

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«ВОРОНЕЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
имени Н.Н. БУРДЕНКО» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ

*на правах рукописи*

Шишкина Елена Сергеевна

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОЦЕНКИ И  
КОРРЕКЦИИ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ  
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ И  
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

14.01.04. – внутренние болезни

**ДИССЕРТАЦИЯ**  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Заслуженный деятель науки РФ  
Провоторов Вячеслав Михайлович

Воронеж – 2017

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ): определение, распространенность.....	13
1.2. Этиология и патогенез ХОБЛ.....	15
1.3. Фенотипы ХОБЛ.....	20
1.4. Гендерные аспекты ХОБЛ.....	22
1.5. Коморбидное течение ХОБЛ и ИБС.....	25
1.6. Системное воспаление – основа патогенеза ХОБЛ и ИБС.....	26
1.7. Лечение ХОБЛ.....	31
1.7.1. Лечение ХОБЛ: общие вопросы.....	31
1.7.2. Новое в лечении ХОБЛ.....	34
1.8. Коррекция цитокинового статуса у больных ХОБЛ и ИБС.....	37
1.9. Динамика клинических проявлений при коррекции цитокинового статуса у больных ХОБЛ и ИБС.....	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	39
2.1. Дизайн исследования.....	39
2.2. Исследование маркеров воспаления.....	44
2.3. Холтеровское мониторирование ЭКГ.....	47
2.4. Исследование функции внешнего дыхания.....	48
2.5. Исследование основных проявлений ХОБЛ и ИБС.....	50
2.6. Количественная оценка одышки.....	51
2.7. Исследование качества жизни пациентов.....	53
2.8. Статистическая обработка данных.....	55
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	57
3.1. Анализ показателей провоспалительных цитокинов у обследуемых пациентов.....	57

3.1.1	Динамика СРБ у обследуемых пациентов.....	57
3.1.2.	Динамика ИЛ-6 у обследуемых пациентов.....	58
3.1.3.	Динамика ФНО- $\alpha$ у обследуемых пациентов.....	59
3.2.	Анализ проявлений ХОБЛ у обследуемых пациентов.....	61
3.2.1.	Динамика количества выделяемой мокроты у обследуемых пациентов.....	61
3.2.2.	Динамика количества кашлевых толчков у обследуемых пациентов.....	61
3.2.3.	Анализ количественной оценки одышки у обследуемых пациентов.....	62
3.2.4.	Динамика функции внешнего дыхания у обследуемых пациентов.....	66
3.3.	Анализ показателей артериального давления у обследуемых пациентов.....	70
3.4.	Анализ проявлений ИБС у обследуемых пациентов.....	78
3.4.1.	Динамика количества приступов стенокардии.....	78
3.4.2.	Динамика длительности ишемии миокарда по данным холтеровского мониторирования ЭКГ.....	79
3.5.	Анализ нарушений ритма по данным холтеровского мониторирования ЭКГ.....	80
3.6.	Анализ качества жизни у обследуемых пациентов.....	82
ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....		97
ВЫВОДЫ.....		110
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....		111
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....		112
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....		113

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АД – артериальное давление
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- ДАД – диастолическое артериальное давление
- ДДАХП – длительно действующий антихолинергический препарат
- ДДБА – длительно действующий  $\beta$ 2-агонист
- ДДБД – длительно действующий бронходилататор
- ЖЕЛ – жизненная емкость легких
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды
- ИЛ-1 – интерлейкин 1
- ИЛ-6 – интерлейкин 6
- ИЛ-8 – интерлейкин 8
- ИМ – инфаркт миокарда
- КР – коэффициент реактивности
- ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
- ЛТВ4 – лейкотриен-В4
- Me – медиана
- МОС – максимальная объемная скорость
- НПВС – нестероидные противовоспалительные препараты
- ОКС – острый коронарный синдром
- ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
- ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду
- ПОС – пиковая объемная скорость
- ПЭГ - полиэтиленгликоль
- САД – систолическое артериальное давление
- СВР – системная воспалительная реакция
- СРБ – С-реактивный белок
- ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
- ФВД – функция внешнего дыхания

ФДЭ-4 – фосфодиэстераза-4

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХОЗЛ – хронические обструктивные заболевания легких

ХСВ – хроническое системное воспаление

ЦНИИ – центральный научно-исследовательский институт

ЭД – эндотелиальная дисфункция

ЭКГ – электрокардиография

BP – Bodily pain

CD 8 – Т-лимфоциты-супрессоры

DLCO – диффузионная способность легких

GH – General Health

GOLD – Global initiative for chronic obstructive lung disease

Ig A – иммуноглобулин A

Ig E – иммуноглобулин E

Iq – нижний квартиль

MH – Mental Health

NF- $\kappa$ B – транскрипционный фактор

PF – Physical Functioning

RE – Role-Emotional

RP – Role-Physical Functioning

SF – Social Functioning

SF-36 - The Short Form-36

uq – верхний квартиль

VT – Vitality

$\gamma$ -IF –  $\gamma$  – интерферон

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность проблемы.** Сегодня хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) рассматривают как серьезную медицинскую и социальную проблему, которая остается до конца не разрешенной. Заболеваемость пациентов и смертность от ХОБЛ продолжают увеличиваться в мире. Причиной этого, в первую очередь, является широкое распространение курения. Показано, что 4 – 6% мужчин и 1 – 3% женщин старше 40 лет страдают этим заболеванием (GOLD, 2001; Loddenkemper R. et al., 2003).

Известно, что в основе ХОБЛ – длительно текущий воспалительный процесс, который затрагивает все структуры легочной ткани (bronхи, бронхиолы, альвеолы, легочные сосуды) (Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2007 г.) / Пер. с англ. под ред. Чучалина А. Г.). Часто «классический» локальный воспалительный процесс приобретает системный характер. При этом полностью изменяется его суть.

В последнее десятилетие ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает одно из ведущих мест в структуре обращаемости пациентов при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) и смертности от них. В США и странах Европы на 1 млн. населения приходится 30-40 тысяч пациентов с ИБС. Летальность от ИБС в России среди мужчин составляет 56,6% от общего числа летальных исходов при ССЗ, у женщин того же возраста – 40,4% (Е. В. Авдеева, Е. А. Ковальская, 2000; Карпов Ю. А., Сорокин Е. В., 2003; Р. Г. Оганов, И. Г. Фомина, 2006).

Течение заболевания, лечение и профилактика в значительной мере зависят от сопутствующих заболеваний, на фоне которых протекает ИБС. Часто ИБС и ХОБЛ являются сопутствующими заболеваниями. У 62% больных ХОБЛ старших возрастных групп имеется ИБС (Карпов Р. С., Дудко В. А., 2004; Чучалин А.Г.,2008).

Среди общих механизмов патогенеза ХОБЛ и ИБС следует отметить системное воспаление. Известно, что высокая концентрация системных маркеров воспаления, таких как ФНО- $\alpha$ , С-РБ, ИЛ-18, ИЛ-6, связана с усугублением атеросклероза и формированием его осложнений (Lind L., 2003г.). Поэтому в последние годы они считаются независимыми факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в целом, а также острого коронарного синдрома (ОКС) в частности (Blake G. J., Ridker P. M., 2003г.).

Серьезное внимание при изучении патогенеза ИБС уделяется дисфункции эндотелия (ЭД), как наиболее ранней фазы повреждения сосудистой стенки. Каждая функция эндотелия, которая определяет тромбогенность стенки сосуда, вазореактивность, воспалительные изменения и стабильность холестериновой бляшки, прямо или косвенно связана с прогрессированием ИБС и развитием ее осложнений (Niccoli G. et al., 2007). В качестве потенциальных маркеров ЭД рассматриваются несколько субстанций, продукция которых может опосредованно отражать функцию эндотелия. Речь идет о провоспалительных цитокинах: интерлейкины (ИЛ-8, ИЛ-6, ИЛ-1), фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), фактор Виллебранда, селектины, С-реактивный белок (СРБ) и пр. (Chew D.P., et al., 2001; Bhatt D.I., Tool E.J., 2003). Кроме того, цитокины ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 играют важную роль в реализации таких процессов, как гиперкоагуляция крови, развитие гиперлипидемии, нарушение регуляции сосудистого тонуса, формирование эндотелиальной дисфункции, развитие острого коронарного синдрома, развитие отрицательного инотропного эффекта и ремоделирования сердца (Mann D.L. et al., 2002).

Существенными факторами риска ХОБЛ и ССЗ являются курение, малоподвижный образ жизни, неправильное питание (Чучалин А. Г., 2008; G.F Geddes D., Davies M.,2000; Nadi A., Pepe S.,2003;).

Обострение ХОБЛ сопровождается увеличением провоспалительных цитокинов (СРБ, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и др.), выступающих в роли факторов дестабилизации ИБС. Поэтому целесообразно оценить роль

противовоспалительных препаратов при обострении ХОБЛ и динамику сопутствующей ИБС при этом.

Рофлумаилас является представителем нового класса лекарственных средств – ингибиторов ФДЭ-4. Он обладает принципиально новым механизмом действия, направленным на главные звенья воспалительного процесса при ХОБЛ (Hatzelmann A. et al., 2010).

Все выше сказанное показывает актуальность проблемы коморбидного течения ИБС и ХОБЛ, а также указывает на необходимость поиска способов снижения прогрессирования ИБС и ХОБЛ.

На наш взгляд, применение противовоспалительного препарата рофлумаилас при обострении ХОБЛ могло бы иметь положительный клинический эффект и снизить число дестабилизаций ИБС.

**Степень разработанности темы.** В литературе встречаются данные о благоприятном влиянии рофлумаиласа на течение ХОБЛ и уменьшении провоспалительных цитокинов в крови (GOLD 2010; Hatzelmann A. et al., 2010; Архипов В.В., 2012; Задионченко В.С., 2015, 3. Р. Айсанов, 2017). Однако ранее не рассматривались вопросы эффективности применения рофлумаиласа у пациентов с коморбидным течением ХОБЛ и ИБС.

**Цель исследования:** повысить эффективность терапии больных ИБС и ХОБЛ путем оптимизации лечения с применением противовоспалительного препарата – ингибитора ФДЭ-4 –рофлумаиласа при обострении хронической обструктивной болезни легких.

**Задачи исследования:**

1. Оценить клиническое значение провоспалительных цитокинов в качестве факторов дестабилизации ХОБЛ при сопутствующей ИБС;
2. Оценить взаимосвязь между обострением ХОБЛ и прогрессированием стабильной стенокардии;
3. Провести коррекцию цитокинового статуса больных ХОБЛ для предупреждения прогрессирования ИБС;

4. Оценить клиническую эффективность применения противовоспалительного препарата рофлумиласт при обострении ХОБЛ.

#### **Научная новизна исследования**

В работе получены следующие основные результаты, характеризующиеся новизной:

1. Определены маркеры дестабилизации ИБС при обострении сопутствующей ХОБЛ;
2. Изучены способы коррекции цитокинового статуса при обострении ХОБЛ для предупреждения прогрессирования стабильной стенокардии путем применения рофлумиласта в дозе 500 мкг/сут в течение 10 дней лечения пациентов в стационаре и в течение 3 месяцев после выписки из стационара;
3. Проанализированы результаты применения рофлумиласта в качестве противовоспалительного средства, позволяющего стабилизировать ИБС.

#### **Теоретическая и практическая значимость**

Частое сочетание ХОБЛ и ИБС обусловлено общим патогенетическим механизмом (системное воспаление). Частое обострение ХОБЛ сопровождается ухудшением течения ИБС. Ввиду этого, при коморбидном сочетании ХОБЛ и ИБС, для стабилизации течения ИБС основой лечения является базисная терапия ХОБЛ, которая включает применение  $\beta$ -2 агонистов, холинолитиков, ингаляционных кортикостероидов по показаниям.

Использование ингибитора фосфодиэстеразы-4 (рофлумиласта) на фоне базисной терапии позволяет уменьшить количество приступов стенокардии и уменьшить длительность ишемии миокарда.

**Методология и методы исследования.** Всем пациентам проводилось стандартное обследование, которое включало общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови, общий анализ мокроты, посев мокроты с определением чувствительности к антибиотикам, рентгенография органов грудной клетки, ЭКГ, спирография, холтеровское мониторирование ЭКГ. Исследовались маркеры воспаления в крови (ИЛ-6, С-РБ, ФНО- $\alpha$ ) при поступлении в стационар, через 10 дней лечения и через 3

месяца после выписки пациентов из стационара. На протяжении всего времени пациенты вели дневники самоконтроля, в которых указывали цифры артериального давления, частоту сердечных сокращений и количество приступов стенокардии в течение суток. Исследование качества жизни проводилось с помощью опросника SF-36. Количественная оценка одышки производилась по шкале MRC.

**Достоверность и обоснованность результатов** исследования обеспечена правильностью выборки, количественным и качественным анализом достаточного первичного материала, последовательностью исследовательских процедур, применением современных методов статистической обработки данных.

#### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту**

1. ХОБЛ и ИБС являются коморбидными состояниями вследствие общности патогенетических механизмов и обусловлены повышением провоспалительных цитокинов в крови.

2. Обострение ХОБЛ потенцирует ухудшение течения ИБС.

