток БА був виявлений у 82,92 % чоловіків, та у 83,58 % жінок, при різному ($p < 0,001$) спадковому прихиленні у 60,97 % та 74,62 % випадках (відповідно у чоловіків та жінок).

До провідних чинників важкості перебігу БА у сполученні з ІХС відносилися психогенний фактор загострення (80,59 %, 78,04 %), який мав місце однаково часто відповідно у жінок і чоловіків та ознаки алергії у 76,11% жінок та 73,17 % чоловіків у вигляді наявності алергічного риніту у 49,14 %, та атопічного дерматиту – 26,97 %. Такі епідеміологічні показники, як надмірна вага, ожиріння ($IMT = (32,05 \pm 4,53)$ кг/м²) низька фізична активність виявлені більше ніж у 50 % усіх хворих.

Ятрогенний вплив при прийомі β –блокаторів викликав бронхоспазм у 52,23% хворих, збільшення частоти серцевих скорочень при використанні β -2-агоністів та ІГКС – 56,71% пацієнтів, що виникав при лікуванні у хворих на БА у сполученні з ІХС, приводив до більш важкого клінічного перебігу коморбідної патології у жінок.

Палили – значно частіше (індекс паління $11,25 \pm 3,75$ (пачка/років)) чоловіки ніж жінки – 70,73 % проти 46,27 % відповідно ($p < 0,001$). Індекс тяжкості паління (ІТП) у чоловіків > 4 балів, тобто з ранку після пробудження першу сигарету викурювали протягом перших 30 хвилин, від 21 до 30 сигарет на добу, тоді як у жінок ІТП складав 2-3 бали (11-20 сигарет, з яких перша сигарета на протязі перших 20-60 хвилин після ранкового під'йому).

Гіперхолестеринемія, як провідний чинник ризику розвитку захворювання на ІХС, значно частіше ($p < 0,001$) виявлялась у жінок, та склала 47,76 % проти 39,02 % в чоловіків.

Бронхоспазм при прийомі БАБ також переважав ($p < 0,001$) у жінок (52,23%), що можна пояснити переважним впливом естрогенів на виразність ексудативної

активності слизової оболонки бронхів, суттєвого звуження дрібних ланок респіраторної частини бронхіального дерева.

Таким чином, проведені клініко – епідеміологічні дослідження показали наявність чисельних факторів ризику, щодо розвитку ІХС у хворих на БА, пояснювали клінічні особливості перебігу цього коморбідного стану як у жінок так і у чоловіків, що зумовлює доцільність вибора оптимальних діагностичних та лікувальних підходів в курації таких пацієнтів.

3.2. Характеристика загально-клінічних показників

Дані анамнезу дозволили виявити наступні клінічні ознаки: при надходженні хворі скаржились на нападоподібний сухий кашель (89,26%), виділення мокротиння (73,15%), напади задухи, як в денний так і в нічний час (91,94%), задишку при фізичному навантаженні (75,16%), зниження повсякденної фізичної активності (75,16%), біль в ділянці серця та за грудиною (39,59%), головний біль (34,89%), почуття порушень ритму серця у вигляді посиленого серцебиття чи виникнення «перебоїв» (55,03%), запаморочення (34,89%). При фізикальному дослідженні встановлено: перкуторно–легеневий звук з коробковим відтінком (75,70%), аускультативно – жорстке дихання із подовженим видихом (78,91 %), який супроводжувався свистячими хрипами у 85,23 % пацієнтів (табл 3.4).

Тобто, суб'єктивні почуття пацієнтів і дані об'єктивного дослідження свідчили про наявність патологічного процесу не тільки з боку респіраторної системи, але і серцево-судинної.

Також, у хворих до початку лікування виявлені астено-вегетативні прояви (93,28%) у вигляді загальної слабкості, пітливості, підвищеної втомлюваності. Групи хворих за клінічними показниками були однорідні відповідно контрольної та сформованих груп за лікувальними комплексами (ЛК 1–4), що було підставою у подальшому порівнювати ефективність терапії за ними.

Таблиця 3.4

Характеристика клінічних ознак у хворих на БА (ГП (n=41)) та БА з супутнім ІХС (n=108)

Показники	ГП (n=41)		ЛК -1 (n=30)		ЛК – 2 (n=39)		ЛК -3 (n=18)		ЛК – 4 (n=21)		Всього	
	абс	(%)	абс	(%)	абс	(%)	абс	(%)	абс	(%)	абс	(%)
1. Нападopodobний кашель	38	92,68	26	86,66	36	92,30	15	83,33	18	85,71	133	89,26
2. Виділення мокротиння	31	75,60	21	70,0	29	74,35	13	72,22	15	71,42	109	73,15
3. Напади задухи	38	92,68	27	90,0	37	94,87	16	88,88	19	90,47	137	91,94
4. Задишку при фізичному навантаженні	29	70,73	17	56,6	31	79,48	12	66,66	16	76,19	112	75,16
5. Зниження повсякденної фізичної активності	28	68,29	23	76,66	33	84,61	11	77,77	17	80,95	112	75,16
6. Біль в ділянці серця	12	29,26	13	43,33	15	38,46	8	44,44	11	52,38	59	39,59
7. Серцебиття чи виникнення «перебоїв»	24	58,53	16	53,33	26	66,69	7	38,88	9	42,85	82	55,03
8. Хрипи	35	85,36	25	83,33	34	87,17	15	83,33	18	85,71	127	85,23
9. Запаморочення	14	34,14	10	33,33	14	35,89	6	33,33	8	38,09	52	34,89
10. Астено-вегетативні прояви	38	92,68	28	93,33	37	94,87	17	94,44	19	90,47	139	93,28
11. Головний біль	16	39,02	11	36,66	13	33,33	5	27,77	7	33,33	52	34,89

3.3. Результати клініко –лабораторних досліджень

Одним із важливіших діагностичних методів, який тонко відображає функціональний стан організму, є гематологічне дослідження. На підставі даних загального аналізу крові у хворих на БА у поєднанні із ІХС можна встановити цілу низку синдромів, тобто: запальний, алергічний, автоімунний, гіпоксичний, синдром підвищеного згортання та ін [32,40,45].

При дослідженні гематологічних показників спостерігалось наступне

(табл 3.5.) :

Таблиця 3.5.

Показники	Групи хворих	Контроль Здорові (n=20) (M±m)	ГП + ЛК1-4 (n =149) (M±m)
WBC Лейкоцити		4,80± 0,44	5,36± 0,86**
RBC Еритроцити		4,50± 0,03	5,38 ± 0,12*
HGB Гемоглобін		134 ±5,4	173,52± 6,12 ***
HCT Гематокрит		0,37 ± 0,02	0,44± 0,03*
MCV Середній об'єм еритроцитів		84,30± 1,02	91,55 ± 0,10***
MCH Середній вміст гемоглобіну в еритроциті		27,4 ±0,06	34,37± 0,11***
MCHC Середня концентрація гемоглобіну в еритроциті		324± 4,60	350,55± 4,51***
RDW Ширина розподілу еритроцитів		13,30± 0,13	13,32±0,12*
PLT Тромбоцити		245± 5,12	397,21±5,10***
MPV Середній об'єм тромбоцитів		9,60± 0,25	11,58±0,40***
PCT Тромбокрит		0,226±0.01	0,340±0,03*
PDW Ширина розподілу тромбоцитів		15,40±0,15	17,63±0,08***
LYM % Лімфоцити у відсотках		1,40±0,02	3,67±0,10 ***
Загальна кількість лімфоцитів		30±2,15	52,52±2,67***
MON % Моноцити в процентах		4,30±0,8	4,71±1,11 *
Загальна кількість моноцитів (10 ⁹ кл/л)		0,32±0,01	0,59±0.02 *
GRA % Гранулоцити в процентах		4,30±0,78	5,50±1,7 ***
Сегментоядерні нейтрофіли		62,10±3,4	64,65± 2,78*
Еозинофіли		3,50±0,52	8,15±0,88***
Паличкоядерні нейтрофіли		2,05±0,12	4,66±0,56***
ESR Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ)		8,03±1,56	14,27±1,67***

Примітка: відмінності показників: * - p<0,05; ** - p<0,01 *** - p<0,001

Рівні еритроцитів і гемоглобіну досягали в середньому значень $5,38 \pm 0,12 \cdot 10^{12}$ клітин/л і $173,52 \pm 6,12$ г/л відповідно, що перевищувало фізіологічні величини ($p < 0,001$). Одночасно спостерігалось збільшення середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті, середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті ($p < 0,001$), що характеризує ступінь насичення еритроцитів гемоглобіном. Дані зміни відображали явища гіпоксії, які відповідають компенсаторному еритроцитозу та були характерні для хворих на бронхіальну астму 1-2 ст. у поєднанні з ІХС (табл 3.5).

Основною функцією лейкоцитів є захист організму від чужорідних агентів. Завдяки їх фагоцитарної активності, участі в клітинному і гуморальному імунітеті, обміні гістаміну, гепарину реалізуються антимікробні, антитоксичні, антителообразуючі та інші найважливіші компоненти імунологічних реакцій [28,32,72,169]. За даними показників, наведеними у таблиці 3.5, рівень лейкоцитів, гранулоцитів та сегментоядерних нейтрофілів крові знаходився в межах норми, тобто, можна було припустити відсутність виразних запальних процесів у дослідженій групі пацієнтів. Проте, еозинофілія ($8,15 \pm 0,88$) % свідчила про прихильність хворих до алергічних проявів ($p < 0,001$), а збільшення лімфоцитів до $52,2 \pm 2,67$ - до аутоімунних реакцій організму ($p < 0,001$).

Моноцити утворюються в кістковому мозку з монобластів, належать до системи фагоцитуючих мононуклеарів. Система мононуклеарних фагоцитів є центральною, що об'єднує різні типи клітин, які беруть участь у захисних реакціях організму. Макрофагам належить найважливіша роль у процесах фагоцитозу. Вони видаляють з організму відмираючі клітини, залишки зруйнованих клітин, денатурований білок, бактерії і комплекси антиген-антитіло. Макрофаги беруть участь у регуляції кровоутворення, імунній відповіді, гемостазі, метаболізмі ліпідів і заліза [32,40,56,169]. Тому рівень вмісту моноцитів, що знаходився на верхньої межі норми ($4,71 \pm 1,11$), також віддзеркалював захисну імунну реакцію хворих.

Рівень ШОЄ знаходився на рівні верхньої границі норми ($14,27 \pm 1,67$) мм/годину, що свідчило про мінімальні явища запального процесу.

Тромбоцити виконують ангіотрофічну, адгезивно–агрегаційну функції, беруть участь в процесах згортання й фібринолізу, забезпечують ретракцію кров'яного згустку. Вони здатні переносити на своїй мембрані циркулюючі імунні комплекси, підтримувати спазм судин [32,169].

За даними, наведеними у таблиці 3.5, рівень тромбоцитів крові до початку лікування достеменно ($p < 0,001$) відрізнявся від нормальних $397,21 \pm 5,10 \cdot 10^9$ клітин/л (при нормі $245,0 \pm 5,12 \cdot 10^9$).

При цьому інші показники згортаючої системи крові, такі як протромбін та фібрин плазми, залишалися у межах рефрактерних величин (табл 3.6):

Таблиця 3.6

Показники коагулограми досліджувальних хворих до лікування (M±m)

Показники	Контроль Здорові (n =20)	ГП + ЛК1-4 (n =149)
Протромбін (%)	97,65±2,14	101,39±3,16
Фібрин плазми (г/л)	3,36±0,35	3,69 ±0,42

Примітка: відмінності показників: $p < 0,05$;

Таким чином, показники гемограми хворих на БА у поєднанні з ІХС відображали гіпоксичні явища у вигляді гіпереритроцитоза та підвищення вмісту гемоглобіну в еритроцитах, прихильність до алергії, автоімунних реакцій організму й розвитку тромботичних явищ.

3.4. Результати біохімічних досліджень

Більшість показників біохімічного методу дослідження пацієнтів на БА у сполученні з ІХС, були в межах референтних значень. Проте, показники ліпідного

обміну достовірно перевищували цифри здорових, що сприяло формуванню високого ризику кардіоваскулярних ускладнень (табл. 3.7).

Таблиця 3.7.

Біохімічні показники хворих до лікування (M±m)

Показники \ Групи хворих	Контроль Здорові (n =20)	ГП (n =41)	ЛК 1-4 (n =108)
Глюкоза (ммоль/л)	4,06 ± 0,78	5,04±0,57	5,11±0,68 ***
Загальний білок (г/л)	68,03±2,45	71,4 ±3,05	70,5 ±3,04***
Альбумін (г/л)	43,6±2,36	47,19±2,43	46,41±2,51*
Глобулін (г/л)	27.5 ±1,78	27,79±1,70	28,96±1,72***
Мочевина (ммоль/л)	5.29 ±1,02	6,91 ±1,16	7,17 ±1,49*
Креатинін (мкмоль/л)	61,4±3,12	70,09±4,60	71,58±4,78 *
Тимолова проба (од. SH)	1,01±0,28	2,36±0,56	2,26±0,57 *
Серомукоїди (од.)	2,56±1,17	3,96±1,21	3,94±1,23 *
ЛПВЩ (ммоль/л)	1,13±0,24	0,90±0,25	0,91±0,21 **
Калій(ммоль/л)	4,05±0,75	3,96±0,68	3,78±0,83*
Магній (ммоль/л)	0,98±0,18	0,80±0,22	0,91±0,27*
Холестерин загальний (ммоль/л)	<5,2	6,26±0,74	6,88±0,55 **
Тригліцериди (ммоль/л)	<1,7	2,24±0,27	2,32±0,19 *
ЛПНЩ (ммоль/л)	2,54 ± 0,84	3,18 ± 0,52	3,87 ± 0,31***
β-ліпопротеїди (од.)	35,8 ± 3,57	50,71±3,49	53,55±3,37***
АЛТ(Ед/л)	< 45	30,14± 4,27	34,53 ± 4,07 **
АСТ(Ед/л)	< 40	31,42± 4,30	32,33± 4,18*
ЩФ (Ед/л)	88± 5,57	98,21 ± 6,11	103,21 ± 6,72 **
ГГТ(Ед/л)	< 39	28,32± 5,52	30,99± 5,13 **
Білірубін: загальний (мкмоль/л)	14,16±4,11	15,79± 4,53	17,25± 4,93 *
КФК МВ (мкмоль/л)	<25	17,03 ± 3,21	18,63 ± 3,46
С-реактивний білок (СРБ) (мг/мл)	< 6,0	5,71± 1,24	5,70 ± 1,19 *

Примітка: відмінності показників: * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001

За даними біохімічного аналізу крові, спостерігалися ознаки дисліпідемічного синдрому у вигляді: зниження ЛПВЩ (p<0,01), підвищення загального холестерину (p<0,01), ЛПНЩ та β-ліпопротеїдів (p<0,001), помірного підвищення тригліцеридів (p<0,05). Отриманні данні пояснюються прискореним

використанням жирних кислот в процесах окислення і пероксидації [15,24,40,67], що призводить до зменшення вмісту в еритроцитах хворих фосфоліпідів, а також зниженню відношення фосфоліпід/холестерин, підвищенню вмісту В-ліпопротеїдів, ЛПНЩ, рівня вмісту ефірів холестерину та свідчить про наявність атеросклеротичної основи для розвитку ІХС.

3.4.1. Показники функції зовнішнього дихання (спірометрія)

До провідних методів діагностики функціонального стану бронхо-легеневої системи відноситься спірографія, яка дозволяє встановити вид та ступень вентиляційних порушень, з метою послідуочого обрання патогенетично обгрунтованого методу лікування (табл 3.8).

Таблиця 3.8.

Показники функції зовнішнього дихання хворих на БА у сполученні з ІХС до лікування (M±m)

Показники	Групи хворих	Контроль Здорові (n=20)	ГП+ ЛК1-4 (n=149)
SVC (%)		92,70 ± 4,01	77,76± 4,16**
FVC (%)		91,45 ± 4,19	77,89± 3,08**
FEV1 (%)		90,53± 3,22	63,91±5,6**
PEF (%)		89,80±3,01	59,23±4,12**
FEV1/FVC (індекс Генслера) (%)		84,50±2,16	67, 62±2,23**
ЧД за 1 хв		17,72 ± 2,81	20,61±1,28*
MEF75 (%)		90,60±3.18	68,32±4,10**
MEF50 (%)		89,50±3,04	44.23±3,86**
MEF25 (%)		88,14±2,16	33,69± 3,12**
FEV1/SVC (індекс Тифно) (%)		85,70±2,08	68,05±2,78**
Бронходілятаційна проба зβ-2-агоністом короткої дії (400 мкг) :			
пFEV1 (%)		+ 2,10±0,16	+ 14,2±0,59**
пFVC (%)		+ 1,80±0,08	+ 9,67±1,23**
пFEV1/FVC (%)		+ 0.67±0,05	+ 5,14±0,89**

Примітка: відмінності показників у хворих та здорових:

* - p<0,01; ** - p<0,001

При вивченні функції зовнішнього дихання (ФЗД) у хворих на БА у сполученні з ІХС уточнювали характер обструктивних порушень, для чого вимірювали обсяги форсованого видиху за 1 сек (FEV1), форсовану життєву ємкість легень (FVC), співвідношення показників, а саме FEV1/FVC (індекс Генслера), який є одним із основних показників обструктивного типу порушення функції зовнішнього дихання; визначали миттєву швидкість видиху (MEF) в інтервалі 25%, 50% та 75% FVC, з яких MEF75 відображала стан великих бронхів, MEF50 – середніх бронхів, MEF25 – дрібних бронхів, бронхіол та альвеол, пікову об'ємну швидкість видиху (PEF).

За результатами спірометрії (табл. 3.8) спостерігалися значні відхилення від норми швидкісних показників, а саме: FEV1 – (63,91±5,6)%, PEF – (59,23±4,12)%, MEF75 – (68,32±4,10)%, MEF50 – (44,23±3,86)%, MEF25 – (33,69±3,12)%, FEV1/FVC – (68,05±2,78)%, у всіх досліджених $p < 0,001$, це відповідало наявності обструктивного синдрому II ступеня та мало системний характер (табл 3.8).

Більш виражене зниження показника MEF25%, свідчило про переважання бронхіолоспазму, тобто, респіраторної частини бронхіального дерева, що суттєво негативно впливало на кисневе забезпечення усіх органів та систем, але у першу чергу, серцевосудинної, та провокувало порушення її функціонального стану й відображалось у відповідних скаргах (табл 3.3).

Бронходилататійна проба з β -2-агоністом короткої дії (400 мкг) продемонструвала значний приріст FEV1, а саме, його збільшення на (14,2±0,59)%, що у порівнянні з контрольною групою було достеменно вище ($p < 0,001$), та підтверджувало астматичний характер змін ФЗД.

Об'ємні показники спірограми були незначно зниженні: SVC до (77,76±4,16)% ($p < 0,001$), FVC до (77,89±3,08)% ($p < 0,001$), що відповідало 0 – I ступеню супутньої рестрикції.

Супутня ІХС, у свою чергу, також погіршувала основні показники ФЗД (зниження FVC і FEV1 ($p < 0,001$)) чим, при поєднаному перебігу двох патологій (БА і ІХС).

3.4.2 Холтерівське моніторування (ХМ) ЕКГ хворих на БА у сполученні з ІХС та данні стандартної ЕКГ

Добове моніторування ЕКГ (ХМ ЕКГ) – найбільш оптимальний і достовірний методом визначення порушень ритму серця і виявлення патології функціонування серцево-судинної системи. Цей метод є більш точним, ніж звичайна електрокардіограма, оскільки тривалість процедури ЕКГ складає всього кілька хвилин, за які іноді не вдається виявити ЕКГ – ознаки серцево-судинної навіть патології при її клінічній виразності [9,19,110,112,153,179].

Так, при інтерпретації результатів ХМ ЕКГ зазначалася більша частота реєстрації порушень серцевого ритму у вигляді синусової тахікардії, наявності суправентрикулярних (предсердних, рідких АВ-узлових) та шлуночкових екстрасистол, в тому числі в нічний період, зміни сегменту ST у вигляді горизонтальної депресії, інверсія зубця Т, які не були зареєстровані при знятті стандартної ЕКГ та ін. (табл 3.9).

У порівнянні зі стандартною ЕКГ, відсоток виявлення різних аритмій, завдяки добовому моніторингу ЕКГ, достовірно вище ($p<0,001$).

Лише у 30,20 % хворих на БА у сполученні з ІХС при 12 каналній ЕКГ була виявлена синусова тахікардія, тоді як при холтерівському дослідженні у 86,57% ($p<0,001$). При добовому моніторингу рідкісні поодинокі суправентрикулярні екстрасистоли були виявлені в $(79,19\pm 5,11)$ % пацієнтів, у тому числі 57,36 % з них у нічний період, а часті поодинокі суправентрикулярні порушення у 41,61%, нічних – 24,83 %, які значно в меншому відсотку реєструвались при стандартній ЕКГ ($p<0,001$). Також, у цілому в 48,31% пацієнтів були зареєстровані шлуночкові екстрасистоли, тоді як при ЕКГ, лише у 10,06 % ($p<0,001$).

Внутрішлуночкові порушення при добовому дослідженні, у вигляді неповної блокади правої гілки пучка Гіса, виявлялись у 56,37 % хворих, з яких 37,58 % вона мала інтермітуючий характер, що в свою чергу не було зафіксовано при однократній ЕКГ ($p<0,001$).

Таблиця 3.9

Показники стандартної ЕКГ та ХМ ЕКГ хворих на БА та БА у сполученні з ІХС (n = 149)

Показники	Групи хворих		ГП + ЛК 1-4; ЕКГ		ГП + ЛК1-4; ХМ ЕКГ	
	абс	q ± mq (%)	абс	q ± mq (%)	абс	q ± mq (%)
Синусова тахікардія (уд/хв)	45	30,20± 2,01	129	86,57± 6,09**		
Неповна блокада правої ніжки пучка Гіса (%) :	51	34,22 ± 1,81	84	56,37± 5,13**		
стійки ознаки			28	18,79± 1,18		
інтерметуючий характер			56	37,58± 1,92		
Повна блокада правої ніжки пучка Гіса (%)	4	2,68± 0,15	4	2,68±0,15		
Шлуночкові екстрасистоли (ЕС) рідкісні поодинокі:			58	38,92± 3,12		
А) Денні:	10	6,71± 1,29	58	38,92± 3,12**		
Б) Нічні:	-	-	43	28,85± 2,64		
Шлуночкові ЕС часті поодинокі:						
А) Денні:	5	3,35 ± 0,88	14	9,39± 1,71**		
Б) Нічні:	-	-	8	5,71± 1,13		
Суправентрикулярні ЕС рідкісні поодинокі :			118	79,19± 5,11		
А) Денні:	67	47,85± 3,93	118	79,19± 5,11**		
Б) Нічні:	-	-	81	57,36 ± 4,20		
Суправентрикулярні екстрасистоли часті поодинокі :	15	10,06± 1,02	62	41,61± 3,52**		
А) Денні	15	10,06± 1,02	62	41,61± 3,52		
Б) Нічні	-	-	37	24,83 ± 1,65		
Суправентрикулярна тахікардія	-	-	19	12,75 ± 3,02		
Низька амплітуда зубця Т	56	37,58±2,24	63	42,28± 2,87*		
Інверсія зубця Т :	15	10,06±1,57	39	26,17± 2,68**		
СРРШ	18	12,08 ±1,84	23	15,43± 2,06*		
Депресія сегменту ST> 1,00 мм	20	13,42 ± 1,88	51	34,22± 2,94**		
Подовження інтервалу QT/QTc	21	14,09 ± 2,03	76	51,01±4,62**		

Примітка: відмінності показників при : * - p<0,01; ** - p<0,001

У той же час, за період холтеровського дослідження були зареєстровані ознаки ішемії міокарду, переважно у вигляді горизонтальної депресії сегменту ST (> 1,0мм - 2,0 мм) у 34,22%, інверсії зубця Т у 26,17%, переважно на фоні синусової тахікардії, у тому числі при досягненні субмаксимальної ЧСС, під час фізичного навантаження.

3.4.3. Показники ЕХО-кардіоскопії та дані тесту з 6-хвилиною ходьбою

ЕХО серця проводили в позиціях ехокардіографії за стандартним протоколом з розрахунком розмірних, об'ємних і швидкісних характеристик [розділ 2]. За даними розшифровки результатів дослідження, проведених у пацієнтів на БА у сполученні ІХС, були діагностовані наступні структурно-функціональні зміни серця з ремоделюванням міокарду (табл 3.10).

Таблиця 3.10

Показники ЕХО-КС хворих на БА та БА у сполученні з ІХС до лікування (М±m)

Показники \ Групи хворих	Контроль Здорові (n=20)	ГП + ЛК1-4 (n=149)
Аорта	3,5 ± 0,05	3,70 ± 0,19*
ЛП, см	3,01 ± 0,028	3,71 ± 0,034***
ПП, см	3,09 ± 0,38	4,53 ± 0,51**
ЛШ, см	3,41 ± 0,19	4,11 ± 0,043***
ПШ, см	2,67 ± 0,003	3,11 ± 0,039***
ФВ (2D по Симпсону) %	69,13 ± 2,18	56,11 ± 4,19***
МШП діаст, см	0,85 ± 0,006	0,98 ± 0,009
ЗСЛШ діаст, см	0,86 ± 0,007	0,93 ± 0,006
ММЛШ, г	151,50 ± 7,34	159,28 ± 8,13
Індекс ММЛШ, г/м ²	81,37 ± 2,23	114,1 ± 1,34***
Систолічний тиск в ЛА мм.рт.ст	20,33 ± 4,71	25,50 ± 5,39*
КДР, см	4,70 ± 0,21	4,99 ± 0,03*
КСР, см	3,08 ± 0,18	3,19 ± 0,02 *
КДО, мл	66,78 ± 1,89	115,2 ± 5,24 **
КСО, мл	38,51 ± 1,04	50,36 ± 2,16 **

Примітка: відмінності показників: * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001

У досліджених середні значення розміру правого передсерд'я (ПП) та правого шлуночка (ПШ) були достовірно ($p < 0,001$) вищими порівняно з нормою.

Відносне збільшення ширини аорти у досліджених хворих опосередковано вказувало на значні зміни в судинах.

Отримані дані свідчили про формування у хворих на БА у сполученні з ІХС взаємообтяжуючого патологічного синдрому, що носили дистрофічний характер та характеризувалися помірним геодинамічним перевантаженням (на рівні СН 0-I) правих відділів серця при сформованій гіпертрофії лівого шлуночка на тлі гіпоксичних і дисметаболических явищ.

З метою виявлення толерантності до фізичного навантаження, оцінки працездатності хворих у всіх досліджених був проведений тест з 6-хвилинною ходьбою (ТШХ) (табл 3.11).

Таблиця 3.11

Толерантність до фізичного навантаження досліджуваних хворих до лікування за даними ТШХ ($M \pm m$)

Показники	Контроль (20 здорових осіб)	ГП +ЛК1-4, n=149
ТШХ (м)	578,40± 19,60	356,26 ± 16,90*

Примітка: відмінності показників у хворих та здорових: * - $p < 0,001$

Дані тесту, проведеного до лікування, продемонстрували зниження функціональної здібності кардіореспіраторної системи хворих на БА у сполученні з ІХС, що склало 58,3% від належного рівня за нормою, та підтвердили необхідність детального дослідження дихальної та серцево-судинної систем і обґрунтовували доцільність застосування ТШХ для контролю якості лікування.

3.5. Визначення якості життя

Вищезазначені методи дослідження хворих на БА у сполученні з ІХС доповнювалися оцінкою якості життя, яка допомагає визначити суб'єктивне

сприйняття хворим стану свого здоров'я. За допомогою опитувальника SF-36 було визначено, що у 90,7 % хворих, які надходили на лікування, рівень якості життя був низьким (табл. 3.12).

Таблиця 3.12

Показники якості життя за опитувальником SF-36 у хворих на БА та БА у сполученні з ІХС (M±m)

Назва шкали	Значення шкал	Хворі ЛК 1-4 (n = 108)
ФА	фізична активність	44, 15 ± 3,12
РФ	роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності	42,60 ± 3,81
ІБ	інтенсивність болю	37,80 ± 3,14
ЗСЗ	загальний стан здоров'я	43,50 ± 2,82
ЖА	життєва активність	41,80 ± 2,53
СА	соціальна активність	40,50 ± 2,85
РЕ	роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності	45,60 ± 3,16
ПЗ	психічне здоров'я	43,20 ± 2,67

Фізичний стан пацієнта оцінювався за п'ятьма шкалами (ФА, РФ, ІБ, ЗСЗ, ЖА), психосоціальний стан також характеризували п'ять шкал (РЕ, СА, ПЗ, ЗСЗ, ЖА). Причому, показники ЗСЗ та ЖА визначалися як фізичним, так і психічним станом людини [120, 131,135,137].

Середній показник загальної суми балів за 15 пунктами опитувальника SF-36 становив 41,4 балів. У сумарному значенні кількість негативних відповідей набувала в 90,7% осіб.

На підставі комплексного клініко-лабораторного та функціонального дослідження хворих на БА у сполученні з ІХС зроблені наступні **висновки**:

1. При надходженні до лікування в пацієнтів на БА у сполученні з ІХС визначали тривалий перебіг захворювання. Серед скарг домінували ознаки, що характеризують порушення респіраторної (ускладнення дихання, кашель, мокротиння, приступи ядухи, свистячі хрипи) так і серцево-судинної (біль у ділянці серця, головний біль, головокружіння, почуття порушень ритму серця, серцебиття) систем. Астенічний синдром також мав місце у більшості хворих.

2. До провідних чинників важкості перебігу БА у сполученні з ІХС відносилися психогенний фактор загострення (80,59 %, 78,04 %) та ознаки алергії (76,11%, 73,17 %), що мали місце однаково часто відповідно у жінок і чоловіків.

3. За даними біохімічного аналізу крові в усіх досліджених спостерігалися ознаки дисліпідемічного синдрому у вигляді: зниження ЛПВЩ ($p < 0,01$), підвищення загального холестерину ($p < 0,01$), ЛПНЩ та β -ліпопротеїдів ($p < 0,001$), помірного підвищення тригліцеридів ($p < 0,05$). Гіперхолестеринемія, як провідний чинник ризику розвитку захворювання на ІХС, реєструвалася у більшості хворих, незалежно від віку, тому дослідження показників ліпідного спектру у пацієнтів на БА дозволить на ранньому етапі оцінити ризик розвитку атеросклеротичних порушень в коронарних судинах та прогнозувати формування коморбідного стану.

4. На тлі значних дисліпідемічних явищ виявлялися порушення функціонального стану кардіореспіраторної системи, а саме, наявність обструктивного синдрому за даними спірографії та ознаки ішемії міокарду при ХМ ЕКГ, останні виявлялися переважно у вигляді горизонтальної депресії сегменту ST у 34,22 %, інверсії зубця T, синусової тахікардії, екстрасистолічної аритмії, які значно обтяжували коморбідний стан.

5. Дані тестів із 6-хвилинною ходьбою та оцінки якості життя підтвердили зниження функціональної здібності кардіореспіраторної системи хворих на БА у сполученні з ІХС, що склала 58,3% від належного рівня. Середній показник загальної суми балів за 15 пунктами опитувальника SF-36 становив 41,4 бали. У сумарному значенні кількість негативних відповідей набувала в 90,7% осіб.

Список друкованих праць за темою розділу

1. Шкуренко О.О. Мацегора Н.А. Особливості ранньої діагностики ішемічної хвороби серця у хворих на бронхіальну астму за даними клінічного спостереження та холтерівського моніторингу ЕКГ. *Вісник морської медицини*. 2017. № 2 (75). С. 115–122. (спеціалізоване видання; здобувач здійснила

обстеження хворих, провела статистичне опрацювання й аналіз отриманих результатів).

2. Shkurenko E.A. Epidemiological and pathogenetic parallels in patients with bronchial asthma in combination with coronary heart disease. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017. №7 (3). P. 586–599. (спеціалізоване видання, що входить до наукометричної бази даних; здобувачем проаналізовані літературні джерела, підготовлений текст статті до друку).

3. Шкуренко О.О. Мацегора Н.А. Сучасний алгоритм діагностики бронхіальної астми у поєднанні з ішемічною хворобою серця. *Коморбідна і мультиморбідна патологія в клініці внутрішніх хвороб*: матер. наук.-практ. конференції. м. Одеса, 2-3 червня 2016 р. С. 38–40. (Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичне опрацювання й аналіз отриманих результатів, підготувала тези до друку).

4. Шкуренко О.О. Призначення холтерівського моніторингу ЕКГ у хворих на бронхіальну астму у сполученні з ішемічною хворобою серця з метою ранньої діагностики порушень ритму серця і ішемії міокарда та методи їх корекції шляхом призначення нікорандилу. *Спадкоємність у веденні пацієнта з поліморбідною патологією внутрішніх органів в умовах реформування системи охорони здоров'я*: тези доповідей наук.-практ. конф. Одеса, 26–27 квітня 2018 р. С. 72–73.

5. Спосіб лікування латентної ішемічної хвороби серця у хворих на бронхіальну астму/Н.А.Мацегора, О.О.Шкуренко : пат. UA 109966 C2 A61K 31/04 A61P 9/10України. № a201404693; заявл. 28.04.2014; опубл. 26.10.2015. Бюл. № 20.

6. Спосіб діагностики латентної ішемічної хвороби серця у хворих на бронхіальну астму / Н.А. Мацегора, О.О. Шкуренко: пат. UA 93645 U A61B 10/00 України. № u201404692; заявл. 05.05.2014; опубл. 10.10.2014. Бюл. № 19

7. Спосіб лікування латентної ішемічної хвороби серця у хворих на бронхіальну астму / Н.А. Мацегора, О.О. Шкуренко: пат. UA 93647 U A61B 10/00 України. № u201404692; заявл. 05.05.2014; опубл. 10.10.2014. Бюл. № 19.

РОЗДІЛ 4

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ГАЛОАЕРОЗОЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ У КОМПЛЕКСНОМУ ВІДНОВЛЮВАЛЬНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ТА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ У СПОЛУЧЕНІ З ІХС

Під наглядом знаходились 71 хворий, з яких 41 особа страждала на бронхіальну астму без супутньої серцево-судинної патології (група порівняння - ГП), та 30 пацієнтів яким було діагностовано БА у сполученні з ІХС (основна група - ОГ). Усім дослідженим однаково проводилося стандартне лікування БА, згідно алгоритму за Наказом МОЗ України № 868 від 08 жовтня 2013 р. [80]. Тобто, базовий курс лікування включав застосування дозованого аерозоля для інгаляцій у комбінації сальметерола (25-50мкг) з флутіказолом пропіонатом (125-250мкг), а також гіполіпідемічної терапії, ацетилсалицилової кислоти, дозованого рухового режиму, ЛФК та галоаерозольної терапії курсом 10-12 процедур щоденно, яка проводилась в першій половині дня, тривалістю 40-50 хв. [32,35,56]. Фізіотерапевтичні процедури додавали з 2-3-ої доби лікування.

При наявності тахісистоличної форми аритмії додатково до базової медикаментозної терапії призначався специфічний інгібітор f-каналів синусового вузла серця івабрадин. Івабрадин хворі вживали з першої доби у дозі 5 мг двічі на добу під час їжі зранку та ввечері, на протязі 3 тижнів.

4.1. Динаміка загально-клінічних показників

У досліджуваних групах хворих на БА та БА у сполученні з ІХС було 40 жінок та 31 – чоловік. Середній вік досліджених склав: у жінок - $49,30 \pm 3,45$, у чоловіків – $51,28 \pm 3,24$ років. Бронхіальна астма мала інтермітуючий (21,13 %) або персистуючий перебіг легкого (45,07 %) і середнього (33,80 %) ступеня

важкості у стані ремісії. ІХС: стабільна стенокардія I ФК була у 47,23 % пацієнтів, II ФК – у 52,77% досліджуваних хворих.

До початку лікування хворі обох груп (ГП та ОГ) скаржилися відповідно на: нападоподібний кашель (86,66% та 92,68%) із виділенням скудного слизового мокротиння (70,0% та 75,60%), напади задухи, як в денний так і в нічний час (90,0% та 92,68%), задишку при фізичному навантаженні (66,6 % та 70,73%), зниження повсякденної фізичної активності (76,66% та 68,29%), біль в ділянці серця і за грудиною (43,33% та 29,26%), головний біль (36,66% та 39,02%), почуття порушень ритму серця у вигляді посиленого серцебиття чи виникнення «перебоїв» (53,33% та 58,73%), запаморочення (33,33 % та 34,14%); болі у ділянці серця (кардіалгії) та порушення ритму часто виникали вночі і, як правило, разом з нападом ядухи, на фоні застосування традиційної фармакотерапії, що була призначена для купірування бронхоспазму.

При фізикальному дослідженні встановлено: перкуторно – легеневий звук з коробковим відтінком (78,7% та 79,6%), аускультативно – жорстке дихання із подовженим видихом (80,01% та 82,4%), який супроводжувався свистячими хрипами у 83,33% та 85,36% пацієнтів.

Таким чином, суб'єктивні почуття пацієнтів і дані об'єктивного дослідження були характерні як для БА, так і для ІХС, що співпадало із роботами інших авторів [51,58,116,124,223,230].

До початку лікування виявлені також астено-вегетативні ознаки (93,33%, 92,68%), які були у вигляді загальної слабкості, підвищеної втомлюваності, зниження настрою та толерантності до звичайного фізичного навантаження.

Після проведеного лікування у досліджуваних хворих спостерігалось помірне зменшення або відсутність ряду клінічних ознак вивчаємої патології. Так, значно зменшився чи був відсутній нападоподібний кашель у 84,2 % пацієнтів ГП та у 73 % хворих ОГ.