3. Добавление рофлумиласта к базисной терапии ХОБЛ позволяет улучшить показатели функции внешнего дыхания.

4. Добавление к базисной терапии ХОБЛ рофлумиласта позволяет уменьшить количество приступов стенокардии, уменьшить их длительность, снизить количество наджелудочковых и желудочковых экстрасистол, снизить цифры АД.

#### **Личный вклад автора**

Автору диссертационного исследования принадлежит ведущая роль в его дизайне и реализации. Автор проанализировал отечественные и зарубежные источники литературы по теме диссертации, самостоятельно разработал дизайн исследования, провел набор пациентов, распределил их на группы, проанализировал клиническую информацию, провел статистическую обработку полученных данных, сформулировал выводы и практические

рекомендации. В публикациях, выполненных в соавторстве, представлены результаты исследований с долей личного участия автора 90 %.

### **Апробация работы**

Основные положения, результаты и выводы диссертационной работы были изложены на следующих конференциях и конгрессах:

- Российский национальный конгресс кардиологов (Москва, 2015);
- Российский национальный конгресс кардиологов (Екатеринбург, 2016);
- Российский национальный конгресс кардиологов (Санкт-Петербург, 2017);
- XXV Национальный конгресс по болезням органов дыхания (Москва 2015);
- XXVI Национальный конгресс по болезням органов дыхания (Москва, 2016);
- IV Конгресс врачей первичного звена здравоохранения Юга России, IX конференция врачей общей практики (семейных врачей) Юга России «Земская медицина – от традиций к инновациям. К 150-летию земской медицины в России» (Ростов-на-Дону, 2014);
- Международная летняя школа «Парадигма» (Варна, 2015);
- VI научно-образовательная конференция кардиологов и терапевтов Кавказа (Грозный, 2016);
- V конгресс врачей первичного звена здравоохранения Юга России, XI конференция врачей общей практики (семейных врачей) юга России «Улучшение качества первичной медицинской помощи через призму подготовки высокопрофессиональных врачебных кадров: акценты на профилактику, раннюю диагностику и рациональную лекарственную терапию» (Ростов-на-Дону, 2016).

### **Внедрение результатов работы в практику**

Полученные результаты используются в лечебно-диагностической работе пульмонологического отделения БУЗ ВО «ВГКБСМП №1».

Результаты проведенных исследований излагаются на практических занятиях со студентами педиатрического, лечебного и стоматологического факультетов на кафедре факультетской терапии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, в том числе 4 – в изданиях, рекомендованных ВАК РФ. Получен патент № 2625028.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 128 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора научной литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения и списка научной литературы. Работа иллюстрирована 18 таблицами и 25 рисунками. Список научной литературы включает 155 источников, из которых 69 отечественных и 86 зарубежных.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ): определение, распространенность.

Хроническая обструктивная болезнь легких – хроническое экологически опосредованное воспалительное заболевание дыхательной системы с поражением воздухоносных путей и легочной паренхимы с развитием эмфиземы, проявляющееся частично обратимой бронхообструкцией, характеризующееся прогрессированием и нарастанием явлений хронической дыхательной недостаточности. Современные достижения диагностики и лечения ХОБЛ сделали это заболевание предотвратимым и отвечающим на лечение. (Чучалин А.Г. и др., 1999; Шмелев Е.И., 2003; Ноников В.Е., 2006; Celli V.R. et al., 2004). Эпидемиологические исследования свидетельствуют о росте смертности от ХОБЛ (Feinlieb M. et al., 1989; Takigawa N. et al., 2007).

ХОБЛ – одна из основных причин заболеваемости и смертности в мире. Она характеризуется прогрессирующим течением и не всегда положительным ответом на лечение [12, 24, 33, 49].

Большая, чем ожидалось, распространенность хронической обструктивной болезни легких была найдена авторами большого международного исследования BOLD (BOLD Collaborative Research Group). Исследование BOLD охватывает 18 стран мира и его целью является определить распространенность и факторы риска ХОБЛ. К настоящему моменту 12 из 18 стран закончили сбор данных и результаты их анализа были опубликованы в журнале Ланцет (Lancet, 2007). По данным исследования распространенность второй и выше степени тяжести ХОБЛ (по международной классификации) составила 10,1% (среди мужчин – 11,8%, а среди женщин – 8,5%). Этот показатель оказался выше, чем в предыдущих исследованиях. Риск заболевания ХОБЛ увеличивался с курением и с возрастом (в 2 раза на каждые 10 лет). Тем не менее, как никогда не

курившие, так и курившие в течение 10 лет, имели одинаковый риск развития ХОБЛ (Lancet, 2007).

По данным ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения в Российской Федерации заболеваемость ХОБЛ увеличилась с 525,6 до 668,4 на 100 тыс. населения в период с 2005 по 2012 г. Таким образом, динамика прироста – более 27% [50].

По данным Всемирной организации здравоохранения в структуре причин смерти в период с 2000 г. по 2012 г. ХОБЛ и инфекции нижних дыхательных путей делят 3–4 место, тогда как суммарно практически занимают первое место [149]. Но данная позиция меняется при делении стран по уровню дохода населения. В странах с маленьким доходом пациенты не доживают до терминальных стадий ХОБЛ и умирают от инфекций нижних дыхательных путей, от диареи, от состояний, связанных с ВИЧ-инфекцией. В этих странах ХОБЛ не входит в первые десять причин смерти. В странах с высоким доходом ХОБЛ и инфекции нижних дыхательных путей занимают 5–6 места. Лидерами в этих странах являются ишемическая болезнь сердца и инсульт. В странах с достатком выше среднего ХОБЛ занимает третье место в структуре причин смерти, а ниже среднего — четвертое. В 2015 году провели систематический анализ 123 публикаций, которые посвящены распространенности ХОБЛ среди населения в возрасте 30 лет и старше в мире за период с 1990 до 2010 г. Показано, что распространенность ХОБЛ увеличилась с 10,7% до 11,7% (или с 227,3 млн до 297 млн больных ХОБЛ) за этот период. Больше всего данный показатель вырос среди американцев, меньше всего — в Юго-Восточной Азии. Распространенность ХОБЛ среди жителей городов увеличилась с 13,2% до 13,6%, а среди сельских жителей — с 8,8% до 9,7%. У мужчин ХОБЛ встречалась практически в 2 раза чаще, чем у женщин — 14,3% и 7,6%, соответственно [108].

ХОБЛ стоит на 4-ом месте в мире в структуре смертности в возрастной группе старше 45 лет и является единственным заболеванием, при котором летальность продолжает увеличиваться [111].

ХОБЛ – актуальная проблема, так как следствиями данного заболевания являются ограничение физической работоспособности и инвалидизация пациентов [53].

### 1.2. Этиология и патогенез ХОБЛ.

Хроническая обструктивная болезнь легких чрезвычайно распространенное заболевание, летальность при котором продолжает расти (Авдеев А. Н., 2007; Чучалин А. Г., 2010).

Главным фактором риска развития ХОБЛ в 80-90% случаев является курение. Максимальные показатели смертности от ХОБЛ у курильщиков. У них более быстро развиваются необратимые обструктивные изменения дыхательной функции, нарастают одышка, а также другие проявления заболевания. Хотя нередки случаи возникновения и прогрессирования ХОБЛ и среди некурящих [79, 120, 144].

Сегодня длительное и интенсивное курение является опорным диагностическим признаком в стандартах диагностики хронического необструктивного бронхита, хронической обструктивной болезни легких [107]. Главным фактором риска развития ХОБЛ в 80-90% случаев доказано курение табака [28, 62]. В последние годы большое значение придается пассивному курению [87, 151].

Особая воспалительная реакция лежит в основе патогенеза. Она приводит к частично обратимому, а далее к необратимому нарушению бронхиальной проходимости, а также к ограничению скорости воздушного потока [112]. Заболевание характеризуется упорно прогрессирующим характером и выраженными системными эффектами, которые могут ухудшать его течение [57].

Воспаление развивается во всем дыхательном дереве и обусловлено действием поллютанта на генетически восприимчивого человека (Buist A. S., 1996; Викторова Т. В., 2004; Shaker S. B. et al., 2005). При ХОБЛ длительное и интенсивное курение воздействует в первую очередь на слизистую оболочку полости рта, омываемую слюной, на бронхолегочную систему, а

также на состояние мукозоассоциированной лимфоидной ткани (Barnes P. J., 2003, 2006).

Пыль, содержащая кадмий и кремний, является наиболее вредоносной среди основных факторов риска профессиональной природы, значение которых установлено [80, 132]. К профессиям с повышенным риском развития ХОБЛ относятся шахтеры; железнодорожники; рабочие, занятые переработкой зерна, хлопка и производством бумаги; строители, имеющие контакт с цементом; рабочие металлургической промышленности (горячая обработка металлов) [7]. Однако горнодобывающая промышленность занимает первое место. Важно подчеркнуть, что курение усугубляет неблагоприятное воздействие профессиональных факторов.

Большую роль в развитии ХОБЛ имеет генетическая предрасположенность. Это подтверждается тем, что не у всех длительно курящих возникает ХОБЛ. Дефицит  $\alpha$ 1-антитрипсина в настоящее время является единственной хорошо изученной генетической патологией, которая ведет к возникновению ХОБЛ и приводит к развитию эмфиземы, хронического обструктивного бронхита и формированию бронхоэктазов [79]. Однако вклад этой причины в развитие ХОБЛ значительно меньший, чем курение. Так, в США врожденный дефицит  $\alpha$ 1-антитрипсина оказывается менее, чем в 1% случаев у больных ХОБЛ.

Курение ускоряет начало болезни. У курильщиков одышка появляется к 40 годам, в то время как у некурящих – на 13-15 лет позже [144].

В стандартах Европейского Респираторного Общества (табл.1) приводится классификация этиологических факторов риска в соответствии с доказанной их значимостью [128].

Таблица 1. Факторы риска ХОБЛ.

Вероятность значения факторов	Внешние факторы	Внутренние факторы
Установленная	Курение Профессиональные вредности (кадмий, кремний)	Дефицит $\alpha$ 1-антитрипсина
Высокая	Загрязнение окружающего воздуха (SO <sub>2</sub> , NO <sub>2</sub> , O <sub>3</sub> ) Профессиональные вредности Низкое социально-экономическое положение Пассивное курение в детском возрасте	Недоношенность Высокий уровень IgE Бронхиальная гиперреактивность Семейный характер заболевания
Возможная	Аденовирусная инфекция Дефицит витамина С	Генетическая предрасположенность (группа крови А(II), отсутствие IgA)

Общеизвестно, что гиперреактивность бронхов и высокий уровень иммуноглобулина Е в крови более характерны для лиц, страдающих бронхиальной астмой (БА). Но сочетание курения с гиперреактивностью бронхов и высоким уровнем иммуноглобулина Е ускоряет развитие ХОБЛ [138].

Наибольшая роль в патогенезе ХОБЛ принадлежит следующим процессам:

- 1) воспаление,
- 2) нарушение баланса протеиназ и антипротеиназ в легких,
- 3) окислительный стресс.

Хронический воспалительный процесс затрагивает все отделы дыхательного дерева, паренхиму легких и сосуды. Со временем воспаление разрушает легочную ткань и ведет к необратимым изменениям. Ферментативный дисбаланс и окислительный стресс могут быть следствием воспалительного процесса, воздействия факторов окружающей среды или генетических факторов. При ХОБЛ увеличивается количество макрофагов, нейтрофилов и Т-лимфоцитов, преимущественно CD8+. Наибольшую роль при ХОБЛ играют интерлейкин 8 (ИЛ-8), фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), лейкотриен-В4 (ЛТВ4). Они способны повреждать структуру легких, а также подкреплять нейтрофильное воспаление. Повреждение, вызванное ими, в последствии стимулирует воспалительный процесс путем выброса хемотактических пептидов из межклеточного пространства [11].

Laurell и Eriksson в 1963 году привели данные наблюдения, что у лиц с дефицитом  $\alpha$ 1-антитрипсина имеется повышенный риск развития эмфиземы. Это связано с тем, что  $\alpha$ 1-антитрипсин ингибирует ряд сывороточных протеиназ, таких как нейтрофильная эластаза, которая разрушает эластин, являющийся основным компонентом стенки альвеол. Кроме того, фрагменты эластина воздействуют на макрофаги и нейтрофилы и таким образом поддерживают воспаление. Хотя на сегодняшний день дефицит  $\alpha$ 1-антитрипсина и понятие ХОБЛ разграничены, нарушение баланса ферментной системы существует при ХОБЛ в настоящем понимании этого термина. Общеизвестно, что нейтрофилы, эпителиоциты и макрофаги выделяют комбинацию протеаз. Окислительный стресс, табачный дым и другие факторы снижают активность антипротеазной системы. В патогенезе ХОБЛ играют роль такие протеазы как нейтрофильный катепсин G, нейтрофильная протеиназа-3, катепсины макрофагов (особенно катепсины B, L и S), и различные матриксные металлопротеиназы. Нейтрофильная эластаза вероятно не имеет значения при ХОБЛ [11].