Задишка при фізичному навантаженні зменшилась у більшому відсотку в групі хворих на БА без супутньої патології (ГП), а саме, в 37,92% проти 30,00 % в ОГ (у хворих БА із супутньою ІХС) (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Динаміка клінічних ознак у хворих на БА (ГП) та БА у сполученні з ІХС (ОГ)

Показники	До лікування ГП (n =41)		Після лікування ; ГП (n= 41)						До лікування ОГ(n =30)		Після лікування ; ОГ (n= 30)					
			відсутнє		значне зменшення		незначне зменшення				відсутнє		значне зменшення		незначне зменшення	
	абс	(%)	абс	(%)	абс	(%)	абс	(%)	абс	(%)	абс	(%)	абс	(%)	абс	(%)
1. Нападopodobний кашель	38	92,68	12	31,57	20	52,63	6	15,78	26	86,66	7	26,92	12	46,15	7	26,92
2. Виділення мокротиння	31	75,60	5	16,12	12	38,70	14	45,16	21	70,00	3	14,28	8	38,09	10	47,61
3. Напади задухи	38	92,68	14	36,84	16	42,10	8	21,05	27	90,00	9	33,33	11	40,74	7	25,92
4. Задишка при фізичному навантаженні	29	70,73	2	6,89	9	31,03	18	62,06	20	66,60	0	0	6	30,00	14	70,00
5. Зниження повсякденної фізичної активності	28	68,29	5	17,85	8	28,57	15	53,57	23	76,66	3	13,04	6	26,08	14	60,86
6. Біль в ділянці серця	12	29,26	0	0	4	33,33	8	66,66	13	43,33	0	0	4	30,76	9	69,23
7. Серцебиття чи виникнення «перебоїв»	24	58,53	0	0	14	58,33	10	41,66	16	53,33	0	0	9	56,25	7	43,75
8. Хрипи	35	85,36	13	37,14	17	48,57	5	14,28	25	83,33	8	32,01	11	44,00	6	24,00
9. Запаморочення	14	34,14	2	14,28	9	64,28	3	21,42	10	33,33	1	10,01	5	50,00	4	40,00
10. Астено-вегетативні прояви	38	92,68	9	23,68	16	42,10	13	34,21	28	93,33	5	17,85	11	39,28	12	42,85
11. Головний біль	16	39,02	0	0	7	43,75	9	56,25	11	36,66	0	33,33	4	36,36	7	63,63

Зменшення приступів ядухи, кардіалгій спостерігалися на тлі поліпшення самопочуття хворих ГП на 4-5 добу, тоді як у хворих ОГ – на 6-7 добу. Отже, наявність супутньої патології у хворих на БА у вигляді ІХС основної групи пацієнтів сприяла обтяженню клінічного стану хворих ОГ, що пояснювало зниження ефективності стандартного лікування БА у поєднанні з ІХС.

Поліпшення ознак важкості астено-вегетативного синдрому спостерігали на 7-14 добу від початку лікування у хворих ГП в 65,78 %, у той час, як в ОГ – в 57,13 %. Підвищення повсякденної фізичної активності у 1-ої групи зменшилося в 46,42 %, у 2-ої – в 39,12 % пацієнтів, що характеризувало ефективність лікування та віддзеркалювалося на показниках ЯЖ.

4.2. Динаміка гематологічних показників

При дослідженні загального аналізу крові встановлено, що рівні показників червоної крові у хворих на коморбідну патологію мали більш високі значення, ніж у пацієнтів на «чисту» БА та досягали середніх значень: вміст еритроцитів – $(5,29 \pm 0,23 \cdot 10^{12})$ клітин/л і $(5,07 \pm 0,10 \cdot 10^{12})$ клітин/л, гемоглобіну – $(172,7 \pm 6,20)$ й $(171,6 \pm 6,15)$ г/л відповідно ОГ і ГП, що перевищувало фізіологічні величини ($p < 0,001$). Одночасно визначалися такі ж закономірності у збільшенні середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті, середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті ($p < 0,001$) (табл. 4.2), які характеризували більш високу ступінь насичення еритроцитів гемоглобіном у хворих ОГ. Дані зміни відображали явища гіпоксії, які відповідали компенсаторному еритроцитозу [32,45,146,173,190].

Рівень лейкоцитів, гранулоцитів та сегментоядерних нейтрофілів крові, ШОЕ знаходилися в межах норми, тобто, можна було припустити відсутність виразних запальних процесів у досліджених груп пацієнтів [32].

Проте, еозинофілія в ОГ склала у середньому $(7,98 \pm 0,79)$ %, а в ГП – $(7,04 \pm 0,78)$ %, що свідчило про більшу прихильність хворих ОГ до алергічних проявів ($p < 0,001$) (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Динамика показників гемограми хворих на БА (ГП) та БА у сполученні з ІХС (ОГ)

Показники	Групи хворих Контроль Здорові (n= 20)	ГП (n =41) (M±m)		ОГ (n =30) (M±m)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
WBC Лейкоцити (10 ⁹ клітин/л)	4,8 ± 0,44	5,26± 0,76**	4,96± 0,66	5,29± 0,23**	5,01± 0,64
RBC Еритроцити (10 ¹² клітин/л)	4,5 ± 0,03	5,07 ± 0,10*	4,87 ± 0,13	5,12 ± 0,11*	4,93 ± 0,14
HGB Гемоглобін (g/l)	134 ± 5,4	171,6 ± 6,15 ***	168,5 ± 5,83	172,7 ± 6,20 ***	170,16 ± 5,70
HCT Гематокрит (l/l)	0,37 ± 0,02	0,44± 0,03 *	0,42± 0,04	0,45± 0,04 *	0,44± 0,05
MCV Середній об'єм еритроцитів (f/l)	84, 3± 1,02	91,20 ± 0,14***	87,17 ± 0,19	90,27 ± 0,11***	88,13 ± 0,19
MCH Середній вміст гемоглобіну в еритроциті (p/g)	27,4 ± 0,06	33,53± 0,12***	31,70± 0,11	33,84± 0,12***	31,93± 0,13
MCHC Середня концентрація гемоглобіну в еритроциті	324± 4,60	350,43± 4,50***	347,83± 4,65	349,14± 4,51***	348,12± 4,64
RDW Ширина розподілу еритроцитів (%)	13,3± 0,13	12,90± 0,17 *	11,93± 0,15	12,70± 0,17 *	12,05± 0,16
PLT Тромбоцити (10 ⁹ клітин/л)	245± 5,12	393,27± 5,18***	387,17± 5,28	396,58± 5,11***	389,63± 5,34
MPV Середній об'єм тромбоцитів (f/l)	9,6± 0,25	11,41± 0,39***	10,21± 0,74	11,35± 0,40***	10,51± 0,44
PCT Тромбокрит (10 ⁻² L/L)	0,226± 0,01	0,32± 0,02*	0,307± 0,03	0,316± 0,03*	0,312± 0,04
PDW Ширина розподілу тромбоцитів (%)	15,4± 0,15	17,10± 0,09***	16,29± 0,11	16,90± 0,09***	16,59± 0,12
LYM % Лімфоцити (10 ⁹ клітин/л)	1,4 ± 0,02	3,60± 0,09 ***	2,27± 0,06	3,69± 0,09 ***	2,88± 0,07
Загальна кількість лімфоцитів (%)	30± 2,15	53,50± 2,78***	50,50± 2,52	52,39± 2,78***	51,13± 2,52
MON % Моноцити	0,32± 0,01	0,54± 0,03 *	0,48± 0,02	0,52± 0,03 *	0,49± 0,02
Загальна кількість моноцитів (10 ⁹ клітин/л)	4,3± 0,8	4,68± 1,12 *	4,54± 1,11	4,73± 1,12 *	4,62± 1,11
Загальна кількість гранулоцитів (10 ⁹ клітин/л)	4,3± 0,78	5,35± 1,67***	5,03± 1,37	5,33± 1,68***	5,21± 1,38
Сегментоядерні нейтрофіли (%)	62,10± 3,4	61,80± 2,88***	60,21± 2,18	62,03± 2,88***	60,91± 2,19
Еозинофіли (%)	3,5± 0,52	7,04± 0,78***	5,54± 0,88	7,98± 0,79***	6,04± 0,89
Паличкоядерні нейтрофіли (%)	2,05± 0,12	4,61± 0,66***	4,01± 0,72	4,68± 0,66***	4,17± 0,73
ESR Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) (мм/год)	8,03± 1,56	14,01± 1,72***	11,08± 1,69	13,98± 1,72***	12,07± 1,69

Примітка: відмінності показників: * - p<0,05; ** - p<0,01 *** - p<0,001
p - достовірність відмінностей по відношенню до групи контролю;

Після закінчення базового лікування у поєднанні з курсом галоаерозольної терапії (ЛК-1) рівень більшості показників гемограм хворих ГП наблизився до референтних величин ($p < 0,05$), що пояснювалося зменшенням гіпоксичних явищ, припиненням дії тригерів (еозинофіли знизилися з $(7,04 \pm 0,78)$ % до $(5,54 \pm 0,88)$ %, ($p < 0,01$). Проте, позитивні зміни в ОГ були менш виразними: рівень еозинофілії зменшився з $(7,98 \pm 0,79)$ % до $(6,04 \pm 0,89)$ %, що перевищувало контрольні цифри та пояснювалося обтяженням БА приєднаною ІХС.

Дослідження вмісту тромбоцитів має принципове значення у хворих на ІХС, оскільки тромбоутворення – одне із частих ускладнень серцево-судинної патології. Тромбоцити виконують ангіотрофічну, адгезивно–агрегаційну функції, беруть участь в процесах згортання й фібринолізу, забезпечують ретракцію кров'яного згустку. Вони здатні переносити на своїй мембрані циркулюючі імунні комплекси, підтримувати спазм судин [116,124,145,148].

За даними, наведеними у таблиці 4.2, рівень тромбоцитів крові до початку лікування достеменно ($p < 0,001$) перевищував норму в обох групах хворих – $(393,27 \pm 5,18 \cdot 10^9)$ та $(396,58 \pm 5,11 \cdot 10^9)$ клітин/л в ГП та ОГ відповідно (при нормі $(245,0 \pm 5,12 \cdot 10^9)$ клітин/л, й не мав суттєвих позитивних змін наприкінці лікування як в групі порівняння (ГП), так і при коморбідній патології (ОГ).

Такі показники згортаючої системи крові, як протромбін та фібрин плазми, залишалися у межах рефрактерних величин, однак, в ОГ мали трохи вищі рівні, ніж в ГП (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Динаміка показників коагулограми хворих на БА (ГП) та БА у сполученні з ІХС 1-2 ФК (ОГ) (M±m)

Показники	Контроль Здорові (n = 20)	ГП (n = 41) До лікування	ГП (n = 41) Після лікування	ОГ (n=30) До лікування	ОГ (n = 30) Після лікування
Протромбін (%)	99,23±3,26	98,91±3,16	99,23±3,26	100,01±3,21	99,78±3,22
Фібрин плазми (г/л)	3,66 ±0,25	3,56 ±0,33	3,66 ±0,25	3,60 ±0,76	3,58±0,44

Примітка: відмінності показників: $p < 0,05$;

4.3 Динаміка показників функціональної діагностики

4.3.1 Динаміка показників функції зовнішнього дихання (спірометрії)

За результатами спірометрії до початку лікування спостерігалися значні відхилення від норми швидкісних показників, а саме: FEV1 – (64,74±5,13) %, PEF – (59,4±4,22) %, MEF75 – (68,40±4,02) %, MEF50 – (44,76±4,16) %, MEF25 – (34,01± 3,72) %, FEV1/FVC – (68,3±2,41)%, в усіх досліджених $p < 0,001$ (табл. 4.4).

Більш виражене зниження показника MEF25%, свідчило про переважання бронхіолоспазму, тобто, респіраторної частини бронхіального дерева, що суттєво негативно впливало на кисневе забезпечення усіх органів та систем, але у першу чергу, серцево-судинної, та провокувало порушення її функціонального стану й відображалось у відповідних скаргах (табл. 4.1).

Бронходилататійна проба з Вентоліном продемонструвала значний приріст FEV1, а саме, його збільшення на (14,7±0,48) %, що у порівнянні з контрольною групою було достеменно вище ($p < 0,001$) та підтверджувало астматичний характер змін ФЗД (табл. 4.4).

Після лікування хворих на БА (ГП) у порівнянні з ОГ було виявлено дещо вищу тенденцію до поліпшення таких вентиляційних показників, як об'єм форсованого видиху за 1 секунду (FEV1), який збільшився з (64,07±5,13) % до (72,74±5,33) % ($p < 0,01$), тоді як в ОГ з (64,07±5,12) % до (69,74±5,28) % ($p < 0,01$); миттєва швидкість видиху 25% життєвій ємкості легенів (MEF25) — зросла з (34,01± 3,72) % до (38,05±3,92) % ($p < 0,01$) в ГП та з (35,18± 3,70) % до (37,13± 3,92) % ($p < 0,01$) в ОГ ($p < 0,01$); миттєва швидкість видиху 50% життєвої ємкості легенів (MEF50) — підвищилася з (44,76±4,16) % до (54,16±5,01)%, а в ОГ (51,66±4,16) % до (53,24±5,10) %; й миттєва швидкість видиху 75% життєвої ємкості легенів (MEF75) — зросла з (68,40±4,02) % до (75,51±4,13) % ($p < 0,01$).

Ємкісні показники — життєва ємкість легенів і форсована життєва ємкість легенів за час спостереження підвищилися та досягли нижньої границі референтних значень лише в ГП (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Динаміка показників функції зовнішнього дихання хворих на БА(ГП) та БА у сполученні з ІХС (ОГ) протягом лікування (M±m)

Показники	Групи хворих	Контроль Здорові (n =20)	ГП (n =41)		ОГ (n =30)	
			До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
SVC (%)		92,70 ± 4,01	78,26± 4,01**	85,96± 4,19	78,34± 4,11**	83,90± 4,20
FVC (%)		91,45 ± 4,19	78,11± 3,15**	84,88± 3,54	79,21± 3,14**	83,72± 3,54
FEV1 (%)		90,53± 3,22	64,74±5,13**	72,74±5,33	64,07±5,12**	69,74±5,28
PEF(%)		89,8±3,01	59,41±4,22**	69,40±4,51	60,42±4,21**	68,70±4,44
FEV1/FVC (індекс Генслера) (%)		84,5±2,16	68, 3±2,41**	70,15±2,08	67,80±2,40**	69,36±2,18
ЧД за 1 хв		17,72 ± 2,81	20,12±1,18*	19,10±1,05	20,24±1,17*	19,52±1,04
MEF75 (%)		90,60±3,18	68,40±4,02**	75,51±4,13	70,55±4,12**	74,17±4,16
MEF50 (%)		89,50±3,04	44,76±4,16**	54,16±5,01	51,66±4,16**	53,24±5,10
MEF25 (%)		88,14±2,16	34,01± 3,72**	38,05± 3,92	35,18± 3,70**	37,13± 3,92
FEV1/SVC (індекс Тифно) (%)		85,7±2,08	68,77±2,69**	70,32±2,47	69,38±2,69**	70,38±2,47
Бронходилатативна проба з β-2-агоністом короткої дії (400 мкг)						
пFEV1 (%)		+ 2,1±0,16	+ 14,7±0,48**	+12,01±0,56	+ 13,92±0,44**	+ 12,07±0,55
пFVC (%)		+ 1,8±0,08	+ 9,13±1,54**	+ 8,13±1,66	+ 10,16±1,55**	+ 9,15±1,66
пFEV1/FVC (%)		+ 0,67±0,05	+ 5,04±0,91**	2,19±0,83**	+ 4,89±0,91**	2,01±0,83**

Примітка: відмінності показників у хворих та здорових: * - p<0,01; ** - p<0,001

Таким чином, ефективність лікування за ЛК-1 більш чітко визначалася у групі порівняння, ніж в основній групі, що відбувалося за рахунок значно ефективнішого сповільнення бронхіолоспазму за даними спірограми та приводило до відновлювання функції легенів у хворих на БА. Такий провідний показник бронхіолоспазму як FEV1, збільшився у хворих ГП на 14 %, проте, у хворих на коморбідний стан – на 9 %. Одже, присутність супутньої ІХС сприяло обтяженню гіпоксичних явищ у хворих на БА.

4.3.2 Динаміка показників холтерівського моніторування ЕКГ хворих на БА (ГП) та БА у сполученні з ІХС (ОГ) під впливом галоаерозольної терапії

При розшифровці результатів ХМ ЕКГ більш часто в ОГ реєструвалися порушення серцевого ритму у вигляді тахікардії, екстрасистолії, особливо в нічний період, зміни сегменту ST, які здебільшого не були зареєстровані при знятті стандартної ЕКГ та інші ознаки ішемії міокарду.

У групі порівняння після застосування ЛК-1 відзначалось дещо більше випадків зниження частоти серцевих скорочень (ЧСС): до лікування синусова тахікардія визначалася у $(90,24 \pm 5,88)\%$, після у $(68,29 \pm 7,27)\%$ хворих на БА, тобто, у 21,95 % випадків, тоді як у ОГ – лише в 13,33 % хворих на коморбідну патологію ($p < 0,01$). Крім того, у ГП кількість суправентрикулярних екстрасистол зменшилася на 12,2 % (з 73,17% до 60,97%), проте у той час, як у ОГ – лише на 6,84 % (з 70,17% до 63,33%). Прояви шлуночкової екстрасистолічної аритмії в обох групах були поодинокі та залишались без суттєвих змін.

Наявність ознак неповної блокади правої ніжки пучка Гісу, які мали інтермітуючий характер до лікування, на 3,34% зменшились у ОГ та на 7,31% – у групі без супутньої ІХС ($p < 0,05$).

Крім того, до лікування були зареєстровані епізоди ішемії міокарда у ОГ, що підтверджувало наявність коморбідного стану, тоді як в ГП міокард залишався без патологічних ЕКГ-змін. Під впливом ЛК-1 реєструвалася тенденція до скорочення епізодів депресії сегменту ST в ОГ лише у 2,44 % хворих (табл. 4.5).

Таблиця 4.5.

Динаміка показників ХМ ЕКГ хворих на БА (КГ) та БА у сполученні з ІХС (ОГ)

Показники	ГП (n = 41) До лікування		ГП (n = 41) Після лікування		ЛК -1 (n = 30) До лікування		ЛК -1 (n = 30) Після лікування	
	абс	q ± mq (%)	абс	q ± mq (%)	абс	q ± mq (%)	абс	q ± mq (%)
Синусова тахікардія (уд/хв)	37	90,24± 8,63***	28	68,29± 7,27***	25	83,33± 6,88***	21	70,0± 8,37***
Неповна блокада правої ніжки пучка	19	46,34± 3,19***	15	36,59± 7,52***	13	43,33± 9,05***	11	26,67± 8,07***
Гіса (%) : стійки ознаки	7	19,51± 5,02	6	14,63± 5,52	4	13,33± 6,21	4	13,33± 6,51
інтермітуючий характер	12	29,26± 5,88**	9	21,95± 6,46**	9	26,67± 8,07*	7	23,33± 7,72*
Шлуночкові екстрасистоли (ЕС) рідкісні поодинокі (< 30): А) Денні:	4	9,75±3,41***	3	7,31±3,18***	10	33,33±8,61***	8	26,27± 8,07***
Б) Нічні:	2	4,87± 1,46	2	4,87± 1,46	7	23,33± 7,23	5	16,67± 6,80
Шлуночкові ЕС часті поодинокі (> 30):								
А) Денні:	1	2,43± 1,77***	1	2,43± 1,77***	4	6,67± 4,56***	3	3,33± 3,28***
Б) Нічні:	1	4,88± 3,36	0	0	2	6,67± 4,56	1	3,33± 3,27
Суправентрикулярні ЕС рідкісні поодинокі :								
А) Денні:	30	73,17± 5,03***	25	60,97± 7,62***	21	70,17± 8,37***	19	63,33± 8,80***
Б) Нічні:	21	51,21 ± 7,81	17	41,46 ± 7,69	19	63,33 ± 8,80	17	56,67 ± 8,06
Суправентрикулярні екстрасистоли часті поодинокі :								
А) Денні	5	12,19± 3,52***	3	7,31± 3,18***	11	36,66± 2,52***	9	30,02± 2,58***
Б) Нічні	3	7,31± 3,18	2	4,87± 1,46	5	16,66 ±1,65	4	13,33 ±1,65
Суправентрикулярна тахікардія	2	4,87± 1,46	1	2,43± 1,77***	3	10,07 ± 5,48	2	6,67± 4,56
Низька амплітуда зубця Т	10	24,39± 5,92**	8	19,51± 5,71**	13	43,33±8,61	9	30,00± 8,37**
Інверсія зубця Т :								
СРРШ	6	14,63± 4,19***	4	9,75± 3,72***	7	23,33± 7,23***	6	20,19± 7,30***
	4	9,76± 4,63**	3	7,32± 4,07**	3	10,07± 5,48**	2	6,67± 4,56**
Депресія сегменту ST > 2,00 мм	0	0	0	0	5	16,66 ± 5,48	5	16,66 ± 5,48

Примітка: відмінності показників до та після лікування при : * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001.

Отримані дані динамічного спостереження ХМ ЕКГ в процесі лікування за ЛК-1 вказували на недостатню корекцію аритмічних та ішемічних явищ у хворих основної групи (ОГ) й доцільність подальшого пошуку шляхів підвищення якості відновлювального лікування даного коморбідного стану.

4.3.3. Показники ЕХО-кардіоскопії та дані тесту з 6-хвилиною ходьбою

За даними розшифровки результатів дослідження, проведених у пацієнтів на БА та БА у сполученні з ІХС, були діагностовані наступні структурно-функціональні зміни серця з ремоделюванням міокарду (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Показники ЕХО-КС хворих на БА (ГП) та БА у сполученні з ІХС (ОГ) до та після лікування (M±m)

Показник и	Контроль Здорові (n = 20)	ГП (n = 41)		ОГ (n = 30)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Аорта (синус)	3,5 ±0,05	3,68±0,18***	3,66±0,19***	3,69±0,20***	3,67±0,18***
ЛП, см	3,01 ± 0,028	3,72 ± 0,036**	3,71 ± 0,033**	3,71 ± 0,036**	3,71 ± 0,036**
ПП, см	3,09 ± 0,38	4,40 ± 0,55*	4,03 ± 0,46*	4,39 ± 0,55*	4,02 ± 0,46*
ЛШ, см	3,41 ±0,19	4,1± 0,040**	3,86± 0,048**	3,9± 0,042**	3,88± 0,047**
ПШ, см	2,67 ± 0,003	3,12± 0,04**	3,09 ± 0,043**	3,11 ± 0,04**	3,10 ± 0,046**
ФВ %	69,13± 2,18	57,15 ± 3,91**	62,05 ± 3,78**	58,11 ± 3,90**	61,25 ± 3,76**
МШП діаст, см	0,85± 0,006	0,99 ± 0,01**	0,98 ± 0,017**	0,98 ± 0,012**	0,98 ± 0,015**
ЗСЛШ діаст, см	0.86± 0,007	0,95± 0,008 **	0,96± 0,014 **	0,90± 0,008 **	0,90± 0,019 **
ММЛШ, г	151,50 ± 7,34	159,83±7,89**	158,45±7,80**	159,08±7,93***	158,27±7,81**
Індекс ММ ЛШ, г/м ²	81,37 ± 2,23	114,15 ± 1,36 **	113,15 ± 1,4**	112,15 ± 1,4**	111,12±1,48**
СТ в ЛА, мм.рт.ст	20,33 ± 4,71	25,9 ±2,08***	25,05±2,12***	25,07±2,19***	4,94±2,09***
КДР, см	4,70 ± 0,21	4,98±0,087***	4,97±0,076***	4,99 ± 0,095***	4,99 ± 0,12***
КСР, см	3,08 ± 0,18	3,18 ± 0,08***	3,17 ± 0,15***	3,18 ± 0,13 ***	3,18 ± 0,15***
КДО, мл	66,78 ± 1,89	114,54 ± 5,03*	113,22 ± 5,44*	112,22 ± 5,24 *	111,01 ± 5,18*
КСО, мл	38,51 ± 1,04	50,97 ± 2,34 *	50,05 ± 2,45 *	50,32 ± 2,34 *	50,26 ± 2,21 *

Примітка: відмінності показників: * - p<0,01; ** - p<0,001 *** - p<0,05.
достовірність змінення показників після лікування (p <0,05)

Після проведенного лікування показники ЕХОКС зменшились несуттєво.

З метою виявлення толерантності до фізичного навантаження, оцінки працездатності хворих в усіх пацієнтів був проведений тест з 6-хвилинною ходьбою (ТШХ) (табл 4.7).

Таблиця 4.7

Динаміка показників толерантності до фізичного навантаження хворих на БА (ГП) та БА у сполученні з ІХС (ОГ) за даними ТШХ (М±m)

Показники	Контроль 20 здорових осіб	ГП(n= 41)		ОГ (n= 30)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ТШХ (м)	578,4 ± 19,6	352,48 ± 7,50*	379,35 ± 7,52	354,34 ± 7,83*	361,54 ± 7,04

Примітка: відмінності показників у хворих та здорових: * - $p < 0,05$

За даними динаміки тесту на толерантність до фізичного навантаження, проведеного до та за 3 тижні лікування, в обох групах хворих визначена позитивна динаміка ($p < 0,05$), що свідчило про тенденцію до сприятливих змін функціонального і соматичного статусу пацієнтів після вживання ЛК-1, але кращі результати реєструвалися у хворих на БА (ГП) ($p < 0,05$).

4.4. Динаміка показників біохімічних досліджень

Більшість біохімічних показників у пацієнтів на БА та БА у сполученні з ІХС були в межах референтних значень (табл. 4.8).

Показники ліпідного обміну пацієнтів обох груп достовірно перевищували цифри здорових, що пояснювало наявність високого ризику кардіоваскулярних та респіраторних ускладнень у досліджених.

За даними біохімічного аналізу крові виявлені дизліпідемічні явища у вигляді: зниження ЛПВЩ ($p < 0,01$), підвищення загального холестерину ($p < 0,01$), ЛПНЩ та β -ліпопротеїдів ($p < 0,001$), помірного підвищення тригліцеридів ($p < 0,05$).

Динаміка біохімічних показників хворих на БА (ГП) та БА у сполученні з ІХС (ОГ) (М±m)

Показники	Групи хворих Контроль Здорові (n =20)	ГП (n =41) (М±m)		ЛК -1 (n =30) (М±m)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Глюкоза (ммоль/л)	4,06 ± 0,78	5,18±0,69 ***	4,98±0,7	5,09±0,67 ***	4,90±0,71
Загальний білок (г/л)	68,03±2,45	69,1 ±3,14***	68,82 ±3,18	70,08 ±3,14***	69,02 ±3,16
Альбумін (г/л)	43,6±2,36	46,09±2,43**	45,29±2,30	45,95±2,43**	45,21±2,28
Глобулін (г/л)	27,5 ±1,78	28,71±1,82***	28,03±1,69	28,64±1,81***	28,23±1,69
Мочевина (ммоль/л)	5,29 ±1,02	7,23 ±1,59*	6,87 ±1,6	7,13 ±1,58*	6,90 ±1,61
Креатинін (мкмоль/л)	61,4±3,12	70,44±4,81*	69,54±4,50	71,24±4,80 *	70,04±4,52
Тимолова проба (од. SH)	1,01±0,28	2,02±0,53 *	2,00±0,66	2,13±0,54 *	2,09±0,66
Серомукоїди (од.)	2,56±1,17	3,92±1,33 *	3,05±1,67	3,89±1,32 *	3,15±1,66
ЛПВЩ (ммоль/л)	1,13±0,24	0,91±0,22 **	0,96±0,12	0,92±0,22 **	0,94±0,11
Холестерин загальний (ммоль/л)	<5,2	6,89±0,65 **	5,59±0,94	6,75±0,64 **	5,89±0,95
Тригліцериди (ммоль/л)	<1,7	2,34±0,16 *	1,90±0,12	2,31±0,18 *	1,93±0,11
ЛПНЩ (ммоль/л)	2,54 ± 0,84	3,84 ± 0,37***	3,41 ± 0,47	3,78 ± 0,37***	3,43 ± 0,47
βліпопротеїди (од.)	35,8 ± 3,57	53,12±3,26***	51,80±3,09	52,21±3,25***	50,97±3,19
АЛТ(Ед/л)	< 45	33,15 ± 4,15 **	31,75 ± 4,19	34,06 ± 4,15 **	32,80 ± 4,20
АСТ(Ед/л)	< 40	31,94± 4,20**	30,03± 4,01	31,03± 4,18**	30,96± 4,01
ЩФ (Ед/л)	88± 5,57	100,72 ± 6,52 *	98,28 ± 6,40	101,87 ± 6,54 *	98,72 ± 6,42
ГГТ(Ед/л)	< 39	29,90± 5,23 *	28,02± 5,28	30,02± 5,22 *	28,19± 5,27
Білірубін: загальний (мкмоль/л)	14,16±4,11	16,55 ± 4,88 *	15,80 ± 4,86	17,30 ± 4,88 *	16,01 ± 4,88
КФК МВ (мкмоль/л)	<25	17,9 ± 3,16 *	16,94 ± 3,12	18,11 ± 3,15 *	17,04 ± 3,11
Среактивний білок (СРБ) (мг/мл)	< 6,0	5,64 ± 1,21 *	4,21 ± 1,22	5,52 ± 1,20 *	4,39 ± 1,31

Примітка: відмінності показників: * - p<0,05; ** - p<0,01 *** - p<0,001

Після закінчення лікування в хворих ГП та ОГ дещо знизився рівень С-реактивного білка – на 1,43 % та 1,13 % відповідно ($p < 0,05$), вміст серомукоїдів – на 13 % та 9 % ($p < 0,01$), що вказувало на більш ефективне зменшення автоімунної активності у хворих на БА. Крім того, у ГП рівень загального холестерину знизився з $(6,89 \pm 0,65)$ ммоль/л до $(5,59 \pm 0,94)$ ммоль/л, (на 23,3%); у той час, як в ОГ – з $(6,75 \pm 0,64)$ до $(5,89 \pm 0,95)$ ммоль/л (на 14,7%) ($p < 0,05$); рівні β -ліпопротеїдів та тригліцеридів мали лише тенденцію до нормалізації, однак, ці показники не досягли контрольних цифр.

Проведене дослідження показало, що в ГП на 4-5 добу значно зменшувались випадки нападоподібного кашлю, ядухи, тоді як в ОГ – на 6-7 добу, зменшення задишки та скарг з боку серцево-судинної і респіраторної систем, покращення самопочуття спостерігалось на 7-10 добу у ГП й на 10-12 у ОГ. Середня тривалість лікування склала 14,5 днів у перших та 15,8 – у других.

Ефективність курсу лікування за ЛК-1 у хворих основної групи (ОГ), що страждали на коморбідну патологію у вигляді БА та ІХС, склала: «значне поліпшення» 22,43%; «поліпшення» - 45,98%, «неістотне поліпшення» - в 25,09% випадків. Тобто, позитивний ефект визначений у 68,41% хворих. Тривалість досягнутого результату продовжувалася 3-4 місяці.

У групі порівняння (ГП) хворих на БА без супутньої ІХС з оцінкою «значне поліпшення» виписано 27,45%; «поліпшення» - 51,98%, «неістотне поліпшення» - 20,57% хворих. Позитивні результати у ГП склали 79,43%.

Віддалені результати в ОГ склали 43,82%; тривалість ремісії в ГП – 6 міс., ОГ – 3-4 міс.

Тенденція до погіршення самопочуття у хворих через півроку вказувала на необхідність призначення повторного курсу базової тагалоаерозольної терапії, чи потребувала подальшого пошуку удосконалення лікувальних підходів.

Більш високі позитивні результати при призначенні ЛК-1 групі хворих з коморбідною патологією (ОГ) пояснювались обтяженням стану за рахунок приєднаної ІХС, недостатністю корекції коронарогенних порушень.

Отримані дані клініко-лабораторних та функціональних досліджень дозволили зробити наступні **висновки**:

1. Наявність супутньої патології у хворих на БА у вигляді ІХС основної групи пацієнтів сприяла обтяженню клінічного стану хворих ОГ, що пояснювало зниження ефективності стандартного лікування БА у поєднанні з ІХС. Зменшення приступів ядухи, кардіалгій спостерігалися на тлі поліпшення самопочуття хворих групи порівняння на 4-5 добу, тоді як у хворих основної групи – на 6-7 добу. Зменшення ознак важкості астено-вегетативного синдрому спостерігалися на 7-14 добу від початку лікування у хворих ГП в 65,78 %, у той час, як в ОГ – в 57,13%. Підвищення повсякденної фізичної активності у 1-ій групі зменшилося в 46,42%, у 2-ої – в 39,12% пацієнтів, що характеризувало ефективність лікування та віддзеркалювалося на показниках ЯЖ.

2. Призначення базового комплексу з курсом галоаерозольної терапії (ЛК-1) сприяло позитивному ефекту у 79,43% хворих на БА та у 68,41% пацієнтів, що страждали на БА у поєднанні з ІХС при тривалості досягнутого результату впродовж 4-5 міс. у перших та 3-4 міс. – у других.

3. Після закінчення ЛК-1 рівень більшості показників гемограм хворих ГП наблизився до референтних величин ($p < 0,05$), що пояснювалося зменшенням гіпоксичних явищ, припиненням дії тригерів (еозинофіли знизилися з $(7,04 \pm 0,78)\%$ до $(5,54 \pm 0,88)\%$, $p < 0,05$). Проте, позитивні зміни в ОГ були менш виразними: рівень еозинофілії зменшився з $(7,98 \pm 0,79)\%$ до $(6,04 \pm 0,89)\%$, що перевищувало контрольні цифри, та пояснювалося обтяженням БА приєднаною ІХС.

4. Після закінчення лікування в хворих ГП та ОГ дещо знизився рівень С-реактивного білка – на 1,43% та 1,13% відповідно ($p < 0,05$), вміст серомукоїдів – на 13% та 9% ($p < 0,01$), що вказувало на більш ефективне зменшення автоімунної активності у хворих на БА. Крім того, у ГП рівень загального холестерину знизився з $(6,89 \pm 0,65)$ ммоль/л до $(5,59 \pm 0,94)$ ммоль/л, (на 23,3%); у той час, як в ОГ – з $(6,75 \pm 0,64)$ до $(5,89 \pm 0,95)$ ммоль/л (на 14,7%) ($p < 0,05$); рівні β -ліпопротеїдів та тригліцеридів мали лише тенденцію до нормалізації, однак, ці показники не досягли контрольних цифр.

5. За даними спірограми, ефективність лікування за ЛК-1 більш чітко визначалася у групі порівняння, ніж у основній групі, що відбувалося за рахунок ефективного зповільнення бронхіолоспазму та призводило до відновлювання функції легенів у хворих на БА. Такий провідний показник бронхіолоспазму як FEV1, збішився у хворих ГП на 14%, проте, у хворих на коморбідний стан – на 9%, тобто, присутність супутньої ІХС сприяло обтяженню гіпоксичних явищ у хворих на БА.

6. У групі порівняння після застосування ЛК-1 відзначалось дещо більше випадків зниження частоти серцевих скорочень (ЧСС): до лікування синусова тахікардія визначалася у $(90,24 \pm 5,88)\%$, після у $(68,29 \pm 7,27)\%$ хворих на БА, тобто, у 21,95% випадків, тоді як у ОГ – лише в 13,33% хворих на коморбідну патологію ($p < 0,01$). Крім того, у ГП кількість суправентрикулярних екстрасистол зменшилася на 12,2% (з 73,17% до 60,97%), проте у той час, як у ОГ – лише на 6,84% (з 70,17% до 63,33%). Отримані дані динамічного спостереження ХМ ЕКГ в процесі лікування за ЛК-1 вказували на недостатню корекцію аритмічних та ішемічних явищ у хворих основної групи (ОГ) й доцільність подальшого пошуку шляхів підвищення якості відновлювального лікування даного коморбідного стану.

7. За даними динаміки тесту на толерантність до фізичного навантаження, проведеного до та за 3 тижні лікування, в обох групах хворих визначена позитивна динаміка ($p < 0,05$), що свідчило про тенденцію до сприятливих змін функціонального і соматичного статусу пацієнтів після вживання ЛК-1, але кращі результати реєструвалися у хворих на БА (ГП), ніж у пацієнтів на коморбідну патологію.

Список друкованих праць за темою розділу

1. Шкуренко О.О. Ефективність застосування спелеотерапії в лікуванні хворих на бронхіальну астму у сполученні з ішемічною хворобою серця за даними холтеровського моніторингу ЕКГ. *Астма та алергія*. 2017. №3. С. 15–25. (спеціалізоване видання, що входить до наукометричної бази даних Index

Copernicus та Google Scholar; здобувачем здійснено обстеження хворих, проведено статистичне опрацювання й аналіз отриманих результатів).

2. Шкуренко О.О. Динаміка показників спірометрії та толерантності до фізичного навантаження у хворих на бронхіальну астму у сполученні з ішемічною хворобою серця в процесі стандартної медикаментозної та спелеотерапії. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2017. № 1 (99). С. 56–61. (спеціалізоване видання; одноосібна робота, здобувачем здійснено набір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистична обробка матеріалу, виводи, оформлення статті до друку).

3. Шкуренко О.О. Мацегора Н.А. Сучасний алгоритм діагностики бронхіальної астми у поєднанні з ішемічною хворобою серця. *Коморбідна і мультиморбідна патологія в клініці внутрішніх хвороб*: матер. наук.-практ. конференції. м. Одеса, 2-3 червня 2016 р. С. 38–40. (Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичне опрацювання й аналіз отриманих результатів, підготувала тези до друку).

4. Спосіб лікування латентної ішемічної хвороби серця у хворих на бронхіальну астму/Н.А.Мацегора, О.О.Шкуренко: пат. UA 109966 C2 A61K 31/04 A61P 9/10України. №a201404693; заявл. 28.04.2014; опубл. 26.10.2015. Бюл. № 20. (Здобувачем здійснено обстеження хворих, набір груп, проведено статистичне опрацювання й аналіз отриманих результатів).