### Окислительный стресс

Маркеры, которые обнаруживаются в жидкости на поверхности эпителия, в выдыхаемом воздухе, а также в моче курильщиков и больных ХОБЛ – перекись водорода ( $H_2O_2$ ) и оксид азота (NO). Они образуются при курении, высвобождаются из лейкоцитов и эпителиоцитов при воспалении и свидетельствуют о роли окислительного стресса. У больных ХОБЛ как в период ремиссии, так и при обострении заболевания, перекись водорода появляется в выдыхаемом воздухе в повышенном количестве, тогда как содержание оксида азота увеличивается в выдыхаемом воздухе в период обострения. Содержание изомера простагландина изопростана  $F2\alpha$ -III, который является биомаркером окислительного стресса в легких *in vivo* и образуется при свободнорадикальном окислении арахидоновой кислоты, повышено в конденсате выдыхаемого воздуха и моче у пациентов с ХОБЛ по сравнению со здоровыми людьми. Его концентрация увеличивается ещё больше при обострении заболевания.

Оксиданты разрушают белки, жиры, нуклеиновые кислоты. Это приводит к нарушению функции и смерти клеток, разрушению внеклеточного матрикса. Дисбаланс протеиназы-антипротеиназы усугубляется из-за окислительного стресса путем инактивации антипротеиназ и активации протеиназ, таких как металлопротеиназы. Оксиданты активируют фактор NF- $\kappa$ B, который способствует экспрессии воспалительных генов, таких как ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$ , и таким образом усиливают воспаление. Также оксидативный стресс может вызывать обратимую бронхиальную обструкцию: перекись водорода приводит к сокращению клеток гладкой мускулатуры *in vitro*, а изопростан  $F2\alpha$ -III является у человека агентом, который вызывает выраженную обструкцию бронхов [11].

При ХОБЛ происходят следующие патологические изменения:

- увеличение слизистой секреции,
- нарушение функции ресничек,

- бронхиальная обструкция,
- гиперинфляция легких,
- разрушение паренхимы и эмфизема легких,
- нарушение газообмена,
- легочное сердце,
- легочная гипертензия,
- системные проявления [1, 11]

### 1.3. Фенотипы ХОБЛ

Фенотип (от греческого слова *phaino* – являю, обнаруживаю) – совокупность всех признаков и свойств организма, которые сформировались в процессе его индивидуального развития. Фенотип формируется в результате взаимодействия генотипа и условий окружающей среды [137].

Понятие «фенотип» для ХОБЛ – относительно новое. Общепринятого определения «фенотипа ХОБЛ» еще не существует. Установление и последующая группировка основных элементов синдрома ХОБЛ в клинически значимые подгруппы («фенотипы») позволят проводить более эффективное лечение больных ХОБЛ [90].

Группа экспертов предложила относительно недавно определение фенотипа ХОБЛ – это характерная особенность или комбинация особенностей, которые показывают различия между больными ХОБЛ, и связаны с клинически значимыми исходами (симптоматика, обострения, ответ на лечение, скорость развития заболевания или смерть) [120].

А. Dornhorst более, чем 50 лет назад, описал два отличающихся подтипа пациентов с дыхательной недостаточностью: пациенты с одышкой, эмфиземой, без цианоза, со сниженной массой тела («розовые пыхтельщики») и пациенты с хроническим бронхитом, отеками, цианозом, явлениями правожелудочковой сердечной недостаточности («синие отечники»). Ему принадлежит первое разделение больных ХОБЛ на фенотипы [93]. Затем В. Burrows и соавт. в 1966 г. описали две подгруппы

больных ХОБЛ, отличающиеся между собой по клинической, рентгенологической, функциональной и морфологической картине. Они назвали эти подгруппы бронхитическим и эмфизематозным фенотипами хронической дыхательной обструкции [147]. Для подгруппы «худых» (thin) пациентов были характерны рентгенологические признаки эмфиземы. У подгруппы «коренастых» или плотных пациентов (stocky build) рентгенография органов грудной клетки выявляла воспалительные изменения бронхов. Выраженность эмфиземы, по данным аутопсии, коррелировала с выраженностью эмфиземы по данным рентгенологического исследования, общей емкостью легких, а также с возрастом больных. Кроме этого, выявлена обратная связь между степенью выраженности анатомических эмфизематозных изменений и степенью воспалительных изменений бронхов, количеством мокроты, напряжением углекислого газа в артериальной крови, а также диффузионной способностью легких – DLCO [147]. В. Burrows и соавт. ввели понятия «тип А ХОБЛ» и «тип В ХОБЛ», которые соответствовали эмфизематозному и бронхитическому фенотипам хронической бронхиальной обструкции [147].

Основные различия между эмфизематозным и бронхитическим типом представлены в таблице: [29]

Таблица 2. Клинические варианты ХОБЛ.

Признак	Бронхитический тип	Эмфизематозный тип
Отношение кашля и одышки	преобладает кашель	преобладает одышка
Бронхиальная обструкция	выражена	менее выражена
Гипервентиляция легких	слабо выражена	сильно выражена
Цианоз	диффузный цианоз	розово-серый
Легочное сердце	в раннем возрасте	в пожилом возрасте
Полицитемия	часто	очень редко
Кахексия	не характерна	часто

Летальный исход	в молодые годы	в пожилом возрасте
-----------------	----------------	--------------------

Для бронхитической формы характерно преобладание продуктивного кашля, гипоксия, гипертензия в малом круге кровообращения и лёгочное сердце. Одышка слабо выражена. Для этого типа больных характерны цианоз, признаки правожелудочковой недостаточности, в том числе отёки.

Для эмфизематозной формы характерны прогрессирующая одышка при физической нагрузке, потеря веса. Кашель и выделение мокроты незначительны либо отсутствуют. На поздних стадиях развиваются гипоксемия, лёгочная гипертензия, правожелудочковая недостаточность. Цианоз у больных данного типа отсутствует (Чучалин А.Г., Бобков Е.В., 2005).

Выделение двух фенотипов ХОБЛ имеет прогностическую роль. Так, декомпенсация легочного сердца при эмфизематозной форме происходит на более поздних стадиях, чем при бронхитической форме. Также следует отметить, что в клинической практике чаще встречаются больные со смешанной формой заболевания [29].

#### 1.4. Гендерные аспекты ХОБЛ.

В последнее время все больше внимания уделяют изучению различий в течении и лечении ХОБЛ у мужчин и женщин. Уже накоплено достаточно информации, чтобы говорить о влиянии физиологических, генетических, экологических, социальных, культурных и других особенностей человека на течение болезни [84, 139, 154].

В нескольких исследованиях выявлены различия в клинических проявлениях ХОБЛ у лиц мужского и женского пола [54, 70].

Учитывая результаты некоторых клинических исследований, можно предположить, что женщины являются более чувствительными к действию табачного дыма, чем мужчины [84, 139, 154]. Еще в 2001 году М. Saetta и соавторы отмечали, что у женщин исходно имеется более высокий уровень ИЛ-8, чем у мужчин. При этом курение дополнительно повышает уровень

этого цитокина, что способствует активации нейтрофильного воспаления слизистой оболочки дыхательных путей. У курящих женщин более быстро развивается никотиновая зависимость и более выраженная депрессия при абстиненции (S. Panday и соавт., 2007).

В Пекинском респираторном исследовании здоровья [154] сравнивали 1618 мужчин и 1669 женщин среднего и пожилого возраста. По его результатам процент курильщиков был выше среди мужчин (78% против 35%). Было показано, что основные показатели функции легких были лучше у никогда не куривших женщин, чем у никогда не куривших мужчин. Однако те же показатели были хуже у курящих женщин по сравнению с курящими мужчинами. Исследователи полагают, что у женщин более выражено пагубное воздействие табачного дыма на легочную функцию, однако это не является следствием различия распространенности курения среди мужчин и женщин. Степень бронхообструкции и тяжесть ХОБЛ были всегда выше у женщин в сравнении с мужчинами при одной и той же степени табакокурения [81].

Полагают, что женщины по сравнению с мужчинами больше предрасположены к развитию ХОБЛ благодаря различию в метаболизме табачного дыма в их организме. В основе этого явления могут находиться следующие механизмы: увеличение накопления токсических веществ у женщин в легочной ткани, ухудшение клиренса, усиление ответной реакции на токсины. Особая роль принадлежит половым гормонам: стимуляция эстрогеновых рецепторов в легочной ткани вызывает усиленный метаболизм табачного дыма благодаря выработки определенных ферментов (цитохром Р-450). В ходе этого синтезируются окислители и оксиданты. Установлено, что окислительный стресс, повреждающий легочную ткань, имеет большую выраженность у курящих женщин по сравнению с курящими мужчинами [98].

Е. Prescott провел анализ данных исследований CCHS и GPS, в ходе которых длительно (от 7 до 16 лет) наблюдались 13897 пациенток с ХОБЛ.

Было выявлено, что на фоне курения у них быстрее, чем у мужчин, развиваются в легких функциональные изменения. Существуют также некоторые анатомо-физиологические особенности, которыми можно объяснить гендерные различия в течении хронической бронхообструкции. Дыхательные движения у мужчин осуществляются преимущественно за счет работы диафрагмы. Дыхательные движения у женщин происходят за счет межреберных и грудных мышц, а их функциональный резерв изначально меньше. Женский половой гормон эстрадиол влияет на концентрацию ацетилхолина в крови, синтез простагландинов, продукцию слизи бронхиального секрета, плотность  $\beta 1$ - и  $\beta 2$ -рецепторов в дыхательных путях (С.И. Овчаренко, 2008).

В 14 американских клинических центрах были проанализированы данные 1053 пациентов (38% из них – женщины), готовых к оперативному сокращению легочного объема в следствие декомпенсированной эмфиземы (J. Fernando et al., 2007). Женщины в этой категории тяжелых пациентов были в среднем моложе, чем мужчины, имели более короткий анамнез заболевания и меньшие значения индекса массы тела, однако у мужчин бронхиальная обструкция была выражена в большей мере. Женщины имели худшие результаты велоэргометрии и теста с 6-минутной ходьбой. У них был более низкий показатель насыщения крови кислородом. В том же наблюдении, когда сопоставляли женщин и мужчин одного возраста со сравнимыми показателями ОФВ<sub>1</sub>, выраженностью эмфиземы и стажем курения, было установлено, что женщины испытывали более выраженную одышку, чаще страдали депрессией, имели более высокий модифицированный индекс BODE, хуже оценивали свое самочувствие и умственную работоспособность по опроснику SF-36. В отличие от мужчин, ХОБЛ тяжелой степени у женщин характеризовалась анатомически меньшими просветами дыхательных путей, а также более выраженным утолщением стенок бронхов мелкого калибра.

Тенденция к увеличению табакокурения – одна из основных причин увеличения случаев заболевания ХОБЛ среди женщин. Хотя нельзя недооценивать воздействие других факторов риска. Так, в развивающихся странах важная роль принадлежит загрязнению окружающей среды. Практически 3 млрд людей в мире используют уголь, а также биоорганическое топливо в качестве основного источника энергии для приготовления пищи, отопления, других хозяйственных нужд. Это является причиной большой встречаемости ХОБЛ у некурящих женщин в странах Африки, Среднего Востока и Азии. Плохая экология жилища, вследствие загрязнения воздуха внутри помещения из-за сжигания биоорганического топлива, ежегодно приводит к смерти 2 млн женщин и детей [112].

Проведено несколько исследований, которые посвящены различиям в симптомах, сообщаемых при проведении опроса, в зависимости от пола пациента. Установлено, что женщины, которые страдают ХОБЛ, чаще сообщают об одышке, чем мужчины с той же степенью бронхообструкции [101, 103], но реже говорят о выделении мокроты [102, 103]. Кроме этого, у женщин с ХОБЛ чаще, чем у мужчин наблюдается депрессия, беспокойство, усталость, даже после сопоставления по показателям функции легких [75, 105].

### 1.5. Коморбидное течение ХОБЛ и ИБС

Сегодня имеется тенденция к увеличению числа пациентов с ХОБЛ и ИБС. Это объясняется общими факторами риска данных заболеваний. Персистирующее воспаление является одним из ведущих механизмов атерогенеза и ССЗ при ХОБЛ [21].

ИБС и ХОБЛ часто сочетаются у одного пациента. Chen J. et al. получили данные исследования, в котором участвовали 201 752 пациентов с ИБС. Они показали, что ХОБЛ встречается у таких больных в 21% [95].

А.М. Шилов с соавторами изучали частоту встречаемости ИБС у пациентов с ведущим диагнозом ХОБЛ и ХОБЛ у пациентов с преобладающим диагнозом ИБС. В группе исследования с ХОБЛ из 40

человек 19 — практически половина пациентов (47,5%) — согласно данным анамнеза, жалоб и функционального обследования имели сопутствующую ИБС. В группе исследования с ИБС из 30 человек у 11 пациентов (36,8%) имела место ХОБЛ [65].

Сочетание ХОБЛ и ИБС у одного пациента отягощает течение друг друга. Гипоксия, развивающаяся при хронической бронхообструкции, приводит к увеличению потребности сердечной мышцы в кислороде и к дальнейшему ухудшению микроциркуляции. При прогрессировании гипоксии также повышается порог болевой чувствительности. Это способствует формированию безболевой ишемии миокарда, подобной таковой у больных с сахарным диабетом [152, 155].