5. Спосіб діагностики латентної ішемічної хвороби серця у хворих на бронхіальну астму/Н.А.Мацегора,О.О.Шкуренко :пат. UA 93645 U A61B 10/00 України. № u201404692; заявл. 05.05.2014; опубл. 10.10.2014. Бюл. № 19. (Здобувачем здійснено обстеження хворих, проведено статистичне опрацювання й аналіз отриманих результатів).

6. Спосіб лікування латентної ішемічної хвороби серця у хворих на бронхіальну астму /Н.А.Мацегора,О.О.Шкуренко :пат. UA 93647 U A61B 10/00 України. № u201404692; заявл. 05.05.2014; опубл. 10.10.2014. Бюл. № 19. (Здобувачем здійснено обстеження хворих, набір груп, проведено статистичне опрацювання й аналіз отриманих результатів).

РОЗДІЛ 5

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ГАЛОАЕРОЗОЛЬНОЇ ТА МАГНІТОЛАЗЕРНОЇ ТЕРАПІЇ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ У СПОЛУЧЕНІ З ІХС

Фізичні чинники здібні посилювати клінічний ефект від лікарських препаратів, що дає можливість зменшити дозу останніх, швидше досягти тривалої ремісії захворювання, мінімізувати алергічні прояви, що притаманні БА, побічні дії фармакотерапії коморбідних станів, попередити цілу низку ускладнень [38,47,81].

Медична практика останніх десятиліть показала перспективність використання у пацієнтів на БА та на ІХС магнітолазерної терапії, яка сприяє усуненню бронхообструктивного синдрому за рахунок відновлення мукоциліарного кліренсу і зниження дискринічного компонента, усуває запальний процес в бронхіальному дереві у хворих на БА [2,5,47,69,81]. Лікувальний ефект магнітолазерного впливу заснований на біостимуляції і мобілізації наявного енергетичного потенціалу організму і проявляється як імуномодулюючий, десенсибілізуючий, нейротрофічний, протизапальний, знеболюючий, протинабряковий, регенераторний, нормалізує реологію крові і гемодинаміку, гіпохолестеринемічний. Це визначає широкий діапазон показань для магнітно-лазерної терапії і різноманіття методичних підходів [2,5,47,69,81,127]. Але, в літературі відсутні дані про клінічну ефективність застосування МЛТ в комплексному лікуванні хворих на БА у сполученні з ІХС, які отримують базисну медикаментозну терапію. Вище наведене стало приводом нашого наступного дослідження.

Хворим ЛК-2, поряд з ЛК-1, після 2-3ої доби медикаментозного лікування додатково призначали МЛТ від апарату МИТ-1: магнітним полем (МП) впливали на рефлексогенні зони задньої поверхні шиї у проекції С2-С7 (зона парасимпатичної і сегментарної інервації серця, бронхів та легень) та на область

2–4 міжребер'я над грудиною, індуктивність МП - 25–35 мТл; режими ЛВ $\lambda = 0,89$ мкм, $f = 80-150$ Гц, потужність 30 мВт/см². Загальний час процедури становив 10 хв. на кожну зону, на курс лікування 10–12 сеансів, середня тривалість лікування склала 14,5 днів.

5.1. Динаміка загально-клінічних показників

У досліджуваної групи, хворих на БА у сполученні з ІХС з проявом тахіаритмії (ЛК–2) було: 22 (56,4%) жінки та 17 (43,6%) чоловіків. Середній вік склав: у жінок – 51,42±4,17, у чоловіків – 53,88±3,49 років. БА мала інтермітуючий (20,89%) або персистуючий перебіг легкого (39,08%) і середнього (40,03%) ступеня важкості у стані ремісії. ІХС: стабільна стенокардія I ФК була у 43,6% пацієнтів, II ФК – у 56,40%, у тому числі у 5,60% з них постінфарктний кардіосклероз ((ПКС) анамнестично сунендокардіальний інфаркт без зубця Q).

Кількість досліджених в групі з ЛК–1: жінок 18 (60 %), середній вік 49,38±3,45, та 12 (40 %) чоловіків – 51,69±3,24 років. Бронхіальна астма мала інтермітуючий (21,13%) або персистуючий перебіг легкого (45,07%) і середнього (33,80%) ступеня важкості у стані ремісії, серед них ІХС: стабільна стенокардія I ФК діагностувалась у 47,20% , тоді як II ФК – у 52,80%, з яких ПКС у 6,08%. Діагноз встановлювався згідно з рекомендаціями кардіологів (ESC, 2016) та пульмонологів (GINA, 2017).

До початку лікування хворих обох груп (ЛК–1, ЛК–2) визначалися наступні скарги: нападоподібний кашель (86,66% та 92,30%) із виділенням скудного слизового мокротиння (70,00% та 74,35%), напади ядухи (90,00% та 94,87%), задишку при фізичному навантаженні (66,70% та 79,48%), зниження повсякденної фізичної активності (76,66 % та 84,61%), біль в ділянці серця і за грудиною (43,33 % та 38,46%), головний біль (36,66% та 33,33%), почуття порушень ритму серця у вигляді посиленого серцебиття чи виникнення «перебоїв» (53,33% та 66,69%), запаморочення (33,33% та 35,89%); (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Динаміка клінічних ознак у хворих на БА з супутньої ІХС під впливом ЛК-1 та ЛК – 2

Показники	До лікування ЛК-1 (n =30)		Після лікування ; ЛК-1 (n= 30)						До лікування ЛК -2(n =39)		Після лікування ; ЛК – 2 (n= 39)					
			відсутнє		значне зменшення		незначне зменшення				відсутнє		значне зменшення		незначне зменшення	
	абс	(%)	абс	(%)	абс	(%)	абс	(%)	абс	(%)	абс	(%)	абс	(%)	абс	(%)
1. Нападopodobний кашель	26	86,66	7	26,92	12	46,15	7	26,92	36	92,30	13	36,11	20	55,55	3	8,33
2. Виділення мокротиння	21	70,0	3	14,28	8	38,09	10	47,61	29	74,35	7	24,13	13	36,11	9	31,03
3. Напади задухи	27	90,0	9	33,33	11	40,74	7	25,92	37	94,87	15	40,54	14	37,83	8	21,62
4. Задишка при фізичному навантаженні	20	66,6	0	0	6	30,00	14	70,00	31	79,48	4	12,90	12	38,70	15	48,38
5. Зниження повсякденної фізичної активності	23	76,66	3	13,04	6	26,08	14	60,86	33	84,61	7	21,21	11	33,33	15	45,45
6. Біль в ділянці серця	13	43,33	0	0	4	30,76	9	69,23	15	38,46	1	6,66	8	53,33	6	40,00
7. Серцебиття чи виникнення «перебоїв»	16	53,33	0	0	9	56,25	7	43,75	26	66,69	5	19,23	14	53,84	7	26,92
8. Хрипи	25	83,33	8	32,01	11	44,00	6	24,00	34	87,17	15	44,11	16	47,05	3	8,82
9. Запаморочення	10	33,33	1	10,01	5	50,0	4	40,00	14	35,89	3	21,42	8	57,14	3	21,42
10. Астено-вегетативні прояви	28	93,33	5	17,85	11	39,28	12	42,85	37	94,87	11	29,72	18	48,64	8	21,62
11. Головний біль	11	36,66	0	33,33	4	36,36	7	63,63	13	33,33	4	30,76	7	53,84	2	15,38

Кардіалгії та порушення ритму здебільшого виникали вночі, у тому числі частота, ступінь, вираженість і тривалість синусової тахікардії зростали як правило, зі збільшенням тяжкості БА, разом з нападом ядухи, на фоні застосування традиційної фармакотерапії для купірування бронхоспазму.

При фізикальному дослідженні встановлено: перкуторно–легеневий звук з коробковим відтінком (79,6% та 81,56%), аускультативно–жорстке дихання із подовженим видихом (82,4% та 83,8%), який супроводжувався свистячими хрипами у 88,4% та 89,2% пацієнтів.

Таким чином, суб'єктивні почуття пацієнтів і дані об'єктивного дослідження в обох групах були характерні як для БА, так і для ІХС (останні – у вигляді тахіаритмії) [10,14,17,58,67].

До початку лікування виявлені також астено-вегетативні ознаки (93,33%, 94,87%), у вигляді загальної слабкості, підвищеної втомлюваності, зниження настрою та толерантності до звичайного фізичного навантаження.

Клінічна ефективність комплексного відновлювального лікування хворих на БА у сполученні з ІХС була більш вираженою при застосуванні ЛК-2, що включав галоаерозольну та магнітолазерну терапію, ніж у хворих, які лікувалися за ЛК-1. Так, аналіз динаміки клінічних симптомів коморбідної патології в процесі курсового лікування показав наступне: нападоподібний кашель значно зменшився чи був відсутній у 91,66% пацієнтів з ЛК–2 проти 73,07% хворих з ЛК–1. Зниження мокротовиділення було успішнішим на 7,87%, відсутність хрипів на 15,15% також у хворих при використанні ЛК–2 .

Крім того, після лікування за ЛК–2 на 29,23% менше хворих скаржились на біль у ділянці серця, на 16,82% – на серцебиття чи відчуття «перебоїв» ($p < 0,001$), на 21,23% – рідше на прояви астено-вегетативного синдрому.

При застосуванні ЛК–2 (у порівнянні з ЛК-1) задишка при фізичному навантаженні у хворих була рідше на 21,60%, та на 15,42% підвищилась повсякденна фізична активність.

Таким чином, за різними клінічними ознаками у хворих на БА у поєднанні з ІХС із тахікардією, що додатково до базового лікувального комплексу

отримували ГАТ та магнітолазерну терапію (МЛТ) (ЛК–2), спостерігалось підвищення ефективності лікування від 7,87% до 29,23% у порівнянні з результатами використання ЛК–1.

Слід відмітити, що зменшення приступів ядухи, кардіалгій, синусових тахікардій на тлі поліпшення самопочуття у хворих ЛК–2 спостерігалися у більш короткий термін – на 2-4 добу, тоді як у хворих після закінчення ЛК–1, на 5-8 добу, значне зменшення задишки та скарг, у тому числі з боку серцево-судинної, так і респіраторної систем, покращення самопочуття спостерігалось на 7-10 добу при призначенні ЛК–2 й на 10-12 добу при призначенні ЛК-1.

5.2. Динаміка гематологічних показників

За показниками гемограми встановлено наявність ознак компенсаторного еритроцитозу [32,49]: рівні еритроцитів досягали середніх значень ($5,29 \pm 0,23 \cdot 10^{12}$) клітин/л у пацієнтів ЛК–1 та ($5,33 \pm 0,78 \cdot 10^{12}$) клітин/л в групі осіб, що вживали ЛК–2, при рівні гемоглобіну – ($172,7 \pm 6,20$) та ($173,4 \pm 6,37$) г/л відповідно ЛК–1 і ЛК–2, що перевищувало фізіологічні величини ($p < 0,001$). Одночасно спостерігалось збільшення середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті, середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті ($p < 0,001$), що характеризувало високий ступінь насичення еритроцитів гемоглобіном та відображало явища гіпоксії. Рівень лейкоцитів, гранулоцитів та сегментоядерних нейтрофілів крові, ШОЕ знаходився в межах норми, що давало підставу вважати відсутність виразних запальних процесів у досліджених пацієнтів [32,49,56,169].

Еозинофілія на середньому рівні $8,14 \pm 0,82$ свідчила про значну прихильність хворих до алергічних проявів ($p < 0,001$), а деяке збільшення лімфоцитів до $51,52 \pm 2,75$ - до автоімунних реакцій організму ($p < 0,01$).

Рівень тромбоцитів крові до початку лікування достеменно ($p < 0,001$) перевищував норму – ($396,58 \pm 5,11$) та ($398,84 \pm 5,28 \cdot 10^9$) клітин/л (при нормі $245,0 \pm 5,12 \cdot 10^9$) й дещо зменьшився при доповненні його галотерапією та МЛТ ($p < 0,05$) (табл. 5.2).

Таблиця 5.2.

Динаміка показників гемограми у хворих на БА з супутньої ІХС під впливом ЛК-1 та ЛК – 2

Показники	Групи хворих Контроль Здорові (n= 20)	ЛК – 1 (n =30) (M±m)		ЛК – 2 (n =39) (M±m)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
WBC Лейкоцити (10 ⁹ клітин/л)	4,80 ± 0,44	5,29± 0,23**	5,01± 0,64	5,33± 0,78**	4,98± 0,56
RBC Еритроцити (10 ¹² клітин/л)	4,50 ± 0,03	5,12 ± 0,11*	4,93 ± 0,14	5,48 ± 0,11*	4,80 ± 0,24
HGB Гемоглобін (g/l)	134 ± 5,4	172,7 ± 6,20 ***	170,16 ± 5,70	173,4 ± 6,37 ***	164,4 ± 5,90
HCT Гематокрит (l/l)	0,37 ± 0,02	0,45± 0,04 *	0,44± 0,05	0,43± 0,18*	0,39± 0,06
MCV Середній об'єм еритроцитів (f/l)	84, 3± 1,02	90,27 ± 0,11***	88,13 ± 0,19	91,52 ± 0,17***	87,19 ± 0,15
MCH Середній вміст гемоглобіну в еритроциті (p/g)	27,4 ± 0,06	33,84± 0,12***	31,93± 0,13	34,42± 0,15***	30,37± 0,12
MCHC Середня концентрація гемоглобіну в еритроциті	324± 4,60	349,14± 4,51***	348,12± 4,64	351,03± 4,52***	345,03± 4,01
RDW Ширина розподілу еритроцитів (%)	13,30± 0,13	12,70± 0,17 *	12,05± 0,16	13,82± 0,16 *	11,90± 0,14
PLT Тромбоцити (10 ⁹ клітин/л)	245± 5,12	396,58± 5,11***	389,63± 5,34	398,84± 5,28***	380,17± 5,5
MPV Середній об'єм тромбоцитів (f/l)	9,60± 0,25	11,35± 0,40***	10,51± 0,44	11,79± 0,37***	10,04± 0,72
PCT Тромбокрит (10 ⁻² L/L)	0,226± 0,01	0,316± 0,03*	0,312± 0,04	0,228± 0,02*	0,220± 0,03
PDW Ширина розподілу тромбоцитів (%)	15,40± 0,15	16,90± 0,09**	16,59± 0,12	17,98± 0,19**	16,52± 0,12
LYM % Лімфоцити (10 ⁹ клітин/л)	1,40 ± 0,02	3,69± 0,09 ***	2,88± 0,07	3,38± 0,09 ***	2,25± 0,07
Загальна кількість лімфоцитів (%)	30± 2,15	52,39± 2,78***	51,13± 2,52	51,52± 2,75***	49,50± 2,56
MON % Моноцити	4,30± 0,8	0,52± 0,03 *	0,49± 0,02	4,70± 1,14 *	4,50± 1,12
Загальна кількість моноцитів (10 ⁹ клітин/л)	0,32± 0,014	4,73± 1,12 *	4,62± 1,11	0,60± 0,051 *	0,51± 0,039
Загальна кількість гранулоцитів (10 ⁹ клітин/л)	4,30± 0,78	5,33± 1,68**	5,21± 1,38	5,90± 1,69**	5,12± 1,42
Сегментоядерні нейтрофіли (%)	62,10± 3,4	62,03± 2,88**	60,91± 2,19	66,90± 2,93**	59,24± 2,17
Еозинофіли (%)	3,50± 0,52	7,98± 0,79***	6,04± 0,89	8,14± 0,82***	4,94± 0,86
Паличкоядерні нейтрофіли (%)	2,05± 0,12	4,68± 0,66***	4,17± 0,73	4,62± 0,63***	4,15± 0,74
ESR Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) (мм/год)	8,03± 1,56	13,98± 1,72***	12,07± 1,69	14,98± 1,70***	11,70± 1,61

Примітка: відмінності показників: * - p<0,05; ** - p<0,01 ; *** - p<0,001

На тлі лікування за ЛК-2 рівень еритроцитів в хворих знизився з $(5,48 \pm 0,11)$ до $(4,80 \pm 0,24 \cdot 10^{12})$ клітин/л ($p < 0,01$), гемоглобіну – з $(173,4 \pm 6,37)$ до $(164,4 \pm 5,90)$ г/л ($p < 0,01$), гематокриту – з $(0,43 \pm 0,18)$ до $(0,39 \pm 0,06)$ % ($p < 0,01$), у той час, як в 1-ій групі такі показники мали менше виражену позитивну динаміку ($p < 0,05$). Рівень еозинофілів досяг нормального рівня у 2-ій групі хворих, на відміну від осіб 1-ої групи, в якій він лише наблизився до фізіологічних значень (табл. 5.2).

Тобто, динаміка показників гемограми після закінчення комплексного відновлювального лікування із застосуванням ГАТ і МЛТ була достовірно ($p < 0,01$) більш позитивною, ніж після ЛК-1, причому, рівень показників гемограми в 2-ій групі хворих наблизився до референтних величин ($p < 0,05$), що віддзеркалювало зменшення гіпоксичних явищ (компенсаторного еритроцитозу) та сенсibiliзуючих і алергізуючих впливів та пояснювало більшу клінічну ефективність ЛК-2.

Протягом лікування хворих на БА у сполученні з ІХС показники згортаючої системи крові (протромбін та фібрин плазми), залишалися у межах рефрактерних величин (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

**Динаміка показників коагулограми у хворих на БА з супутньої ІХС
під впливом ЛК-1 та ЛК – 2 (M±m)**

Групи хворих Показники	Контроль Здорові (n = 20)	ЛК – 1 (n =30)		ЛК – 2 (n = 39)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Протромбін(%)	97,65±2,14	100,01±3,21	99,78±3,22	102,34±3,2	99,12±3,18
Фібрин плазми (г/л)	3,36±0,35	3,60 ±0,76	3,58±0,44	3,72 ±0,24	3,48 ±0,36

Примітка: відмінності показників $p < 0,05$

5.3 Динаміка показників функціональної діагностики

5.3.1 Динаміка показників функції зовнішнього дихання (спірометрії)

Функцію зовнішнього дихання досліджували за результатами спірометрії.

До початку лікування усім хворим проводилася проба з Вентоліном (бронходилатативна), яка показала значний приріст FEV1, а саме, збільшення його на $(13,82 \pm 0,49) \%$ у порівнянні з контрольною групою (здоровими) ($p < 0,001$), що підтверджувало астматичний характер у формуванні патологічних змін ФЗД.

До початку лікування спостерігалися значні відхилення від норми швидкісних показників, а саме: FEV1 – $(64,05 \pm 5,14)\%$, PEF – $(58,39 \pm 4,21)\%$, MEF75 – $(66,35 \pm 4,02) \%$, MEF50 – $(42,06 \pm 4,18) \%$, MEF25 – $(33,02 \pm 3,70) \%$, FEV1/FVC – $(67,31 \pm 2,40) \%$, у всіх досліджених $p < 0,001$, що є характерним до бронхіальної обструкції [42,50,97,115,131, 176-177].

Суттєве зниження MEF50% та MEF25%, свідчило про порушення показників ФЗД на рівні дрібних бронхів, переважання бронхіолоспазму, тобто, респіраторної частини бронхіального дерева, що суттєво негативно впливало на кисневе забезпечення усіх органів та систем, але, у першу чергу, серцево-судинної, та провокувало порушення функціонального стану, що відображалось у відповідних скаргах, у більшості, тахікардії та ядухи [42,50,97,115,131].

Аналіз результатів лікування хворих за ЛК–2 за даними спірометрії дозволив виявити поліпшення таких вентиляційних показників, як об'єм форсованого видиху за 1 с (FEV1), який збільшився з $(64,05 \pm 5,14) \%$ до $(75,78 \pm 5,23) \%$; миттєва швидкість видиху у момент видиху 25% життєвої ємкості легенів (MEF25 - зросла з $(33,02 \pm 3,70) \%$ до $(40,95 \pm 3,90) \%$, миттєва швидкість видиху 50% життєвій ємкості легенів (MEF50 — підвищилася з $(42,06 \pm 4,18) \%$ до $(56,16 \pm 5,09) \%$; й миттєва швидкість видиху 75% життєвої ємкості легенів (MEF75 - зросла з $(66,35 \pm 4,02) \%$ до $(77,89 \pm 4,12) \%$ та наблизилась до референтних показників ($p < 0,01$). Аналогічні показники після закінчення терапії за ЛК-1 достеменно ($p < 0,05$) відрізнялися у бік меншої ефективності (табл. 5.4).

**Динаміка показників функції зовнішнього дихання у хворих на БА з супутньої ІХС
під впливом ЛК-1 та ЛК – 2 (М±m)**

Показники	Групи хворих Контроль Здорові (n =20)	ЛК – 1 (n = 30)		ЛК – 2 (n =39)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
SVC (%)	92,70 ± 4,01	78,34± 4,11**	83,90± 4,20	77,76± 4,02**	87,98± 4,15
FVC (%)	91,45 ± 4,19	79,21± 3,14**	83,72± 3,54	78,13± 3,10**	86,18± 3,51
FEV1 (%)	90,53± 3,22	64,07±5,12**	69,74±5,28	64,05±5,14**	75,78±5,23
PEF(%)	89,80±3,01	60,42±4,21**	68,70±4,44	58,39±4,221**	70,02±4,55
FEV1/FVC (індекс Генслера) (%)	84,50±2,16	67,80±2,40**	69,36±2,18	67,31±2,40**	72,05±2,07
ЧД за 1 хв	17,72 ± 2,81	20,24±1,17*	19,52±1,04	20,78±1,17*	18,65±1,06
MEF75 (%)	90,60±3.18	70,55±4,12**	74,17±4,16	66,35±4,02**	77,89±4,12
MEF50 (%)	89,50±3,04	51,66±4,16**	53,24±5,10	42,06±4,18**	56,16±5,09
MEF25 (%)	88,14±2,16	35,18± 3,70**	37,13± 3,92	33,02± 3,70**	40,95± 3,90
FEV1/SVC (індексТифно) (%)	85,70±2,08	69,38±2,69**	70,38±2,47	68,07±2,60**	71,38±2,41
Бронходилататійна проба з Вентоліном (400 мкг) :					
пFEV1 (%)	+ 2,1±0,16	+ 13,92±0,44**	+ 12,07±0,55	+ 13,8±0,49**	+10,86±0,58
пFVC (%)	+ 1,8±0,08	+ 10,16±1,55**	+ 9,15±1,66	+ 9,18±1,50**	+7,17±1,65
пFEV1/FVC (%)	+ 0,67±0,05	+ 4,89±0,91**	2,01±0,83**	+ 4,95±0,89**	2,11±0,82**

Примітка: відмінності показників у хворих та здорових: * - p<0,01; ** - p<0,001

Життєва ємкість легенів і форсована життєва ємкість легенів за час спостереження у 2-ій групі хворих підвищилися та також досягли нижньої границі референтних значень (табл. 5.4).

На більш виразне зменшення ступеню бронхоспазму після лікування за ЛК-2 вказувало й зниження рівня $pFEV_1$ з $(+13,8 \pm 0,49) \%$ до $(+10,86 \pm 0,58) \%$ ($p < 0,01$), у той час, як після ЛК-1 – з $(+13,92 \pm 0,44) \%$ до $(+12,07 \pm 0,55) \%$ ($p < 0,05$), що підтверджувало переважну клінічну ефективність комплексного призначення галоаерозольної та магнітолазерної терапії в ЛК-2.

5.3.2 Динаміка показників холтерівського моніторингу ЕКГ хворих на БА у сполученні з ІХС під впливом ЛК-1 та ЛК-2

Вивчення результатів ХМ ЕКГ до та після лікування хворих на БА у сполученні з ІХС показало наступне (табл. 5.5).

Частота випадків синусової тахікардії достеменно ($p < 0,01$) зменшилася з $(92,30 \pm 8,62) \%$ до $(58,97 \pm 7,38) \%$ та наблизилася до референтних значень рівень циркадного індексу у хворих, що лікувалися за ЛК-2. Проте, динаміка такого ж показника у пацієнтів, що лікувалися за ЛК-1, була менш вираженою: до лікування – $(83,33 \pm 6,88) \%$ випадків прискореного пульсу після – $(70,0 \pm 8,37) \%$.

У 2-ій групі хворих кількість суправентрикулярних екстрасистол скоротилася з $(94,87 \pm 5,33) \%$ до $(56,41 \pm 7,63) \%$, шлуночкових – з $(43,58 \pm 7,48) \%$ до $(23,07 \pm 6,71) \%$, що значно ($p < 0,01$) перевищило результати лікування 1-ої групи (табл. 5.5).

Наявність ознак неповної блокади правої ніжки пучка Гісу, які мали інтермітуючий характер до лікування, на 3,34% зменшились у групі порівняння (ЛК-1) та на 28,20 % у хворих з ЛК-2 ($p < 0,01$).

Після закінчення курсу ЛК-2 у 5,13% випадках зареєстровано зменшення кількості епізодів ішемії міокарда із депресією сегменту ST, у той час, як у групі порівняння ознаки порушення процесу реполяризації залишалися без змін (табл. 5.5).

Таблиця 5.5.

**Динаміка показників холтерівського моніторингу ЕКГ у хворих на БА з супутньої ІХС
під впливом ЛК-1 та ЛК-2**

Показники	Групи хворих		ЛК – 1 (n = 30)				ЛК – 2 (n = 39)			
			До лікування		Після лікування		До лікування		Після лікування	
	абс	q ± mq (%)	абс	q ± mq (%)	абс	q ± mq (%)	абс	q ± mq (%)	абс	q ± mq (%)
Синусова тахікардія (уд/хв)	25	83,33± 6,88**	21	70,0± 8,37**	36	92,30± 8,62**	23	58,97± 7,38**		
Неповна блокада правої ніжки пучка	13	43,33± 9,05**	11	26,67± 8,07**	23	58,97± 3,24**	12	30,76± 7,48**		
Гіса (%) : стійки ознаки	4	13,33± 6,21	4	13,33± 6,51	7	17,94± 5,03	7	17,94± 5,03		
інтермітуючий характер	9	26,67± 8,07	7	23,33± 7,72	16	41,02± 5,88	5	12,82± 6,45		
Шлуночкові екстрасистоли (ЕС) рідкісні поодинокі (< 30): А) Денні:	10	33,33±8,61**	8	26,27± 8,07**	17	43,58±7,48**	9	23,07± 6,71**		
Б) Нічні:	7	23,33± 7,23	5	16,67± 6,80	10	25,64± 6,40	5	12,82± 5,53		
Шлуночкові ЕС часті поодинокі (> 30):										
А) Денні:	4	6,67± 4,56**	3	3,33± 3,28**	4	10,25± 4,06**	1	2,56± 3,36**		
Б) Нічні:	2	6,67± 4,56	1	3,33± 3,27	2	5,12± 3,36	1	2,56± 2,56		
Суправентрикулярні ЕС рідкісні поодинокі :										
А) Денні:	21	70,17± 8,37**	19	63,33± 8,80**	37	94,87± 5,33**	22	56,41± 7,63**		
Б) Нічні:	19	63,33 ± 8,80	17	56,67 ± 8,06	24	61,53 ± 7,82	14	35,89 ± 7,67		
Суправентрикулярні екстрасистоли часті поодинокі :										
А) Денні	11	36,66± 2,52**	9	30,02± 2,58**	18	46,15± 4,53**	13	33,33± 4,55**		
Б) Нічні	5	16,66 ±1,65	4	13,33 ±1,65	10	25,64 ±3,69	6	15,38±3,18		
Суправентрикулярна тахікардія	3	10,07 ± 5,48	2	6,67± 4,56	6	12,82 ± 4,93	2	5,12± 3,36		
Низька амплітуда зубця Т	13	43,33±8,61	9	30,00± 8,37*	14	35,89± 6,95*	12	28,20± 6,70**		
Інверсія зубця Т :	7	23,33±7,23**	6	20,19± 7,30**	9	23,07± 6,19**	6	15,38± 5,59**		
СРРШ	3	10,07±5,48*	2	6,67± 4,56*	5	12,82± 4,63*	3	7,69± 4,08*		
Депресія сегменту ST> 1,00 мм	5	16,66 ± 5,48**	5	16,66 ± 5,48	15	38,46± 4,71**	13	33,33± 4,07*		

Примітка: відмінності показників при : * - p<0,01; ** - p<0,001

Таким чином, за даними ХМ ЕКГ показники ритму та провідності у досліджених хворих мали позитивну динаміку, яка більш значно відбувалася під впливом ЛК-2. Ознаки ішемії міокарду зменшувалися чи були відсутні лише у 5,13% після проведення курсу за ЛК-2 та залишалися без суттєвих змін після лікування за ЛК-1.

5.3.3. Показники ЕХО-кардіоскопії та дані тесту з 6-хвилиною ходьбою

УЗД серця проводили в позиціях ехокардіографії за стандартним протоколом з розрахунком розмірних, об'ємних і швидкісних характеристик (розділ 2). За даними розшифровки результатів дослідження, проведених у пацієнтів на БА у сполученні ІХС, були діагностовані наступні структурно-функціональні зміни серця з ремоделюванням міокарду (табл. 5.6).

Середні значення розміру правого передсерд'я (ПП) та правого шлуночка (ПШ) були достовірно ($p < 0,001$) вищими порівняно з нормою. Крім того, визначалося помірне збільшення ширини аорти, що опосередковано вказувало на значні зміни в судинах атерогенного походження у хворих на БА у сполученні з ІХС. Помірне збільшення об'ємних (КСР, КДР, КДО, КСО), лінійних (ПП, ЛШ, ПШ) та функційних (ФВ) показників характеризували помірне гемодинамічне перевантаження малого колу кровообігу (на рівні СН I-IIA) (табл. 5.6).

Після проведенного лікування за ЛК-2 спостерігалось зменшення гемодинамічного навантаження на міокард за рахунок: зниження систолічного тиску у легеневій артерії з $(26,9 \pm 2,08)$ до $(23,02 \pm 2,14)$ мм.рт.ст. ($p < 0,05$) (у групі порівняння – з $(25,07 \pm 2,19)$ до $(24,94 \pm 2,09)$ мм.рт.ст. ($p < 0,05$)), підвищення фракції викиду лівого шлуночка з $(56,15 \pm 3,98)$ до $(63,05 \pm 3,77)$ % ($p < 0,001$) (в групі ЛК-1 - з $(58,11 \pm 3,90)$ до $(61,25 \pm 3,76)$ % ($p < 0,01$)). Це призвело до зменшення розмірів правого шлуночка з $(3,11 \pm 0,03)$ до $(3,08 \pm 0,045)$ см ($p < 0,05$) (в після ЛК-1 – з $(3,11 \pm 0,04)$ до $(3,10 \pm 0,046)$ см ($p < 0,05$)), правого передсерд'я з $(4,47 \pm 0,59)$ до $(4,016 \pm 0,47)$ см ($p < 0,05$) (в групі порівняння – з $4,39 \pm 0,55$ до $4,02 \pm 0,46$ см ($p < 0,05$)). Крім того, зниження тиску у легеневій артерії після

лікування за ЛК-2 сприяло зменшенню гемодинамічного навантаження на лівий шлуночок зі скороченням розмірів його на 0,24 см ($p < 0,01$) (після ЛК-1 – на 0,02 см) та зменшенням об'ємних показників ($p < 0,05$) (при відсутності динаміки після ЛК-1).

Таблиця 5.6

**Показники ЕХО-КС хворих на БА у сполученні з ІХС до та після лікування
($M \pm m$)**

Показник	Контроль Здорові (n = 20)	ЛК – 1 (n = 30)		ЛК- 2 (n = 39)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Аорта (синус)	3,5 ± 0,05	3,69 ± 0,20***	3,67 ± 0,18***	3,68 ± 0,19***	3,65 ± 0,21***
ЛП, см	3,01 ± 0,028	3,71 ± 0,036**	3,71 ± 0,036*	3,70 ± 0,038**	3,69 ± 0,033*
ПП, см	3,09 ± 0,38	4,39 ± 0,55*	4,02 ± 0,46*	4,47 ± 0,59*	4,016 ± 0,47*
ЛШ, см	3,41 ± 0,19	3,9 ± 0,042*	3,88 ± 0,047*	4,11 ± 0,041**	3,87 ± 0,048**
ПШ, см	2,67 ± 0,003	3,11 ± 0,04**	3,10 ± 0,046**	3,11 ± 0,03*	3,08 ± 0,045*
ФВ %	69,13 ± 2,18	58,11 ± 3,90**	61,25 ± 3,76**	56,15 ± 3,98**	63,05 ± 3,77**
МШП діаст, см	0,85 ± 0,006	0,98 ± 0,012***	0,98 ± 0,015*	0,97 ± 0,01***	0,97 ± 0,017*
ЗСЛШ діаст, см	0,86 ± 0,007	0,90 ± 0,008 **	0,90 ± 0,019 *	0,94 ± 0,008 **	0,93 ± 0,014 *
ММЛШ, г	151,50 ± 7,34	159,08 ± 7,93*	158,27 ± 7,81*	158,80 ± 7,8*	158,85 ± 7,7*
Індекс ММЛШ, г/м ²	81,37 ± 2,23	112,15 ± 1,4**	111,12 ± 1,48*	113,15 ± 1,36 **	111,87 ± 1,42 *
СД в ЛА, мм.рт.ст	20,33 ± 4,71	25,07 ± 2,19***	24,94 ± 2,09*	26,9 ± 2,08***	23,02 ± 2,14**
КДР, см	4,70 ± 0,21	4,99 ± 0,095*	4,99 ± 0,12*	5,01 ± 0,088*	4,98 ± 0,074*
КСР, см	3,08 ± 0,18	3,18 ± 0,13 *	3,18 ± 0,15*	3,19 ± 0,09*	3,17 ± 0,12*
КДО, мл	66,78 ± 1,89	112,22 ± 5,24 ***	111,01 ± 5,18*	116,54 ± 5,03***	110,80 ± 5,84**
КСО, мл	38,51 ± 1,04	50,32 ± 2,34 *	50,26 ± 2,21 *	51,97 ± 2,34 *	49,05 ± 2,05 *

Примітка: відмінності показників: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ *** - $p < 0,001$

Таким чином, отримані дані свідчили про розвиток у хворих на БА у сполученні з ІХС взаємообтяжуючого патологічного стану, що формувався на тлі гіпертензії в легеневій артерії, навантаженні правого серця із формуванням застійних, гіпоксичних, дисметаболических явищ з ознаками порушень ритму, провідності та ішемії і відповідними клінічними ознаками. Курс комплексного

відновлювального лікування, що включав галоаерозольну та магнітолазерну терапію, сприяв суттєвому покращенню гемодинаміки, що віддзеркалювалось при УЗД серця.

З метою виявлення толерантності до фізичного навантаження, оцінки працездатності хворих у всіх досліджених був проведений тест з 6-хвилинною ходьбою (ТШХ) (табл 5.7).

Таблиця 5.7

Динаміка показників толерантності до фізичного навантаження хворих на БА у сполученні з ІХС за даними ТШХ (M±m)

Показники	Контроль 20 здорових осіб	ЛК – 1 (n = 30)		ЛК-2 (n= 39)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ТШХ (м)	578,4 ± 19,6	348,48 ± 7,50	379,35 ± 7,52	352,90 ± 7,83 *	405,54 ± 7,14

Примітка: відмінності показників у хворих та здорових: * - $p < 0,01$

Через 3 тижні після лікування за ЛК–2 у хворих на БА у сполученні з ІХС виявлена достовірна позитивна динаміка ТШХ ($p < 0,01$), вірогідно краще контролювався рівень ЧСС після закінчення тесту, і в більшій мірі збільшувався відсоток пройденої відстані в порівнянні з ЛК–1, що свідчило про виражені сприятливі зміни функціонального і соматичного статусу пацієнтів.

5.4. Динаміка показників біохімічних досліджень

Показники ліпідного обміну достовірно перевищували цифри здорових, що пояснювало наявність високого ризику кардіоваскулярних та респіраторних ускладнень у досліджених хворих.

За даними біохімічного аналізу крові виявлені дизліпідемічні явища у вигляді: зниження ЛПВЩ ($p < 0,01$), підвищення загального холестерину ($p < 0,01$), ЛПНЩ та β -ліпопротеїдів ($p < 0,001$), помірного підвищення тригліцеридів ($p < 0,05$) (табл. 5.8).

Таблиця 5.8

Динаміка біохімічних показників хворих на БА у сполученні з ІХСу пацієнтів ЛК –1 та ЛК –2 (M±m)

Показники	Групи хворих Контроль Здорові (n =20)	ЛК – 1 (n = 30) (M±m)		ЛК – 2 (n = 39) (M±m)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Глюкоза (ммоль/л)	4,06 ± 0,78	5,09±0,67 ***	4,90±0,71	5,05±0,69 ***	4,94±0,7
Загальний білок (г/л)	68,03±2,45	70,08 ±3,14***	69,02 ±3,16	71,1 ±3,18***	67,82 ±3,19
Альбумін (г/л)	43,60±2,36	45,95±2,43**	45,21±2,28	46,95±2,44**	44,80±2,30
Глобулін (г/л)	27,50 ±1,78	28,64±1,81***	28,23±1,69	28,90±1,88***	28,03±1,70
Мочевина (ммоль/л)	5,29 ±1,02	7,13 ±1,58*	6,90 ±1,61	7,26 ±1,54*	6,85 ±1,6
Креатинін (мкмоль/л)	61,40±3,12	71,24±4,80 *	70,04±4,52	72,05±4,82*	69,70±4,3
Тимолова проба (од. SH)	1,01±0,28	2,13±0,54 *	2,09±0,66	2,45±0,53 *	1,99±0,66
Серомукоїди (од.)	2,56±1,17	3,89±1,32 *	3,15±1,66	3,94±1,33 *	3,15±1,64
ЛПВЩ (ммоль/л)	1,13±0,24	0,92±0,22 **	0,94±0,11**	0,89±0,26 **	1,01±0,22**
Холестерин загальний (ммоль/л)	<5,2	6,75±0,64 **	5,89±0,95 *	6,99±0,65 **	5,53±0,94 **
Тригліцериди (ммоль/л)	<1,7	2,31±0,18 *	1,93±0,11 *	2,28±0,16 *	1,89±0,12 **
ЛПНЩ (ммоль/л)	2,54 ± 0,84	3,78 ± 0,37***	3,43 ± 0,47*	3,95 ± 0,37***	3,35±0,48**
βліпопротеїди (од.)	35,8 ± 3,57	52,21±3,25***	50,97±3,19	54,10±3,25***	49,80±3,09
АЛТ(Ед/л)	< 45	34,06 ± 4,15 **	32,80 ± 4,20	35,15 ± 4,15 **	31,05±4,19
АСТ(Ед/л)	< 40	31,03± 4,18**	30,96± 4,01	34,08± 4,27**	30,13±4,11
ЩФ (Ед/л)	88± 5,57	101,87 ± 6,54 *	98,72 ± 6,42	104,81 ± 6,52*	98,08±6,42
ГГТ(Ед/л)	< 39	30,02± 5,22 *	28,19± 5,27	31,90± 5,25*	28,12±5,29
Білірубін: загальний (мкмоль/л)	14,16±4,11	17,30 ± 4,88 *	16,01 ± 4,88	17,01± 4,88*	15,85±4,87
КФК МВ (мкмоль/л)	<25	18,11 ± 3,15 *	17,04 ±3,11	19,01±3,15*	16,90±3,11
Среактивний білок (СРБ) (мг/мл)	< 6,0	5,52 ± 1,20 *	4,39 ±1,31	5,78 ±1,21*	4,30 ±1,26

Примітка: відмінності показників: * - p<0,05; ** - p<0,01 *** - p<0,001

У хворих на БА у сполученні з ІХС заслуговують на особливу увагу зміни у ліпідному обміні: у хворих, що лікувалися за ЛК-2, ЛВПЩ піднялися з $0,89 \pm 0,26$ до $(1,01 \pm 0,22)$ ммоль/л ($p < 0,01$) (в хворих ЛК-1 – з $(0,92 \pm 0,22)$ до $(0,94 \pm 0,11)$ ммоль/л ($p > 0,05$); загальний холестерин знизився з $(6,99 \pm 0,65)$ до $(5,53 \pm 0,94)$ ммоль/л ($p < 0,01$) (у групі порівняння – з $(6,75 \pm 0,64)$ до $(5,89 \pm 0,95)$ ммоль/л ($p < 0,05$); тригліцериди – з $(2,28 \pm 0,16)$ до $(1,89 \pm 0,12)$ ммоль/л ($p < 0,01$) (в групі ЛК-1 – з $(2,31 \pm 0,18)$ до $(1,93 \pm 0,11)$ ммоль/л ($p < 0,05$)); високо атерогенні фракції ліпідів (ЛПНЩ) – з $(3,95 \pm 0,37)$ до $(3,35 \pm 0,48)$ ммоль/л (у групі порівняння – з $(3,78 \pm 0,37)$ до $(3,43 \pm 0,47)$ ммоль/л ($p > 0,05$)). Показники ліпідограми після ЛК-2 наблизилися до контрольних цифр.

Порушення ліпідного обміну, що є «візитною картою» атеросклерозу та ІХС, та часто супроводжуються абдомінальним ожирінням, сприяє розвитку рестриктивних порушень в бронхолегеневій системі, а супутня ІХС посилює бронхообструкцію [29,46,138,145,185]. Після закінчення застосування ЛК-2 та ЛК-1 дещо знизився рівень С – реактивного білка – на 1,48% та 1,13% відповідно ($p < 0,05$), що вказувало на зменшення автоімунної активності.

Отже, отримані дані біохімічних досліджень свідчили про переважне покращання ліпідного обміну, як провідного чинника атерогенезу, у хворих, що пройшли комплексне відновлювальне лікування із застосуванням галоаерозольної та магнітолазерної терапії (ЛК-2), ніж при відсутності МЛТ (ЛК-1), та підтверджує дані літератури про патогенетичну спрямованість саногенетичної дії МЛТ [38,47,72,73].

Ефективність лікування хворих на БА у сполученні з ІХС при додатковому призначенні магнітолазерного впливу (ЛК-2) з оцінкою «значне поліпшення» виписано 29,89%; «поліпшення» - 55,18%, «неістотне поліпшення» - 14,93% хворих, тоді, як при комплексному лікуванні з курсом ГАТ (ЛК-1) складала: «значне поліпшення» 22,43%; «поліпшення» - 45,98%, «неістотне поліпшення» - в 25,09% випадків. Тобто, позитивний ефект визначений у 68,41% хворих.

Позитивні результати при призначенні ЛК-2 склали 85,07 %, що дозволяло продовжити тривалість ремісії, підвищити якість життя хворих упродовж 6

місяців та більше, проте, як позитивні результати при призначенні лише ГАТ тримались 3-4 місяця. Тривалість ремісії після вживання ЛК-1 не перевищувала 6 міс.; ЛК-2 – продовжувалася до 12 міс.

Проте тенденція до погіршення самопочуття у хворих через півроку вказувала про необхідність призначення повторного курсу зазначеної терапії, та потребувала подальшого пошуку удосконалення лікувальних підходів.

Крім того, за даними ХМ ЕКГ визначена недостатня корекція процесів реполяризації – лише у 5,13% хворих, вказували на необхідність подальшого пошуку більш ефективної терапії таких хворих.

Отримані дані клініко-лабораторних та функціональних досліджень дозволили зробити наступні **висновки**:

1. Клінічна ефективність комплексного відновлювального лікування хворих на БА у сполученні з ІХС була більш вираженою при застосуванні ЛК-2 (у 85,07%), що включав галоаерозольну та магнітолазерну терапію, ніж у хворих, які лікувалися за ЛК-1 (68,41%). Зменшення приступів ядухи, кардіалгій, синусових тахікардій на тлі поліпшення самопочуття у хворих ЛК-2 спостерігалися у більш короткий термін – на 2-4 добу, тоді як у хворих після закінчення ЛК-1, на 5-8 добу, значне зменшення задишки та скарг, у тому числі з боку серцево-судинної системи. Тривалість ремісії після вживання ЛК-1 не перевищувала 6 міс.; ЛК-2 – продовжувалася до 12 міс.

2. Динаміка показників гемограми після закінчення комплексного відновлювального лікування із застосуванням ГАТ і МЛТ була достовірно ($p < 0,01$) більш позитивною, ніж після ЛК-1, причому, рівень показників гемограми в 2-ій групі хворих наблизився до референтних величин ($p < 0,05$), що віддзеркалювало зменшення гіпоксичних явищ (компенсаторного еритроцитозу) та сенсibiliзуючих і алергізуючих впливів, що пояснювало більшу клінічну ефективність ЛК-2.

3. Аналіз результатів лікування хворих за ЛК-2 за даними спірометрії дозволив виявити поліпшення таких вентиляційних показників, як об'єм форсованого видиху за 1 с (FEV1), який збільшився з $64,05 \pm 5,14$ до $75,78 \pm 5,23\%$;

миттєва швидкість видиху у момент видиху 25% життєвої ємкості легенів (MEF25 - зросла з $33,02 \pm 3,70\%$ до $40,95 \pm 3,90\%$), миттєва швидкість видиху 50% життєвої ємкості легенів (MEF50 - підвищилася з $42,06 \pm 4,18\%$ до $56,16 \pm 5,09\%$); й миттєва швидкість видиху 75% життєвої ємкості легенів (MEF75 - зросла з $66,35 \pm 4,02\%$ до $77,89 \pm 4,12\%$ та наблизилась до референтних показників ($p < 0,01$). Аналогічні показники після закінчення терапії за ЛК-1 достеменно ($p < 0,05$) відрізнялися у бік меншої ефективності.

4. Проведене лікування за ЛК-2 сприяло зменшенню гемодинамічного навантаження на міокард за рахунок: зниження систолічного тиску у легеневій артерії з $26,9 \pm 2,08$ до $23,02 \pm 2,14$ мм.рт.ст. ($p < 0,05$), підвищення фракції викиду лівого шлуночка з $56,15 \pm 3,98$ до $63,05 \pm 3,77\%$ ($p < 0,001$), що призвело до зменшення розмірів правого шлуночка з $3,11 \pm 0,03$ до $3,08 \pm 0,045$ см ($p < 0,05$), правого передсерд'я з $4,47 \pm 0,59$ до $4,016 \pm 0,47$ см ($p < 0,05$), а також до зменшення гемодинамічного навантаження на лівий шлуночок зі скороченням розмірів його на $0,24$ см ($p < 0,01$) та зменшенням об'ємних показників ($p < 0,05$). Після ЛК-1 динаміка вказаних показників була недостовірною.

5. За даними ХМ ЕКГ показники ритму та провідності у досліджених хворих мали позитивну динаміку, яка більш значно відбувалася під впливом ЛК-2 ($p < 0,01$). Однак, ознаки ішемії міокарду мали зворотній розвиток лише у $5,13\%$ після проведення курсу за ЛК-2 та залишалися без суттєвих змін після лікування за ЛК-1.

6. Динаміка показників толерантності до фізичного навантаження хворих на БА у сполученні з ІХС 1-2 ФК за даними ТШХ свідчила про більш суттєві ($p < 0,01$) позитивні зміни у хворих ЛК-2 (на $14,92\%$), ніж у пацієнтів ЛК-1 (на $8,86\%$), що підтверджує ефективність та обґрунтовує доцільність застосування патогенетично спрямованої комплексної методики із включенням галоаерозольної та магнітолазерної терапії.

7. Дані біохімічних досліджень свідчили про переважне покращання ліпідного обміну, як провідного чинника атерогенезу, у хворих, що пройшли комплексне відновлювальне лікування із застосуванням галоаерозольної та

магнітолазерної терапії (ЛК-2), ніж при відсутності МЛТ (ЛК-1), та підтверджує дані літератури про патогенетичну спрямованість саногенетичної дії МЛТ.

Список друкованих праць за темою розділу

1. Ефективність застосування галоаерозольної та магнітолазерної терапії у відновлювальному лікуванні хворих на бронхіальну астму у сполученні з ІХС / Н.А. Мацегора, О.О. Шкуренко, О.Я. Лекан, О.А. Бабуріна, Г.В. Чернецька, О.М. Леоненко-Бродецька. *Актуальні питання медицини транспорту*. 2019. №4 (58). С. 64–71. (Здобувачем здійснено набір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистична обробка матеріалу).

2. Шкуренко О.О. Мацегора Н.А. Ефективність застосування спелеотерапії в лікуванні хворих на бронхіальну астму у сполученні з ішемічною хворобою серця за даними холтеровського моніторингу ЕКГ. *Астма та алергія*. 2017. №3. С. 15–25. (спеціалізоване видання, що входить до наукометричної бази даних Index Copernicus та Google Scholar; Здобувачем здійснено обстеження хворих, проведено статистичне опрацювання й аналіз отриманих результатів).

3. Шкуренко О.О. Мацегора Н.А. Сучасний алгоритм діагностики бронхіальної астми у поєднанні з ішемічною хворобою серця. Коморбідна і мультиморбідна патологія в клініці внутрішніх хвороб: матер. наук.-практ. конференції. м. Одеса, 2-3 червня 2016 р. С. 38–40. (Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичне опрацювання й аналіз отриманих результатів, підготувала тези до друку).

4. Спосіб лікування латентної ішемічної хвороби серця у хворих на бронхіальну астму/ Н.А. Мацегора, О.О. Шкуренко: пат. UA 109966 C2 A61K 31/04 A61P 9/10України. № а201404693; заявл. 28.04.2014; опубл. 26.10.2015. Бюл. № 20.

5. Спосіб діагностики латентної ішемічної хвороби серця у хворих на бронхіальну астму/ Н.А. Мацегора, О.О. Шкуренко :пат. UA 93645 U A61B 10/00 України. № u201404692; заявл. 05.05.2014; опубл. 10.10.2014. Бюл. № 19.

РОЗДІЛ 6

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ВІДНОВЛЮВАЛЬНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ У СПОЛУЧЕНІ З ІХС ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ГАЛОАЕРОЗОЛЬНОЇ ТА МАГНІТОЛАЗЕРНОЇ ТЕРАПІЇ І АКТИВАТОРА КАЛІЄВИХ КАНАЛІВ

За результатами комплексного лікування хворих на БА у сполученні з ІХС (розд. 4,5) було визначено недостатню ефективність застосування на тлі базового лікування як галоаерозольної, так і її комплексного впливу з магнітолазерною терапією, що проводилося за корекцією селективного та специфічного інгібітора f-каналів синусового вузла серця, який контролює спонтанну діастолічну деполяризацію синусового вузла та зменшує частоту серцевих скорочень [38,47,127].

Тобто, на тлі успішного лікування (ЛК-1 та ЛК-2) тахисистолічних порушень ритму серця та провідності (при неповних блокадах правої ніжки пучка Гіса) корекція ішемічних явищ за даними ХМ ЕКГ склала лише 5,13%, що вказувало на необхідність подальшого пошуку більш ефективної короналітичної терапії таких хворих.

В останній час зростає інтерес до препаратів для лікування ІХС з принципово новим механізмом дії – активаторів калієвих каналів [41,44,196,200,203].

Активатор калієвих каналів з активною речовиною – никорандилом, має подвійний механізм дії: перший – обумовлений активацією аденілатциклази, що призводить до внутрішньо-клітинного накопичення гуаніділмонофосфата і, як наслідок, - до збільшення продукції ендотелій-залежного чинника релаксації (із дотацією оксиду азоту (NO)), вазодилатації, переважно артерій, зниження післянавантаження, завдяки чому поліпшуються електрофізіологічні процеси в органах та тканинах (в тому числі в серцевому м'язі, коронарних судинах та бронхолегеневому апараті); другий механізм - пов'язаний з наявністю у нього

нітратної групи і залишку амідно-нікотинової кислоти, що обумовлює нітратоподібний ефект. Наслідками цього є периферична вазодилатація, переважно венозна, зниження переднавантаження на серце та коронаророзширююча дія [13,15,24-25,56,72].

Позитивний вплив застосування даної групи препаратів характеризується антигіпоксантичним, коронаролітичним, бронхолітичним, метаболічним, мікроциркуляторним та іншими ефектами [44,196,200,228].

Проте, в доступній нам літературі, ми не знайшли робіт стосовно виявлення ефективності активатора калієвих каналів у хворих на БА у поєднанні з ІХС, а також поєднання його з фізичними чинниками.

Враховуючи усе вищезазначене, метою дослідження даного розділу стало вивчення ефективності призначення активатора калієвих каналів на тлі базового комплексного лікування хворих на БА у сполученні з ІХС (ЛК-3), та поєднання його з галоаерозольною та магнітолазерною терапією.

З першої доби активатор калієвих каналів призначався у дозі 20 мг двічі на добу під час їжі зранку та ввечері на протязі 2 тижнів, на тлі базової терапії, а також після 2-3-ої доби лікування комплекс було доповнено галоаерозольною та магнітолазерною терапією (ЛК – 4).

6.1. Динаміка загально-клінічних показників

Досліджено 39 хворих на БА у сполученні з ІХС, з яких було 24 жінки та 15 чоловіків. Усі хворі були поділені на 2 групи: у першу увійшли 18 осіб, що лікувалися за ЛК-3: 11 (61,11%) жінок у середньому віці $49,70 \pm 3,15$ років та 7 (38,88%) чоловіків $52,08 \pm 3,16$ років. Бронхіальна астма мала інтермітуючий (20,13%) або персистуючий перебіг легкого (45,77%) і середнього (34,1%) ступеня важкості у стані ремісії. ІХС: стабільна стенокардія I ФК була у 41,90% пацієнтів, II ФК – у 58,10%, у тому числі у 7,85% з них діагностований постінфарктний кардіосклероз (ПКС) – субендокардіальний інфаркт без зубця Q.

Другу групу склали 21 хворий, що лікувалися за ЛК – 4: жінок 13 (61,90%) жінок у середньому віці $52,40 \pm 4,45$ та 8 (38,09%), чоловіків віком $55,28 \pm 3,16$ років. БА мала інтермітуючий (22,13%) або персистуючий перебіг легкого (36,07%) і середнього (41,80%) ступеня важкості у стані ремісії. ІХС: стабільна стенокардія I ФК виявлялась у 40,94% пацієнтів, тоді як II ФК – у 59,04%, у тому числі, у 8,73% з них анамнестично був визначений постінфарктний кардіосклероз (сунендокардіальний інфаркт без зубця Q).

Тобто, групи були рандомізовані за віком, статтю та нозоформами. Діагноз встановлювався згідно з рекомендаціями кардіологів (ESC, 2017) та пульмонологів (GINA, 2017).

Після проведеного лікування у досліджуваних хворих спостерігалось помірне зменшення або відсутність деяких клінічних ознак коморбідної патології.

Так, в обох групах значно зменшився чи був відсутній нападоподібний кашель – у 86,66 % хворих ЛК-3 та у 88,88 % пацієнтів ЛК-4, виділення мокротиння – у 76,91 % та 86,66 % відповідно.

Задишка при фізичному навантаженні, хрипи у більшому відсотку зменшилися чи були відсутні у хворих, що лікувалися за ЛК-4, ніж за ЛК-3, а саме: у 75,00% проти 58,32 %, та у 94,44 % проти 86,66 % відповідно, які додатково до базисного комплексу отримували активатор калієвих каналів у поєднанні з ГАТ та МЛТ (ЛК-4), у тому числі, у 31,25% з них після лікування була відсутня задишка, а у 44,44 % – хрипи, проте в групі хворих, що вживали ЛК-3, ці показники склали, відповідно, 16,66% та 40,00%, що свідчило про перевагу застосування ЛК-4, який однаково позитивно діяв як на респіраторну так й на кардіоваскулярну системи.

Більш значно позитивною була динаміка показника відчуття «перебоїв» в роботі серця у пацієнтів, що вживали ЛК-4 – 66,66 %, проти 57,13 % при терапії ЛК-3 ($p < 0,05$).

В обох групах значно зменшились симптоми кардіалгії, а саме, у 90,9% (ЛК-4), та 87,50 % (ЛК-3) ($p < 0,05$) (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

Динаміка клінічних ознак у хворих на БА з супутнім ІХС у пацієнтів ЛК - 3 та ЛК – 4

Показники	До лікування ЛК -3 (n=18)		Після лікування; ЛК – 3 (n= 18)						До ікування ЛК – 4(n=21)		Після лікування; ЛК – 4 (n= 21)					
			відсутнє		значне зменшення		незначне зменшення				відсутнє		значне зменшення		незначне зменшення	
	абс	(%)	абс	(%)	абс	(%)	абс	(%)	абс	(%)	абс	(%)	абс	(%)	абс	(%)
1. Нападopodobний кашель	15	83,33	4	26,66	9	60,00	2	13,33	18	85,71	6	33,33	10	55,55	2	11,11
2. Виділення мокротиння	13	72,22	3	23,07	7	53,84	3	16,66	15	71,42	4	26,66	9	60,00	2	13,33
3. Напади задухи	16	88,88	5	31,25	7	43,75	4	25,00	19	90,47	6	31,57	10	52,63	3	15,78
4. Задишка при фізичному навантаженні	12	66,66	2	16,66	5	41,66	5	41,66	16	76,19	5	31,25	7	43,75	4	25,00
5. Хрипи	15	83,33	6	40,00	7	46,66	2	13,33	18	85,71	8	44,44	9	50,00	2	11,11
6. Біль в ділянці серця	8	44,44	2	25,00	5	62,50	1	12,50	11	52,38	3	27,27	7	63,63	1	9,09
7. Серцебиття чи виникнення «перебоїв»	7	38,88	1	14,28	3	42,85	3	42,85	9	42,85	2	22,22	4	44,44	3	33,33
8. Запаморочення	6	33,33	1	16,66	3	50,00	2	33,33	8	38,09	2	25,00	5	62,50	1	12,5
9. Астено-вегетативні прояви	17	94,44	5	29,41	8	47,05	4	23,52	19	90,47	6	31,57	10	52,63	3	15,78
10. Головний біль	5	27,77	0	0	3	60,00	2	40,00	7	33,33	2	28,57	4	57,14	1	14,28
11. Зниження повсякденної фізичної активності	11	77,77	2	18,18	5	45,45	3	36,36	17	80,95	5	29,41	7	41,17	5	29,41

Зменшення хрипів, приступів ядухи, кардіалгій, відчуття перебоїв в роботі серця, збільшення фізичної активності спостерігалися на тлі поліпшення самопочуття хворих ЛК–4 на 3-4 добу, тоді як у хворих ЛК–3 на 4-5 добу, поліпшення ознак важкості астено-вегетативного синдрому – на 7-9 добу від початку лікування однаково як в ЛК–3, так й в групі з ЛК-4. Середня тривалість лікування склала 14,3 днів.

Таким чином, сумарна позитивна клінічна динаміка збоку бронхолегової системи відбувалася у хворих ЛК–3 у 78 %, ЛК–4 – 84,7 %; за даними серцево–судинних ознак – у 72% та 78,8% відповідно. Прояви астено–вегетативної дисфункції після закінчення лікування були відсутні чи значно зменшилися у 66,7% хворих, що отримували ЛК–3 та у 82% - ЛК–4.

6.2. Динаміка гематологічних показників

При дослідженні загального аналізу крові встановлено, що рівні еритроцитів досягали середніх значень ($5,55 \pm 0,12 \cdot 10^{12}$) клітин/л у пацієнтів ЛК–3 та ($5,68 \pm 0,14 \cdot 10^{12}$) клітин/л в групі з ЛК-4; та гемоглобіну – ($174,7 \pm 6,20$) й ($175,2 \pm 6,35$) г/л відповідно ЛК–3 і ЛК–4, що перевищувало фізіологічні величини ($p < 0,001$). Одночасно спостерігалось збільшення середнього вмісту гемоглобіну в еритроцитах, середньої концентрації гемоглобіну в еритроцитах ($p < 0,001$), що характеризувало високий ступінь насичення еритроцитів гемоглобіном. Дані зміни відображали явища гіпоксії, та через необхідність компенсувати недостатність кисню, прояви кардіалгії, та відповідали компенсаторному еритроцитозу [25,57,87,91, 96].

Рівень лейкоцитів крові знаходився в межах норми, тобто, можна було припустити відсутність значних виразних запальних процесів у дослідженій групі пацієнтів [50,57,88,92]. Проте, еозинофілія в обох групах, а саме, ($8,68 \pm 0,66$) % (ЛК-3) та ($8,89 \pm 0,84$) % (ЛК–4) свідчила про значну прихильність хворих до алергічних проявів ($p < 0,001$), а деяке збільшення лімфоцитів до ($53,39 \pm 2,78$) % та ($51,52 \pm 2,75$) % - до автоімунних реакцій організму ($p < 0,01$) (табл. 6.2).

Таблиця 6.2.

Динаміка показників гемограми хворих на БА у сполученні з ІХСу пацієнтів ЛК–3 та ЛК–4

Показники	Групи хворих Контроль Здорові (n= 20)	ЛК – 3 (n =18) (M±m)		ЛК – 4 (n =21) (M±m)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
WBC Лейкоцити (10 ⁹ клітин/л)	4,80 ± 0,44	5,40± 0,23**	5,00± 0,64	5,50± 0,79**	4,87± 0,58
RBC Еритроцити (10 ¹² клітин/л)	4,50 ± 0,03	5,55 ± 0,12*	4,97 ± 0,15	5,68 ± 0,14*	4,86 ± 0,29
HGB Гемоглобін (g/l)	134 ± 5,4	174,70 ± 6,20 ***	169,18 ± 5,70	175,2 ± 6,35 ***	168,6 ± 5,89
HCT Гематокрит (l/l)	0,37 ± 0,02	0,44± 0,04 *	0,43± 0,05	0,48± 0,19*	0,41± 0,08
MCV Середній об'єм еритроцитів (fl)	84,3± 1,02	91,24 ± 0,11***	88,13 ± 0,19	93,50 ± 0,18***	87,60 ± 0,17
MCH Середній вміст гемоглобіну в еритроциті (p/g)	27,4 ± 0,06	34,80± 0,12***	31,67± 0,13	35,28 ± 0,16***	31,02± 0,11
MCHC Середня концентрація гемоглобіну в еритроциті	324± 4,60	350,14± 4,51***	346,11± 4,64	352,03± 4,51***	344,83± 4,02
RDW Ширина розподілу еритроцитів (%)	13,30± 0,13	13,70± 0,18 *	12,15± 0,17	13,50± 0,16 *	11,67± 0,15
PLT Тромбоцити (10 ⁹ клітин/л)	245± 5,12	397,58± 5,11***	386,60± 5,33	399,80± 5,30***	382,18± 5,8
MPV Середній об'єм тромбоцитів (fl)	9,60± 0,25	11,37± 0,40***	10,38± 0,44	12,01 ± 0,35***	10,18± 0,73
PCT Тромбокрит (10 ⁻² L/L)	0,226± 0,01	0,360± 0,03*	0,350± 0,04	0,380± 0,03*	0,360± 0,04
PDW Ширина розподілу тромбоцитів (%)	15,40± 0,15	17,9± 0,09***	16,60± 0,13	18,28± 0,17***	16,42± 0,15
LYM % Лімфоцити (10 ⁹ клітин/л)	1,40 ± 0,02	3,79± 0,09 ***	2,66± 0,07	3,89± 0,10 ***	2,15± 0,09
Загальна кількість лімфоцитів (%)	30± 2,15	53,39± 2,78***	50,15± 2,51	51,82± 2,75***	49,5± 2,56
MON % Моноцити	4,3± 0,8	4,76± 1,12 *	4,63± 1,12	4,69± 1,09 *	4,50 ± 1,11
Загальна кількість моноцитів (10 ⁹ клітин/л)	0,32± 0,014	0,63± 0,04 *	0,53± 0,02	0,67± 0,053 *	0,52± 0,038
Загальна кількість гранулоцитів (10 ⁹ клітин/л)	4,30± 0,78	5,73± 1,69***	5,20± 1,35	5,8± 1,67***	5,16± 1,40
Сегментоядерні нейтрофіли (%)	62,10± 3,4	65,24± 2,86**	60,71± 2,18	67,3± 2,92**	59,11± 2,15
Еозинофіли (%)	3,50± 0,52	8,68± 0,66***	5,94± 0,89	8,89± 0,84***	4,90± 0,84
Паличкоядерні нейтрофіли (%)	2,05± 0,12	4,69± 0,65***	4,18± 0,73	4,71± 0,62***	4,14± 0,73
ESR Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) (мм/год)	8,03± 1,56	13,82± 1,74***	12,17± 1,66	14,58± 1,50 ***	11,09± 1,58

Примітка: відмінності показників: * - p<0,05; ** - p<0,01 *** - p<0,001

Рівень тромбоцитів крові до початку лікування достеменно ($p < 0,001$) перевищував норму в обох групах – $(397,58 \pm 5,11 \cdot 10^9)$ клітин/л (ЛК–3) та $(399,80 \pm 5,30 \cdot 10^9)$ клітин/л (ЛК–4) при нормі $(245,0 \pm 5,12 \cdot 10^9)$ клітин/л й дещо зменшився в групі з ЛК–4 ($p < 0,05$).

Таким чином, після закінчення ЛК-3 та ЛК-4 рівень показників гемограми наблизився до референтних величин ($p < 0,05$) за рахунок зменшення гіпоксичних явищ на міокард, та припинення дії тригерів у групі з застосуванням ЛК–4 (еозінофіли $4,90 \pm 0,80$ проти $5,94 \pm 0,89$, $p < 0,05$), підвищення чинників захисту, та значно наблизилась до контрольних цифр.

Показники згортаючої системи крові (протромбін та фібрин плазми), залишалися у межах рефрактерних величин (табл. 6.3).

Таблиця 6.3

Динаміка показників коагулограми хворих на БА у сполученні з ІХС у пацієнтів ЛК–3 та ЛК–4 (M±m)

Групи хворих	Контроль Здорові (n = 20)	ЛК–3 (n = 18) До лікування	ЛК–3 (n = 18) Після лікування	ЛК–4 (n=21) До лікування	ЛК–4 (n = 21) Після лікування
Показники					
Протромбін(%)	97,65±2,14	102,21±3,21	99,78±3,22	103,15±3,1	100,1±3,17
Фібрин плазми (г/л)	3,36±0,35	3,68 ±0,72	3,60±0,44	3,77 ±0,24	3,66 ±0,34

Примітка: відмінності показників: $p < 0,05$

6.3 Динаміка показників функціональної діагностики

6.3.1 Динаміка показників функції зовнішнього дихання (спірометрії)

За результатами спірометрії до початку лікування спостерігалися значні відхилення від норми швидкісних показників обох груп, а саме: FEV1 – $(64,15 \pm 5,13)\%$ та $(63,25 \pm 5,13)\%$; PEF $(60,02 \pm 4,18)\%$ та $(57,90 \pm 4,21)\%$, MEF75 –

(69,55±4,12)% проти (66,75±4,01)%, MEF50 – (41,66±4,16)% та (41,00±4,11)%, MEF25 – (34,16±3,70)% та у (32,12±3,70)%, FEV1/FVC – (67,57±2,42) % й (67,11±2,40) % відповідно у ЛК–3 та ЛК–4 (у всіх досліджених $p < 0,001$ порівнянню з нормою).

Більш виражене зниження MEF50% та MEF25%, свідчило про порушення показників ФЗД на рівні дистальних відділів, переважання бронхіолоспазму, тобто, респіраторної частини бронхіального дерева, що суттєво негативно впливало на кисневе забезпечення усіх органів та систем, але, у першу чергу, серцевосудинної, та провокувало порушення функціонального стану останньої й відображалось у відповідних скаргах, здебільшості кардіалгії (табл. 6.1).

Бронходілятаційна проба з Вентоліном продемонструвала значний приріст FEV1, а саме, його збільшення на (13,9±0,50) %, що у порівнянні з контрольною групою було дестемнено вище ($p < 0,001$) та підтверджувало астматичний характер змін ФЗД.

Після лікування хворих ЛК–3 та ЛК–4 у порівнянні з ЕКГ було виявлено тенденцію до поліпшення усіх зазначених показників ФЗД, а саме таких, як об'єм форсованого видиху за 1 с (FEV1), який збільшився до (72,74±5,28)% та (75,88±5,20)% відповідно ЛК–3 та ЛК–4; миттєва швидкість у момент видиху 25% життєвої ємкості легенів (MEF25 - зросла на 3,92% більше у групу з ЛК–4 ніж з застосуванням ЛК–3, миттєва швидкість видиху 50% життєвої ємкості легенів (MEF50 - підвищилася на 2,82% відповідно); й миттєва швидкість видиху 75% життєвої ємкості легенів (MEF75 - також на 4,62% зросла у групі ЛК–4 та наблизилась до референтних показників ($p < 0,05$).

Крім того, мали позитивну динаміку ємкісні показники: життєва ємкість легенів підвищилася після ЛК-3 з (77,21±3,14)% до (85,72±3,54)% ($p < 0,05$), наприкінці ЛК-4 – з (76,83±3,11)% до (86,08±3,50)% ($p < 0,05$); форсована життєва ємкість легенів за час спостереження збільшилася з (63,44±5,13)% до (72,74±5,28)% ($p < 0,05$) у перших та з (63,25±5,13)% до (75,88±5,20)% ($p < 0,05$) у других. Причому, позитивні зміни після проведення відновлювального лікування за ЛК-4 декілька переважали таки після ЛК-3 (табл. 6.4).

Таблиця 6.4

Динаміка показників функції зовнішнього дихання хворих на БА у сполученні з ІХС до лікування (M±m)

Показники	Групи хворих Контроль Здорові (n =20)	ЛК – 3 (n =18)		ЛК – 4 (n =21)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
SVC (%)	92,70 ± 4,01	77,34± 4,11**	84,90± 4,20	77,01± 4,05**	86,07± 4,14
FVC (%)	91,45 ± 4,19	77,21± 3,14**	85,72± 3,54	76,83± 3,11**	86,08± 3,50
FEV1 (%)	90,53± 3,22	63,44±5,13**	72,74±5,28	63,25±5,13**	75,88±5,20
PEF(%)	89,80±3,01	60,02±4,18**	69,68±4,44	57,90±4,21**	71,00±4,55
FEV1/FVC (індекс Генслера) (%)	84,50±2,16	67,57±2,42**	69,86±2,18	67, 11±2,40**	72,05±2,02
ЧД за 1 хв	17,72 ± 2,81	20,84±1,18*	19,02±1,05	21,08±1,17*	17,95±1,08
MEF75 (%)	90,60±3.18	69,55±4,12**	72,17±4,16	66,75±4,01**	76,79±4,10
MEF50 (%)	89,50±3,04	41,66±4,16**	54,24±5,10	41,00±4,11**	57,06±5,09
MEF25 (%)	88,14±2,16	34,16± 3,70**	36,13± 3,93	32,12± 3,70**	40,05± 3,79
FEV1/SVC (індекс Тифно) (%)	85,70±2,08	68,38±2,69**	70,88±2,44	67,17±2,59**	71,02±2,40
Бронходилатційна проба з β-2-агоністом короткої дії (400 мкг) :					
пFEV1 (%)	+ 2,10±0,16	+ 14,23±0,48**	+ 12,17±0,55	+ 13,9±0,50**	+11,06±0,57
пFVC (%)	+ 1,80±0,08	+ 10,09±1,54**	+ 8,55±1,66	+ 9,78±1,51**	+ 7,67±1,62
пFEV1/FVC (%)	+ 0.67±0,05	+ 5,69±0,90**	2,11±0,83**	+ 5,14±0,90**	2,09±0,83**

Примітка: відмінності показників у хворих та здорових: * - p<0,01; ** - p<0,001

Таким чином, ефективність лікування хворих на БА у сполученні з ІХС була високою в обох лікувальних групах (ЛК-3 та ЛК-4), але перевага визначалась при комплексному лікуванні із застосуванням галоаерозольної і магнітолазерної терапії з корекцією Нікорандилом (ЛК-4), на що вказувало зменшення рівня $pFEV_1$ з $(+13,9 \pm 0,50)\%$ до лікування, та $(+11,06 \pm 0,57)\%$ ($p < 0,01$) після застосування ЛК-4, у той час, як цей показник у групі хворих після ЛК-3 зменшився з $(+14,23 \pm 0,48)\%$ до $(+12,17 \pm 0,55)\%$ ($p < 0,05$).

6.3.2 Динаміка показників холтерівського моніторування ЕКГ хворих на БА у сполученні з ІХС під впливом ЛК-3 та ЛК-4

При розшифровці результатів ХМ ЕКГ здебільшого спостерігались зміни сегменту ST та інші ознаки ішемії міокарду, які не були діагностовані при знятті стандартної ЕКГ. Так, реєструвалися порушення серцевого ритму у вигляді синусової тахікардії, синусової дихальної аритмії, екстрасистолії, особливо в нічний період, що було пов'язано з нічними приступами ядухи, збільшенням бронхіальної обструкції та побічною дією бета2 – агоністів, які застосовувалися для купірування нападу, у тому числі помірною напругою вегетативної системи, а саме відносним переважанням парасимпатичної регуляції серцевого ритму, тобто, нічної ваготонії. Також здебільшого спостерігались зміни сегменту ST, які не були зареєстровані при знятті стандартної ЕКГ, поряд із іншими ознаками ішемії міокарду.

Після застосування зазначених вище лікувальних комплексів (ЛК-3 та ЛК-4) у хворих на БА у сполученні з ІХС відзначалася тенденція до нормалізації частоти серцевих скорочень, більш (на 2,39%) виражена у хворих при застосуванні ЛК-4 (у порівнянні з ЛК-3). Значно зменшилася кількість суправентрикулярних екстрасистол, а саме: на 23,81% проти 11,11% відповідно у ЛК-4 з ЛК-3 ($p < 0,01$). Наявність ознак неповної блокади правої ніжки пучка Гіса, які мали інтермітуючий характер до лікування, однаково зменшились у хворих обох досліджувальних груп ($p < 0,05$).

Крім того, зареєстровано значну позитивну динаміку горизонтальної депресії сегменту ST: у пацієнтів з ЛК–3 у 27,78% (з $(2,18 \pm 0,12)$ мм до $(1,34 \pm 0,11)$ мм, та скорочення терміну ішемії за добу з $(45 \pm 10,16)$ до $(5 \pm 0,52)$ хвилин), у групі хворих з застосуванням ЛК–4 майже у 33,33% випадків (з $(2,11 \pm 0,19)$ мм до $(1,31 \pm 0,14)$ мм, скорочення терміну ішемії за добу з $(43 \pm 11,03)$ до $(4 \pm 0,61)$ хвилин ($p < 0,05$). Після лікування позитивні зміни показників ХМ ЕКГ були достатньо високими в обох групах спостереження, однак більш виразні при призначенні ЛК–4, що сприяло відновлюванню як функції легенів, за рахунок насичення клітин корисними іонами, очищенню мікрофлори дихальних шляхів від пилу і шкідливих бактерій, так і діяльність серцево–судинної системи у вигляді зменшення проявів аритмії та поліпшення процесу реполяризації.

Через 4-5 тижнів спостереження після лікування за ЛК–4 у хворих на БА у сполученні з ІХС виявлена більш виражена позитивна динаміка за даними ХМ ЕКГ у вигляді достеменного зниження середньої добової ЧСС, частоти виникнення суправентрикулярних екстрасистол, насамперед денних, яка свідчила про сприятливі зміни функціонального і соматичного статусу пацієнтів, як з боку респіраторної так і серцевосудинної систем. Слід відмітити, що до лікування прояви аритмії були виявлені однаково часто при дослідженні пацієнтів обох груп.