#### 1.6. Системное воспаление – основа патогенеза ХОБЛ и ИБС

Известно, что в основе ХОБЛ лежит длительно текущее воспаление, которое затрагивает все структуры легочной ткани (легочные сосуды, альвеолы, бронхиолы, бронхи). На ранних стадиях воспалительный процесс носит локальный характер. При прогрессировании ХОБЛ местное воспаление приобретает системный характер [12].

Хроническое системное воспаление (ХСВ) — это мультисиндромный, патологический процесс, который развивается при системном повреждении и характеризуется тотальной воспалительной реактивностью плазменных и клеточных факторов крови, эндотелиоцитов, соединительной ткани, а на заключительных этапах — и микроциркуляторными расстройствами в жизненно важных органах и тканях [59].

Системное воспаление является общим патогенетическим механизмом в развитии ХОБЛ и ИБС [152, 155].

Из основных медиаторов хронического воспалительного процесса выделяют: провоспалительные интерлейкины (ИЛ-1, 2, 6, 8, 9, 12, 18) [125], С-реактивный белок (С-РБ) [130], фактор некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ) [59], матриксные металлопротеиназы (ММП) [117] и т. д. На сегодняшний день изомеры десмозина [82], лейкотриен-В4 [125], ИЛ-8 [100], эластазу

нейтрофилов [124] и сурфактантный протеин Д [142] можно считать биомаркерами, специфичными для воспаления, вызванного ХОБЛ.

Высокая концентрация разных системных маркеров воспалительного процесса связана с усугублением атеросклероза и приводит к развитию его осложнений. Повышенная продукция провоспалительных цитокинов способствует усилению адгезии лейкоцитов эндотелием сосудов, стимулирует захват ЛПНП макрофагами, способствует развитию острого воспаления в основании атеросклеротической бляшки, ее дестабилизации, сужению сосудов, образованию тромбов и окклюзии коронарных артерий, лежащих в основе острого коронарного синдрома [152, 155].

IL-6 является одним из ключевых цитокинов в патогенезе атеросклероза. По современным данным этот цитокин имеет значение для раннего прогнозирования высокой степени риска серьезных сердечно-сосудистых осложнений [114], является показателем тяжести течения сердечно-сосудистых заболеваний [133], маркером высокой степени риска смерти от инфаркта миокарда.

Значение провоспалительного цитокина IL-2, продуцируемого Т-лимфоцитами в патогенетических механизмах развития описываемых синдромов остается не полностью изученным. Есть данные, которые указывают на прямое участие IL-2 в ассоциации с СРБ в провоцировании развития ОКС [122]. В других источниках имеются данные, что повышение концентрации растворимых рецепторов IL-2 в крови является независимым предиктором агрессивного клинического протекания дилатационной кардиомиопатии. Уровень этих рецепторов превышен в крови больных ИБС в сравнительном исследовании.

$\gamma$ -интерферон ( $\gamma$ -IF), относящийся к Т-клеткам первого типа, играет немаловажную роль в патогенезе атеросклероза.  $\gamma$ -IF — один из трех типов интерферона человека, который обладает наиболее выраженными иммуномодулирующими свойствами и, а противовирусной активностью обладает в меньшей степени. Кроме того, как известно из современных

литературных источников,  $\gamma$ -IF снижает синтез коллагена клетками гладкой мускулатуры и активирует макрофаги, которые разрушают коллаген и эластин [74]. Также  $\gamma$ -IF стимулирует свертывающую систему крови и нарушает продукцию NO эндотелиоцитами. Это приводит к возникновению атеросклероза и развитию его осложнений.

Современные исследователи выделяют фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) среди цитокинов, выполняющих важную роль в патогенезе атеросклероза. TNF- $\alpha$  усиливает образование провоспалительных молекул, таких как IL-1, IL-6, IL-8, вазоактивного интестинального пептида, IF-каппа В и молекул адгезии. Результаты многочисленных исследований показывают, что у больных атеросклерозом на начальных этапах развития заболевания имеется увеличение TNF- $\alpha$  в сыворотке крови. По мере утяжеления процесса происходит прогрессирующее увеличение его уровня [10, 114]. Таким образом, анализируя научную литературу последних лет, можно сделать вывод, что большинство исследователей получают сходные данные о повышении уровня основных провоспалительных цитокинов у больных с ССЗ.

Значимость воспалительного процесса в прогрессировании ишемической болезни сердца отчетливо проявилась в проспективном исследовании 5360 мужчин (средний возраст – 77 лет). В течение 7 лет наблюдения было отмечено 853 случая кардиальной смерти. Риск ее развития зависел от активности системного воспаления и содержания СРБ более значимо, чем от традиционных липидных факторов атеросклероза (уровень риска соответственно 2,09 и 1,45) [78].

Патоморфологической основой ОКС является дестабилизация атеросклероза венечных артерий, осложненная тромбозом и вазоспазмом. Большинство атеросклеротических бляшек у пациентов с ИБС стабильны в течение длительного времени. Однако некоторые из них трансформируются в нестабильные, то есть склонные к разрыву. Большое значение в этом превращении имеет воспаление. Истончение фиброзной покрышки (менее 65

мкм) и увеличение липидного ядра (более 30% размера бляшки) – важные факторы дестабилизации атеросклеротической бляшки, обуславливающие возникновение тромботических осложнений [127].

Высвобождение большого количества цитокинов (фактора некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкинов,  $\gamma$ -интерферона, колониестимулирующего фактора макрофагов), хемоаттрактантных факторов, а также экспрессия молекул адгезии в месте атеросклеротического повреждения способствуют инфильтрации бляшки клетками воспаления (макрофагами, Т-лимфоцитами, тканевыми базофилами и др.) [123]. Цитокины способствуют также увеличению продукции коллагеназы и стромелизина гладкомышечными клетками [91].

Таким образом, клетки воспаления могут вызывать ослабление фиброзной покрышки, что способствует разрыву атеросклеротической бляшки. Контакт липидного ядра с тромбоцитами инициирует тромбообразование.

Избыточное образование цитокинов активирует тромбоциты, подавляет факторы фибринолиза в месте атеросклеротического поражения, тем самым повышая вероятность возникновения атеротромбоза [131].

Роль противовоспалительных цитокинов в патогенезе атеросклероза изучена значительно хуже, хотя установлено, что они играют существенную роль в поддержании баланса про- и противовоспалительных факторов, тем самым влияют на течение ИБС и ее осложнений. Интерлейкин-10 (ИЛ-10), который продуцируется активированными лимфоцитами, макрофагами и тканевыми базофилами, является одним из основных ингибиторов синтеза провоспалительных цитокинов, а также подавляет активность макрофагов [99].

Помимо активации локального воспалительного процесса, в стенке сосудов у пациентов с ИБС отмечено увеличение количества лейкоцитов в периферической крови, скорости оседания эритроцитов [97], а также повышение концентрации целого ряда белков острой фазы воспаления:

фибриногена [96], фактора фон Виллебранда [135], альбумина, С-реактивного белка (СРБ) [77], цитокинов и растворимых молекул адгезии в плазме крови. Причем, степень выраженности системного воспаления прямо связана с прогнозом у больных с ОКС.

Большинство исследователей в настоящее время акцентируют внимание на оценке цитокиновой реакции у больных с инфарктом миокарда, которая позволяет дать прогноз течению и исходу заболевания [19, 20, 30, 31, 48, 51]. Вместе с этим, именно с особенностями цитокиновой реакции связаны основные проблемы оценки системного воспаления. Определенное количество цитокинов поступает в системный кровоток, несмотря на то, что основная их масса и другие медиаторы утилизируются в очаге воспаления. Также затрудняет интерпретацию цитокинового уровня наличие иммунодепрессивных, гипореактивных вариантов системной воспалительной реакции. Кроме этого, в доступных литературных источниках тяжело найти однозначные ответы на некоторые принципиально важные вопросы: являются ли проявления воспаления маркерами или медиаторами кардиоваскулярной патологии, как и являются ли эти параметры увеличенными вторично по отношению к прогрессирующему атеросклерозу, или же они показывают прямую причину ускоренного атерогенеза [48]. Актуальной является проблема определения уровней системного воспаления для обеспечения принятия клинического решения. Как вариант ее решения, предлагается оценка системной воспалительной реакции в баллах с использованием интегральных критериев, полуколичественных показателей: коэффициента реактивности (КР) для группового анализа и его производного – уровня реактивности, предназначенного для оценки СВР у конкретных пациентов. Расчет КР основан на определении в плазме крови четырёх ключевых цитокинов: ФНО $\alpha$ , СРБ, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10. За исходный уровень принимается верхняя граница предельно допустимых значений (ПДЗ) практически здоровых людей, затем определяется кратность его превышения при патологии. Однако, хаотичность, нелинейность изменения

концентраций отдельных цитокинов в крови ограничивает возможности их использования в качестве критериев системной воспалительной реакции в клинической практике [32].

Постарение населения и появление группы заболеваний, объединенных единым патогенетическим механизмом, определяют высокую частоту коморбидности в настоящее время [41].

Общность многих факторов риска и звеньев патогенеза, которые включают расстройства микроциркуляции и иммуновоспалительные сдвиги, лежит в основе взаимоотношения инфаркта миокарда и ряда сопутствующих патологий. Также они могут влиять на изменение течения системной воспалительной реакции (СВР). Но сведения о механизмах подобного влияния единичны и иногда противоречивы. До настоящего времени не решен вопрос о роли «фонового» воспаления в течении и прогнозе ИМ у данной категории пациентов. Сегодня наиболее перспективным направлением является мультимаркерная тенденция исследования воспаления, используемая для диагностики и выбора стратегии профилактики и лечения больных с ОКС [83].

#### 1.7. Лечение ХОБЛ.

##### 1.7.1. Лечение ХОБЛ: общие вопросы.

Будучи гетерогенным заболеванием, ХОБЛ требует разных подходов в зависимости от тяжести заболевания и особенностей его течения [34].

К задачам терапии хронической обструктивной болезни легких относятся:

- предотвращение прогрессирования заболевания,
- снижение выраженности клинических проявлений заболевания,
- улучшение качества жизни пациентов,
- достижение улучшения переносимости физической нагрузки,
- предупреждение осложнений и обострений,
- уменьшение смертности [109, 110].

Основные направления лечения ХОБЛ следующие:

- уменьшение неблагоприятного воздействия факторов окружающей среды (включая отказ от курения),
- обучение больных,
- применение лекарственных средств, а также немедикаментозная терапия (оксигенотерапия, реабилитация и др.).

Разнообразные комбинации данных методов используются у пациентов с ХОБЛ в периоды ремиссии и обострения.

Неотъемлемой частью терапии ХОБЛ является уменьшение влияния факторов риска на больных. Это позволяет предупредить развитие и прогрессирование данного заболевания. Лечение табачной зависимости актуально для всех пациентов, страдающих ХОБЛ, так как установлено, что отказ от сигарет замедляет нарастание бронхообструкции. Наиболее эффективными в данном случае являются беседы медицинского персонала (индивидуальные и групповые), а также фармакотерапия. Существуют несколько программ лечения табачной зависимости: короткая (1–3 мес), длительная (6–12 мес) и программа снижения интенсивности курения [62].

К назначению лекарственных препаратов прибегают в том случае, когда беседы врача с пациентами оказались недостаточно эффективными. Необходимо обдуманно подходить к применению лекарственных средств у людей, выкуривающих менее 10 сигарет в день, подростков и беременных. Противопоказаниями к применению никотинзамещающей терапии являются:

- нестабильная стенокардия,
- нелеченая пептическая язва двенадцатиперстной кишки,
- недавние острый инфаркт миокарда и нарушение мозгового кровообращения.

Увеличение информированности пациентов помогает повысить их работоспособность, улучшить состояние здоровья, формирует навык

справляться с болезнью, увеличивает эффективность терапии обострений заболевания [109]. Имеются различные формы обучения пациентов — от распространения печатной информации до проведения семинаров и конференций. Наиболее эффективным является интерактивное обучение. Оно проводится в рамках небольшого семинара.

Принципами терапии ХОБЛ стабильного течения [85, 109] являются:

- По мере нарастания тяжести заболевания увеличивается объем лечения. Как правило, его уменьшение при ХОБЛ, в отличие от БА, невозможно.
- Лекарственные препараты используются для предупреждения развития осложнений и уменьшения выраженности клинических проявлений, частоты и тяжести обострений, улучшения переносимости физической нагрузки и качества жизни пациентов.
- Необходимо учитывать, что ни одно из имеющихся лекарственных средств не оказывает влияния на скорость снижения бронхиальной проходимости. Это отличительная черта ХОБЛ.
- Бронхолитические препараты занимают центральное место в терапии ХОБЛ. Они снижают выраженность обратимого компонента бронхообструкции. Эти средства используются регулярно или «по требованию».
- Ингаляционные глюкокортикоиды (иГКС) используются при тяжелом и крайне тяжелом течении ХОБЛ (при ОФВ1 менее 50% от должного и с частыми обострениями, как правило, более трех за последние три года или один-два за один год, для лечения которых используются пероральные стероиды и антибиотики).
- Комбинированное лечение иГКС и  $\beta_2$ -адреномиметиками длительного действия оказывает существенное дополнительное действие на легочную функцию и клинические проявления ХОБЛ по сравнению с монотерапией каждым из препаратов. Наибольшее влияние на количество

обострений и качество жизни наблюдается у пациентов с ХОБЛ с  $ОФВ_1 < 50\%$  от должного. Предпочтительно назначать эти препараты в ингаляционной форме с фиксированными комбинациями (формотерол/будесонид, салметерол/флутиказон пропионат).