За показниками, що характеризують фазу реполяризації, було визначено наступне. Низька амплітуда зубця Т до лікування за ЛК-3 спостерігалася у $(44,44 \pm 8,61)\%$, після – у $(27,77 \pm 8,37)\%$ ($p < 0,05$) випадках, в групі хворих ЛК-4 – відповідно, у $(57,14 \pm 6,92)\%$ та $(23,80 \pm 4,71)\%$ ($p < 0,01$). Інверсія зубця Т у перших зменшилася з $(33,33 \pm 7,23)\%$ до $(27,77 \pm 7,30)\%$ ($p < 0,01$), у других – з $42,85 \pm 23,30\%$ ($p < 0,01$); синдром ранньої реполяризації шлуночків – з $27,77 \pm 5,34\%$ до $(16,16 \pm 4,56)\%$ після ЛК-3 та з $(28,57 \pm 5,63)$ до $(14,28 \pm 4,07)\%$ ($p < 0,001$) після ЛК-4. Депресія сегменту $ST > 1,00$ мм зменшилася після ЛК-3 з $66,66 \pm 5,48\%$ до $38,88 \pm 5,48$ ($p < 0,01$) (на 27,78%), після ЛК-4 – з $(71,42 \pm 6,71)\%$ до $38,09 \pm 3,07\%$ ($p < 0,001$) (на 33,33%). Отже, корекція ішемічних явищ за допомогою активатора калієвих каналів дала позитивні результати, які були більш виражені у хворих ЛК-4 (табл. 6.5).

Таблиця 6.5.

Динаміка показників ХМ ЕКГ хворих на БА у сполученні з ІХС

Показники	ЛК-3 (n = 18) До лікування		ЛК-3 (n = 18) Після лікування		ЛК-4 (n = 21) До лікування		ЛК-4 (n = 21) Після лікування	
	абс	q ± mq (%)	абс	q ± mq (%)	абс	q ± mq (%)	абс	q ± mq (%)
Синусова тахікардія (уд/хв)	14	77,77± 6,86**	11	61,11± 8,38**	17	85,71± 7,64**	14	66,66± 6,47***
Неповна блокада правої ніжки пучка Гіса (%): стійки ознаки інтермітуючий характер	13 4 9	72,22± 9,05** 22,22± 6,21 50,00± 8,07	10 4 6	55,55± 8,07** 22,22± 6,51 33,33± 7,72	16 6 10	76,19± 6,19** 28,57± 4,02 46,66± 5,88	11 5 6	52,38± 5,54** 23,80± 4,52 28,57± 5,06
Шлуночкові екстрасистоли (ЕС) рідкісні поодинокі (< 30): А) Денні: Б) Нічні:	7 6	38,88±8,61** 33,33± 7,23	5 4	27,77± 8,07** 22,22± 6,80	10 7	47,61±6,41** 33,33± 6,46	7 4	28,57± 5,71*** 19,04± 5,52
Шлуночкові ЕС часті поодинокі (> 30): А) Денні: Б) Нічні:	2 2	11,11± 4,56** 11,11± 4,56	1 2	5,55± 3,28** 11,11± 3,27	3 2	14,28 ± 5,07** 9,52 ± 3,86	2 1	9,52± 3,30** 4,76± 3,41
Суправентрикулярні ЕС рідкісні поодинокі : А) Денні: Б) Нічні:	13 11	77,77± 8,37** 61,11 ± 8,80	11 8	61,11± 8,80** 44,44 ± 8,06	17 13	80,95± 6,23** 61,90 ± 7,81	12 9	57,14± 6,62*** 42,85 ± 6,69
Суправентрикулярні екстрасистоли часті поодинокі : А) Денні Б) Нічні	8 6	44,44± 3,59** 33,33 ±3,65	7 5	38,88± 3,62** 27,77 ±2,38	10 8	47,61± 6,52** 38,09 ±4,65	8 6	38,09± 3,52** 28,57 ±3,17
Суправентрикулярна тахікардія	2	11,11 ± 5,48	1	5,55± 4,56	4	19,04 ± 4,13	2	9,52± 3,36
Низька амплітуда зубця Т	8	44,44±8,61	5	27,77± 8,37*	12	57,14± 6,92*	5	23,80± 4,71**
Інверсія зубця Т : СРРШ	6 5	33,33± 7,23** 27,77± 5,34*	5 3	27,77± 7,30** 16,16± 4,56*	9 6	42,85± 5,19** 28,57± 5,63*	5 3	23,30± 3,52** 14,28± 4,07*
Депресія сегменту ST> 1,00 мм	12	66,66 ± 5,48**	7	38,88 ± 5,48	15	71,42± 6,71***	8	38,09± 3,07*

Примітка: відмінності показників при : * - p<0,01; ** - p<0,001 ; *** p<0,05

6.3.3. Показники ЕХО-кардіоскопії та дані тесту з 6-хвилиною ходьбою

ЕХО серця проводили в позиціях ехокардіографії за стандартним протоколом з розрахунком розмірних, об'ємних і швидкісних характеристик [розділ 2]. За даними розшифровки результатів дослідження, проведених у пацієнтів на БА у сполученні ІХС, були діагностовані наступні структурно-функціональні зміни серця з ремоделюванням міокарду (табл 6.6).

Таблиця 6.6

Показники ЕХО-КС хворих на БА у сполученні з ІХС до та після лікування (M±m)

Групи хворих	Контроль Здорові (n = 20)	ЛК- 3 (n = 18)		ЛК- 4 (n = 21)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Показники					
Аорта (синус)	3,50 ±0,05	3,69±0,20*	3,67±0,18*	3,70±0,18*	3,66±0,21*
ЛП, см	3,01 ± 0,028	3,71 ± 0,036***	3,70 ± 0,039	3,69 ± 0,038**	3,68 ± 0,034
ПП, см	3,09 ± 0,38	4,52 ± 0,55**	4,02 ± 0,46**	4,49 ± 0,59**	4,036 ± 0,47*
ЛШ, см	3,41 ±0,19	3,90± 0,042***	3,88± 0,047**	3,93± 0,041***	3,88± 0,049**
ПШ, см	2,67 ± 0,003	3,12 ± 0,04***	3,10 ± 0,046**	3,11 ± 0,03***	3,09 ± 0,043**
ФВ %	69,13± 2,18	57,01 ± 3,90***	61,25 ± 3,76**	56,15 ± 3,98***	64,01 ± 3,78**
МШП діаст, см	0,85± 0,006	0,98 ± 0,012***	0,98 ± 0,015*	0,98 ± 0,01***	0,98 ± 0,019**
ЗСЛШ діаст, см	0.86± 0,007	0,90± 0,008 ***	0,90± 0,019 *	0,93± 0,008 ***	0.92± 0,014 *
ММЛШ, г	151,50 ± 7,34	159,08±7,93*	158,92±7,9*	158,98±7,7*	158,08±7,6*
Індекс ММЛШ, г/м ²	81,37 ± 2,23	112,15 ± 1,4**	111,12±1,48**	113,56 ± 1,37**	111,65 ± 1,44**
СД в ЛА, мм.рт.ст	20,33 ± 4,71	25,07±2,19*	24,94±2,09*	27,0 ±2,08*	23,90±2,19*
КДР, см	4,70 ± 0,21	4,99 ± 0,095*	4,99 ± 0,12*	5.00±0,088*	4,99±0,076*
КСР, см	3,08 ± 0,18	3,18 ± 0,13 *	3,18 ± 0,15*	3,19 ± 0,09*	3,17 ± 0,38*
КДО, мл	66,78 ± 1,89	112,22 ± 5,24 **	111,01 ± 5,18*	114,04 ± 5,03*	110,12 ± 5,80*
КСО, мл	38,51 ± 1,04	50,32 ± 2,34 **	50,26 ± 2,21 **	52,04 ± 2,34 **	50,05 ± 2,05 **

Примітка: відмінності показників: * - p<0,05; ** - p<0,01 *** - p<0,001

У досліджених хворих середні значення розміру правого передсердя (ПП) та правого шлуночка (ПШ) були достовірно ($p < 0,001$) вищими порівняно з нормою.

Відносне збільшення ширини аорти у досліджених хворих опосередковано вказувало на значні зміни в судинах атеросклеротичного генезу.

Отримані дані свідчили про формування у хворих на БА у сполученні з ІХС взаємообтяжуючого патологічного синдрому, що носили дистрофічний характер та характеризувалися помірним гемодинамічним перевантаженням (на рівні СН I-II) правих відділів серця при сформованій гіпертрофії лівого шлуночка на тлі гіпоксичних, дисметаболических явищ та синусової тахікардії.

Проведене лікування за ЛК-3 та ЛК-4 сприяло помірним позитивним, односпрямованим змінам показників ЕХОКС, але при застосуванні галоаерозольної та магнітолазерної терапії із корекцією Нікорандилом відбувалася дещо більш позитивна динаміка (табл. 6.6).

З метою виявлення толерантності до фізичного навантаження, оцінки працездатності хворих у всіх досліджених був проведений тест з 6-хвилинною ходьбою (ТШХ) (табл 6.7).

Таблиця 6.7

Динаміка показників толерантності до фізичного навантаження хворих на БА у сполученні з ІХС 1-2 ФК за даними ТШХ ($M \pm m$)

Показники	Контроль 20 здорових осіб	ЛК-3, n= 18		ЛК-4, n= 21	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ТШХ (м)	578,4 ± 19,6	359,18 ± 7,50**	409,35 ± 7,52*	352,44 ± 6,83**	438,69 ± 7,64*

Примітка: відмінності показників у хворих та здорових: * - $p < 0,01$ ** $p < 0,001$

Через 3 тижні спостереження після лікування за ЛК-3 та ЛК-4 у хворих на БА у сполученні з ІХС виявлена достовірна позитивна динаміка ТШХ ($p < 0,01$): при призначенні ЛК-3 на 7%, ЛК-4 на 15%, що відзеркалювало виражені сприятливі зміни функціонального і соматичного статусу пацієнтів.

6.4. Динаміка показників біохімічних досліджень

До лікування більшість біохімічних показників у пацієнтів на БА у сполученні з ІХС були в межах референтних значень.

Проте, звертало на себе увагу, що показники ліпідного обміну достовірно перевищували цифри здорових, це пояснювало наявність високого ризику кардіоваскулярних та респіраторних ускладнень у досліджених хворих.

За даними біохімічного аналізу крові виявлені дизліпідемічні явища у вигляді: зниження ЛПВЩ ($p < 0,01$), підвищення загального холестерину ($p < 0,01$), ЛПНЩ та β -ліпопротеїдів ($p < 0,001$), помірного підвищення тригліцеридів ($p < 0,05$).

Провідні показники ліпідограми мали наступну динаміку (табл. 6.8).

Ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ) підвищилися у хворих, що лікувалися за ЛК-3 з $(0,93 \pm 0,22)$ ммоль/л до $(0,94 \pm 0,11)$ ммоль/л ($p < 0,05$), за ЛК-4 – з $(0,90 \pm 0,27)$ ммоль/л до $(1,02 \pm 0,23)$ ммоль/л ($p < 0,01$), останній показник досяг діапазону референтних значень.

Рівень загального холестерину помірно зменшився з $(6,75 \pm 0,64)$ ммоль/л до $(5,50 \pm 0,95)$ ммоль/л в групі ЛК-3 ($p < 0,05$) та з $(7,03 \pm 0,65)$ ммоль/л до $(5,45 \pm 0,97)$ ммоль/л в ЛК-4 ($p < 0,05$), що у порівнянні з кінцевими результатами не мало достеменної різниці.

Знизилися рівні: тригліцеридів – після ЛК-3 з $(2,31 \pm 0,18)$ ммоль/л до $(1,93 \pm 0,11)$ ммоль/л ($p < 0,05$), наприкінці ЛК-4 – з $(2,35 \pm 0,14)$ ммоль/л до $(1,90 \pm 0,14)$ ммоль/л ($p < 0,05$), атерогенні фракції ліпідів (ЛПНЩ) – з $(3,80 \pm 0,36)$ ммоль/л до $(3,43 \pm 0,47)$ ммоль/л та з $(3,99 \pm 0,38)$ ммоль/л до $(3,39 \pm 0,49)$ ммоль/л відповідно груп спостереження; β -ліпопротеїди – з $53,22 \pm 3,23$ од. до $50,97 \pm 3,19$ од. після лікування за ЛК-3 й з $55,11 \pm 3,26$ до $49,78 \pm 3,10$ од. впливу ЛК-4.

Після закінчення застосування ЛК-3 та ЛК-4, дещо знизився рівень С-реактивного білка – на 1,13 та 1,67% відповідно ($p < 0,05$), що вказувало на зменшення запального процесу, автоімунної активності. Негативних явищ з боку функціонального стану печінки та нирок не відбувалося (табл. 6.8).

Таблиця 6.8

Динаміка біохімічних показників хворих на БА у сполученні з ІХС у пацієнтів КГ та ЛК – 3 (M±m)

Показники	Групи хворих Контроль Здорові (n =20)	ЛК – 3 (n =18) (M±m)		ЛК – 4 (n =21) (M±m)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Глюкоза (ммоль/л)	4,06 ± 0,78	5,08±0,68 ***	4,90±0,71	5,15±0,69 ***	5,05±0,8
Загальний білок (г/л)	68,03±2,45	70,12 ±3,14***	69,02 ±3,16	72,1 ±3,18***	67,18 ±3,24
Альбумін (г/л)	43,60±2,36	45,98±2,43*	45,21±2,28	47,09±2,49*	44,11±2,31
Глобулін (г/л)	27,50 ±1,78	28,64±1,81***	28,23±1,69	29,90±1,88***	27,93±1,69
Мочевина (ммоль/л)	5,29 ±1,02	7,15 ±1,59*	6,90 ±1,61	7,10 ±1,59	6,70 ±1,61
Креатинін (мкмоль/л)	61,40±3,12	71,24±4,80 *	70,04±4,52	72,95±4,83*	69,16±4,5
Тимолова проба (од. SH)	1,01±0,28	2,15±0,53 *	2,09±0,66	2,55±0,54 *	2,00±0,65
Серомукоїди (од.)	2,56±1,17	3,89±1,32 *	3,15±1,66	4,05±1,34 *	3,10±1,66
ЛПВЩ (ммоль/л)	1,13±0,24	0,93±0,22 **	0,94±0,11	0,90±0,27 **	1,02±0,23
Холестерин загальний (ммоль/л)	<5,2	6,75±0,64 **	5,50±0,95	7,03±0,65 **	5,45±0,97
Тригліцериди (ммоль/л)	<1,7	2,31±0,18 **	1,93±0,11	2,35±0,14 **	1,90±0,14
ЛПНЩ (ммоль/л)	2,54 ± 0,84	3,80 ± 0,36***	3,43 ± 0,47	3,99 ± 0,38***	3,39 ± 0,49
βліпопротеїди (од.)	35,00 ± 3,57	53,22±3,23***	50,97±3,19	55,11±3,26***	49,78±3,10
АЛТ(Ед/л)	< 45	34,27 ± 4,16**	32,80±4,20	36,01±4,15 **	31,45±4,20
АСТ(Ед/л)	< 40	31,43± 4,17**	30,96±4,01	33,18±4,26**	31,03±4,12
ЩФ (Ед/л)	88,00± 5,57	102,81 ± 6,53 *	98,72±6,42	105,82±6,50 *	97,98±6,43
ГГТ(Ед/л)	< 39	31,12± 5,23 *	28,19±5,27	32,05±5,25 *	28,30±5,24
Білірубін: загальний (мкмоль/л)	14,16±4,11	17,38 ± 4,87 *	16,01±4,88	18,01±4,89*	15,06±4,91
КФК МВ (мкмоль/л)	<25	18,11 ± 3,15 *	17,04 ±3,11	20,05±3,14 *	16,01±3,12
Среактивний білок (СРБ) (мг/мл)	< 6,0	5,56 ± 1,21 *	4,39 ±1,31	5,99±1,22 *	4,32±1,27

Примітка: відмінності показників: * - p<0,05; ** - p<0,01 *** - p<0,001

Ефективність лікування при призначенні ЛК-3, склала: «значне поліпшення» 30,85%; «поліпшення» - 57,01%, «неістотне поліпшення» - в 12,14% випадків; в свою чергу, при призначенні ЛК-4 з оцінкою «значне поліпшення» виписано 32,98%; «поліпшення» - 58,15%, «неістотне поліпшення» - 8,87% хворих.

Позитивні результати при призначенні ЛК-4 склали 91,13%, що дозволяло продовжити тривалість ремісії, підвищити якість життя хворих упродовж 12-18 місяців, проте як позитивні результати при призначенні ЛК-3 склали 87,86% та тримались від 3-4 до 6 міс.

Отримані дані клініко-лабораторних та функціональних досліджень дозволили зробити наступні **висновки**:

1. Позитивні результати при призначенні ЛК-4 склали 91,13%, що дозволяло продовжити тривалість ремісії, підвищити якість життя хворих упродовж 12-18 місяців, проте як позитивні результати після лікування за ЛК-3 (87,86%) тримались від 3-4 до 6 міс.

2. Призначення активатора калієвих каналів як на тлі базисної терапії (ЛК-3), так й при включенні його в комплексне відновлювальне лікування із застосуванням галоаерозольної та магнітолазерної терапії (ЛК-4) хворим на БА у сполученні з ІХС позитивно сприяло на стан хворих, але при застосовуванні ЛК-4 відбувалося більш тривале збереження позитивних змін збоку суб'єктивного стану хворих на тлі можливості зниження дози бронходилатуючого засобу.

3. Ефективність лікування хворих на БА у сполученні з ІХС була високою в обох лікувальних групах (ЛК-3 та ЛК-4), але перевага визначалась при комплексному лікуванні із застосуванням галоаерозольної і магнітолазерної терапії з корекцією донатором NO з активацією АТФ-залежних калієвих каналів (ЛК-4), на що вказувало зменшення рівня pFEV1 з $(+13,9 \pm 0,50)\%$ до лікування, та $(+11,06 \pm 0,57)\%$ ($p < 0,01$) після застосування ЛК-4, у той час, як цей показник у групі хворих після ЛК-3 зменшився з $(+14,23 \pm 0,48)\%$ до $(+12,17 \pm 0,55)\%$ ($p < 0,05$).

4. Через 4-5 тижнів спостереження після лікування за ЛК-3 та ЛК-4 у хворих на БА у сполученні з ІХС виявлена виражена позитивна динаміка за

даними ХМ ЕКГ у вигляді достеменного зниження середньої добової ЧСС, частоти виникнення суправентрикулярних екстрасистол, насамперед денних, яка свідчила про сприятливі зміни функціонального і соматичного статусу пацієнтів. Слід відмітити, що ішемічні явища мали позитивну динаміку: горизонтальна депресія сегменту ST зменшилася після ЛК-3 на 27,78% (з $(2,18 \pm 0,12)$ мм до $(1,34 \pm 0,11)$ мм, скорочення терміну ішемії за добу з $(45 \pm 10,16)$ до $(5 \pm 0,52)$ хвилин), після ЛК-4 на 33,33% (з $(2,11 \pm 0,19)$ мм до $(1,31 \pm 0,14)$ мм, скорочення терміну ішемії за добу з $(43 \pm 11,03)$ до $(4 \pm 0,61)$ хвилин) ($p < 0,01$).

5. Через 3 тижні спостереження після лікування за ЛК-3 та ЛК-4 у хворих на БА у сполученні з ІХС виявлена достовірна позитивна динаміка ТШХ ($p < 0,01$): при призначенні ЛК-3 на 7%, ЛК-4 на 15%, що відзеркалювало виражені сприятливі зміни функціонального і соматичного статусу пацієнтів.

Список друківаних праць за темою розділу

1. Шкуренко О.О. Мацегора Н.А. Динаміка клініко-функціональних показників кардіо-респіраторної системи при застосуванні Нікорандилу в лікуванні хворих на бронхіальну астму у сполученні з ішемічною хворобою серця. *Досягнення біології та медицини*. 2017. №2 (30). С. 25–29. (Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичне опрацювання й аналіз отриманих результатів, оформлення статті до друку).

2. Шкуренко О.О., Н.А. Мацегора. Призначення холтерівського моніторингу ЕКГ у хворих на бронхіальну астму у сполученні з ішемічною хворобою серця з метою ранньої діагностики порушень ритму серця і ішемії міокарда та методи їх корекції шляхом призначення нікорандилу. *Спадкоємність у веденні пацієнта з поліморбідною патологією внутрішніх органів в умовах реформування системи охорони здоров'я: тези доповідей наук.-практ. конф.* Одеса, 26–27 квітня 2018 р. С. 72–73.

3. Спосіб лікування латентної ішемічної хвороби серця у хворих на бронхіальну астму/Н.А.Мацегора, О.О.Шкуренко: пат. UA 109966 C2 A61K 31/04 A61P 9/10. № a201404693; заявл. 28.04.2014; опубл. 26.10.2015. Бюл. № 20.

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Бронхіальна астма (БА) – хронічне, гетерогенне захворювання легень, пов'язане переважно із хронічним запаленням в дихальних шляхах, яке супроводжується респіраторними симптомами, такими, як свистяче дихання (хрипи), задишка, відчуття здавленості в грудній клітці і кашель, та є однією з найбільш актуальних проблем сучасної медицини у зв'язку з високим рівнем поширення, стійкою втратою працездатності, зниженням якості життя хворого та смертності (GINA, 2017).

За даними ВООЗ, бронхіальна астма – друга за поширеністю патологія дихальної системи після хронічної обструктивної хвороби легень. У 2012 р. поширеність БА зросла на 5,2% та встановилася на рівні 519,7 чол. на 100 тис. дорослого населення (в 2011 р. – 515,7); у 2013р. – на 0,6 % та склала 525,7 чол. на 100 тис. дорослого населення (МОЗ України, 2015).

За статистичними оцінками, що опубліковані у 2016 році, на БА страждає близько 300 мільйонів чоловік у всьому світі, у той же час фактична кількість хворих значно перевищує вказані показники у 5 – 6 раз, та згідно прогнозу, якщо процес урбанізації буде продовжуватись с тим самим темпом, цей показник у 2025 році досягне 400 мільйонів чоловік [12,15,19,25,69,18].

Несвоєчасна діагностика БА, призводить до чисельних ускладнень, високої інвалідизації. Встановлено, що внаслідок ускладнень бронхіальної астми у світі щорічно помирає 250 тисяч чоловік (за даними ВООЗ, 2017). Все це пов'язується в значній мірі із несвоєчасністю діагностики та лікування не тільки БА, але й супутньої патології, частіше за все, ішемічної хвороби серця (ІХС). Поліморбідність залишається дуже важливою для практичної медицини, оскільки вивчення проявів сполученої патології різних систем організму може сприяти розкриттю загальних механізмів формування хвороб і розробці патогенетично обґрунтованої терапії [1,17,19,32,98,135,164,165]. Отже, є необхідність виявлення

коморбідності, для попередження на ранньому етапі розвитку вивчаємої нозологічної синтропії.

Таким чином, значна поширеність БА, стійка втрата працездатності, зниження якості життя хворих та зростання смертності від неї сприяють актуальності подальшого вивчення етіологічних, патогенетичних та клінічних ланок БА з метою розробки як можна ранньої діагностики факторів, що ускладнюють її перебіг та прогнозування [36,46,63,94].

Згідно сучасної концепції, в основі патогенезу БА незалежно від ступеня тяжкості захворювання, лежить хронічний специфічний запальний процес в бронхіальній стінці, що призводить до спазму, набряку слизової оболонки, гіперсекреції слизу і бронхіальної обструкції у відповідь на вплив різних тригерів [2,3,13,169].

В результаті гострого та хронічного алергічного запалення в дихальних шляхах виникають структурні та функціональні порушення, характерні для БА, звані ремоделюванням. Важливим компонентом потовщення стінок є застій в судинах, який також призводить до зменшення діаметра бронхів. Надмірна секреція слизу - результат не тільки гіпертрофії слизових залоз, але і гіперплазії келихоподібних клітин. Підвищена продукція слизу разом із запальним ексудатом формує клейкі в'язкі пробки, які блокують просвіт бронхів [5,29,80,126,168,234].

Запалення бронхів при БА призводить до гіперреактивності їх, підвищеної готовності до спазму у відповідь на вплив тригерів, при цьому просвіт бронхів різко звужується. Внаслідок гострого бронхоспазму, набряку стінки бронхів, обтурації слизом розвивається обструкція (зазвичай повністю оборотна). Клінічно ці зміни проявляються повторюваними епізодами обструкції бронхів у вигляді задишки, відчуття стиснення у грудях, кашлю, свистячих хрипів у легенях, нерідко чутних на відстані [55,76,86,101]. Ознаки запалення бронхів зберігаються навіть у безсимптомний період захворювання.

Таким чином, патогенетично астма - двокомпонентне захворювання, обумовлене запаленням дихальних шляхів (набряк, ушкодження епітелію, інфільтрація клітинами запалення, потовщення базальної мембрани) і

дисфункцією дихальних м'язів (бронхоконстрикція, гіперреактивність бронхів). Все це призводить до формування хронічної гіпоксії та гіпоксемії, залучення в патологічний процес інших органів та тканин, розвиток коморбідної патології.

В першу чергу страждає серцево-судинна система, що обумовлено хронічною заборгованістю міокарда в кисні у зв'язку з наявністю бронхіальної обструкції, формуванням дистрофії та ішемії міокарду [6,19,21,36,93,108]. Приєднання ішемічної хвороби серця (ІХС) обтяжує перебіг БА [7,9], сприяє виникненню ускладнень.

За даними чисельних авторів, поєднання БА та ІХС коливається від 13,2% до 83,7% [116]. Великий розбіг даних про приєднання ІХС до БА, свідчить про існування та недостатню вивченність цієї коморбідної патології. Водночас багатьма авторами відмічається, що провідною причиною смерті хворих на бронхіальну астму є ІХС, серцева недостатність, порушення ритму та провідності, раптова зупинка серця [22,62,116,124].

Особливістю перебігу цієї сполученої патології є те, що спочатку ІХС протікає латентно та «маскується» за респіраторними симптомами, такими як кашель, експіраторна задишка, ядуха, тяжкість за грудиною при форсованому видиху, зниження толерантності до фізичного навантаження та якості життя. Однак, з часом приєднуються скарги, що характерні для серцево-судинної патології, тобто: біль за грудиною та у ділянці серця, серцебиття, відчуття «перебоїв», порушення ритму, шум у вухах та інші.

Разом із тим, у чисельних хворих при поєднанні БА і ІХС діагностується значна частота безбольової ішемії міокарда, яка наближається до 10-15% [12]. При цьому було встановлено, що хронічна гіпоксія, яка є одним з головних чинників виникнення різних форм ішемії міокарда, збільшує поріг больової чутливості.

За даними дослідників, епізоди ішемії міокарда виявляються у 33% хворих на БА середньої важкості і у 57% пацієнтів з тяжкою БА, причому, при БА середнього ступеня важкості безбольова і больова ішемія міокарда зустрічаються з однаковою частотою, а при БА тяжкого ступеня переважають больові форми.

В інших дослідженнях [10] було показано, що у хворих з бронхолегеневою патологією порушенням дифузії кисню в органах та тканинах сприяє як бронхіальна обструкція, так і коронароспазм. Прогресуюча гіпоксія та гіпоксемія обумовлюють збільшення кардіо-васкулярного та респіраторного ризику виникнення ускладнень та в 5-6 разів – збільшення частоти раптової смерті.

Поряд з цим, своєчасна діагностика ІХС у хворих на БА досить ускладнена. В роботах [5] показана асоціація між зниженням показника FEV1 і підвищеним ризиком серцево-судинних подій, причому, низький показник ОФВ1 впливає на серцево-судинну летальність, незалежно від статусу куріння.

У зв'язку з цим динамічне спостереження функції зовнішнього дихання, коронарного кровообігу (ЕКГ, ЕХО-КС) допоможуть уточнювати характер та ступінь обструктивного синдрому і порушень кровопостачання міокарда та прогнозувати подальший перебіг БА.

Також, діагноз ІХС у хворих на БА зазнає труднощів, якщо первинне захворювання (БА), знаходяться у стані загострення і, як наслідок, хворі не отримують адекватного лікування і навіть навпроти, робиться акцентування на бронходилатуючу терапію, тобто симпатоміметичну, яка має протипоказання при ІХС і тим самим погіршується стан хворого.

З одного боку, препаратами обору при лікуванні БА з метою бронходилатації є β 2-агоністи. Надходження їх в організм, поряд з розширенням бронхів, може призводити до збільшення частоти серцевих скорочень, зниження діастолічного артеріального тиску, посилення скоротливості серцевого м'язу, підвищення ймовірності виникнення суправентрикулярних і шлуночкових аритмій, збільшення тривалості коригованого інтервалу QT. Отже, при довготривалому перебігу чи частих нападах бронхоспазмів самі хворі заздалегідь спроможні до безконтрольного застосування цієї групи препаратів, що сприяє надлишкової активації β 1-рецепторів, виникненню ускладнень ІХС, які досі не були діагностовані та/або поглибленню вже наявних ускладнень ІХС [5, 6, 8].

З іншого боку, у випадку аритмогенного варіанту ІХС, застосування більшості протиаритмічних препаратів у пацієнтів, які страждають на БА,

ускладнено або протипоказано через їх побічні ефекти. Так, препарати першої групи (лідокан) здатні пригнічувати дихальний центр, викликати подовження інтервалу Q-T (Новокаїнамід), препарати групи кордарону викликають інтерстиціальний фіброз легенів і нд [5,6,7].

Вище викладене, пояснює доцільність пошуку шляхів ранньої діагностики можливої супутньої патології, що формує новий коморбідний стан, лікування якого потребує патології й необтяжливому лікуванню хворих на БА у поєднанні із ІХС, що дозволяють визначити можливі ефективні поєднання медикаментозної та немедикаментозної терапії.

На найбільшу увагу при лікуванні хворих на БА у сполученні з ІХС заслуговують методики додаткового комплексного призначення галоаерозольної (ГАТ) та магнітолазерної терапії (МЛТ). Головним діючим фактором першого чинника є сухий високодисперсний аерозоль хлориду натрію, що поліпшує дренажну та елімінаційну функцію бронхів, розрідження та відхаркування мокротиння [12,15,49,30], а другого – вплив на певні ділянки організму лазером і електромагнітним полем, що сприяє прониканню лазерних променів на велику глибину та підсилює ефект від процедури. МЛТ у хворих, що перенесли ішемічний інсульт, покращує живлення клітин, сприяє правильному обміну речовин в тканинах, підвищує мікроциркуляцію і рівень антиоксидантів в крові [38,47,81,127]. Водночас визначена відсутність наукових даних щодо комплексного впливу ГАТ та МЛТ на перебіг відновлювальних процесів у хворих на БА із супутньою ІХС.

Поряд із тим, хворим на БА при наявності супутньої синусової тахікардії, як прояву ІХС, без клінічно значущих гетеротопних порушень ритму серця, був додатково призначений селективний та специфічний інгібітор f-каналів синусового вузла серця з діючою речовиною - івабрадином з метою контролю спонтанної діастолічної деполяризації синусового вузла і зменшення частоти серцевих скорочень.

З першої доби інгібітор іf-каналів синусового вузла призначався у дозі 5 мг двічі на добу під час їжі зранку та ввечері на протязі 3 тижнів.

Проте, враховуючи необхідність зниження після – та переднагрузки на лівий шлуночок при мінімальному впливі на гемодинаміку, в останній час зріс інтерес до препаратів для лікування ІХС з принципово новим механізмом дії – активаторів калієвих каналів, з діючою речовиною нікорандилом [44,196,200,228], який призводить до збільшення продукції ендотелій-залежного чинника релаксації (із дотацією оксиду азоту (NO)), вазодилатації, переважно артерій, зниження післянавантаження, завдяки чому поліпшуються електрофізіологічні процеси в органах та тканинах (в тому числі в серцевому м'язі, коронарних судинах та бронхолегеневому апараті).

Таким чином, прийом активатора калієвих каналів ефективно зменшує ішемію міокарда при мінімальному впливі на гемодинаміку і не має багатьох недоліків, характерних для стандартних протиішемічних засобів, його дія не супроводжується активацією симпатoadреналової системи, змінами діурезу, екскреції електролітів і концентрації альдостерону.

Позитивний вплив застосування активатора калієвих каналів та характеризується антигіпоксантичним, коронаролітичним, бронхолітичним, метаболічним, мікроциркуляторним та іншими ефектами [44,52,53].

Поряд з тим, в результаті проведеного аналізу наукової та патентної інформації, нами не було виявлено даних про клінічну ефективність комплексного призначення галоаерозольної та магнітолазерної терапії з корекцією активатором калієвих каналів у хворих на БА у поєднанні з ІХС.

Усі зазначені вище дані послужили патогенетичним обґрунтуванням для дослідження можливості застосування вищевказаних видів комбінованої терапії з метою корекції клінічних проявів і метаболічних порушень при комплексному відновлювальному лікуванні хворих на БА у поєднанні з ІХС.

Мета дослідження: підвищити ефективність реабілітації хворих на бронхіальну астму у поєднанні з ІХС шляхом удосконалення діагностики цього патологічного стану та розробки патогенетично обґрунтованих лікувальних комплексів із застосуванням галоаерозольної та магнітолазерної терапії.

Терапевтичну ефективність проведеного лікування хворих оцінювали згідно стандартних протоколів за Наказом МОЗ України № 868 від 08 жовтня 2013 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі» відносно фази БА та супутньої ІХС [54,55] від 02.03.2016 р. № 152 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при ішемічній хворобі серця». Діагноз встановлювався та підтверджувався згідно з рекомендаціями кардіологів (ESC, 2017) та пульмонологів (GINA, 2017), класифікації МКХ 10.

У дослідженні використовувалися такі методи, як анамнестичний, епідеміологічний, клінічний (клінічний огляд, вивчення ведучих клінічних синдромів на підставі вивчення суб'єктивних та об'єктивних ознак захворювання). Параклінічні методи включали: дослідження загальноклінічних, біохімічних показників крові, добового моніторування ЕКГ за Холтером, тредміл – тесту, вивчення структурної архітекτονіки та гемодинаміки серця на підставі даних УЗД (ЕХО-КС), дослідження ФЗД - спірографії, толерантності до фізичного навантаження –ТШХ, якості лікування та життя, статистичні методи.

Згідно з метою та завданням роботи було обстежено 149 хворих: основну групу склали 108 пацієнтів на БА у сполученні з ІХС, у групу порівняння увійшли 41 хворий на БА без супутньої ІХС та окремо 20 практично здорових осіб контролю, які проходили лікування на базі Центру реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка). Строки лікування 14-18 днів.

Клінічне обстеження проведено до- та через 1, 3, 6, 12 і 18 місяців від початку курсу лікування.

Серед обстежених хворих більшість склали жінки – 88 (59,06 %), чоловіків було 61 (40,93 %). Групи хворих за різними лікувальними комплексами (ЛК-1, ЛК-2, ЛК-3, ЛК-4) були рандомізовані за віком, статтю та станом кардіореспіраторної системи, що давало можливість у подальшому порівнювати ефективність лікування.

Розподіл пацієнтів за віковою структурою показав, що осіб середнього віку було 78,53 % (44-59 років), зрілого – 21,48 % (60-63 років), тобто, переважну кількість хворих на БА у поєднанні з ІХС склали хворі середнього віку (78,53 %), які відносились до категорії працюючих та мали великі шанси на формування ускладнень та інвалідизації.

За ознакою «давнина захворювання» пацієнти були розподілені наступним чином (рис. 7.1).

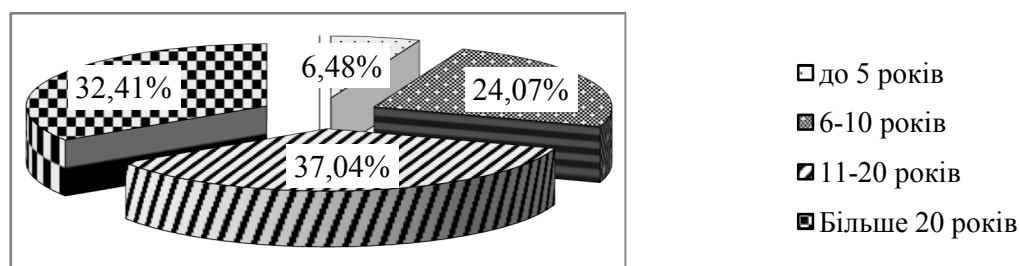


Рис. 7.1 Розподіл хворих на БА у сполученні з ІХС за давниною захворювання.

Згідно з анамнезу, більшість досліджених (69,45%), захворіли на бронхіальну астму ще у дитинстві, а ІХС приєдналася у молодому віці.

Таким чином, тривалість коморбідного стану у хворих на БА у поєднанні з ІХС склала: від 6 до 10 років - 24,07 %; від 11 до 20 років – 37,04%, більше 20 років – 32,41 %.

Епідеміологічні критерії та фактори ризику хворих на поєднану патологію, що включає БА і ІХС, впливали на формування нового коморбідного стану, який мав більш важкий перебіг, прогноз на більш ранні та численні ускладнення, що робило доцільним пошук нових шляхів для вирішення проблем лікування та профілактики.

Майже всі провідні чинники ризику розвитку БА та ІХС зустрічалися з високою частотою у досліджених пацієнтів. Разом з тим, деякі із них мали відмінності у жіночої та чоловічої популяції: куріння як фактор ризику виявлений у (70,73±4,02)% чоловіків і у (46,27±5,65)% жінок ($p < 0,001$); Низька фізична активність несуттєво відрізнялася ($p > 0,05$) у жінок (58,20±5,91) %, від такої у чоловіків (63,4 ±5,68) %.

Серцево-судинні захворювання у родичів виявлялися у $(75,6 \pm 6,25)\%$ осіб чоловічої статі та у $(70,14 \pm 6,53)\%$ - жіночої, що відображало спадковий характер причин розвитку даної патології цих пацієнтів.

Первинний розвиток БА був виявлений у 82,92% чоловіків, та у 83,58% жінок, при різному ($p < 0,001$) спадковому прихиленні у 60,97% та 74,62% випадках (відповідно у чоловіків та жінок).

До провідних чинників важкості перебігу БА у сполученні з ІХС відносилися психогенний фактор загострення (80,59%, 78,04%) та ознаки алергії у 76,11% жінок та 73,17% чоловіків у вигляді наявності алергічного риніту у 49,14%, та atopічного дерматиту – 26,97%.

Такі епідеміологічні показники, як надмірна вага, ожиріння ($IMT = (32,05 \pm 4,53)$ кг/м²) низька фізична активність виявлені більше ніж у 50 % усіх хворих.

Ятрогенний вплив деяких медикаментів при прийомі β –блокаторів викликав бронхоспазм у 52,23% хворих, збільшення частоти серцевих скорочень при використанні β -2-агоністів та ІГКС – 56,71% пацієнтів, що виникав при лікуванні у хворих на БА у сполученні з ІХС, приводив до більш важкого клінічного перебігу коморбідної патології у жінок.

Палили – значно частіше (індекс паління $11,25 \pm 3,75$ (пачка/ років)) чоловіки ніж жінки – 70,73 % проти 46,27% відповідно ($p < 0,001$). Індекс тяжкості паління (ІТП) у чоловіків > 4 балів, тобто з ранку після пробудження першу сигарету викурювали протягом перших 30 хвилин, від 21 до 30 сигарет на добу, тоді як у жінок ІТП складав 2-3 бали (11-20 сигарет, з яких перша сигарета на протязі перших 20-60 хвилин після ранкового під'йому).

Гіперхолестеринемія, як провідний чинник ризику розвитку захворювання на ІХС, значно частіше ($p < 0,001$) виявлялась у жінок, та складала 47,76% проти 39,02% в чоловіків.

Бронхоспазм при прийомі БАБ також переважав ($p < 0,001$) у жінок (52,23%), що можна пояснити переважним впливом естрогенів на виразність ексудативної

активності слизової оболонки бронхів, суттєвого звуження дрібних ланок респіраторної частини бронхіального дерева.

Таким чином, проведені клініко–епідеміологічні дослідження показали наявність чисельних факторів ризику, щодо розвитку ІХС у хворих на БА, пояснювали клінічні особливості перебігу цього коморбідного стану як у жінок так і у чоловіків, що зумовлює доцільність вибора оптимальних діагностичних та лікувальних підходів в курації таких пацієнтів.

До початку лікування, дані анамнезу дозволили виявити наступні клінічні ознаки: при надходженні хворі скаржились на нападоподібний сухий кашель (89,26%), виділення мокротиння (73,15%), напади задухи, як в денний так і в нічний час (91,94%), задишку при фізичному навантаженні (75,16%), зниження повсякденної фізичної активності (75,16%), біль в ділянці серця та за грудиною (39,59%), головний біль (34,89%), почуття порушень ритму серця у вигляді посиленого серцебиття чи виникнення «перебоїв» (55,03%). Кардіалгії та порушення ритму здебільшого виникали вночі, у тому числі частота, ступінь, вираженість і тривалість синусової тахікардії зростали як правило, зі збільшенням тяжкості БА, разом з нападом ядухи, на фоні застосування традиційної фармакотерапії для купірування бронхоспазму.

При фізикальному дослідженні встановлено: перкуторно – легеневий звук з коробковим відтінком (75,7%), аускультативно–жорстке дихання із подовженим видихом (78,91%), який супроводжувався свистячими хрипами у 85,23% пацієнтів.

Таким чином, суб'єктивні почуття пацієнтів і дані об'єктивного дослідження в усіх групах були характерні як для БА, так і для ІХС.

Крім загальносоматичних скарг, що характерні для патології серцево-судинної та дихальної систем, у хворих до початку лікування виявлені астено-вегетативні реакції (93,28%), які були у вигляді загальної слабкості, підвищеної втомлюваності, зниження настрою та толерантності до звичайного фізичного навантаження.

У той же час, одним із важливіших діагностичних методів, який тонко відображає функціональний стан організму, є гематологічне дослідження. На підставі даних загального аналізу крові у хворих на БА у поєднанні із ІХС можна встановити цілу низку синдромів, тобто: запальний, алергічний, автоімунний, гіпоксичний та ін.

Рівні еритроцитів і гемоглобіну досягали в середньому значень ($5,38 \pm 0,12 \cdot 10^{12}$) клітин/л і ($173,52 \pm 6,12$) г/л відповідно, що перевищувало фізіологічні величини ($p < 0,001$). Одночасно спостерігалось збільшення середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті, середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті ($p < 0,001$), що характеризує ступінь насичення еритроцитів гемоглобіном. Дані зміни відображали явища гіпоксії, які відповідають компенсаторному еритроцитозу та були характерні для хворих на бронхіальну астму 1-2 ст. у поєднанні з ІХС.

Основною функцією лейкоцитів є захист організму від чужорідних агентів. Завдяки їх фагоцитарної активності, участі в клітинному і гуморальному імунітеті, обміні гістаміну, гепарину реалізуються антимікробні, антитоксичні, антителообразуючі та інші найважливіші компоненти імунологічних реакцій [32,49,56,146,169,225]. За даними показників, рівень лейкоцитів, гранулоцитів та сегментоядерних нейтрофілів крові знаходився в межах норми, тобто, можна було припустити відсутність виразних запальних процесів у дослідженої групи пацієнтів. Проте, еозинофілія ($8,15 \pm 0,88$)% свідчила про прихильність хворих до алергічних проявів ($p < 0,001$), а збільшення лімфоцитів до ($52,2 \pm 2,67$) % - до автоімунних реакцій організму ($p < 0,001$).

Моноцити утворюються в кістковому мозку з монобластів, належать до системи фагоцитуючих мононуклеарів. Система мононуклеарних фагоцитів є центральною, що об'єднує різні типи клітин, які беруть участь у захисних реакціях організму. Макрофагам належить найважливіша роль у процесах фагоцитозу. Вони видаляють з організму відмираючі клітини, залишки зруйнованих клітин, денатурований білок, бактерії і комплекси антиген-антитіло. Макрофаги беруть участь у регуляції кровотворення, імунній відповіді, гемостазі, метаболізмі ліпідів і заліза [32,169]. Тому рівень вмісту моноцитів, що знаходився

на верхньої межі норми ($4,71 \pm 1,11$) %, також віддзеркалював захисну імунну реакцію хворих.

Рівень ШОЄ знаходився на рівні верхньої границі норми ($14,27 \pm 1,67$) мм/годину, що свідчило про мінімальні явища запального процесу.

Тромбоцити виконують ангіотрофічну, адгезивно–агрегаційну функції, беруть участь в процесах згортання й фібринолізу, забезпечують ретракцію кров'яного згустку. Вони здатні переносити на своїй мембрані циркулюючі імунні комплекси, підтримувати спазм судин [13,45,80].

За даними обстеження хворих, рівень тромбоцитів крові до початку лікування достеменно ($p < 0,001$) відрізнявся від нормальних $397,21 \pm 5,10 \cdot 10^9$ клітин/л (при нормі $245,0 \pm 5,12 \cdot 10^9$).

Таким чином, показники гемограми хворих на БА у поєднанні з ІХС відображали гіпоксичні явища у вигляді гіпереритроцитоза та підвищення вмісту гемоглобіну в еритроцитах, прихильність до алергії, автоімунних реакцій організму й розвитку тромботичних явищ.

Більшість показників біохімічного методу дослідження пацієнтів на БА у сполученні з ІХС, були в межах референтних значень. Проте, показники ліпідного обміну достовірно перевищували цифри здорових, що сприяло формуванню високого ризику кардіоваскулярних ускладнень.

Показники ліпідогам крові досліджених пацієнтів достовірно перевищували цифри здорових: загальний холестерин (ЗХС) мав значення $6,88 \pm 0,55$ ммоль/л, ХС ЛПНЩ $-3,87 \pm 0,31$ ммоль/л (в здорових $2,54 \pm 0,84$ ммоль/л), ХС ЛПВЩ - $0,91 \pm 0,21$ ммоль/л (в здорових $1,13 \pm 0,24$ ммоль/л). Отримані дані пояснюються прискореним використанням жирних кислот в процесах окислення і пероксидації [15,32,40,56,72], що призводить до зменшення вмісту в еритроцитах хворих фосфоліпідів, а також зниженню відношення фосфоліпід/холестерин, підвищенню вмісту В-ліпопротеїдів, ЛПНЩ, рівня вмісту ефірів холестерину та свідчить про наявність атеросклеротичної основи для розвитку ІХС.

Всім хворим проведено дослідження показників функціонального стану кардіореспіраторної системи, що включало тредміл-тест, добове моніторування ЕКГ за холтером, спірометрію, ехокардіографію та тест з 6-хвилинною ходьбою.

При вивченні функції зовнішнього дихання (ФЗД) у хворих на БА у сполученні з ІХС спостерігалися значне відхилення від норми швидкісних показників, а саме: FEV1 (об'єм форсованого видиху за 1 сек) – $63,91 \pm 5,6$ % (в контролі $90,53 \pm 3,22$ %), пікова об'ємна швидкість видиху (PEF) склала $59,23 \pm 4,12$ % (в контролі $89,8 \pm 3,01$), миттєва швидкість видиху (MEF75) – $68,32 \pm 4,10$ % (в групі здорових $90,60 \pm 3,18$ %), MEF50 – $44,23 \pm 3,86$ % (в контролі $89,50 \pm 3,04$ %), MEF25 – $33,69 \pm 3,12$ (в контролі $88,14 \pm 2,16$ %), індекс Генслера (FEV1/FVC) – $68,05 \pm 2,78$ (при нормі > 70 %) – у всіх досліджених $p < 0,001$, що відповідало наявності обструктивного синдрому II ступеня та мало системний характер.

Більш виражене зниження показника MEF25%, свідчило про переважання бронхіолоспазму, тобто, респіраторної частини бронхіального дерева, що суттєво негативно впливало на кисневе забезпечення усіх органів та систем, але, у першу чергу, серцевосудинної, та провокувало порушення її функціонального стану й відображалось у відповідних скаргах.

Бронходіляційна проба з Вентоліном (Сальбутамолом у дозі 400 мкг) продемонструвала значний приріст FEV1, а саме, його збільшення на $(14,2 \pm 0,59)$ %, що у порівнянні з контрольною групою було достеменно вище ($p < 0,001$), носило зворотній характер бронхіальної обструкції та підтверджувало астматичний характер змін ФЗД.

Об'ємні показники спірограми були незначно зниженні: життєва ємність легень (SVC) до $(77,76 \pm 4,16)$ % ($p < 0,001$), форсована життєва ємність легень (FVC) до $(77,89 \pm 3,08)$ % ($p < 0,001$), що відповідало 0 – I ступеню супутньої рестрикції.

Супутня ІХС, у свою чергу, також погіршувала основні показники ФЗД (зниження FVC і FEV1 ($p < 0,001$)) чим, при поєднаному перебігу двох патологій (БА і ІХС), пояснюється раннє формування недостатності кровообігу з

перевантаженням правих відділів серця у хворих молодого та середнього віку, що були під наглядом.

Таким чином, у хворих на БА у сполученні з ІХС за всіма дослідженими показниками ФЗД виявлено патологічні зміни, які свідчили про суттєві порушення її за обструктивним типом.

Дослідження ФЗД допомагають верифікувати діагноз БА, моніторувати перебіг захворювання і відповідь на проведене лікування.

Добове моніторування ЕКГ за Холтером (ХМ ЕКГ) – найбільш оптимальний і достовірний методом визначення порушень ритму серця і виявлення патології функціонування серцево-судинної системи. Цей метод є більш точним, ніж звичайна електрокардіограма, оскільки тривалість процедури ЕКГ складає всього кілька хвилин, за які іноді не вдається виявити ЕКГ – ознаки серцево-судинної навіть патології при її клінічній виразності [9,19,178,179,182,191].

При розшифровці результатів ХМ ЕКГ більш часто реєструвалися порушення серцевого ритму у вигляді синусової тахікардії, синусової дихальної аритмії, екстрасистолії, особливо в нічний період, що було пов'язано з нічними приступами ядухи, збільшенням бронхіальної обструкції та побічною дією бета2 – агоністів, які застосовувалися для купірування нападу, у тому числі зміною регуляції вегетативної системи, як парасимпатичної так і симпатичної складової регуляції серцевого ритму. Також спостерігались зміни сегменту ST, які здебільшого не були зареєстровані при знятті стандартної ЕКГ та інші ознаки ішемії міокарду.

У порівнянні зі стандартною ЕКГ, відсоток виявлення різних аритмій, завдяки добовому моніторингу ЕКГ, достовірно вище ($p < 0,001$).

Лише у 30,20 % хворих на БА у сполученні з ІХС при 12 каналній ЕКГ була виявлена синусова тахікардія, тоді як при холтерівському дослідженні у 86,57% ($p < 0,001$). При 24-добовому моніторингу рідкісні поодинокі суправентрікулярні екстрасистоли були виявлені в $79,19 \pm 5,11\%$ пацієнтів, у тому числі 57,36% з них у нічний період, а часті поодинокі порушення у 41,61%, нічних – 24,83 %, які значно в меншому відсотку реєструвались при стандартній ЕКГ ($p < 0,001$). Також,

у цілому в 48,31 % пацієнтів були зареєстровані шлуночкові екстрасистоли, тоді як при ЕКГ, лише у 10,06 % ($p < 0,001$).

Внутрішлуночкові порушення при добовому дослідженні, у вигляді блокади правої гілки пучка Гіса, виявлялись у 56,37 % хворих, з яких у 37,58% вона мала інтермітуючий характер, що в свою чергу не було зафіксовано при однократній ЕКГ ($p < 0,001$).

У той же час, за період холтерівського дослідження були зареєстровані ознаки ішемії міокарду, переважно у вигляді горизонтальної депресії сегменту ST ($> 1,0$ мм - $2,0$ мм) у 34,22%, інверсії зубця Т у 26,17%, переважно на фоні синусової тахікардії, у тому числі при досягненні субмаксимальної ЧСС, під час фізичного навантаження. Також реєструвався синдром подовженого інтервалу QT/QTc у 51,01% хворих.

Ехокардіоскопія була застосована з метою отримання даних про розміри серця, його працездатність (скоротність і релаксацію), виявлення патології при невідповідності показників нормам навіть на самих ранніх стадіях виникнення. Виявлене відносне збільшення ширини аорти у досліджених хворих опосередковано вказувало на значні зміни в судинах. У досліджених середні значення розміру правого передсерд'я (ПП) та правого шлуночка (ПШ) були достовірно ($p < 0,001$) вищими порівняно з нормою, а саме $4,53 \pm 0,51$ проти $3,09 \pm 0,38$ у групі здорових.

Відносне збільшення ширини аорти у досліджених хворих опосередковано вказувало на деякі зміни в судинах.

Отримані дані свідчили про формування у хворих на БА у сполученні з ІХС взаємообтяжуючого патологічного синдрому, що носили дистрофічний характер та характеризувалися помірним геодинамічним перевантаженням (на рівні СН I-II) правих відділів на тлі гіпоксичних і дисметаболічних явищ.

З метою виявлення толерантності до фізичного навантаження, оцінки працездатності хворих у всіх досліджених провели тест з 6-хвилинною ходьбою (ТШХ). Дані тесту, проведеного до лікування, продемонстрували зниження функціональної здібності кардіореспіраторної системи хворихна БА у сполученні

з ІХС, що склала 58,3% від належного рівня за нормою та підтвердили необхідність детального дослідження дихальної та серцево-судинної систем і обґрунтовували доцільність застосування ТШХ для контролю якості лікування.

Перелічені вище методи дослідження хворих на БА у сполученні з ІХС доповнювали оцінкою якості лікування та життя, які допомагали визначити суб'єктивне сприйняття хворим стану свого здоров'я. За допомогою опитувальника SF-36 було визначено, що у 90,7% хворих, які надходили на лікування, рівень якості життя був низьким. Фізичний статус пацієнта оцінювався за п'ятьма шкалами (ФА, РФ, ІБ, ЗСЗ, ЖА), психосоціальний статус також характеризували п'ять шкал (РЕ, СА, ПЗ, ЗСЗ, ЖА). Причому, показники ЗСЗ та ЖА визначалися як фізичним, так і психічним статусом людини [36,46,63,94,125]. Середній показник загальної суми балів за 15 пунктами опитувальника становив 41,4 балів. У сумарному значенні кількість негативних відповідей набувала в 90,7% осіб.

На підставі комплексного клініко-лабораторного та функціонального дослідження хворих на БА у сполученні з ІХС. При надходженні до лікування в пацієнтів на БА у сполученні з ІХС визначали тривалий перебіг захворювання. Серед скарг домінували скарги, що характеризують стан як порушення респіраторної (ускладнення дихання, кашель, мокротиння, приступи ядухи, свистячі хрипи) так і серцево-судинної (біль у ділянці серця, головний біль, головокружіння, почуття порушень ритму серця, серцебиття) систем. Астенічний синдром також мав місце у більшості хворих. До провідних чинників важкості перебігу БА у сполученні з ІХС відносилися психогенний фактор загострення (0,59%, 78,04%) та ознаки алергії (76,11%, 73,17%), що мали місце однаково часто відповідно у жінок і чоловіків. За даними біохімічного аналізу крові в усіх досліджених, спостерігалися ознаки дисліпідемічного синдрому у вигляді: зниження ЛПВЩ ($p < 0,01$), підвищення загального холестерину ($p < 0,01$), ЛПНЩ та β -ліпопротеїдів ($p < 0,001$), помірного підвищення тригліцеридів ($p < 0,05$). Рівень холестерину, як провідний чинник ризику захворювання на ІХС, був більш значно ($p < 0,001$) підвищений у жінок, та склав 47,76% проти 39,02% в чоловіків.

На тлі значних дисліпідемічних явищ виявлялися порушення функціонального стану кардіореспіраторної системи, а саме на ХМ ЕКГ виявлялися ознаки ішемії міокарду, переважно у вигляді незначної горизонтальної депресії сегменту ST ($> 1,0\text{мм} - 2,0\text{мм}$) у 34,22%, синусова тахікардія, екстрасistolічна аритмія, що значно обтяжувало коморбідний стан, знижувало якість життя хворих та підвищувало кардіоваскулярний та респіраторний ризик виникнення ускладнень.

Таким чином, стає зрозумілим необхідність удосконалення діагностики даної коморбідної патології, необхідність створення лікувально-диференційованого комплексу з метою своєчасного відновлення функціональних порушень кардіореспіраторної системи.

Лікувально-відновлювальні заходи були складені згідно сучасних схем [78,80,92,111,122,159].

Методики лікувально-диференційованої терапії.

Контролем обрані 20 практично здорових осіб (КГ (n=20)), у групу порівняння увійшли хворі на БА 1-2 ст. без супутньої ІХС (ГП (n=41)), що лікувалися за стандартною схемою згідно алгоритму Наказу МОЗ України № 868 від 08 жовтня 2013 р., відносно фази БА: антигістаміну терапію, бронхолітичні засоби (інгаляції β_2 -адреноміметиків протягом 7–10 діб за допомогою небулайзера 2 рази на добу (Вентолін™ небули (Сальбутамол) «Glaxo Smith Kline» (РП № UA/1798/01/01 від 21.07.2014) у дозі 2,5 мг). Відповідь на інгаляційний β_2 -агоніст спостерігалася, як правило, за 10–15 хв. (зменшення симптомів бронхіальної обструкції). Далі при відсутності ознак загострення застосування дозованого аерозоля для інгаляцій у комбінації сальматерола (25 мкг) з флуотіказолом пропіонатом (125-250 мкг) у вигляді Серетида «Евохалера» (РП № UA/4827/01/01 від 04.05.2016 до 04.05.2021), чи Серетида «Дискуса» (РП № UA/8524/01/01 від 05.07.2013 до 05.07.2018) у дозі 50мкг/250мкг, гіполіпідемічної терапії, дозованого рухового режиму, ЛФК.

Всі хворі були поділені на групи відповідно лікувальних комплексів:

1-й лікувальний комплекс (ЛК-1) (41 хворий на БА (ГП) + 30 хворих на БА у сполученні з ІХС – основна група (ОГ)) включав базову медикаментозну та, з 2-3-ої доби, галоаерозольну терапію, курсом 10-12 процедур щоденно, яка проводилась в першій половині дня, тривалістю 40-50 хв. При наявності тахісистоличної форми аритмії додатково призначався специфічний інгібітор І_f-каналів синусового вузла серця (згідно до Протоколу), який хворі вживали з першої доби у дозі 5 мг двічі на добу під час їжі зранку та ввечері на протязі 3 тижнів.

2-й лікувальний комплекс (ЛК-2) (39 хворих) додатково до ЛК-1 включав магнітолазерну терапію (МЛТ) за методикою: із 2-3-ої доби лікування, додавалася МЛТ від апарату МИТ-1 – магнітним полем (МП) впливали на рефлексогенні зони задньої поверхні шиї у проекції С2-С7 (зона парасимпатичної і сегментарної інервації серця, бронхів та легень) та на область 2–4 міжребер'я над грудиною, індуктивність МП - 25–35 мТл; режими ЛВ $\lambda = 0,89$ мкм, $f = 80-150$ Гц, потужність 30 мВт/см². Загальний час процедури становив 10 хв. на кожну зону, на курс лікування – 10–12 сеансів.

3-й лікувальний комплекс (ЛК-3) (18 хворих) призначався хворим на БА у сполученні з ІХС при наявності порушень ритму, провідності та епізодами ішемії міокарду і включав базову медикаментозну терапію, а також донатор NO з активацією АТФ-залежних калієвих каналів у дозі 20 мг двічі на добу під час їжі зранку та ввечері на протязі 2 тижнів.

У 4-ий лікувальний комплекс (ЛК-4) (21 хворий) увійшли хворі на БА у сполученні з ІХС з порушенням ритму, провідності епізодами ішемії міокарду яким додатково до складу ЛК-3 включали галоаерозольну та магнітолазерну терапію за вищевказаними методиками.

Групи хворих за різними лікувальними комплексами були рандомізовані за віком та статтю, що робило можливість у подальшому порівнювати ефективність лікування.

Проведене лікування з застосуванням всіх чотирьох комплексів надавало позитивних змін щодо клінічного перебігу захворювання у переважної більшості

хворих, проте аналіз міжгрупової ефективності виявив суттєві відмінності за всіма діагностичними ознаками.

Клінічна ефективність лікувальних комплексів (рис 7.2).

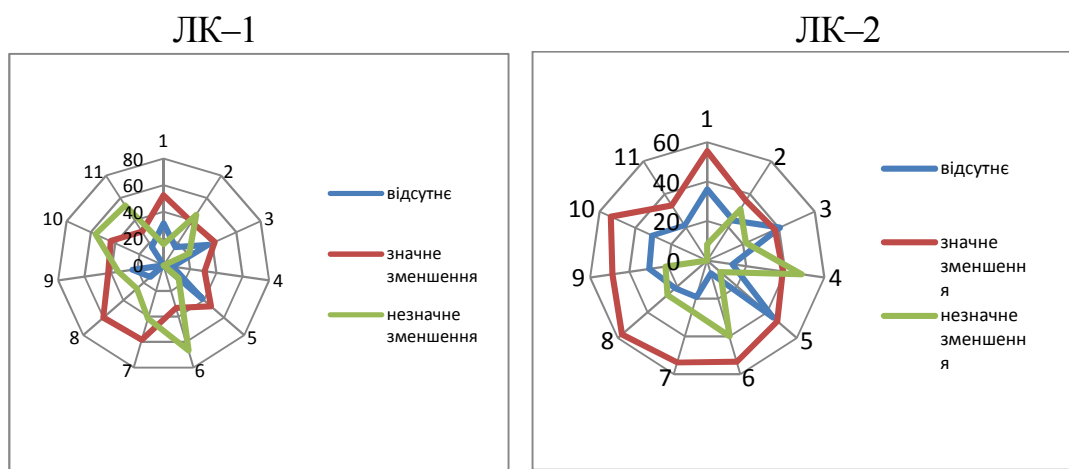
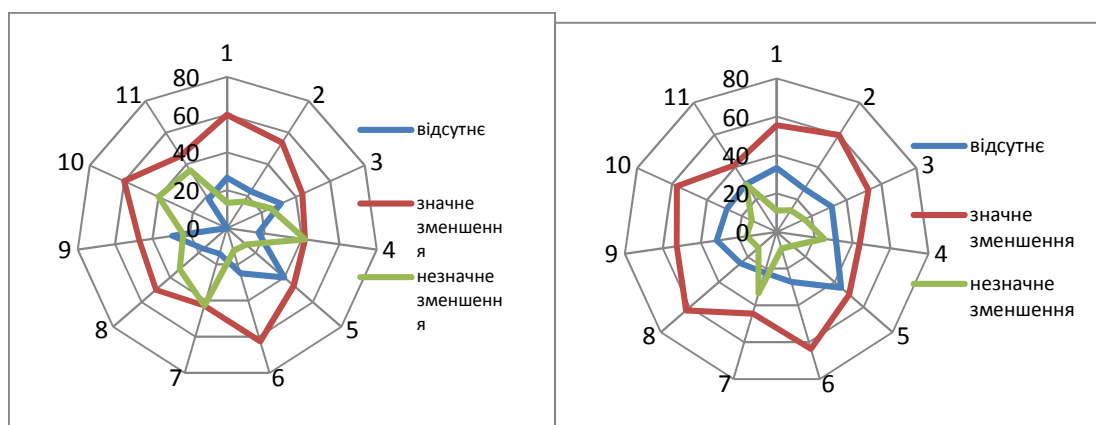


Рис. 7.2 Динаміка основних клінічних синдромів у хворих на БА у сполученні з ІХС під впливом ЛК 1-4.

ЛК-3

ЛК-4



- | | | | |
|---|------------------------------------|----|---|
| 1 | Нападоподібний кашель | 7 | Серцебиття чи виникнення «перебоїв» |
| 2 | Виділення мокротиння | 8 | Запаморочення |
| 3 | Напади задухи | 9 | Астено-вегетативні прояви |
| 4 | Задишка при фізичному навантаженні | 10 | Головний біль |
| 5 | Хрипи | 11 | Зниження повсякденної фізичної активності |
| 6 | Біль у ділянці серця | | |

Так, проведення аналізу ефективності застосування ЛК-1, що включав галоаерозольну терапію (ГАТ) на тлі медикаментозного лікування хворих на БА у поєднанні з ІХС та пацієнтів із БА без ІХС (ГП), сприяло поліпшенню клінічних

ознак: помірно зменшилися респіраторні зрушення (1-5 ознаки), відповідно, у 61,18% проти 68,25% хворих. Прояви астено-вегетативної дисфункції після закінчення лікування були відсутні чи значно зменшилися у 49,57% та 57,39% досліджених відповідно.

У групі хворих на БА у поєднанні з ІХС скорочення нападів ядухи спостерігалось на 4-5 добу, тоді як у хворих ГП – на 2-3 добу, тобто, наявність супутньої патології у вигляді ІХС у хворих на БА сприяла зниженню ефективності медикаментозного лікування, доповненого ГАТ. Поліпшення показників важкості астено-вегетативного синдрому реєструвалися на 10-14 добу від початку лікування в обох групах однаково.

Отже, при призначенні ЛК-1 безпосередню ефективність лікування хворих на БА у поєднанні з ІХС оцінено як «позитивні результати» у 68,41%; у групі порівняння («чистої» БА) - 79,43%.

Призначення ЛК-2 сприяло суттєвому покращенню як 1-5 показників, характерних для загострення БА у 76,36%, 6-8 ознак, притаманних ІХС у 66,54%, та й 9-11 симптомів, викликаних астено-вегетативними порушеннями у 74,03% хворих. Слід відмітити, що зменшення приступів ядухи, кардіалгій, синусових тахіаритмій, екстрасистолій на тлі поліпшення самопочуття спостерігалось у більш короткий термін – на 2-3 добу, що пояснюється поєднаним призначенням ГАТ та магнітолазерної терапії (МЛТ) на тлі базового медикаментозного лікування.

Позитивні клінічні результати при призначенні ЛК-2 склали 83,07%.

У той же час визначено, що, по-перше, зворотня динаміка кардіалгій була достовірно нижчою, ніж аритмічних явищ, по-друге, у певній категорії хворих мав місце нормо- або брадісистоличний варіант аритмій, що стало підставою введення у наступний ЛК-3 донатор NO з активацією АТФ-залежних калієвих каналів, та вивчити його ефективність за розробленими параметрами (замість інгібітора Іf-каналів синусового вузла серця).

Нами також вивчався ЛК-4, в який увійшли донатор NO з активацією АТФ-залежних калієвих каналів, ГАТ та МЛТ на тлі медикаментозного лікування.

Ефективність вказаних лікувальних чинників у комплексному призначенні досі не вивчалася.

Після проведення ЛК-3 та ЛК-4 спостерігалось значне зменшення або відсутність основних клінічних ознак коморбідної патології, а саме: сумарна позитивна клінічна динаміка збоку бронхолегеневої системи відбувалася у хворих ЛК-3 у 78%, ЛК-4 – у 84,7%; за даними серцево–судинних ознак – у 72% та 78,8 % відповідно. Прояви астено–вегетативної дисфункції після закінчення лікування були відсутні чи значно зменшилися у 66,7 % хворих, що отримували ЛК–3 та у 82% - ЛК–4. Причому, при призначенні ЛК-4 випадки нападоподібного кашлю, ядухи значно зменшувались на 2-4 добу, тоді як при ЛК–3 – на 3-6 добу. Середня тривалість лікування склала 14,3 днів.

Клінічна ефективність лікування за ЛК–3 склала при загальному позитивному результаті 87,86 % із тривалістю ремісії 12 місяців.

Після вживання ЛК-4 з позитивні результати склали 91,13 %.

Результати дослідження функціонального стану кардіореспіраторної системи на підставі даних ХМ ЕКГ, ФЗД, ТШХ та ЕХОКС при застосуванні ЛК 1-4.

Динаміка показників ФЗД, що було досліджено до- та після лікування хворих ГП та пацієнтів із БА у поєднанні з ІХС (ОГ), показала дещо вищу тенденцію до поліпшення ряду вентиляційних показників: об'єм форсованого видиху за 1 с (FEV1) збільшився з (64,07±5,13)% до (72,74±5,33) % у ГП хворих, тоді як в ОГ– з (64,07±5,12)% до (69,74±5,28)%; миттєва швидкість видиху 25% життєвій ємкості легенів (MEF25 – зросла з (34,01±3,72)% до (38,05±3,92)% в ГП та з (35,18±3,70)% до (37,13±3,92)% в ОГ; миттєва швидкість видиху 50% життєвій ємкості легенів (MEF50 – підвищилася з (44,76±4,16)% до (54,16±5,01)% та з (51,66±4,16)% до (53,24±5,10)% відповідно; й миттєва швидкість видиху 75% життєвій ємкості легенів (MEF75) зросла з (68,40±4,02)% до (75,51±4,13)% (p < 0,01) у ГП та з (67,90±4,11)% до (70,42±4,14)% в ОГ (p < 0,05). Ефективність більш чітко спостерігалась у ГП, ніж у хворих ОГ, що пояснювали присутністю супутньої ІХС, яка обтяжувала гіпоксичні явища.

Крім того, в процесі лікування хворих на БА у поєднанні з ІХС суттєвого поліпшення при ХМ ЕКГ не наставало. Мали місце лише помірні зміни показників. У пацієнтів ГП після застосування ЛК-1 відзначалося дещо більше зниження частоти серцевих скорочень (ЧСС): до лікування синусова тахікардія у $(90,24 \pm 5,88)\%$, після у $(68,29 \pm 7,27)\%$, тобто у 21,95% випадків, тоді як лише у 13,33% хворих із коморбідною патологією ($p < 0,01$). Помірно зменшилася кількість суправентрикулярних екстрасистол у хворих ГП на 12,2% (з 73,17% до 60,97% після лікування) та, відповідно, на 6,84% (з 70,17% до 63,33%) у осіб із коморбідним станом.

Прояви шлуночкової екстрасистолічної аритмії та незначні ознаки порушення процесу реполяризації в обох групах були поодинокі та залишалися без суттєвих змін.

Дані ТШХ до лікування ОГ мали значення $(356,34 \pm 7,83)$ м; після лікування - $388,54 \pm 7,04$ м ($p < 0,05$), що лише помірно відрізнялося від значень ГП ($p < 0,05$) та пояснювалося недостатньою компенсацією не тільки серцево-судинної, але й респіраторної ланки показників функціонального стану хворих на БА 1-2 ст. у поєднанні із ІХС.

Після проведеного лікування за ЛК-1 відхилені від норми показники ЕХОКС пацієнтів із коморбідним станом зменшились несуттєво ($p < 0,05$), значення мали тенденцію до поліпшення.

Аналіз ефективності застосування ЛК-2, що включав поєднане призначення ГАТ та МЛТ на тлі медикаментозної терапії та Івабрадину, за даними ХМ ЕКГ відзначило достеменне зниження частоти серцевих скорочень (до лікування синусова тахікардія у $(92,30 \pm 8,62)\%$, після – у $(58,97 \pm 7,38)\%$, рівень яких наближався до референтних показників. Значно зменшилася кількість суправентрикулярних з $(94,87 \pm 5,33)\%$ до $(56,41 \pm 7,63)\%$ ($p < 0,01$) та шлуночкових з $(43,58 \pm 7,48)\%$ до 23,07 % ($p < 0,01$) екстрасистол. Наявність ознак неповної блокади правої ніжки пучка Гісу, які до лікування мали інтермітуючий характер, зменшились на 16,44% у групі хворих з коморбідним станом (у ГП- на 3,34 %) ($p < 0,01$).

Поряд із тим, під впливом ЛК-2 тільки у 5,13% випадків зареєстровано зменшення кількості епізодів ішемії міокарда із депресією сегменту ST.

Результати спірометрії хворих на БА у поєднанні з ІХС після вживання ЛК-2 були наступними: визначено зростання об'єму форсованого видиху за 1 с (FEV1), який збільшився з $(64,05 \pm 5,14)\%$ до $(75,78 \pm 5,23)\%$ ($p < 0,01$); миттєва швидкість видиху у момент видиху 25% життєвої ємкості легенів (MEF25 зросла з $(33,02 \pm 3,70)\%$ до $(40,95 \pm 3,90)\%$ ($p < 0,05$)); миттєва швидкість видиху 50% життєвої ємкості легенів (MEF50 підвищилася з $(42,06 \pm 4,18)\%$ до $(56,16 \pm 5,09)\%$ ($p < 0,05$)); й миттєва швидкість видиху 75% життєвої ємкості легенів (MEF75 зросла з $(66,35 \pm 4,02)\%$ до $(77,89 \pm 4,12)\%$ та наблизилась до референтних значень ($p < 0,01$)). Все це пояснює більш ранній лікувальний ефект від ЛК-2 (у порівнянні з ЛК-1), обумовлений поліпшенням «швидкісних» показників ФЗД, зменшенням ступеню бронхоспазму та частоти серцевих скорочень.

В результаті застосування ЛК-2 у хворих на БА у сполученні з ІХС за показниками ТШХ виявлена достовірна ($p < 0,01$) позитивна динаміка тесту на толерантність до фізичного навантаження: $(352,90 \pm 7,83)$ м і $(402,54 \pm 7,14)$ м ($p < 0,01$). Після закінчення тесту достовірно краще контролювався рівень ЧСС, і в більшій мірі збільшувався відсоток пройденої відстані у порівнянні з ЛК-1 ($p < 0,05$).

Показники ЕХО КС в динаміці до- та після лікування за ЛК-2 показали позитивну дію ЛК-2 з боку підвищення ФВ ЛШ з $(56,15 \pm 3,98)\%$ до $(63,05 \pm 3,77)\%$ ($p < 0,01$). Інші показники ЕХОКС зменшились несуттєво.

Таким чином, при застосуванні ЛК-2 мала місце більш виражена тенденція до поліпшення функції зовнішнього дихання та зменшення кількості порушень, діагностованих при ХМ ЕКГ, ніж після вживання ЛК-1.

Проте, у хворих визначалося лише незначне зменшення випадків депресії сегменту ST, проявів кардіалгії та інших ознак ІХС, що вказували на доцільність застосування нових лікувальних підходів щодо досліджуваного контингенту. Із цією метою нами був обраний новий препарат Нікорандил – активатор калієвих каналів, що додавався хворим на БА у сполученні з ІХС із порушенням ритму,

провідності та епізодами ішемії міокарду у складі ЛК-3 та ЛК-4 (в останньому Нікорандил поєднувався із ГАТ, МЛТ на тлі базового стандартного медикаментозного лікування).

Призначення ЛК-3 та ЛК-4 за даними аналізу ХМ ЕКГ у хворих на БА 1-2 ст. у сполученні з ІХС сприяло суттєвому зниженню частоти серцевих скорочень, більш вираженому (на 2,39%) у хворих при застосуванні ЛК-4. В обох групах значно зменшилася кількість суправентрикулярних екстрасистол, а саме: на 23,81 % проти 11,11% відповідно після ЛК-4 та ЛК-3 ($p < 0,01$). Наявність ознак неповної блокади правої ніжки пучка Гіса, які мали інтермітуючий характер до лікування, однаково зменшилися у хворих досліджуваних груп, що достовірно відрізняло останні із результатами після ЛК-1 та ЛК-2 ($p < 0,05$).

Крім того, зареєстровано значну позитивну динаміку горизонтальної депресії сегменту ST: у пацієнтів з ЛК-3 у 27,78 % (з $(2,18 \pm 0,12)$ мм до $(1,34 \pm 0,11)$ мм, та скорочення терміну ішемії за добу з $(45 \pm 10,16)$ до $(5 \pm 0,52)$ хвилин), у групі хворих з застосуванням ЛК-4 майже у 33,33% випадків (з $(2,11 \pm 0,19)$ мм до $(1,31 \pm 0,14)$ мм, скорочення терміну ішемії за добу з $(43 \pm 11,03)$ до $(4 \pm 0,61)$ хвилин) ($p < 0,01$).