- Длительное применение таблетированных глюкокортикостероидов не рекомендовано из-за риска развития побочных эффектов системного характера.

- Физические тренирующие программы имеют хорошую эффективность на всех стадиях ХОБЛ. Они повышают толерантность к физической нагрузке и уменьшают выраженность одышки и утомления.

- Длительное применение кислорода (более 15 ч в сутки) у пациентов с дыхательной недостаточностью увеличивает их выживаемость.

#### 1.7.2. Новое в лечении ХОБЛ.

Комитетом экспертов GOLD (2017) предложена совершенно новая парадигма подходов к терапии ХОБЛ [115]. Прежде всего это касается категоризации заболевания в соответствии с симптоматикой, склонности к обострениям и роли результатов спирометрического исследования при определении терапевтической тактики. Основываясь на данных, полученных по результатам различных исследований, спирометрия перестала быть фактором, который должен учитываться при оценке склонности пациента к частым обострениям [145]. Единственным инструментом, определяющим, насколько велик у больного риск развития обострения в будущем, является история предшествующих обострений в течение последнего года.

Наиболее важными отличительными особенностями GOLD (2017) являются алгоритмы динамического принятия решений.

Экспертным советом Российского респираторного общества в конце 2016 г. подготовлена новая редакция Национальных клинических рекомендаций [44], важной частью которых стал алгоритм ведения пациента с установленным диагнозом ХОБЛ.

Дифференцированный подход к терапии на 1-м этапе заключается в том, что выбор препарата производится в зависимости от выраженности симптомов. Принципиальное отличие данного алгоритма в том, что даже пациентам с невыраженной симптоматикой в качестве стартовой терапии назначается длительно действующий бронходилататор (ДДБД). Возможно, при регулярной терапии ДДБД прогрессирование заболевания с момента постановки диагноза замедлится и улучшится прогноз. Предпочтение отдается длительно действующим антихолинергическим препаратам (ДДАХП) в связи с их более выраженным влиянием на риск обострений. Монотерапия ДДБД назначается также при наличии противопоказаний к одному из компонентов комбинации ДДАХП / длительно действующий  $\beta_2$ -агонист (ДДБА).

При наличии выраженных симптомов требуется назначение комбинации ДДАХП/ДДБА сразу после установления диагноза ХОБЛ.

Сохранение симптомов (одышка и сниженная переносимость нагрузок) на фоне монотерапии ДДБД служит показанием для усиления бронхолитической терапии – перевода на комбинацию ДДАХП/ДДБА.

Назначение комбинации ДДАХП/ДДБА требуется также при повторных обострениях ( $\geq 2$  среднетяжелых обострений в течение 1 года или хотя бы 1 тяжелое обострение, потребовавшее госпитализации).

Комбинации, включающие ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС), при ХОБЛ не должны использоваться в качестве препаратов первого выбора. ИГКС в составе двойной (ДДА/иГКС) или тройной (ДДАХП/ДДБА/иГКС) терапии могут быть назначены в тех случаях, когда на фоне терапии ДДБД возникают повторные обострения, преимущественно неинфекционные (при сочетании с бронхиальной астмой или эозинофильном типе воспаления).

На фоне сохранения частых обострений при терапии комбинацией ДДАХП/ДДБА или тройной терапии (ДДАХП/ДДБА/иГКС) необходимо

уточнить фенотиип ХОБЛ и назначить фенотип-специфическую терапию (рофлумиласт, мукоактивные препараты, макролиды и др.).

Алгоритм построен таким образом, что на всех этапах оценивается эффективность назначенной терапии и возможно наращивание ее объема в случае ее неэффективности.

Поскольку в большинстве случаев ХОБЛ является прогрессирующим заболеванием и полного возвращения функциональных показателей легких к норме в ответ на терапию не наступает, то даже в случае максимального облегчения симптомов объем бронходилатационной терапии не должен уменьшаться (за исключением случаев появления серьезных побочных эффектов) [34].

Ингибиторы фосфодиэстеразы-4 (ФДЭ-4) включены в качестве нового класса препаратов для лечения ХОЗЛ в обновленные рекомендации Глобальной инициативы по хроническому обструктивному заболеванию легких (GOLD), базирующихся на принципах доказательной медицины. Рофлумиласт – первый представитель нового класса препаратов.

Рофлумиласт был включен Глобальной инициативой по хроническому обструктивному заболеванию легких в руководство по ведению пациентов с ХОЗЛ как новый терапевтический препарат. Раздел о новом классе препаратов — ингибиторах ФДЭ-4 — описывает эффективность применения рофлумиласта у больных ХОЗЛ.

В руководстве отмечается, что основное действие ингибиторов ФДЭ-4 – уменьшение воспалительного процесса, который клинически проявляется у пациентов с ХОЗЛ. Также указано: «У пациентов с ХОЗЛ III стадии (тяжелое течение заболевания) и ХОЗЛ IV стадии (очень тяжелое течение заболевания) с наличием обострений в анамнезе, а также с хроническим бронхитом ингибитор ФДЭ-4 рофлумиласт при совместном применении с пероральными кортикостероидами уменьшает количество обострений. Такой же эффект рофлумиласта отмечен при его совместном назначении с бронходилататорами длительного действия» [113].

Рофлумиласт является селективным ингибитором фермента фосфодиэстеразы-4, который обладая новым механизмом действия, уменьшает воспаление, которое лежит в основе ХОЗЛ [148].

#### 1.8. Коррекция цитокинового статуса у больных ХОБЛ и ИБС

Остается актуальной проблема поиска терапевтического подхода к пациентам с сочетанным течением ХОБЛ и ИБС с учетом основных патогенетических механизмов заболеваний и их коррекции.

Эффективная противовоспалительная терапия хронической обструктивной болезни легких на данный момент отсутствует. Поэтому возможность применения для патогенетического лечения этих пациентов препаратов из группы статинов, учитывая их влияния на системное воспаление, является перспективным. В некоторых исследованиях показано, что лечение статинами связано с улучшением выживаемости пациентов с ХОБЛ (К.И. Paraskevas et al., 2007; V. Soyseth et. al., 2007; S. Yanda et al., 2009). Однако в настоящее время нет работ, которые посвящены изучению действия статинов на системное воспаление при сочетанном течении ХОБЛ и ИБС и длительному контролю за течением данной патологии.

#### 1.9. Динамика клинических проявлений при коррекции цитокинового статуса у больных ХОБЛ и ИБС.

ХОБЛ – универсальная модель системного воспаления (В.С. Задонченко, 2015). Маркеры воспаления – С-реактивный белок (СРБ и Вч СРБ) – самый авторитетный показатель кардиоваскулярных событий. СРБ >0,05-10 мг/мл – показатель вялотекущего воспаления. Это маркер эндотелиальной дисфункции, маркер нестабильной атеросклеротической бляшки. Исследование Jupiter показало, что с ростом СРБ резко уменьшается время до наступления сердечно-сосудистой катастрофы. Ингибитор фосфодиэстеразы-4 рофлумиласт уменьшает фиброз сосудов, активность воспалительного процесса. Рофлумиласт снижает кардиоваскулярные события (ИМ, ОНМК) при ХОБЛ и ИБС. Статины являются непревзойденными препаратами в кардиологии и пульмонологии.

Включение розувастатина в терапию пациентов с ХОБЛ и ИБС обеспечивает выраженное снижение активности системного воспаления. У пациентов существенно улучшалось клиническое течение заболевания на фоне уменьшения активности системной воспалительной реакции. Это характеризовалось значительным уменьшением выраженности кашля, выделения мокроты, частоты приступов стенокардии, а также потребности в приеме нитроглицерина. Кроме того, достоверно повысилось исходное значение  $ОФВ_1$ . Прием розувастатина улучшает внутрисердечную и легочную гемодинамику, а также обеспечивает лучший контроль над течением болезни и значительно повышает устойчивость пациентов к физической нагрузке [40].

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Дизайн исследования

Исследование проведено на базе пульмонологического отделения бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежская государственная клиническая больница скорой медицинской помощи №1», кафедры факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации за период 2013-2017 гг. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Все обследуемые пациенты ознакомились со структурой работы, целью и задачами исследования. Обязательным условием включения в исследование являлось подписание добровольного информированного согласия пациентом.

Этапы исследования указаны на рис. 1. На начальном этапе было обследовано 230 пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких. В исследование включались пациенты, поступавшие в пульмонологическое отделение с обострением ХОБЛ III стадии с ОФВ1 < 50 %. Им были проведены спирометрия и холтеровское мониторирование ЭКГ.

Были отобраны пациенты с сопутствующей ИБС: стабильной стенокардией напряжения, ФК II, подтвержденной результатами ХМ-ЭКГ. Их число составило 110 пациентов. Также отобранные пациенты страдали гипертонической болезнью. Пациенты предъявляли жалобы на одышку в покое и при минимальной физической нагрузке, кашель с выделением мокроты, тяжесть в груди. Из проявлений ИБС пациенты отмечают давящую боль в груди, одышку при ходьбе на расстояние более 200 метров, купирующиеся в покое или приемом нитратов, периодические перебои в работе сердца. Также пациенты отмечали головную боль, головокружение, тошноту при повышении АД.

На втором этапе проводилась оценка клинических проявлений ХОБЛ и ИБС и их тяжести, исследование маркеров воспаления в крови, качества жизни пациентов. У пациентов с обострением ХОБЛ определяли фенотип, также количество обострений ХОБЛ в предшествующем году. У всех отобранных пациентов наблюдалось два и более обострений в предшествующем году. Из фенотипов ХОБЛ преобладал смешанный.

Далее исследуемые пациенты случайным образом были разделены на 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту, клиническим проявлениям заболеваний. Далее проводилось лечение. Через 10 дней проводился контроль уровня маркеров воспаления в крови, артериального давления. Далее лечение продолжалось еще в течение 3 месяцев. Затем проводилось повторное обследование с определением уровня маркеров воспаления в крови, клинико-инструментальных показателей, клинических проявлений заболеваний, качества жизни.

Диагноз ХОБЛ и ИБС: стабильная стенокардия напряжения, ФК II установлены на основании анамнестических данных, клинико-лабораторных и инструментальных показателей.

Критерии включения в исследование:

1. возраст пациентов 50-75 лет;
2. установленный диагноз ХОБЛ;
3.  $ОФВ_1 < 50 \%$ ;
4. наличие ишемических изменений по результатам ХМ-ЭКГ;
5. подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

1. пациенты с острыми и хроническими воспалительными заболеваниями;
2. пациенты с сердечной недостаточностью II Б – III стадии;
3. пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, которые могли бы повлиять на содержание маркеров воспаления в крови

(онкологические заболевания, системные заболевания соединительной ткани, тяжелый неконтролируемый сахарный диабет, выраженная почечная, печеночная недостаточность);

4. отказ пациента от участия в исследовании.