Дослідження вентиляційних показників продемонструвало наступне: об'єм форсованого видиху за 1 с (FEV1) збільшився до $(72,74 \pm 5,28)$ % ($p < 0,05$) та $(75,88 \pm 5,20)$ % ($p < 0,05$) відповідно ЛК-3 та ЛК-4; миттєва швидкість видиху 25% життєвої ємкості легенів (MEF25) зросла на 3,92% більше у групі з ЛК-4 ($p < 0,05$), ніж при застосуванні ЛК-3, миттєва швидкість видиху 50% життєвої ємкості легенів (MEF50) — підвищилася на 2,82% відповідно ($p < 0,05$); й миттєва швидкість видиху 75% життєвої ємкості легенів MEF75 — також зросла на 4,62% у групі ЛК-4 та наблизилась до референтних показників ($p < 0,05$).

На тлі позитивної динаміки показників ФЗД та ХМ ЕКГ в цілому, ефективність після лікування більш чітко спостерігалась при застосуванні ЛК-4, що сприяло більш вираженому зменшенню ступеня бронхоспазму (на це вказувало зменшення рівня pFEV1 з $(+13,9 \pm 0,50)$ % до лікування та $(+11,06 \pm 0,57)$ % ($p < 0,05$), з $(+14,23 \pm 0,48)$ % до $(+12,27 \pm 0,55)$ % відповідно після застосування ЛК-4 та ЛК-3).

Через 3 тижні спостереження після лікування за ЛК-3 та ЛК-4 у хворих на БА у сполученні з ІХС виявлено достовірну ($p < 0,01$) позитивну динаміку ТШХ: при призначенні ЛК-3 на 50 м (з $359,18 \pm 7,50$ м до $409,35 \pm 7,52$ м); ЛК-4 на 86 м (з $352,44 \pm 6,83$ м до $438,69 \pm 7,64$ м), що віддзеркалювало виражені сприятливі зміни функціонального і соматичного статусу пацієнтів, означало збільшення резервів кардіореспіраторної системи до фізичного навантаження.

За показниками гемограми та ліпідного обміну спостерігали наступне.

Призначення ЛК-1 сприяло наближенню до референтних величин показників гемограми ($p < 0,05$) (але не до норми), припиненню дії тригерів (еозинофіли знизилися до $5,54 \pm 0,88$ %), але не досягли норми ($p < 0,05$).

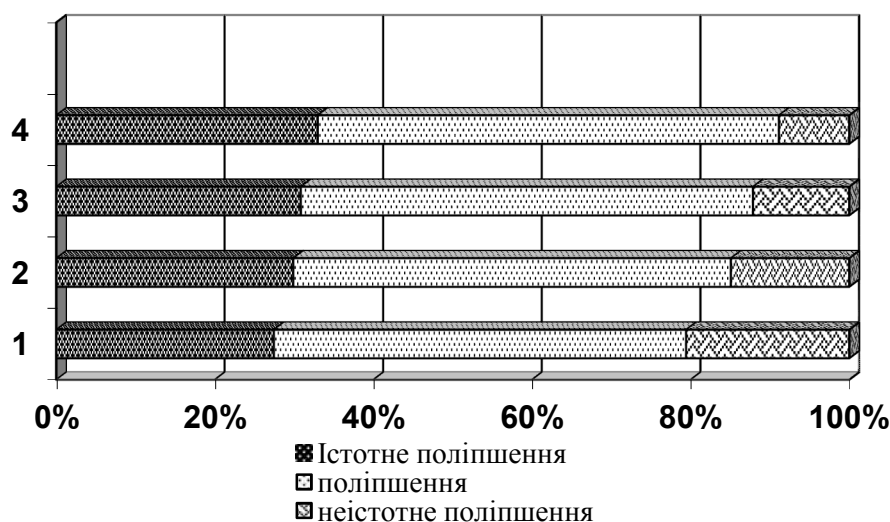
Після закінчення ЛК-2 рівні тромбоцитів, еритроцитів, гемоглобіну у більшій мірі зменшилися ($p < 0,05$) у порівнянні з ЛК-1 та значніше ($p < 0,05$) наблизилися до контрольних цифр. Це можна пояснити зниженням ступеню гіпоксичних явищ, компенсаторної потреби міокарду у кисні на тлі зменшення бронхоспазму та частоти серцевих скорочень.

Значніші позитивні гематологічні зміни відбувалися після закінчення лікування за ЛК-3 та ЛК-4, що пояснювалося суттєвим зменшенням гіпоксичних явищ на міокард, потреби в компенсаторному еритроцитозі та припиненні дії тригерів: у групі з застосуванням ЛК-3 еозинофіли були на рівні $5,94 \pm 0,89$ % проти $4,90 \pm 0,80$ % при ЛК-4 ($p < 0,05$) та значно наблизились до контрольних цифр.

Призначення ЛК 1–4 призвело до зниження рівня β -ліпопротеїдів, тригліцеридів, загального холестерину, ЛПНЩ.

Показники ліпідогам хворих, що отримували ЛК-1, мали лише тенденцію ($p < 0,05$) до поліпшення: загальний холестерин знизився на 1,3 ммоль/л, але не досяг контрольних цифр; у той же час, у групі хворих після ЛК-2 спостерігалось більш значне поліпшення ($p < 0,05$), а в пацієнтів після ЛК-3 і ЛК-4 – показники ліпідогам майже наблизилися до норми за всіма ознаками атерогенезу.

Порівняльний аналіз ефективності безпосередніх результатів показав наступне (рис 7.3).



- 1 - ЛК-1; 3 - ЛК-3;
2 - ЛК-2; 4 - ЛК-4.

Рис 7. 3 Безпосередні результати відновлювального лікування хворих на БА у сполученні з ІХС при застосуванні ЛК 1-4.

Порівняльний аналіз ефективності безпосередніх результатів лікування показав наступне: позитивні результати при призначенні ЛК-1 склали: у ГП («чистої» БА) - 79,43%; у групі хворих із коморбідним станом – 68,41%; ЛК-2 – 85,07%; ЛК-3 – 87,86%; ЛК-4 – 91,13%.

Серед усіх досліджених хворих випадків поганого перенесення процедур, терапії «без ефекту» при призначенні ЛК 1-4 в процесі досліджень не виявлено.

Для вивчення ефективності у віддаленому періоді нами використаний метод анкетування і повторного дослідження пацієнтів (через 1, 3, 6, 12 і 18 місяців). В анкети включалися питання про терміни настання найкращого самопочуття, тривалості ремісії, часу і виразності клінічних синдромів, що знову з'явилися; використання лікарської терапії, частоти звернень до пульмонолога чи то кардіолога, частоту використання адреноміметиків короткої дії, по типу Сальбутамола за потребою.

Термін ремісії до 3 місяців розцінювався як «незадовільні результати», від 3 до 6 міс. – як «добрі результати», до 12 міс. і більше – як «дуже добрі результати».

Віддалені результати та їх безпосередній аналіз показав, що в переважній більшості випадків спостерігався відстрочений ефект застосованих лікувальних

чинників й як правило найкраще самопочуття пацієнтів встановлювалося через місяць після рекомендованого комплексу терапії.

Результати відображені на рис 7.4

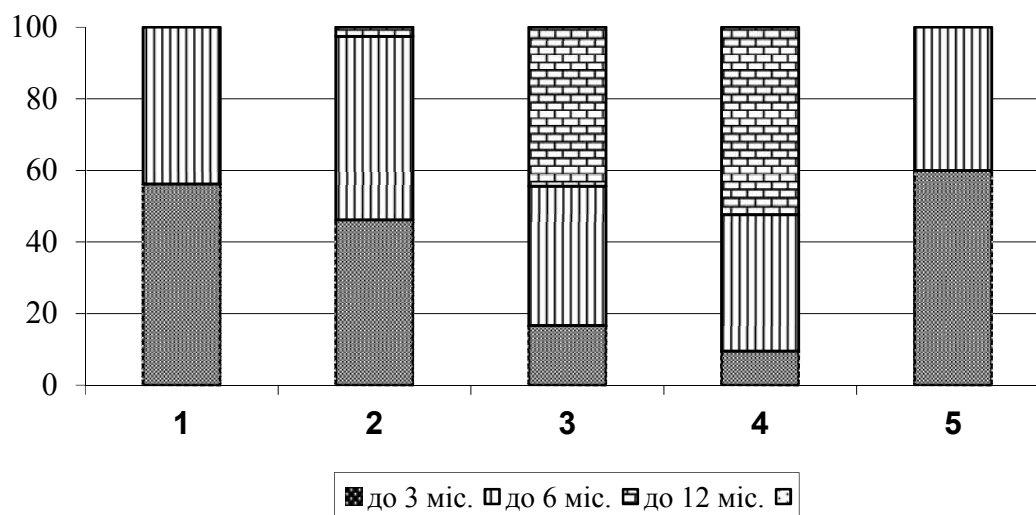


Рис 7. 4 Віддалені результати відновлювального лікування хворих на БА у сполученні з ІХС, що вживали: 1 – ЛК-1; 2 – ЛК-2; 3 – ЛК- 3; 4 – ЛК-4;

Віддалені результати застосування лікувальних комплексів 1–4, що були призначені хворим на БА у сполученні з ІХС, за кількістю пацієнтів з найбільш стійкими позитивними результатами та зростанням ефекту розподілилися в наступному порядку: ЛК-1 – 43,82%; ЛК-3 – 53,84%; ЛК-2 – 83,32%; ЛК-4 – 90,48%. Тривалість ремісії після вживання ЛК-1 та ЛК-3 не перевищувала 6 міс.; ЛК-2 продовжувалася до 12 міс.; ЛК-4 – 12-18 міс. Ефективними були повторні курси терапії, що проведені за 6-12 міс. після першого лікування.

Отже, застосування галоаерозольної та магнітолазерної терапії, а також їх поєднання донатором NO з активацією АТФ-залежних калієвих каналів на тлі базового медикаментозного лікування хворих на БА у сполученні з ІХС є патогенетично обґрунтованим і сприяє покращенню клінічного перебігу захворювання, нормалізації показників функціонального стану кардіореспіраторної системи, гематологічних показників, ліпідного обміну, клінічних показників ефективності лікування і якості життя, що дозволяє досягти тривалого саногенетичного ефекту.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичне обґрунтування і вирішення актуального завдання медичної реабілітації, фізіотерапії та курортології, що полягало в удосконаленні діагностики ІХС у хворих на бронхіальну астму та підвищенні ефективності відновлювального лікування цього коморбідного стану шляхом введення в лікувальні комплекси галоаерозольної та магнітолазерної терапії, які володіють саногенетичним впливом на основні патогенетичні ланки даної патології.

1. У хворих на БА у сполученні з ІХС клінічний стан характеризується наявністю скарг як з боку респіраторної так й серцево-судинної систем, що викликано порушеннями функції зовнішнього дихання до 63,91 % від належного рівня ($p < 0,001$) та високою варіабельністю змін за даними ХМ ЕКГ ($p < 0,001$), а саме: суправентрікулярних екстрасистол в $(79,19 \pm 5,11)\%$ пацієнтів, у тому числі в 57,36 % з них у нічний період та шлуночкових (48,31 %) екстрасистол. Крім того, за період холтерівського дослідження були зареєстровані признаки ішемії міокарду переважно у вигляді горизонтальної депресії сегменту ST ($> 1,0$ мм - 2,0 мм) у 34,22 %, інверсії зубця Т у 26,17 %, на фоні синусової тахікардії, у тому числі при досягненні субмаксимальної ЧСС під час фізичного навантаження, а також дисліпідемічних явищ у 67,27 % хворих, як факторів атерогенезу при зниженій толерантності до фізичного навантаження. Усе це свідчить про формування взаємообтяжливого стану, що значно підвищує ризик кардіоваскулярних ускладнень та знижує якість життя хворих.

2. Ефективність лікування хворих на БА у сполученні з ІХС за стандартною схемою (згідно алгоритму Наказу МОЗ України № 868 від 08 жовтня 2013 р.) під впливом галоаерозольної терапії складає 68,41%, тоді як у хворих на БА без супутньої ІХС – 79,43%. Це пояснюється більш важким станом хворих на коморбідну патологію, що обумовлює необхідність розробки нових лікувальних підходів у їх лікуванні.

3. Встановлено вірогідне поліпшення клініко-функціональних показників кардіореспіраторної системи у 85,07 % хворих на БА у сполученні з ІХС із

супутньою синусовою тахіаритмією при додатковому призначенні галоаерозольної та магнітолазерної терапії на тлі базового медикаментозного лікування (ЛК-2). Це супроводжується зменшенням скарг, характерних для погіршення перебігу БА у поєднанні з ІХС завдяки скороченню кількості суправентрікулярних та шлуночкових екстрасистол; тенденції до поліпшення ліпідного обміну, достовірним ($p < 0,001$) зростанням швидкісних показників функції зовнішнього дихання, зменшення кількості епізодів ішемії міокарда із депресією сегменту ST ($p < 0,01$).

4. Застосування донатора NO з активацією АТФ-залежних калієвих каналів на тлі базового лікування хворих на БА у сполученні з ІХС (ЛК-3) із порушеннями ритму та провідності, проявами ішемії міокарду сприяє позитивній клінічній динаміці збоку бронхолегеневої системи у 78 %, за даними серцево-судинних ознак – у 72 % досліджених та приводить до зменшення системних гіпоксичних явищ, поліпшення ліпідного обміну; достеменного ($p < 0,01$) підвищення «швидкісних» показників функції зовнішнього дихання; зменшенню кількості суправентрікулярних й шлуночкових екстрасистол ($p < 0,01$) та значної позитивної динаміки зменшення епізодів горизонтальної депресії сегменту ST у 27,78 % (з $(2,18 \pm 0,12)$ мм до $(1,34 \pm 0,11)$ мм, скорочення терміну ішемії за добу з $(45 \pm 10,16)$ до $(5 \pm 0,52)$ хвилин) ($p < 0,01$), суттєвому ($p < 0,01$) підвищенню толерантності до фізичного навантаження у порівнянні з застосуванням ЛК-2. Безпосередні позитивні результати при призначенні ЛК-3 склали 87,86 %, але їх тривалість не перевищувала 6 місяців у 53,84 % хворих.

5. Призначення хворим ЛК-4, в якому ЛК-3 був доповнений галоаерозольною та магнітолазерною терапією, продемонструвало зменшення клінічних проявів коморбідної патології більш суттєво, ніж при ЛК-3 ($p < 0,001$), зниження частоти серцевих скорочень на 2,39 % (у порівнянні із результатами при застосуванні ЛК-3); більш значної (на 6%) позитивної динаміки зменшення чи то відсутності горизонтальної депресії сегменту ST (з $(2,11 \pm 0,19)$ мм до $(1,31 \pm 0,14)$ мм, скорочення терміну ішемії за добу з $(43 \pm 11,03)$ до $(4 \pm 0,61)$ хвилин) ($p < 0,01$), покращення функції зовнішнього дихання, що сприяло

уникненню системних гіпоксичних явищ. Безпосередні позитивні результати при призначенні ЛК-4 склали 91.13 %.

6. Порівняльна оцінка ефективності розроблених лікувальних комплексів для хворих на БА у сполученні з ІХС показала наступні позитивні результати: при призначенні ЛК-1 у ГП («чистої» БА) - 79,43 %; ОГ (група хворих із коморбідним станом) – 68,41 %; ЛК-2 – 85,07%; ЛК-3 – 87,86 %; ЛК-4 – 91,13%.

Тривалість ремісії після вживання ЛК-1 та ЛК-3 не перевищувала 6 міс.; проте після ЛК-2 продовжувалася до 12 міс., а ЛК-4 – 12-18 міс.

Тобто, застосування галоаерозольної та магнітолазерної терапії на тлі базового медикаментозного лікування хворих на БА у сполученні з ІХС є патогенетично обґрунтованим і сприяє покращенню як безпосередніх, так й віддалених результатів відновлювального лікування.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою своєчасної ранньої діагностики супутньої ІХС у хворих на БА рекомендовано включення в діагностичний комплекс хворих на БА показників ліпідограми, холтерівського моніторингу ЕКГ та тредміл-тесту, що, в свою чергу, допоможе прогнозувати приєднання ІХС та своєчасно провести адекватну терапію.

2. Показання щодо диференційованого застосування розроблених лікувальних комплексів наступні:

- хворим на БА з інтермітуючим, легким персистуючим перебігом у сполученні з ІХС у вигляді стабільної стенокардії напруги I ФК показано лікування базовою терапією згідно протоколу з додатковим включенням галоаерозольної терапії з 2-3 доби відновлювального лікування, курсом 10-12 процедур щоденно, в першій половині дня тривалістю 40-50 хв (ЛК-1).

- хворим на БА з персистуючим легким та середнім ступенями важкості у сполученні з ІХС у вигляді стабільної стенокардії напруги I-II ФК, при наявності супутньої синусової тахікардії без клінічно значущих гетеротопних порушень ритму серця, базовий курс має бути доповнений призначенням магнітолазерної терапії (ЛК-2) курсом 10–12 сеансів .

- хворим на БА з персистуючим легким та середнім ступенями важкості у сполученні з ІХС у вигляді стабільної стенокардії напруги II ФК, наявності постінфарктного кардіосклероза, з метою зменшення проявів ішемії міокарду показано додаткове (до базового курсу), з першої доби, призначення донатора NO з активацією АТФ-залежних калієвих каналів у дозі 20 мг двічі на добу під час їжі зранку та ввечері, на протязі 2 тижнів (ЛК-3).

- хворим на БА з персистуючим легким та середнім ступенями важкості у сполученні з ІХС у вигляді стенокардії напруги II ФК, з частими приступами ядухи вночі рекомендується лікування бронхіальної астми згідно Протоколу та поєднувати із призначенням з першої доби активатора калієвих каналів у дозі 20 мг двічі на добу під час їжі зранку та ввечері, на протязі 2 тижнів та додатковим

призначенням галоаерозольної та магнітолазерної терапії, курсом 10-12 сеансів (ЛК-4).

3. Повторні курси комплексного відновлювального лікування із застосуванням фізичних чинників, а саме галоаерозольної та магнітолазерною терапії у хворих на бронхіальну астму у сполученні з ІХС показані за 6 міс.

СПИСОК ВИКОРОСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абдуллаев А.Ю., Фассахов Р.С. Спелеотерапия в комплексной медицинской реабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких. *Вестник современной клинической медицины*. 2014. Том 7. Вып №3 С. 5-8.
2. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации. *Пульмонология*. 2015. № 1. С. 5-13.
3. Асирян Е. Г., Новиков П. Д. Лазеротерапия в лечении и реабилитации пациентов с бронхиальной астмой. *Охрана материнства и детства*. 2015. № 1 (25). С. 70-74.
4. Бабушкина А. В. Проблема толерантности к нитратам. Молсидомин. *Український медичний часопис*. Актуальні питання клінічної практики. 2015. №2 (82). С. 45-48.
5. Бабова І.К., Лобойко В.В., Колоденко В.О. Клінічні дослідження щодо ефективності використання імпульсної магнітної стимуляції при лікуванні остеохондрозу хребта, ускладненого болевис синдромом. *Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія*. 2014. №3 (79). С. 16-19.
6. Белан О.В., Кайдашев И.П., Борzych О.А. Особенности факторов риска, системного воспаления и дисфункции эндотелия у пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив*. 2016. 86 (3) . С. 34 – 39.
7. Белялов Ф.И. Лечение болезней в условиях коморбидности. м.: ГЭотар-медиа. 2016. С. 544.
8. Березин А. Е., Березина Т.А. Первичная дислипидемия и кардиометаболический риск: потенциальные возможности пивастатина. *Клиническая медицина*. 2015. №1 (20). С. 54 – 62.
9. Бобров В. О., Жарінов О. Й., Куць В. О. та ін. Амбулаторне моніторування ЕКГ. Сучасні технології, діагностичні можливості, показання:

медичний посібник. *Київська медична академія післядипломної освіти*. — К., 2014. С. 68.

10. Боголюбов В. М. (ред). Физиотерапия и курортология. Кн.1. Москва, 2008. С. 408.

11. Боголюбов В. М. (ред). Физиотерапия и курортология. Кн.3 Москва, 2009. 312 с.

12. Бугаенко В.В. Коморбидные состояния в практике кардиолога. Ишемическая болезнь сердца и хроническое обструктивное заболевание легких. *Рациональная фармакотерапия. Здоров'я України*. 2012. № 3 (24). С. 63-69.

13. Будовская Л.А. Механизм воспаления при сочетании бронхиальной астмы и ишемической болезни сердца. *Український пульмонологічний журнал*. 2012. № 2. С. 68 – 72.

14. Булгакова Е. Б. Антиоксиданты — как универсальные модификаторы состава, структуры и свойств мембран. Свободные радикалы и болезни человека: нац. науч.-практ. конф. с междунар. участием. Смоленск, 1999. С. 49-50.

15. Булгакова Е.Б. Перекисное окисление липидов и природные антиоксиданты // *Успехи химии*.1985. Т.54, № 9. С. 1540-1558.

16. Верткин А.Л. Коморбидный пациент: руководство для практических врачей. Москва, 2015. 160 с.

17. Вікові та соматичні особливості перебігу хронічного обструктивного захворювання легень за умов поєднаного ураження серцево-судинної системи / О. І. Волошин, Н. та інш. *Буковинський медичний вісник*. 2009. Том 13. №3. С. 20-25.

18. Власенко М. В., Семенюк І. В., Слободянюк Г. Г. Цукровий діабет і ожиріння — епідемія ХХІ століття: сучасний підхід до проблеми. *Український терапевтичний журнал*. 2011. № 2. С. 50-55.

19. Влияние бронхообструктивного синдрома на показатели суточного мониторинга АД / Л.И. Ольбинская и др. *Пульмонология*. 2001. № 2. С. 20-25.

20. Вольницька Х. І. Бронхообструктивний синдром у осіб після перенесеного туберкульозу легень або пневмоній. *Український пульмонологічний журнал*. 2014. № 3 (85). С. 49-51.
21. Гаврисюк В.К., Ячник А.И., Беренда Е.А. Анализ перспектив применения функциональных тестов с ходьбой у больных хроническими заболеваниями легких. *Український пульмонологічний журнал*. 2004. № 3. С. 46-50.
22. Гаврисюк В. К. Легочная недостаточность: механизмы развития и способы оценки. *Украинский пульмонологический журнал*. 2006. № 3. С. 40-42.
23. Гаврисюк В. К., Ячник А.И., Меренкова Е.А. Хроническое легочное сердце в свете положений международных руководств NICE-COPD и GOLD. *Український пульмонологічний журнал*. 2001. № 2. С. 17-19.
24. Гембицкий Е.В., Печетников Л.М. Нарушение холинергической регуляции у больных бронхиальной астмой. *Терапевт. архив*. 2009. № 4. С. 9–13.
25. Герасимов С. В. Пероксидна оксидація ліпідів та антиоксидантний захист при бронхіальній астмі. *Український медичний часопис*. 2000, № 1 (15) . С. 86–94.
26. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких / Пер. с англ. под ред. А. С. Белевского. Москва, 2017. 80 с.
27. Горячковский А.М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике. *Экология*. 2005. С. 378–379.
28. Гудима А.А. Дослідження процесів вільнорадикального окиснення при гострому ураженні легень // Бюлетень Х читань ім.В.В.Підвисоцького. Одеса, 2011. С. 42-43.
29. Гурьева М. Э., Визель А.А., Хузиева Л.В. Качество жизни при оценке состояния больных с патологией органов дыхания. *Казанский медицинский журнал*. 2002. Т.83. №4. С. 294–297.

30. Дзюблик А.Я., Дзюблик Я.А. Антибиотико резистентность при лечении бактериальных респираторных инфекций и пути ее преодоления /Академия – дистанционное обучение on-line№ 1 (99) – I/II 2014 г..
31. Дубынина В.П. Небулайзерная терапия острых и хронических заболеваний дыхательных путей . Москва. 2011. 44 с.
32. Ельский В.Н., Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В. Роль дисфункции эндотелия в генезе сердечно-сосудистых заболеваний. Журнал АМН України. 2008. № 14(1). С. 51–62.
33. Ефимов В.В., Блажко В.И., Военкова Л.С. Современные способы контроля эффективности терапии бронхиальной астмы ингаляционными стероидами. *Укр. терапевт. журн.* 2004. № 4. С. 52–56.
34. Жданов В.Ф., Амосов В.И., Синицина Т.М. Особенности легочной микроциркуляции и функции внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой с системной артериальной гипертензией. *Тер. архив.* 1991. т.63., №10. С.144-146.
35. Железнякова Н. М. Оцінка якості життя у пацієнтів із поєднаним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень і хронічного панкреатиту. *Вісник ХНУ імені В. Н. Каразіна.* 2012. № 998. С. 29-33
36. Значение дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях и методы ее медикаментозной коррекции / Н. Ш.Загидуллин и др. *Кардиология.* 2010.Т. 50., № 5. С. 54–60.
37. Золотарёва Т. А. Действие основных физических лечебных факторов на систему микросомных Р-450-зависимых монооксигеназ печени. Москва,1992. 31 с.
38. Золотарёва Т.А., А.Я. Олешко, Т.И.Олешко. Экспериментальное исследование антиоксидантного действия низкоинтенсивного лазерного излучения инфракрасного диапазона. *Вопросы курортологии, физиотерапии, лечебной физкультуры.* 2001. № 3. С. 3–5.
39. Зубкова С. М. Антиоксидантные и биоэнергетические эффекты лазерной терапии. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.* 2003. № 3. С. 3–11.

40. Изменение перекисного окисления липидов при бронхиальной обструкции / Е. А. Вострикова и др. *Пульмонология*. 2006. № 1. С. 64—67.

41. Ильина Н.И., Романова О.В., Латышева Т.В. Формотерол при бронхиальной астме и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. *Атмосфера*. 2004. V. 2., № 13. С. 40—42.

42. Исследование функции внешнего дыхания / В.Л.Баранов и др. СПб: ЭЛБИ-СПб, 2002. 302 с.

43. Ільченко С. І. Роль спірометричного моніторингу та визначення рівня неспецифічної бронхіальної чутливості в первинній профілактиці ХОЗЛ. *Український пульмонологічний журнал*. 2014. № 3 (85). С. 68-70.

44. Карпов Ю.А. Активатор калиевых каналов никорандил: новые возможности терапии ишемической болезни сердца. *Атмосфера. Новости Кардиологии*. 2012. С. 29-33.

45. Катеренчук І.П., Погребняк О.О. Особливості взаємозв'язків між вазорегулюючою функцією судинного ендотелію та гемодинамічними і метаболічними параметрами у хворих на ішемічну хворобу серця, поєднану з цукровим діабетом 2-го типу. *Буковинський медичний вісник*. 2013. Т. 17., № 3 (67), ч. 2. С. 160–164.

46. Качество жизни больных бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового популяционного исследования /А. Г. Чучалин и др. *Пульмонология*. 2003. Т. 13, № 5. С. 88–96.

47. Колоденко О.В., Гоженко О.А. Віддалені результати реабілітації пацієнтів з ішемічною хворобою серця та коморбідною патологією після хірургічної реваскуляризації міокарду. *Вісник Морської Медицини*. 2019. 3 (84). С. 39-44.

48. Коваленко В.М., Сичов О.С., Долженко М.М. Ехокардіографічна оцінка правих відділів серця у дорослих. Рекомендації Робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської асоціації фахівців з ехокардіографії. *Аритмологія*. 2016. № 4. С. 27-61.

49. Коломієць М.Ю., Шаплавський М.В., Мардар Г.І. Еритроцит при захворюваннях внутрішніх органів: патогенетична роль морфофункціональних змін, діагностика та прогностичне значення, шляхи корекції Чернівці, 1997. С. 67-71.
50. Коломоєць М.Ю., Коваленко М.Ю., Кізлик С.В. Клінічне значення комп'ютерної спірографії. Чернівці, 2005. 105 с.
51. Комаров А.А., Шахматова О.О., Ілющенко Т.А. Факторы, определяющие прогноз у больных со стабильной формой ишемической болезни сердца (по результатам пятилетнего проспективного наблюдения). *Кардиология*. 2012. № 52 (1). С. 4-14.
52. Компендиум 2015 — лекарственные препараты / В. Н. Коваленко, А. П. Викторов (ред.) МОРИОН, Киев, 2015. С. 1794–1795.
53. Компендиум 2015 — лекарственные препараты / В. Н. Коваленко, Викторов А.П. (ред.) Морион, Киев, 2015. С. 1384–1385.
54. Конопкина Л. И. Влияние комплаенса на результаты лечения больных хроническим обструктивным заболеванием легких. *Український пульмонологічний журнал*. 2014. № 2. С. 23-24.
55. Коноплєва Л.Ф. Бронхообструктивний синдром – не только пульмонологическая проблема. *Український медичний вісник Therapia*. 2014. № 4-5 (89). С. 8-12.
56. Конторщикова К.Н. Перекисное окисление липидов в норме и патологии. Учебное пособие. Нижний Новгород, 2000. 24 с.
57. Концепція розвитку медичної науки і основні напрями наукових досліджень в наукових установах НАМН на 2013-2015 роки. *Новости медицины и фармации*. 2013. № 15 (466). С. 3–4.
58. Курик Л.М., Адаманчук О.І Кардіопульмональне тестування у хворих на бронхіальну астму. *Астма та алергія*. 2013. № 3. С. 35–41.
59. Куршубадзе Э., Власенко М.А., Власенко О.А. Особенности ремоделирования миокарда левого желудочка у больных хроническим

кардиоренальным синдромом 4 типа. *Вісник ХНУ імені В. Н. Каразіна*. 2012, № 998. С. 33-36.

60. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях .Киев, 2002. 160 с.

61. Лапач С. Н. Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистика в науке и бизнесе. Киев, 2002. 640 с.

62. Легочное сердце / Н.М.Мухарлямов и др. Москва, 2003. 263 с.

63. Лещенко С. І., Моногорова Н.С., Поліщук В.В. Показники якості життя у хворих на ідіопатичні інтерстиціальні пневмонії //Український пульмонологічний журнал 2008, № 1. С. 17-21.

64. Лещенко С. И. Небулайзерная терапия — современный метод лечения больных ХОЗЛ. *Український пульмонологічний журнал*. 2011. № 2. С. 31-32.

65. Лопата В.А., Сахно Ю.Ф. Многоуровневая система спирометрической аппаратуры. *Функциональная диагностика*. 2003. Вып. 2. С. 52–55.

66. Лопата В.А. Оценка современных методов и средств контроля метрологических характеристик спирометров. *Электроника и связь*. 2000. Вып. 8. Т. 2. С. 188–190.

67. Лоу Дж. Б., Аряев Т.В., Кузьменко Т.В. Распространённость, отношение к табакокурению и его контроль среди врачей-педиатров Одесского региона. *Одеський медичний журнал*. 2013. № 4 (138). С. 40-46.

68. Ляшенко С. И. Новые перспективы развития отечественной ингаляционной терапии. *Український пульмонологічний журнал*. 2014. № 2. С. 34-35.

69. Малявин А.Г. Реабилитация больных с поражением бронхолегочной системы. Медицинская реабилитация (руководство). Москва, 2007. Т. 3. С. 217—278.

70. Маркери системного запалення у хворих на ХОЗЛ / М. І. Гуменюк, В. та ін. *Український пульмонологічний журнал*. 2014. № 3 (85). С. 33-36.

71. Масік Н. П. Етіопатогенетичні механізми полісистемних порушень у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень. *Український терапевтичний журнал*. 2017. № 4. С.119-123.
72. Місюна А. В., Мацегора Н.А. Вплив лазеротерапії на динаміку клініко-біохімічних показників у відновлювальному лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію в сполученні з хронічним обструктивним захворюванням легень. *Медицинская реабилитация, курортология, физиотерапия*. 2014. № 3 (78). С. 29-32.
73. Місюна А. В., Мацегора Н.А. Зміни функціонального стану серцево-судинної та дихальної систем при застосуванні лазерної терапії в лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію у сполученні з ХОЗЛ. *Галицький лікарський вісник*. 2014. № 3. С. 36-38.
74. Моногарова Н. Е. Выбор терапии у пациентов с высоким риском обострения ХОЗЛ . *Український пульмонологічний журнал*. 2015. № 2. С. 20-22.
75. Моногарова Н. Е. Небулайзерная терапия бронхиальной астмы и хронического обструктивного заболевания легких — расширенные возможности ингаляционной терапии. *«Новости медицины и фармации» аллергология, пульмонология, антимикробная терапия*. 2012. №435. Тематический номер.
76. Молостова Т.Н. β -адреноблокаторы у больных хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой. *Практическая пульмонология*. 2018. № 1. С. 91–97.
77. Нагорная Н. В., Четверик Н.А. Оксидативный стресс: влияние на организм человека, методы оценки. *Здоровье ребенка* . 2010. №2 (23). С. 140-145.
78. Наказ міністерства охорони здоров'я україни від 02.03.2016 р. № 152«Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при ішемічній хворобі серця»[Електронний ресурс]/МОЗ України.
79. Наказ міністерства охорони здоров'я україни від 27 червня 2013 року N 555. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні

легень». На виконання Плану заходів Міністерства охорони здоров'я України з реалізації Галузевої програми стандартизації медичної допомоги на період до 2020 року, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 16 вересня 2011 року N 597.

80. Наказ МОЗ України № 868 від 08.10.2013 р. «Про затвердження та впровадження медико-технічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі» [Електронний ресурс] / МОЗ України. Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20131008_0868.html

81. Несен А.О. Поліфакторний діагностично-лікувальний підхід та оцінка кардіоваскулярного ризику з урахуванням коморбідності. *Український терапевтичний журнал*. 2013. № 3. С. 33- 39.

82. Никитин А.В., Пышнограева Л.В. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на клинические признаки обострения ХОБЛ у больных с сопутствующей ИБС. *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья*. 2019. №36. С. 57-58.

83. Новик А. А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине Санкт-Петербург, 2017. 315 с.

84. Новоженев В. И. Антиоксидантная терапия в практике пульмонолога. *Врач*. 2005. № 10. С. 31-34.

85. Общая физиотерапия: Учебник / В.С. Улащик и др. Минск, 2008. 512 с.

86. Остроумова О.Д., Кочетков А.В. Хроническая обструктивная болезнь легких и коморбидные сердечно-сосудистые заболевания: взгляд с позиций рекомендаций. *Consillium medicum*. 2018. № 20(1). С. 54 – 61.

87. Остроумова О.Д., Голобородова И.В., Воеводина Н.Ю. Бронхиальная астма и сердечно – сосудистые заболевания. *Consillium medicum*. 2018. № 20(5). С. 8 – 16.

88. Основные нормативные документы по организации работы физиотерапевтических подразделений (лазерная терапия) // Составитель: О. Ю. Александрова Москва, 1999. 724 с.

89. Островський М.М., Варунків О.І. Вибір оптимальних схем бронхолітичної терапії при вірус-індукованих загостреннях бронхіальної астми. *Астма та алергія*. 2013. № 1. С. 66-68.

90. Остроносова Н.С. Эффективность лазеротерапии при реабилитации больных бронхиальной астмой. Лазер и здоровье – 99: материалы междунар. конгр. – Москва, 1999. С. 371-372.

91. Павлова О.С., Ливенцова М.М., Коробко И.Ю. Преимущества использования комбинированного антигипертензивного препарата Экватор в клинической практике. *Ліки України*. 2019. № 9 (135). С. 84–88.

92. Патент України на винахід. Спосіб лікування латентної ішемічної хвороби серця у хворих на бронхіальну астму/Н.А.Мацегора,О.О.Шкурєнко :пат. UA 109966 C2 A61K 31/04 A61P 9/10України. № a201404693; заявл. 28.04.2014; опубл. 26.10.2015. Бюл. № 20.

93. Патент України на корисну модель. Спосіб діагностики латентної ішемічної хвороби серця у хворих на бронхіальну астму/ Н.А.Мацегора, О.О.Шкурєнко :пат. UA 93645 U A61B 10/00 України. № u201404692; заявл. 05.05.2014; опубл. 10.10.2014. Бюл. № 19.

94. Перцева Т. О., Ботвінікова Л.А. Медикосоціальні аспекти визначення якості життя у хворих на бронхіальну астму та хронічний обструктивний бронхіт. *Український пульмонологічний журнал*. 2000. № 1. С. 19-21.

95. Петри А. Наглядная статистика в медицине :пер. с англ. Москва, 2003. 144 с.

96. Подходы к анализу и прогнозированию первичной инвалидности вследствие болезней органов дыхания / И. В. Дроздова и др. *Український пульмонологічний журнал*. 2013. № 4. С. 11-18.

97. Полянская М. А., Спирометрия в оценке нарушений функции дыхательной системы. *Здоров'я України*. 2008. № 3(1). С. 48-49.

98. Поширеність факторів кардіоваскулярного ризику у хворих на подагру / С.Даньчак та ін. «XVI Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених», присвячений 55-річчю Тернопільського державного медичного

університету імені І.Я. Горбачевського 23 - 25 квітня 2012 April 23-25, 2012
Тернопіль. С.11.

99. Прасолов В.И., Токарев В.В. Продолжительность жизни как критерий социальной политики. *Труд и социальные отношения*. 2017. № 2. С. 86–103.

100. Применение небулайзеров в клинической практике: методическое пособие для врачей / Ю. И. Фещенко и др. Киев. 2006. С. 19.

101. Пульмонология / Под ред. А.Г. Чучалина. 2е изд., испр. и доп. Москва, 2011. 336 с. (Серия «Клинические рекомендации»).

102. Пушкарев Л. А., Аринчина Н.Г. Методика оценки качества жизни больных и инвалидов : Метод. рекомендации. Минск, 2000. 16 с.

103. Радченко А. Д., Сиренко Ю.Н. Нужна ли врачу в Украине стратификация риска пациентов с артериальной гипертензией? *Артериальная гипертензия*. 2009, №3(5). С. 29-31.