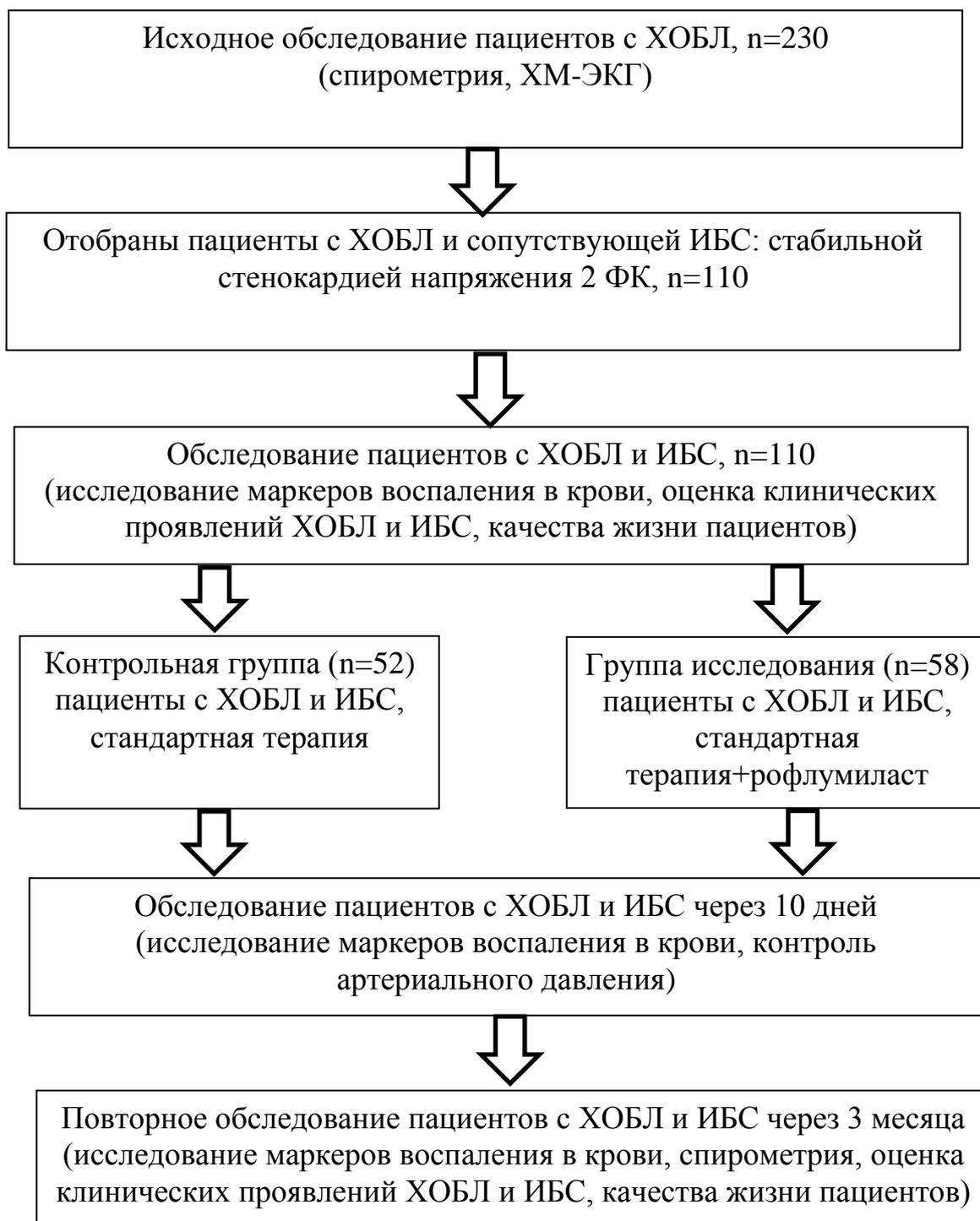


Рис.1. Этапы проведения исследования.

В исследовании принимали участие 110 человек – пациенты с хронической обструктивной болезнью легких в стадии обострения и сопутствующей ИБС: стабильной стенокардией напряжения II ФК. Возраст пациентов 50-75 лет.

В исследование включено 29 (26,3 %) женщин и 81(73,7 %) мужчин с обострением ХОБЛ и сопутствующей ИБС (рис. 2).

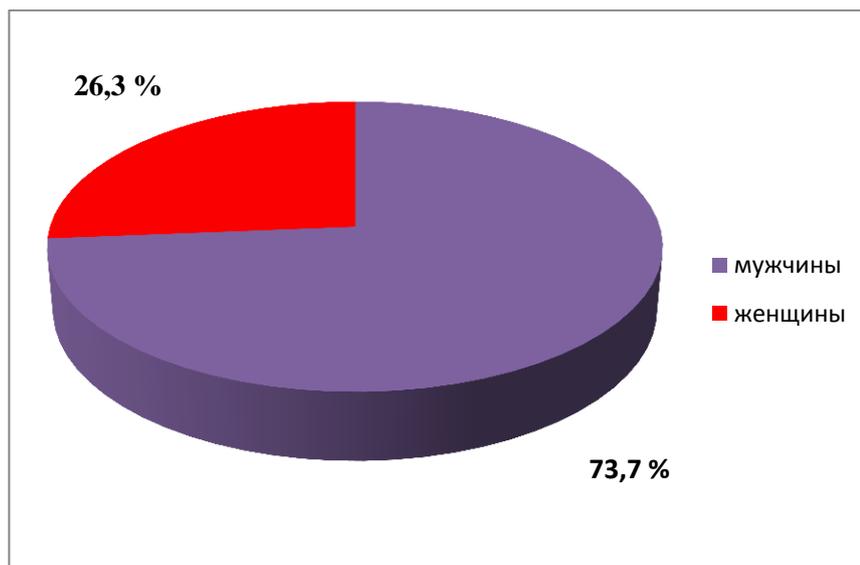


Рис. 2. Соотношение мужчин и женщин, включенных в исследование

При включении в исследование всем пациентам была назначена базовая противовоспалительная терапия ХОБЛ (М-холиноблокаторы,  $\beta$ 2-агонисты, глюкокортикостероиды, оксигенотерапия, НПВС) и базовая антиангинальная терапию (селективные  $\beta$ -адреноблокаторы, статины, ингибиторы АПФ, дезагреганты).

Все пациенты были разделены на 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту, клиническим проявлениям заболеваний:

Контрольная группа – 52 пациента, получавших стандартную терапию.

Группа исследования – 58 пациентов, получавших стандартную терапию и дополнительно получали рофлумиласт в дозе 500 мкг 1 раз в день.

Всем пациентам проводилось стандартное обследование, включавшее общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови, общий анализ мокроты, посев мокроты с определением

чувствительности к антибиотикам, рентгенография органов грудной клетки, ЭКГ, ЭХО-КГ. Спирография и холтеровское мониторирование ЭКГ были проведены на первом этапе. Исследовались маркеры воспаления в крови (ИЛ-6, С-РБ, ФНО- $\alpha$ ) при поступлении в стационар, через 10 дней лечения и через 3 месяца после выписки пациентов из стационара. В течение всего времени наблюдения пациенты вели дневники самоконтроля. В них они указывали цифры артериального давления, частоту сердечных сокращений и число приступов стенокардии в течение суток. Исследование качества жизни проводилось с помощью опросника SF-36. Количественная оценка одышки производилась по шкале MRC.

При обследовании пациентов были получены следующие результаты:

- при исследовании маркеров воспаления в крови было выявлено повышение уровня ИЛ-6, С-РБ, ФНО- $\alpha$ ;
- в общем анализе крови выявлен лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, ускоренное СОЭ;
- в общем анализе мочи обнаружено незначительное количество белка;
- в биохимическом анализе крови выявлен повышенный уровень холестерина;
- на R-графии органов грудной клетки обнаружено снижение прозрачности легочных полей за счет уплотнения и деформации легочного рисунка;
- на ЭКГ выявлены нарушения ритма в виде желудочковых и наджелудочковых экстрасистол;
- при исследовании функции внешнего дыхания выявлено снижение ЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, индекса Тиффно;
- по результатам холтеровского мониторирования выявлены ишемические изменения миокарда, нарушения ритма в виде желудочковых и наджелудочковых экстрасистол;
- на ЭХО-КГ обнаружена гипертрофия миокарда левого желудочка, умеренная легочная гипертензия.

Из исследования выбыло 3 человека – двое по причине побочных эффектов рофлумиласта (тошнота, бессонница) и один в результате летального исхода от ОИМ.

## 2.2. Исследование маркеров воспаления.

Из маркеров воспаления в крови мы исследовали ИЛ-6, С-РБ, ФНО- $\alpha$ . Кровь брали утром натощак в первые сутки поступления пациента в стационар, через 10 дней и через 3 месяца после госпитализации. Исследуемую кровь отвозили в лабораторию «Инвитро».

**С-реактивный белок (СРБ)** – это белковое вещество, гликопротеин, находящийся в плазме крови и относящийся к острофазовым показателям, указывающим на наличие воспалительного процесса в организме. Повышение его в крови является индикатором воспаления, некроза или травмы, так как он выявляется быстрее, чем повышение СОЭ.

Его появление в крови играет защитную роль, так как он обладает способностью связывать стрептококковый бактериальный полисахарид. Это является ранней реакцией организма на внедрение инфекции.

СРБ стимулирует иммунные реакции, в т. ч. фагоцитоз, участвует во взаимодействии Т- и В-лимфоцитов, активирует классическую систему комплемента. Синтезируется преимущественно в гепатоцитах, его синтез инициируется антигенами, иммунными комплексами, бактериями, грибами, при травме (через 4 - 6 часов после повреждения). В сыворотке здорового человека составляет 0.0-5.0 мг/л.

Метод определения - Иммунотурбидиметрический, высокочувствительный.

Принцип метода: С-реактивный белок (СРБ) сыворотки взаимодействует с моноспецифическими антителами, присутствующими в избытке в реакционной смеси с образованием преципитата, усиленного ПЭГ (полиэтиленгликолем).

Турбидиметрическое определение концентрации СРБ основано на регистрации оптической плотности анализируемой пробы при длине волны 340 нм.

Оборудование и реагенты:

1. Спектрофотометр с термостатированной кюветой, длина волны 340 нм, длина оптического пути 1 см; температура реакции 37°C;
2. Секундомер;
3. Автоматические пипетки на 75 мкл, 200 мкл и 1000 мкл;
4. Сыворотка крови негемолизованная / плазма;
5. СРБ-буфер (ТРИС-буфер 0,01 моль/л, содержащий 5% ПЭГ);
6. Антисыворотка против СРБ;
7. Калибровочные растворы №№ 1-5 с указанной на этикетках концентрацией СРБ;
8. Физиологический раствор (хлорид натрия 0,9%).

Антисыворотка разводится в 3 раза (1:2) СРБ буфером с ПЭГ. Разведенная антисыворотка годна для применения при условии хранения его при температуре 2-8°C в течение 30 дней.

#### Проведение анализа

Перед проведением анализа реагенты следует прогреть до температуры измерения (37°C).

Добавить в кювету	Холостая проба	Опытная проба	Стандартная проба
1. Стандарт	--	--	75 мкл
2. Сыворотка	--	75 мкл	--
3. Буфер для СРБ	1 мл	1 мл	1 мл
Перемешать в течение 15 с. Инкубировать 10 минут при температуре 37°C. Измерить оптическую плотность холостой пробы.			
4. Антисыворотка	--	200 мкл	200 мкл

против СРБ			
------------	--	--	--

Перемешивать содержимое пробирок в течение 15 секунд. Измерить оптическую плотность проб при длине 340 нм ровно через 5 минут после добавления антисыворотки.

#### Расчет

Расчет концентрации СРБ проводят по нелинейной калибровочной кривой:

№ стандар-та	Оптическая плотность при 340 нм	№ стандар-та	Оптическая плотность при 340 нм
Стандарт 1		Стандарт 4	
Стандарт 2		Стандарт 5	
Стандарт 3			

Если концентрация СРБ пробы выше самой высокой концентрации стандартного раствора СРБ(точка вне рабочей зоны калибровочного графика), анализируемую сыворотку следует развести 1:4 физиологическим раствором и повторить измерение, а полученный результат умножить на 5.

**Интерлейкин-6 (ИЛ-6)** - гликопротеид с молекулярной массой 19 - 24 кДа. Этот белок относится к провоспалительным цитокинам .

Источниками его продукции являются клетки иммунной системы, а также клетки, которые не имеют прямого отношения к иммунной системе: фибробласты, хондроциты, кератиноциты, клетки стромы эндометрия, клетки Лейдига в яичках, эндотелиальные и синовиальные клетки, фолликулярно-звёздчатые клетки гипофиза и гладкомышечные клетки кровеносных сосудов.

ИЛ-6 может выделяться опухолевыми клетками разной гистологической природы. ИЛ-6 – мультифункциональный цитокин. Рецепторы для ИЛ-6 обнаружены как на лимфоидных, так и нелимфоидных

клетках. Он оказывает большое влияние на многие органы и системы: кровь, печень, иммунную систему, обмен веществ; участвует в регуляции функций эндокринной системы (стимулирует секрецию соматотропного гормона и подавляет секрецию тиреотропного гормона); обладает пирогенными свойствами. Регуляция процессов созревания антител, которые продуцируют В-лимфоциты и саму продукцию иммуноглобулинов, является одной из основных функций ИЛ-6. Он снижает синтез альбумина и преальбумина.

Метод определения - Иммуноанализ.

**Фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ )** - гликопротеин с молекулярной массой 17 400 кДа. Его образуют макрофаги, эозинофилы и естественные киллеры (14% лимфоцитов). В сыворотке крови здоровых людей ФНО-альфа практически не определяется. Его уровень возрастает при инфицировании, поступлении в организм бактериальных эндотоксинов. Он участвует в развитии иммунного ответа, обуславливая пролиферацию В- и Т-лимфоцитов и препятствует возникновению иммунологической толерантности. ФНО-альфа также тормозит эритро-, миело- и лимфопоэз, но оказывает радиозащитный эффект.

Метод определения - Иммуноанализ.

### 2.3. Холтеровское мониторирование ЭКГ.

**Суточное мониторирование ЭКГ** – это инструментальный метод диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы, основанный на непрерывной записи электрокардиограммы (ЭКГ) в течение суток или более длительного времени с помощью носимых кардиорегистраторов (мониторов).

Суточное мониторирование ЭКГ проводилось с помощью регистратора Инкарт «Кардиотехника-04».

В течение суток пациенты носили регистратор. Выполняли нагрузочные пробы в виде трех подъемов по лестнице. В дневнике пациенты отмечали время ночного сна, время нагрузки и ощущения, возникающие в области сердца в течение суток исследования.

Далее врач функциональной диагностики расшифровывает полученные данные, которые отражают следующие данные:

- сердечный ритм, его частоту;
- нарушения ритма сердца в период желудочковых и наджелудочковых экстрасистол;
- ритмические паузы;
- изменения интервалов PQ и QT в случае их обнаружения, а также анализ изменений комплекса QRS вследствие отклонений внутрижелудочковой проводимости;
- изменения конечного сегмента ST желудочкового комплекса, а также их взаимосвязь с записями пациента.

Нами учитывались количество экстрасистол и длительность ишемических изменений.

#### 2.4. Исследование функции внешнего дыхания

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводилось на спирографе «Диамант» (Россия).

Перед исследованием проводился подробный инструктаж пациента. Процедура исследования при регистрации кривой поток-объем следующая. Пациент находится в положении сидя. На нос пациенту накладывали зажим, для предотвращения утечки воздуха. Пациент плотно прижимал мундштук к губам. После некоторого периода спокойного дыхания пациент делает максимальный вдох – регистрируется инспираторная часть кривой (рис.3). Далее пациент делает форсированный выдох – регистрируется экспираторная часть кривой поток-объем. В начале выдоха («3-4» на рис.1) объемная скорость потока воздуха быстро возрастает, достигая пика (пиковая объемная скорость - ПОС), а затем линейно убывает.

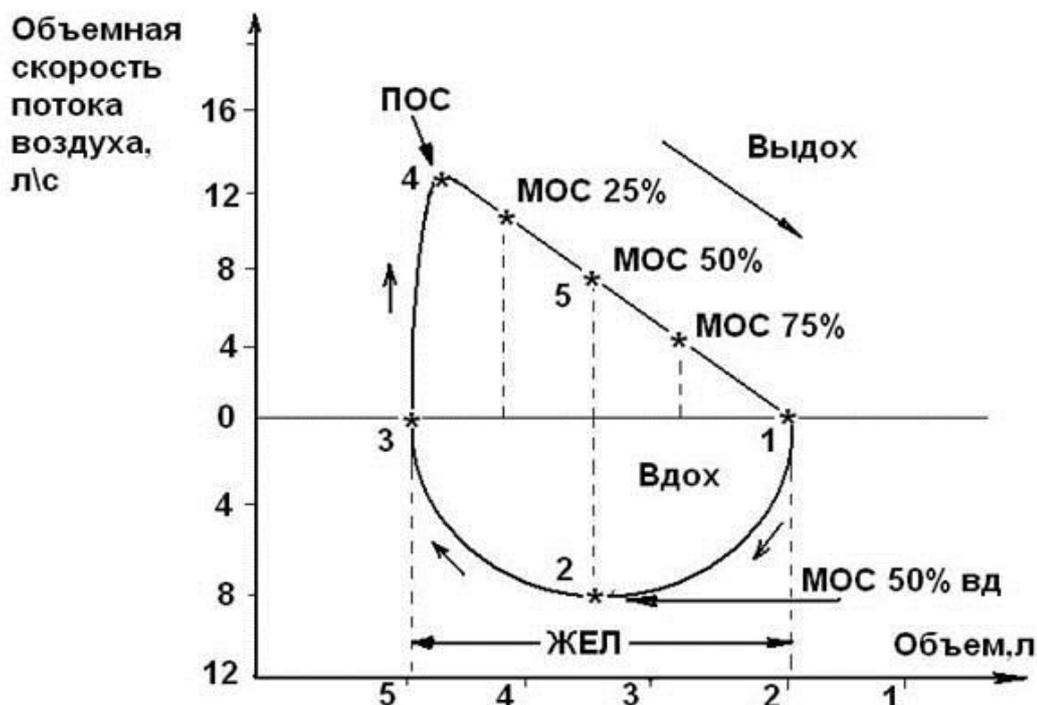


Рис. 3. Нормальная петля «поток-объем»

Этот дыхательный маневр повторяется несколько раз. Аппарат автоматически выбирает самую лучшую кривую для обработки.

Оценка результатов производится относительно должных величин с учетом возраста, пола, размера грудной клетки и выражается в проценте от должного.

При исследовании ФВД анализировались следующие показатели:

- **ЖЕЛ** – жизненная емкость легких
- **ОФВ1** – объем форсированного выдоха за 1 секунду
- отношение **ОФВ1/ФЖЕЛ**, выраженное в процентах – **индекс**

### Тиффно

Согласно GOLD 2011, при  $ОФВ1 > 80\%$ , а индексе Тиффно  $< 70\%$ , бронхообструкция оценивалась как легкая, при  $ОФВ1 50-80\%$  - средняя,  $30-50\%$  - тяжелая,  $< 50\%$  - крайне тяжелая.

Главным спирографическим признаком обструктивного синдрома является замедление форсированного выдоха за счет увеличения

сопротивления воздухоносных путей. Это сопровождается изменениями преимущественно экспираторной части петли поток-объем – своеобразное «провисание» экспираторной части петли и уменьшение объемной скорости потока при всех значениях объема легких. Снижаются такие спирографические показатели, как ОФВ<sub>1</sub>, индекс Тиффно, ПОС, МОС<sub>25-50-75</sub> (рис. 4).

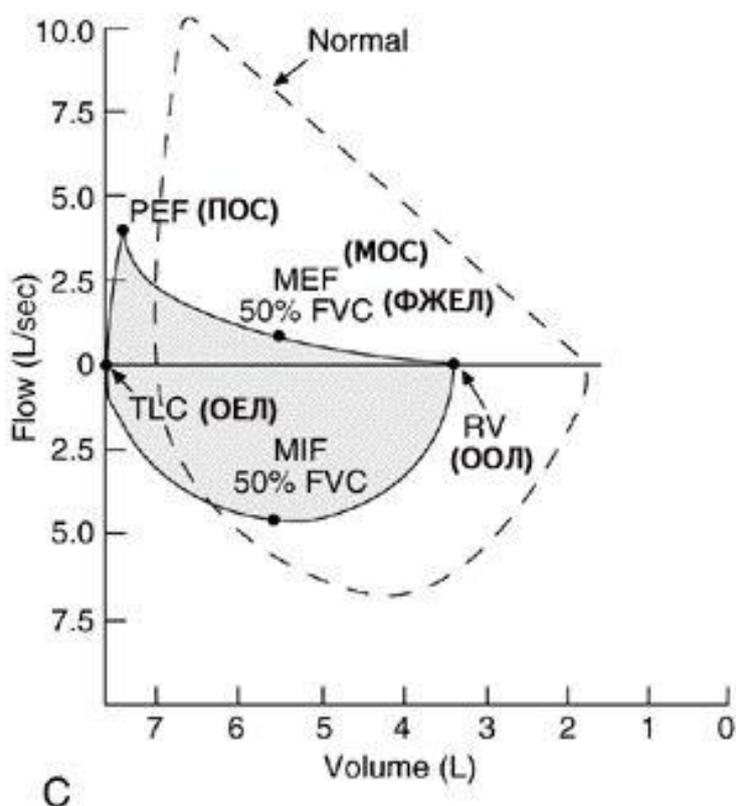


Рис.4. Петля «поток-объем» у здорового человека и пациента с обструктивным синдромом.

Также всем пациентам проводилось исследование сатурации кислорода с помощью пульсоксиметра.

## 2.5. Исследование основных проявлений ХОБЛ и ИБС.

Всем пациентам контрольной группы и группы исследования раздавались дневники самоконтроля. На протяжении стационарного лечения и в течение трех месяцев после выписки пациенты вносили данные в соответствующие графы дневника:

- количество выделяемой мокроты в сутки (в мл)
- количество кашлевых толчков в сутки (шт)
- число приступов стенокардии (шт в неделю)
- частоту сердечных сокращений (ежедневно)
- величину артериального давления (ежедневно)

## 2.6. Количественная оценка одышки

По своему проявлению одышка бывает субъективной и объективной. Субъективная одышка – это субъективное ощущение пациентом затруднения дыхания без объективных предпосылок для его возникновения. В чистом виде подобная одышка встречается у эмоциональных людей, при неврастении, истерии. Для объективной одышки характерно изменение частоты, глубины или ритма дыхания, продолжительности вдоха или выдоха. Она определяется объективными методами исследования. Чаще всего при заболеваниях органов дыхания одышка имеет смешанный характер, т.е. субъективная и объективная, с увеличением частоты дыхания (tachipное) – при воспалении легких, бронхогенном раке легкого, туберкулезе.

По преимущественному затруднению той или иной фазы дыхания выделяют три вида одышки: инспираторная – затруднение вдоха, экспираторная – затруднение выдоха, смешанная одышка – одновременное затруднение вдоха и выдоха.

Часто наблюдается несоответствие между тяжестью заболевания и выраженностью одышки. Это делает необходимой стандартизованную оценку жалоб и состояния пациента. Для этого Fletcher в 1952 г. впервые опубликовал шкалу, которая состояла из 5 пунктов. С ее помощью происходила оценка влияния одышки на физическую активность пациентов. Затем на основе этой шкалы была разработана шкала MRC (Medical Research Council):

0 – я испытываю одышку только при энергичной физической нагрузке;

1 – я испытываю одышку, когда быстро иду по ровной местности или поднимаюсь на небольшую возвышенность;

2 – из-за одышки я хожу медленнее своих сверстников, либо я вынужден останавливаться, когда иду по ровной местности в своем обычном темпе;

3 – я останавливаюсь из-за одышки через 100 метров или после нескольких минут ходьбы по ровной местности;

4 – я слишком задыхаюсь, чтобы выходить из дома, либо я задыхаюсь при одевании и раздевании.

Для оценки одышки при физической нагрузке применяют шкалу Борга и визуально-аналоговую шкалу (ВАШ).

Шкала Борга имеет 10-балльную градацию со словесным описанием тяжести одышки (для большинства пунктов):

0 – нет одышки совсем

0,5 – очень, очень легкая (почти неощутимая)

1 – очень легкая

2 – легкая

3 – умеренная

4 – можно сказать, тяжелая

5 – тяжелая

6 7 – очень тяжелая

8 9 10 – очень, очень тяжелая (предельная).

ВАШ – это вертикальная или горизонтальная линия длиной, как правило, 100 мм с обозначениями крайних ощущений. Надписи на шкале не стандартизованы. Чаще всего используются такие фразы, как “совсем нет одышки” и “чрезвычайно тяжелая одышка”. Для оценки тяжести одышки измеряют расстояние от нижней точки шкалы (или от левого ее края при горизонтальном расположении) до точки, указанной пациентом.

В нашем исследовании мы использовали шкалу MRC для количественной оценки одышки.

## 2.7. Исследование качества жизни пациентов

Исследование качества жизни пациентов производилось с помощью опросника SF-36.

Опросник **SF-36** (англ. *The Short Form-36*) — это опросник, используемый для исследования неспецифического качества жизни пациента, связанного со здоровьем. Он широко используется при проведении исследований качества жизни в странах Европы и в США.

Опросник отражает общее благополучие и степень удовлетворенности теми сторонами жизнедеятельности человека, на которые влияют состояние здоровья.

SF-36 состоит из 36 вопросов. Они сгруппированы в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье.

Значение каждой шкалы изменяется от 0 до 100. Чем выше значение показателя, тем лучше оценка по выбранной шкале.

Шкалы группируются в два показателя: психологический и физический компоненты здоровья.

Преимущества:

- применяется для оценки качества жизни при любых заболеваниях;
- возможно сравнение показателей качества жизни пациентов по опроснику SF-36 с данными российского популяционного контроля по соответствующим группам;
- оценивает качество жизни больных комплексно (в том числе социальные и психологические нарушения).

Недостатки:

- опросник включает в себя 36 вопросов, 8 шкал — время заполнения больными 10-15 минут;
- трудность перекодировки данных и подсчета шкал;
- нет единого показателя для определения минимальных клинически значимых изменений по стандартизованным шкалам;
- лицензия на коммерческое использование.

Результаты представляются в виде 8 шкал:

- физическое функционирование (Physical Functioning — PF);
- ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning — RP);
- интенсивность боли (Bodily pain — BP);
- общее состояние здоровья (General Health — GH);
- жизненная активность (Vitality — VT);
- социальное функционирование (Social Functioning — SF);
- ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional — RE);
- психическое здоровье (Mental Health — MH).

Шкалы группируются в два показателя: РН («физический компонент здоровья») и МН («психологический компонент здоровья»):

#### 1. Физический компонент здоровья (Physical health — РН)

Составляющие шкалы:

- физическое функционирование;
- ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием;
- интенсивность боли;
- общее состояние здоровья.

#### 2. Психологический компонент здоровья (Mental Health — МН)

Составляющие шкалы:

- психическое здоровье;

- ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием;
- социальное функционирование;
- жизненная активность.

## 2.8. Статистическая обработка данных исследования

В соответствии с принципами современной доказательной медицины статистический анализ данных, полученных в процессе исследования, был проведен по следующему протоколу:

- планирование исследования;
- подготовка и проверка первичных данных историй болезни;
- распределение и идентификация объектов исследования;
- описание количественных и качественных признаков;
- анализ соответствия вида распределения признаков нормальному закону, проверка статистических гипотез, сравнение групп по признакам;
- выявление статистической и клинической значимости полученных результатов.

Статистическая обработка данных диссертационного исследования была проведена с помощью пакета прикладных программ STATISTICA Trial Version фирмы StatSoft Inc. для персонального компьютера в системе Windows. Для сопоставимости данных по основным характеристикам две группы больных были сформированы случайным образом.