104. Распутіна Л. В. Частота серцевих скорочень як предиктор серцево-судинних ускладнень у хворих хронічним обструктивним захворюванням легень : XII Конгрес Світової федерації українських лікарських товариств (Івано-Франківськ, 25-28 вересня 2008 р.): тези доповідей. Івано-Франківськ – Київ – Чикаго, 2008. С. 152-153.

105. Регеда М.С. Бронхіальна астма. Львів, 2005. С . 145

106. Резолюція V з'їзду фтизіатрів і пульмонологів (Із матеріалів V з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України, 6-8 листопаду 2013 р., м. Київ) // Український пульмонологічний журнал. 2013. № 4. С. 5-10.

107. Рекомендации ESC/EAS (Европейское общество кардиологов /Европейское общество атеросклероза) по ведению пациентов с дислипидемиями // Практична ангіологія. 2011, № 9-10. С.5-22.

108. Роль комплексной эхокардиографии в диагностике изменений легочной гемодинамики у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких. Методическое письмо / О А.Щербинина, Т. В. И др. // ГУЗ ВОКБ № 1, Воронеж, 2006 . 6 с.

109. Румянцева С. А., Ступин В.А., Афанасьев В.В. Современные подходы к коррекции когнитивных расстройств у больных с сосудистой коморбидностью. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013. № 9 (2). С. 158-162.
110. Рябыкина, Г. В. Методические рекомендации по практическому использованию холтеровского мониторирования ЭКГ. *Кардиология*. 2002. № 5. С. 85–91.
111. Сайганов С.А., Гришкин Ю.Н. Использование селективного ингибитора If-каналов ивабрадина для лечения синусовой тахикардии при острой сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца с нижним инфарктом миокарда. *Кардиоваск. терапия и профилактика* .2016. 9 (3). С. 52–56.
112. Сафаргалина-Корнилова Н.А., Иванченко С.В., Герасимчук Н.Н. История и клиническое значение электрокардиографии: от истоков до современности / Історія і клінічне значення електрокардіографії: від витоків до сучасності. 2014.
113. Серебряна Л. А.,Середюк Н.Н.,Михно Л.Е. Немедикаментозные методы лечения в клинике внутренних болезней . Киев, 1995. 526 с.
114. Серцево-судинні захворювання. Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування/ За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая. Київ, 2011. 408 с.
115. Синекон Ю.С., Лопата В.А., Гаганидзе М.Г. Анализ и построение алгоритма интерпретации результатов спирометрического тестирования. *Электроника и связь*. 2010. Вып.5. С. 189–191.
116. Синопальников А.И., Алексеев В.Г., Клочков О.И. Клиническое течение ишемической болезни сердца при сопутствующей бронхиальной астме. *Клинич. медицина*. 1989. Т. 67., № 10. С. 44—47.
117. Сиренко Ю. Н. Артеріальна гіпертензія та супутня патологія Донецьк, 2010. 384 с.
118. Сиренко Ю. Н. Легочная гипертензия. *Артериальная гипертензия*. 2009.№3(5). С.7-13.
119. Слободський, В. А. Вплив ендотеліопротекторного засобу (L-аргініну у поєднанні з інозоином) на динаміку маркерів оксидантного стресу у

хворих з ішемічною хворобою серця та факторами її ризику. *Український кардіологічний журн.* 2008. № 2. С. 109–112.

120. Современные подходы к профилактике и лечению обструктивных заболеваний легких (по материалам симпозиума при поддержке компании Берингер Ингельхайм). *Український пульмонологічний журнал.* 2014. № 2. С. 13-16.

121. Стратификация риска и профилактика внезапной сердечной смерти: Метод. реком./ Бобров В.О.И др. Київ, 2002. 39 с.

122. Ступницька Г. Я., Федів О. І., Шевчук В. В. Ефективність застосування модифікованої методики небулайзерної терапії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. *Астма та алергія.* 2014. № 4. С. 37-41.

123. Торохтин М.Д. Спелеотерапія больных бронхиальной астмой. Київ , 1987. 88с.

124. Урясьев О.М. Бронхиальная астма и заболевания сердечно-сосудистой системы. *Земский врач.* 2015. № 4. С. 5–14.

125. Фещенко Ю. І., Мостовой Ю.М., Бабійчук Ю.В. Процедура адаптації міжнародного опитувальника оцінки якості життя в Україні. Досвід застосування у хворих на бронхіальну астму. *Український пульмонологічний журнал.* 2002. № 3. С. 9-11.

126. Фещенко Ю.И., Яшина Л.А. Бронхиальная астма: современные возможности диагностики и пути достижения контроля. *Здоров'я України.* 2010. № 2. С.18–20.

127. Фізіотерапевтичні та фізіопунктурні методи і їх практичне застосування. Навчально-методичний посібник / Самосяк та ін. Київ, 2004. 316 с.

128. Фізіотерапія : підручник / за ред. проф., д. мед. н. О. А. Владимірова, проф., д. мед. н. В. В. Єжова, з. д. н. РФ, проф., д. мед. н. Г. М. Пономаренко. Київ, 2013. 432 с.

129. Флейс Дж. Статистические методы для изучения таблиц долей и пропорций :пер. с англ. Москва, 1989. 319 с.

130. Фомина И.Г., Махнач Г.М., Затейщикова Д.А. Вариабельность сердечного ритма у больных бронхиальной астмой. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2007. №6(5). С. 42-45.
131. Функциональная диагностика в пульмонологии: Практическое руководство / Под ред. А.Г. Чучалина. Москва, 2009. 192 с.
132. Ходош Э.М. Спирометрия: идеология торжества и бесконечная сложность бытия. *Новости медицины и фармации*. 2012. № 13–14(423–424). С. 16-18.
133. Целуйко В. И., Радченко О.В. Холтеровское мониторирование в диагностике нарушений ритма и проводимости сердца. *Ліки України. Medicine of Ukraine*. 2016. №5-6 (201-202). С. 21 – 36.
134. Цитокиновый обмен при бронхиальной астме / Печерова О. В., и др. // Труды АГМА. Актуальные вопросы современной медицины. Астрахань, 2010. Т. 41 (LXV). С. 136–137.
135. Чарный А. М. Патологическая физиология гипоксических состояний, Москва, 1961.
136. Чернишов В. А., Несен А.О. Фібриляція передсердь при коморбідності хронічної хвороби нирок та хронічній серцевій недостатності: вікові аспекти. *Буковинський медичний вісник*. 2013. Т. 17. № 3 (67), ч. 2. С. 199–203.
137. Черняк Б.А., Краснова Ю.Н., Дзизинский А.А. Бронхолитическая небулайзерная терапия бронхиальной астмы у больных ишемической болезнью сердца // Рос. мед. журн. 2001. № 6. С. 15—19
138. Шмелев Е. И. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. *Пульмонология*. 2017. № 2. С. 5-9.
139. Шумна Т.Є., Недельська О.М., Даценко О.М. Взаємозв'язок порушень бронхолегеневої й серцево-судинної системи у дітей з бронхіальною астмою: багатогранність та невичерпаність вивчення проблеми. *Здоровье ребенка*. 2014. № 8. С. 8-11.

140. Экспериментальные и клинические аспекты фотодинамической терапии // Материалы научно-практического семинара с международным участием (15-16 марта 2013 г.) издатель С. Г. Кандыч. Черкассы, 2013. 128 с.
141. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований СПб.: ВМедА, 2002. 266 с.
142. «Treatment of isolated systolic hypertension: the SHELL study results» / E. Malacco et al. *Blood Pressure*. 2003. 12. P. 160-167.
143. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension / Galie N. et al *European Heart Journal Advance Access published January*. 2009. №2. P.18 - 20.
144. Abman S.H. Recent advances in the pathogenesis and treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Neonatology*. 2017. 91. P.283-290.
145. ACCF/AHA (2009) Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association Writing Committee Members et al. *Circulation*. 2009. Vol. 119. P. 2250-2294.
146. Aganche I., Akdis C., Jutel M., Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy*. 2017. V. 67, Is. 7. P. 835–846.
147. Allison A., Brown and B. Frank Hu Dietary modulation of endothelial function: implications for cardiovascular disease. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2001. 73 №4. P.673–686.
148. American Society of Hypertension Writing Group Combination therapy in hypertension / Gradman A.H. et al. *J. Am. Soc. Hypertens*. 2010. № 4(1). P. 42–50.
149. Amosova E., Prudky I., Xu Y. Efficacy of ivabradine in combination with beta-blocker, compared with uptitration of beta-blocker, on systolic function and left ventricular remodeling in patients after Q-wave myocardial infarction. *Eur. Heart. J.*, 32 (Abstr. Suppl.) .2015. P. 340.

150. Antihypertensive and renoprotective effects of trandolapril/verapamil combination: a meta-analysis of randomized controlled trials / Z.Zou et al. *Journal of Human Hypertension*. 2011. 25. P. 203-210.
151. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002. №166. P. 111- 117.
152. Bakris G Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome / Bakris G. et al. *Diabetes Care*. 2016. 29, 12. P. 2592-2597.
153. Barold S.S., Norman J. «Jeff» Holter-«Father» of ambulatory ECG monitoring. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2015. Vol. 14 (2). P. 117–118.
154. Berkhuisen M., Nieuwland W., Buuk B. Effect of high-versus low-frequency exercise training in multidisciplinary cardiac rehabilitation on health-related quality of life. *J. Cardiopulmonary Rehabil.* 1999. Vol. 19. P. 22-28.
155. Beto J., Bansal V. Quality of life in treatment of hypertension. A metaanalysis of clinical trials // *Am. J. Hypertens.* 1992. Vol. 5. P. 125-133.
156. BHS guidelines working party, for the British Hypertension Society (2004) / Williams B. et al. *BMJ*. 2004. 328(7440). P.634–640.
157. Brusasco V., Crapo R., Viegi G. Coming together: the ATS/ERS consensus on clinical pulmonary function testing. *Eur. Respir. J.* 2015. V. 26. № 1. P. 1–2.
158. Calcium channel blockers, either amlodipine or mibefradil, ameliorate renal injury in experimental diabetes./ Ma G et al. *Kidney Int.* 2004. № 66(3). P. 1090–1098.
159. Calverley P.M., Boonsawat W., Cseke Z. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003. 22. P. 9129.
160. Casaburi R. A., Mahler D.A., Jones P.W. longterm evaluation of oncedaily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2002. 19. 21724. 7.
161. Chatila W. M., Thomashow B. M., Minai O. A. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2018. Vol. 5. P. 549—555.

162. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases / Elliot P. et al. *Eur. Heart J.* 2018. 29. P. 270-276.
163. Cleland J.G.F. Clinical trials update from the American Heart Association meeting 2009: HEAAL, FAIR-HF, J-CHE, Heart Mate II, PACE and a meta-analysis of dose-ranging studies of beta-blockers in heart failure. *Eur. J. Heart Failure.* 2010. Vol. 12. P. 197-201.
164. Clinical classification of pulmonary hypertension / Simonneau G. et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004. 43, Suppl. P. 5-12.
165. Clotet J., Gomez-Arbones, Ciria C. Spirometry is good method for detecting and monitoring chronic obstructive pulmonary disease in high risk smokers in primary health care. *Arch. Bronconeumol.* 2004. 40. 1559. P. 12-14.
166. Coelho A., Coelho R., Barros H. Essential arterial hypertension: psychopathology, compliance and quality of life. *Rev. Port. Cardiol.* 1997. Vol. 16. P. 873-883.
167. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. / D.S. Wald, M. Law, J.K. Morris et al. *Am. J. Med.* 2009. 122. P. 290-300.
168. Comorbid chronic diseases, discordant impact on older people: a 14-year longitudinal population study / G.E. Caughey, E.N. Ramsay, A.I. Vittr[et al. *J. Epidemiol Community Health.* 2016. Vol. 64 (12). P. 1036-1042.
169. Croisant, S. Epidemiology of asthma: prevalence and burden of disease. *Advances in experimental medicine and biology.* 2014. № 795. P. 17-29.
170. Croisant, S. Epidemiology of asthma: prevalence and burden of disease. *Advances in experimental medicine and biology.* 2014. № 795. P. 17-29.
171. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension (World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension in Venice, 2003) / R.J. Barst, M. McGoon, A. Torbicki et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016. 43, Suppl. P. 40-47.
172. Dixon, A. E. Obesity: changing asthma in the 21st century. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012. Vol. 186 (5). P. 395-396.

173. Eaton J.W. Catalases and peroxidases and glutathione and hydrogen peroxide: Mysteries of the bestiary. *J. Lab. and Clin. Med.* 1991. Vol. 118. P. 3–4.

174. Effect of verapamil, trandolapril and their combination on vascular function and structure in essential hypertensive patients / D. Versari, A. Viridis, L.Ghiadoni et al. *Atherosclerosis*. 2009. 205, 1. P. 214-220.

175. Erickson S., Williams B., Gruppen L. Perceived symptoms and health-related quality of life reported by unreported by uncomplicated hypertensive patients compared to normal control. *J. Hum. Hypertens*. 2001. Vol. 15. P. 539-548.

176. ESH/ESC (2013) Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G.Mancia, R.Fagard, K.Narkiewicz et al. *Journal of Hypertension*. 2013. Vol. 31, Iss. 7. P. 1281-1357.

177. Fabbri L. M. Complex chronic comorbidities of COPD / L. M. Fabbri, F. Luppi, B. Beghe et al. *Eur. Respir. J.* 2018. Vol. 31. P. 204—212.

178. Francis J. ECG monitoring leads and special leads // Indian Pacing Electrophysiol. J. 2016. Vol. 16, № 3. P. 92-95.

179. Frolkis G.P. Frequent ventricular ectopy after exercise as a predictor of death / G.P. Frolkis, C.E. Pothier, E.H. Blackstone et al. *N. Engl. J. med.* 2003. Vol. 348, 9. P. 781-790.

180. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), 2010. — Available from : <http://www.goldcopd.org/World Health report>. World Health Organization. — Available from : <http://www.who.int/respiratory/copd/en/>. Серія «Медицина». Випуск 23.33.

181. Gaine S.P., Rubin P L.J. Primary pulmonary hypertension. *Lancet*. 1998. - 352. P.719-725.

182. Garcia J., Astrom M., Mendive J. ECG-based detection of body position changes in ischemia monitoring. *IEEE Translate Biomed. Eng.* 2003. Vol. 50. P. 677–685.

183. Gibbs J.S.R. , Higenbottam T.W. British Cardiac Society Guidelines and Medical Practice Committee Recommendation on the management of pulmonary hypertension in clinical practice. *Heart*. 2001. 86, Suppl. P.1-3.
184. Gibson G.J. Spirometry: then and now. *Breathe*. 2015. V. 1. № 3. P. 206–216.
185. Global Strategy for Asthma Management and Prevention workshop report [Electronic resource] / GINA, 2018. – Режим доступа: www.ginasthma.org.
186. Goldstein M.F., Chervinsky P. Efficacy and safety of doxofylline compared to theophylline in chronic reversible asthma—a double— blind randomized placebo— controlled multicentre clinical trial. *Med. Sci. Monitor*. 2002. Vol. 8 (4). P. 297—304. 20.
187. Gupta A.K., Arshad S., Poulter, N.R. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010. 55(2). P. 399–407.
188. Haller H. Effective management of hypertension with dihydropyridine calcium channel blocker-based combination therapy in patients at high cardiovascular risk. *Int. J. Clin. Pract*. 2008. № 62(5). P. 781–790.
189. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems. *Amer. Journal of Med*. 1991. Vol. 91. P. 14–23.
190. Halvani A., Tahghighi F., Nadooshan H.H. Evaluation of correlation between airway and serum inflammatory markers in asthmatic patients. *Lung India* 2012. № 29 (2). P. 143-146.
191. Hannibal G.B. It started with Einthoven: the history of the ECG and cardiac monitoring. *AACN Adv. Crit. Care*. 2011. Vol. 22, № 1. P. 93-96.
192. He althrelated quality of life in patients by COPD severity within primary care in Europe / P.W. Jones, G. Brusselle, R.W. Dal Negro et al. *Respiratory medicine*. 2011. 105(1). 5766. doi: 10.1016/j.rmed.2010.09.004[published Online First: Epub Date].

193. Hesselmar B. The heterogeneity of asthma phenotypes in children and young adults / Hesselmar B., Enelund A.-C., Eriksson B. et al. *J Allergy*. 2012. Article ID 163089. P. 6.
194. Horinaka S., Yabe A., Yagi H., et al. Effects of nicorandil on cardiovascular events in patients with coronary artery disease in the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) study. *Circ.J.* 2010. 74(3). P. 503-9.
195. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the International Verapamil-SR/trandolapril Study (INVEST) / R.Kolloch, U.F. Legler, A. Champion et al. *European Heart Journal*. 2008. 29. P. 1327-1334.
196. Izumiya Y., Kojima S., Araki S., et al. Long-term use of oral nicorandil stabilizes coronary plaque in patients with stable angina pectoris. *Atherosclerosis*. 2011. 214(2). P. 415-21.
197. Jenkinson C., Coulter A., Wright L. Short form 36 (SF 36) health survey questionnaire: normative data for adults of working age. *BMJ*. 1993. V. 306. P. 1437–1440.
198. Kanner R.E. Lower respiratory illnesses promote FEV(1) decline in current smokers but not exsmokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study / R.E.Kanner, N.R. Anthonisen, J.E. Connett et al. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2001. 164. P. 35-86.
199. Kardos P. Primary care physician assessment of COPD severity : European Health-related Quality of Life in COPD study / P. Kardos, P. W. Jones, M. L. Levy, et al. *Eur.Resp. J.* 2010. V. 36, Suppl. 54. P. 4228.
200. Kasama S, Toyama T, Sumino H, et al. Long-term nicorandil therapy improves cardiac sympathetic nerve activity after reperfusion therapy in patients with first acute myocardial infarction. *J Nucl Med* . 2017. 48 (10). P. 1676-1682.
201. Kraemer H.C. Statistical issues in assessing comorbidity. *Stat. Med.* 1995. Vol. 14. P. 721–723.

202. Lopata V. Prospective of Standards for Spirometers / V. Lopata, Yu. Sinekop, M. El-Shabbakh, I. Myasnyi In: *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering*. Beijing, China, May 26-31, 2012. Report A 11231.

203. Marengoni A. Prevalence of disability according to multimorbidity and disease clustering: a population based study / A. Marengoni, S. Angleman, L. Fratiglioni et al. *Journal of Comorbidity*. 2011. Vol. 1, N 1. P. 11–18.

204. Mason N. Небулайзеры и спейсеры для ингаляций бронхолитиков у больных бронхиальной астмой в отделении неотложной помощи / N. Mason, N. Roberts, N. Yard et al. *Научное обозрение респираторной медицины*. 2016. № 1. С. 1718

205. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension. Updated ACCP Evidence-based clinical practice guidelines / D.B.Badesch, S.H. Abman, G.Simmoneau et al. *Chest*. 2007. 131. P. 1917-1928.

206. Mena-Martin F. Health-related quality of life of subjects with known and unknown hypertension: results from the population-based Horteiga study / F. Mena-Martin, J. Martin-Escudero, F. Simal-Blanco et al. *J. Hypertens*. 2003. Vol. 21. P. 1283-1289.

207. Messerli F. Antihypertensive properties of a high-dose combination of trandolapril and verapamil-SR/ F.Messerli, W.H. Frishman, W.J. Elliott et al. *Blood Press*. 2007. 16, Suppl. 1. P. 6-9.

208. Meta-analysis of trials of pulmonary hypertension: a clinical condition looking for drugs and research methodology / A.Macchia, R. Marchioli, R.Marfisi et al. *Am. Heart J*. 2017. № 153. P. 1037-1047.

209. Miller M. R. Standardisation of spirometry / M.R. Miller, J. Hankinson, V. Brusasco et al. *Eur Respir J*. 2005. V. 26. , № 2. P. 319–338.

210. Obesity and obesity-related comorbidities in a Canadian First Nation population / S.G.Bruce, N.D. Riediger, J.M. Zacharias et al. *Prev. Chronic Dis*. 2011. Vol. 8 (1). P. A03.

211. Obesity-associated oxidative stress: strategies finalized to improve redox state [Text] / Savini I., Catani M. V., Evangelista D. et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2016. Vol. 14 (5). P. 10497–10538.
212. Olschewski H. Inhaled iloprost for the treatment of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. Rev.* 2009. Vol. 18. P. 29-34.
213. Prevalence, severity and underdiagnosis of COPD in the primary care setting / M. Bednarek, J. Maciejewski, M. Wozniak et al. *Thorax.* 2008. 63(5):4027. doi: 10.1136/thx.2007.[published Online First: Epub Date]. 3.
214. Prevention of target organ damage with modern antihypertensive agents. / D. Pall, E. Katona, M. Juhasz, G. Paragh. *Orv. Hetil.* 2006. № 147(32). P. 1505–1511.
215. Pulmonary artery hypertension: a new era in management / A.M. Keogh, K.D. McNeil, T. Williams et al. *M.J.A.* 2003. № 178. P. 564-567.
216. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document / G. Mancia, S. Laurent, E. Agabiti-Rosei et al. *J. Hypertens.* 2009, № 27(11). P. 2121–2158.
217. Rezkalla S.H., Kloner R.A. Preconditioning in humans. *Heart Fail Rev* 2017. № 2(3-4)/ P.1-6.
218. Right atrial and ventricular adaptation to chronic right ventricular pressure overload / S.L. Gaynor, H.S. Maniar, J.B. Bloch et al. *Circulation.* 2005. 112. P. 112-1218.
219. Rubio-Guerra A. Impact of trandolapril therapy and its combination with a calcium channel blocker on plasma adiponectin levels in patients with type 2 diabetes and hypertension / A. Rubio-Guerra, H. Vargas-Robles, G. Vargas Ayala et al. *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* 2011. 5, 4. P. 193-197.
220. Safford M.M., Allison. J.J., Kiefe C.I. Patient complexity: more than comorbidity, the vector model of complexity. *J. Gen. Intern. Med.* 2017. Vol. 22 (Suppl. 3). P. 382–390.
221. Salpeter S.R., Thomas M. Cardiovascular effects of β -agonists in patient with asthma and COPD. *Chest J.* 2004. Vol. 125. P. 2309–2321.

222. Salpeter, S. R. Ormiston T. M. , Salpeter E. E / Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD. *Chest*. 2014. Vol. 125, № 6. P. 2309–2321
223. Sin D.D., Man S.F Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation*. 2003. №107. P. 14–9.
224. Stoylen A., Systolic T. long axis function of left ventricle. Global and regional information. *Scand. Cardiovasc. J.*2003. № 37(5). P. 253-258.
225. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension / P.Joppa, D.Petrasova, B. Stancak, R.Tkacova. *Chest* 2016. № 130 P. 326–333.
226. Taira N. Nicorandil as a hybrid between nitrates and potassium channel activators. *Am J Cardiol* 1989;63(21): P. 8-24.
227. The effect of trandolapril and its fixed-dose combination with verapamil on circulating adhesion molecules levels in hypertensive patients with type 2 diabetes / A.F.Rubio-Guerra, H. Vargas-Robles, G.Vargas-Ayala et al. *Clin. Exp. Hypertens.* — 2008. 30, 7. P. 682-688.
228. The IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002. № 359 P.69-75.
229. Tytus R. Effectiveness and Tolerability of a Trandolapril-Based Antihypertensive Treatment Regimen over 12 months in Actual Clinical Care Across Canada / R.Tytus, E. Burgess, J. Maurer, A. Vanjaka // *Clin. Drug Investig.* 2013. 33, 8. P. 535-543.
230. Valderas J.M., Stewart W.M., Martin F. Research on patients with multiple health conditions: different constructs, different views, one voice. *Journal of Comorbidity*. 2011. Vol. 1. P. 1–3.
231. Validity of spirometric testing in a general practice population of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) / T.R.Schemer, J.E. Jacobs, N.H. Chavannes[et al. // *Thorax*. 2003. 58. P. 6-13.

232. Van Huisstede A., M. Castro Cabezas, G.J. Vande Geijn. Under diagnosis and over diagnosis of asthma in the morbidly obese. *Respir Med.* 2013. Vol 107. P. 56-64.
233. Van Merode The effect of verapamil on carotid artery distensibility and cross-sectional compliance in hypertensive patients / Van Bortel L., Smeets F.A., Bohm R., Mooij J. et al // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1990 Jan 415(1). P. 109-113.
234. Van Schayck, O.C. Global strategies for reducing the burden from asthma // *Primary care respiratory journal: journal of the General Practice Airways Group.* 2018;№ 22 (2)6 P. 239 - 43.
235. Voigt J. U. ,Flachskampf F. A. Strain and strain rate. New and clinically relevant echo parameters of regional myocardial function // *Z. Kardiol.* 2004. 93. 249-258.
236. Zielinski J., Bednarek M. Early detection of COPD in a highrisk population using spirometric screening. *Chest.* 2001. P 114-119.

ДОДАТОК А
«СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ТА АПРОБАЦІЇ ЗДОБУВАЧА»

1. Шкуренко О.О., Мацегора Н.А. Ефективність застосування спелеотерапії в лікуванні хворих на бронхіальну астму у сполученні з ішемічною хворобою серця за даними холтеровського моніторингу ЕКГ. *Астма та алергія*. 2017. №3. С. 15–25. (Здобувачем здійснено обстеження хворих, проведено статистичне опрацювання й аналіз отриманих результатів).

2. Шкуренко О.О. Динаміка показників спірометрії та толерантності до фізичного навантаження у хворих на бронхіальну астму у сполученні з ішемічною хворобою серця в процесі стандартної медикаментозної та спелеотерапії. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2017. № 1 (99). С. 56–61. (Одноосібна робота; здобувачем здійснено набір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистична обробка матеріалу, висновки, оформлення статті до друку).

3. Шкуренко О.О., Мацегора Н.А. Особливості ранньої діагностики ішемічної хвороби серця у хворих на бронхіальну астму за даними клінічного спостереження та холтерівського моніторингу ЕКГ. *Вісник морської медицини*. 2017. № 2 (75). С. 115–122. (Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичне опрацювання й аналіз отриманих результатів).

4. Шкуренко О.О., Мацегора Н.А. Динаміка клініко-функціональних показників кардіо-респіраторної системи при застосуванні Нікорандилу в лікуванні хворих на бронхіальну астму у сполученні з ішемічною хворобою серця. *Досягнення біології та медицини*. 2017. №2 (30). С. 25–29. (Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичне опрацювання й аналіз отриманих результатів, оформлення статті до друку).

5. Шкуренко О.О., Мацегора Н.А. Патогенетичні передумови перебігу бронхіальної астми у сполученні з ішемічною хворобою серця. *Одеський медичний науково-практичний журнал*. 2015. № 3 (59). С. 35–43. (Здобувачем здійснено обстеження хворих, проведено статистичне опрацювання й аналіз отриманих результатів).

6. Shkurenko E.A. Epidemiological and pathogenetic parallels in patients with bronchial asthma in combination with coronary heart disease. *Journal of Education*,

Health and Sport. 2017. №7 (3). P. 586–599. (Здобувачем проаналізовані літературні джерела, підготовлений текст статті до друку).

7. Спосіб лікування латентної ішемічної хвороби серця у хворих на бронхіальну астму / Н.А. Мацегора, О.О. Шкуренко: пат. UA 109966 Україна. № a201404693; заявл. 28.04.2014; опубл. 26.10.2015. Бюл. № 20. (Здобувачем здійснено набір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистична обробка матеріалу).

8. Спосіб діагностики латентної ішемічної хвороби серця у хворих на бронхіальну астму / Н.А. Мацегора, О.О. Шкуренко: пат. UA 93645 U A61B 10/00 України. № u201404692; заявл. 05.05.2014; опубл. 10.10.2014. Бюл. № 19. (Здобувачем здійснено обстеження хворих, проведено статистичне опрацювання й аналіз отриманих результатів).

9. Спосіб лікування латентної ішемічної хвороби серця у хворих на бронхіальну астму / Н.А. Мацегора, О.О. Шкуренко: пат. UA 93647 U A61B 10/00 України. № u201404692; заявл. 05.05.2014; опубл. 10.10.2014. Бюл. № 19. (Здобувачем здійснено обстеження хворих, набір груп, проведено статистичне опрацювання й аналіз отриманих результатів).

10. Ефективність застосування галоаерозольної та магнітолазерної терапії у відновлювальному лікуванні хворих на бронхіальну астму у сполученні з ІХС / Н.А. Мацегора, О.О. Шкуренко, О.Я. Лекан, О.А. Бабуріна, Г.В. Чернецька, О.М. Леоненко-Бродецька. *Актуальні питання медицини транспорту*. 2019. №4 (58). С. 64–71. (Здобувачем здійснено набір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистична обробка матеріалу).

11. Шкуренко О.О., Мацегора Н.А. Патогенетичні передумови перебігу бронхіальної астми у сполученні з ішемічною хворобою серця. *Нове та традиційне у дослідженнях сучасних представників медичної науки: тези доповідей наук.-практ. конф. з міжнародною участю. м. Львів, 27-28 лютого 2015 р.* С. 84–87. (Здобувачем здійснено обстеження хворих, набір груп, проведено статистичне опрацювання й аналіз отриманих результатів, підготовка тез до друку).

12. Шкуренко О.О., Мацегора Н.А. Сучасний алгоритм діагностики бронхіальної астми у поєднанні з ішемічною хворобою серця. *Коморбідна і мультиморбідна патологія в клініці внутрішніх хвороб*: матер. наук.-практ. конференції. м. Одеса, 2-3 червня 2016 р. С. 38–40. (Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичне опрацювання й аналіз отриманих результатів, підготувала тези до друку).

13. Шкуренко О.О. Призначення холтеровського моніторингу ЕКГ у хворих на бронхіальну астму у сполученні з ішемічною хворобою серця з метою ранньої діагностики порушень ритму серця і ішемії міокарда та методи їх корекції шляхом призначення нікорандилу. *Спадкоємність у веденні пацієнта з поліморбідною патологією внутрішніх органів в умовах реформування системи охорони здоров'я*: тези доповідей наук.-практ. конф. Одеса, 26–27 квітня 2018 р. С. 72–73. (Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичне опрацювання й аналіз отриманих результатів, підготувала тези до друку).

ДОДАТОК Б

«АКТИ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ»

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Директор Центру реконструктивної та відновної медицини

(Університетська клініка) ОНМедУ

Т. мед. н.  Мурагова Т.М.

20__ р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження:

Спосіб лікування хворих на бронхіальну астму з латентним перебігом ІХС

2. **Установа-виробник:** Одеський національний медичний університет, м. Одеса 65082; пров. Валіховський, 2

3. **Винахідники та патентовласники:** Мацегора Н.А., Шкуренко О.О.

4. **Джерело інформації:** Патент України на винахід UA 109966 C2 A61K 31/04 A61P 9/10. Спосіб лікування латентної ішемічної хвороби серця у хворих на бронхіальну астму / Н.А. Мацегора, О.О. Шкуренко – № а201404693; заявл. 28.04.2014; опубл. 26.10.2015. – Бюл. № 20/2015.

4. **Базова установа, яка проводить впровадження по п.3:** Центр реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) Одеського національного медичного університету.

5. **Термін впровадження:** з 20.10.2017 р. по 20. 04. 2018 р.

6. **Форма впровадження:** в діагностично – лікувальний процес Центру реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) Одеського національного медичного університету.

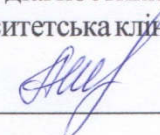
7. **Загальна кількість впроваджень :** 39

8. Ефективність впровадження згідно з критеріями у джерелі інформації:

Підвищити ефективність лікування ІХС у хворих на БА, шляхом застосування антигіпоксантаї терапії на тлі базової терапії бронхіальної астми, який включає додатково при малосимптомному перебігу ІХС і виявленому порушенні фази реполяризації призначають, посиленні нічної задухи призначають Нікорандил per os 20 мг з першої доби двічі на добу у ранці та ввечері, а при виникненні головного болю дозу зменшують до 10 мг двічі на добу зранку та ввечері, курсом 2 тижні.

7. **Зауважень та пропозицій :** Спосіб заслуговує на клінічне впровадження

8. **Відповідальний за впровадження :** Асистент кафедри внутрішньої медицини № 2 ОНМедУ , лікар функціональної діагностики Центру реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) ОНМедУ

 Шкуренко О.О.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. ректора Одеського національного
медичного університету

д.мед.н., проф.

Марічерда В. Г.

2018 р.



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження:

Спосіб діагностики латентної ішемічної хвороби серця у хворих на бронхіальну астму, що включає дослідження функції зовнішнього дихання з додатковим дослідженням показників стану серцево-судинної системи, які не включені у стандарт діагностики бронхіальної астми, а саме: маркери ішемії міокарду (креатинфосфокіназу(КФК), МВ-фракції КФК(МВ-КФК)), аспартат-амінотрансферазу (АСТ), електроліти крові (K⁺, Na⁺, Ca²⁺, Mg²⁺), ліпідограму, показники гемостазу, ехокардіоскопію з визначенням розмірів порожнин серця, скорочувальної здатності міокарду, тиску в легеневій артерії; холтеровське моніторування ЕКГ за добу, а при відсутності ЕКГ ознак ішемії міокарда, частоті предсердної та/чи шлунокової екстрасистолії проводять пробу з фізичним навантаженням (6-хвилину ходьбу), фіксують ознаки латентної ІХС, і при їх наявності діагностують латентний перебіг ішемічної хвороби серця.

2. Установа-виробник: Одеський національний медичний університет

3. Джерело інформації: Патент України на корисну модель UA 93645 U A61B 10/00. Спосіб діагностики латентної ішемічної хвороби серця у хворих на бронхіальну астму / Н.А. Мацегора, О.О. Шкуренко – № u201404692; заявл. 05.05.2014; опубл. 10.10.2014. – Бюл. № 19/2014.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Одеський національний медичний університет, кафедра фтизіопульмонології.

5. Термін впровадження: 2017- 2019 рр.

6. Форма впровадження: в навчальний процес при проведенні занять на кафедрі фтизіопульмонології

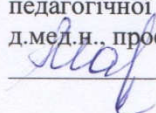
7. Зауважень та пропозицій : немає.

8. Відповідальний за впровадження : Шкуренко О.О.

Узгоджено :

В.о. проректора з науково-педагогічної роботи,

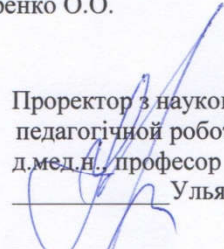
д.мед.н., професор

 Марічерда В.Г.

Проректор з науково-

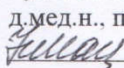
педагогічної роботи (навчальної)

д.мед.н., професор

 Ульянов В. О.

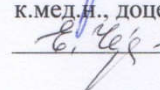
Зав. кафедрою фтизіо-пульмонологією

д.мед.н., професор

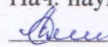
 Мацегора Н.А.

Нач. методичного відділу

к.мед.н., доцент

 Чернецька О. В.

Нач. наукового відділу, к.мед.н.

 Романова Н. О.



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження:

Спосіб діагностики латентної ішемічної хвороби серця у хворих на бронхіальну астму, що включає дослідження функції зовнішнього дихання з додатковим дослідженням показників стану серцево-судинної системи, які не включені у стандарт діагностики бронхіальної астми, а саме: маркери ішемії міокарду (креатинфосфокіназу(КФК), МВ-фракції КФК(МВ-КФК)), аспарат-амінотрансферазу (АСТ), електроліти крові (K⁺, Na⁺, Ca²⁺, Mg²⁺), ліпидограму, показники гемостазу, ехокардіоскопію з визначенням розмірів порожнин серця, скорочувальної здатності міокарду, тиску в легеневій артерії; холтеровське моніторування ЕКГ за добу, а при відсутності ЕКГ ознак ішемії міокарда, частоті предсердної та/чи шлункової екстрасистолії проводять пробу з фізичним навантаженням (6-хвилину ходьбу), фіксують ознаки латентної ІХС, і при їх наявності діагностують латентний перебіг ішемічної хвороби серця.

2. Установа-виробник: Одеський національний медичний університет

3. Джерело інформації: Патент України на корисну модель UA 93645 U A61B 10/00. Спосіб діагностики латентної ішемічної хвороби серця у хворих на бронхіальну астму / Н.А. Мацегора, О.О. Шкуренко – № u201404692; заявл. 05.05.2014; опубл. 10.10.2014. – Бюл. № 19/2014.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Одеський національний медичний університет, кафедра професійної патології, клінічної, лабораторної та функціональної діагностики.

5. Термін впровадження: 2017- 2019 рр.

6.Форма впровадження: в навчальний процес при проведенні занять на кафедрі професійної патології, клінічної, лабораторної та функціональної діагностики.

7. Зауважень та пропозицій : немає.

8. Відповідальний за впровадження : Шкуренко О.О.

Узгоджено :

В.о. проректора з науково-педагогічної роботи,
 д.мед.н., професор
 _____ В.Г. Марічерда.

Зав. кафедрою професійної патології, клінічної, лабораторної та функціональної діагностики
 д.мед.н., професор
 _____ Ігнат'єв О.М.

Нач. наукового відділу, к.мед.н.
 _____ Романова Н. О.

Проректор з науково-педагогічної роботи (навчальної)
 д.мед.н., професор
 _____ Улянов В. О.

Нач. методичного відділу
 к.мед.н., доцент
 _____ Чернецька О. В.

ДОДАТОК В

«ПАТЕНТИ»

УКРАЇНА



ПАТЕНТ

НА ВІНАХІД

№ 109966

СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ЛАТЕНТНОЇ ШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ
СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи
і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на винаходи
26.10.2015.

Голова Державної служби
інтелектуальної власності України

А.Г. Жарінова





УКРАЇНА



ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

№ 93645

**СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ЛАТЕНТНОЇ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ
СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ**

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі **10.10.2014.**

Голова Державної служби
інтелектуальної власності України



М.В. Ковіня