Исходными данными для статистической обработки были количественные данные и качественные признаки, выраженные в баллах.

Условия нормальности анализируемых данных и равенства дисперсий распределений признаков в сравниваемых группах проверялись средствами модуля "Основные статистики и таблицы" пакета STATISTICA с использованием критерия Шапиро-Уилкса, применяемого при исходно неизвестном среднем значении и среднем квадратическом отклонении.

В качестве порогового уровня статистической значимости при сравнении данных двух групп было принято значение 0,05.

Поскольку не все данные имели нормальное распределение и условие равенства дисперсий распределений признаков в сравниваемых группах не соблюдалось, применяли непараметрический критерий Манна-Уитни для независимых групп с проверкой нулевой статистической гипотезы об отсутствии различий в группах.

В качестве центрального значения вычисляли медиану, а также верхний и нижний квартили. Медиана используется для описания центральной тенденции распределений количественных признаков независимо от закона и равна значению признака, разделяющего пополам распределение наблюдаемых величин на интервале значений. Интерквартильный отрезок между нижним и верхним квартилем содержит центральные 50% признака и используется вместе с медианой для описания данных, имеющих распределение, отличное от нормального (О.Ю. Реброва, 2002) [43].

Полученные результаты интерпретировались следующим образом.

- Если  $p > 0,05$ , то нулевая гипотеза об отсутствии различий групп по изучаемому признаку не отклоняется.

- Если  $p < 0,05$ , то нулевая гипотеза отклоняется, и принимается альтернативная гипотеза о существовании различий групп по изучаемому признаку

В итоге при анализе изучаемых показателей была принята нулевая гипотеза об отсутствии различий групп до лечения и альтернативная гипотеза о существовании различий в независимых группах после лечения.

Для сравнительной оценки результатов лечения в каждой из групп (до и после лечения) использовали парный критерий Вилкоксона для связанных выборок.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1. Анализ показателей провоспалительных цитокинов у обследуемых пациентов

#### 3.1.1. Динамика СРБ у обследуемых пациентов.

В начале лечения статистически значимых различий между исследуемыми группами не было выявлено.

В начале лечения средний уровень СРБ был повышен у пациентов обеих групп. В контрольной группе СРБ в среднем был повышен на 38 % и составил 6,9 мг/л. В группе исследования СРБ в среднем был повышен на 42 % и составил 7,1 мг/мл ( $p < 0,05$ ).

Через 10 дней был проведен повторный анализ крови. Средний уровень СРБ у пациентов контрольной группы снизился на 10% и составил 6,4 мг/л. В группе исследования уровень СРБ снизился на 14 % и составил 6,2 мг/л ( $p < 0,05$ ).

Через 3 месяца после выписки пациентов из стационара уровень СРБ в контрольной группе в среднем снизился от исходных цифр на 18% и в среднем составил 6,0 мг/л. В группе исследования произошло снижение уровня СРБ в среднем на 38 % и составил 5,2 мг/л ( $p < 0,05$ ).

Из вышеуказанного видно, что в группе исследования у пациентов на фоне приема рофлумиласта произошло более выраженное снижение СРБ, чем у пациентов контрольной группы. Причем в контрольной группе наблюдалось снижение уровня СРБ до нормальных цифр у 23% пациентов. В группе исследования уровень СРБ нормализовался у 26 % пациентов.

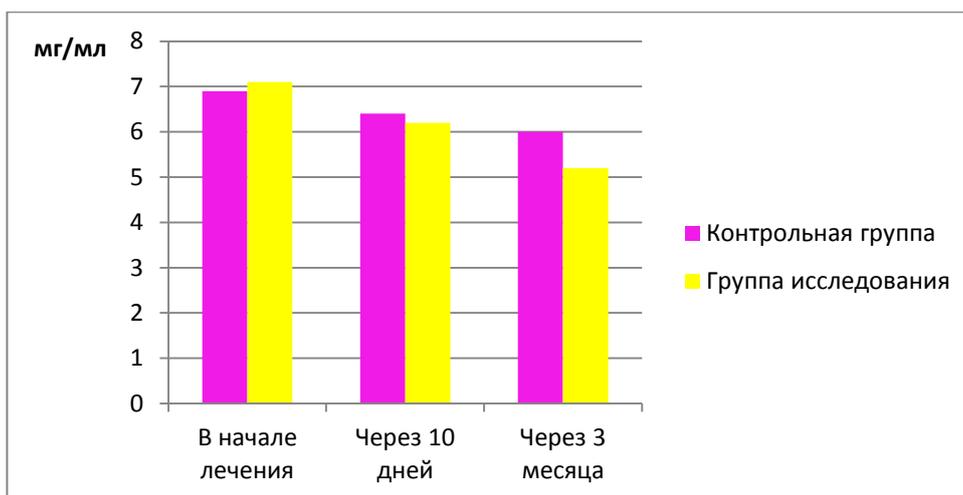


Рис. 5. Уровень СРБ в исследуемых группах.

### 3.1.2. Динамика ИЛ-6 у обследуемых пациентов.

В начале лечения статистически значимых различий между исследуемыми группами не было выявлено.

В начале лечения средний уровень ИЛ-6 был повышен у пациентов в обеих группах. В контрольной группе уровень ИЛ-6 был повышен на 34 % и составил 9,4 пг/мл. Уровень ИЛ-6 в группе исследования в среднем был повышен на 30 % и составил 9,1 пг/мл ( $p < 0,05$ ).

Через 10 дней при повторном исследовании анализа крови установлено, что ИЛ-6 у пациентов контрольной группы в среднем снизился на 9 % и составил 8,8 пг/мл. У пациентов группы исследования произошло снижение уровня ИЛ-6 в среднем на 10 %, что составило 8,4 пг/мл ( $p < 0,05$ ).

Через 3 месяца после выписки пациентов из стационара произошли следующие изменения: средний уровень ИЛ-6 в контрольной группе снизился на 17 % от первоначальных значений и составил 8,2 пг/мл, а в группе исследования произошло снижение уровня ИЛ-6 в среднем на 21 % от первоначальных цифр, что составило 7,6 пг/мл ( $p < 0,05$ ).

Из вышеуказанного можно сделать вывод, что у пациентов группы исследования на фоне приема рофлумиласта произошло более выраженное снижение ИЛ-6, чем у пациентов контрольной группы.

При этом в контрольной группе наблюдалось снижение уровня ИЛ-6 до нормальных цифр у 13,5 % пациентов. В группе исследования уровень ИЛ-6 нормализовался у 24 % пациентов.

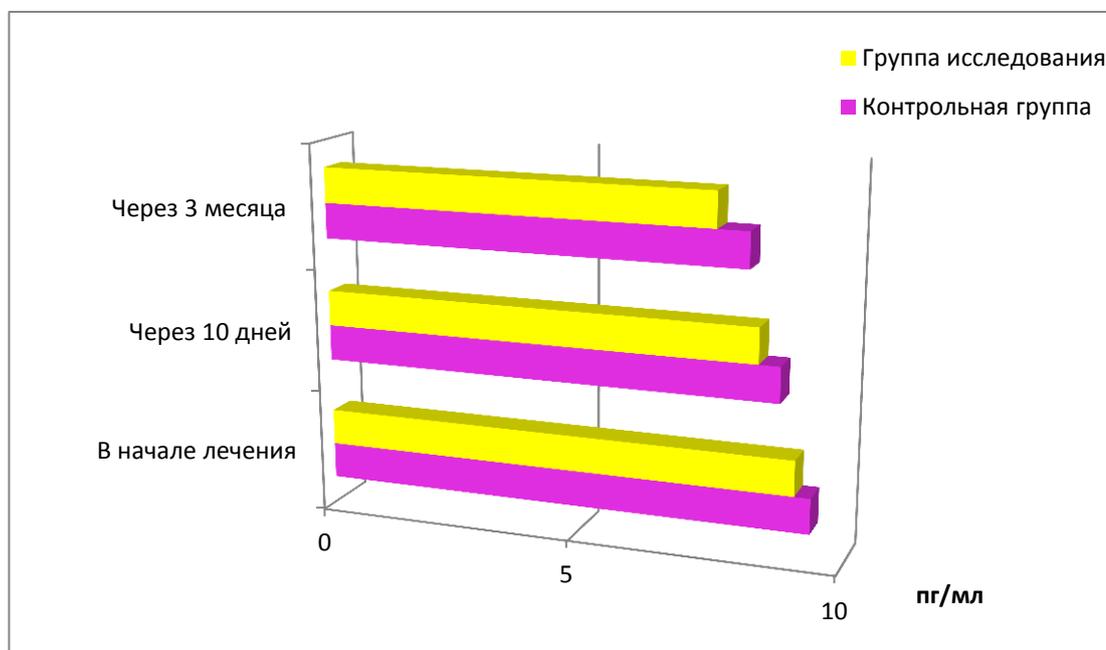


Рис. 6. Уровень ИЛ-6 в исследуемых группах.

### 3.1.3. Динамика ФНО- $\alpha$ у обследуемых пациентов.

В начале лечения статистически значимых различий между исследуемыми группами не было выявлено.

В начале лечения был выявлен повышенный уровень ФНО- $\alpha$  в обеих группах. Уровень ФНО- $\alpha$  у пациентов контрольной группы был повышен в среднем на 8% и составил 8,8 пг/мл. В группе исследования средний уровень ФНО- $\alpha$  был повышен на 10 % и составил 8,9 пг/мл ( $p < 0,05$ ).

Через 10 дней средний уровень ФНО- $\alpha$  у пациентов контрольной группы снизился на 2 % от первоначальных значений и составил 8,6 пг/мл. У пациентов группы исследования произошло снижение уровня ФНО- $\alpha$  на 5 %, что составило 8,5 пг/мл ( $p < 0,05$ ).

Через 3 месяца после выписки пациентов из стационара средний уровень ФНО- $\alpha$  в контрольной группе снизился на 9 % и составил 8,2 пг/мл.

Уровень ФНО- $\alpha$  в группе исследования снизился в среднем на 16 % от первоначальных значений и составил 7,6 пг/мл ( $p < 0,05$ ).

Из вышесказанного видно, что в группе исследования у пациентов на фоне приема рофлумиласта произошло снижение ФНО- $\alpha$  в среднем до нормальных цифр. Через 3 месяца после лечения в контрольной группе произошла нормализация уровня ФНО- $\alpha$  у 46,2 % пациентов, в группе исследования – у 84,5 % пациентов.

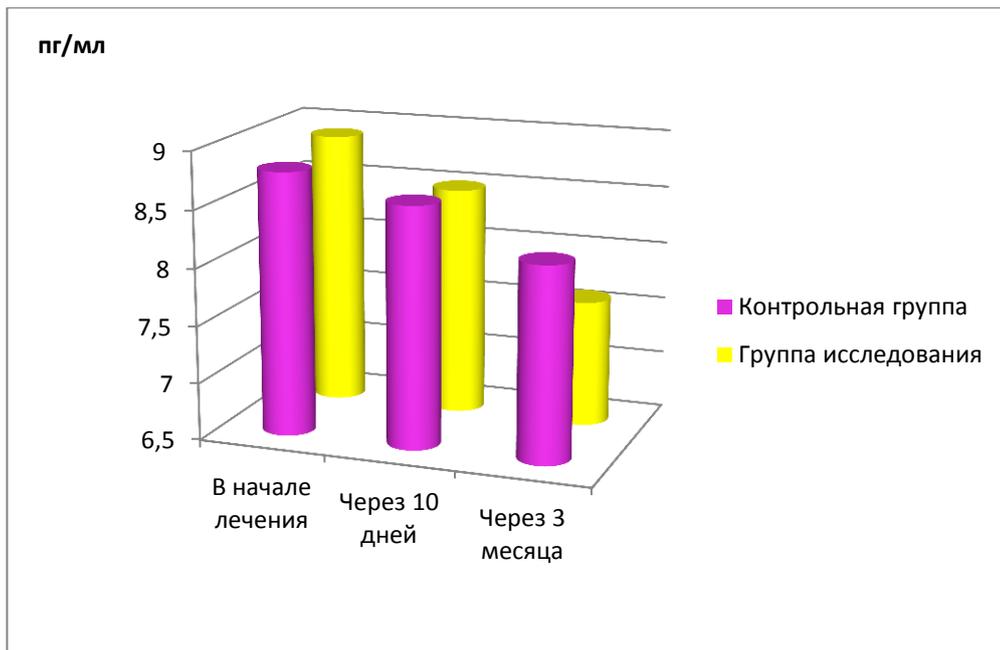


Рис. 7. Уровень ФНО- $\alpha$  в исследуемых группах.

### 3.2. Анализ проявлений ХОБЛ у обследуемых пациентов

3.2.1. Динамика количества выделяемой мокроты у обследуемых пациентов.

В начале лечения статистически значимых различий между исследуемыми группами не было выявлено.

Количество выделяемой мокроты в начале лечения в контрольной группе и группе исследования было одинаково и составило в среднем 90 мл в сутки. Через 3 месяца в контрольной группе количество выделяемой мокроты уменьшилось в среднем до 75 мл в сутки, в группе исследования – до 60 мл в сутки ( $p < 0,05$ ).

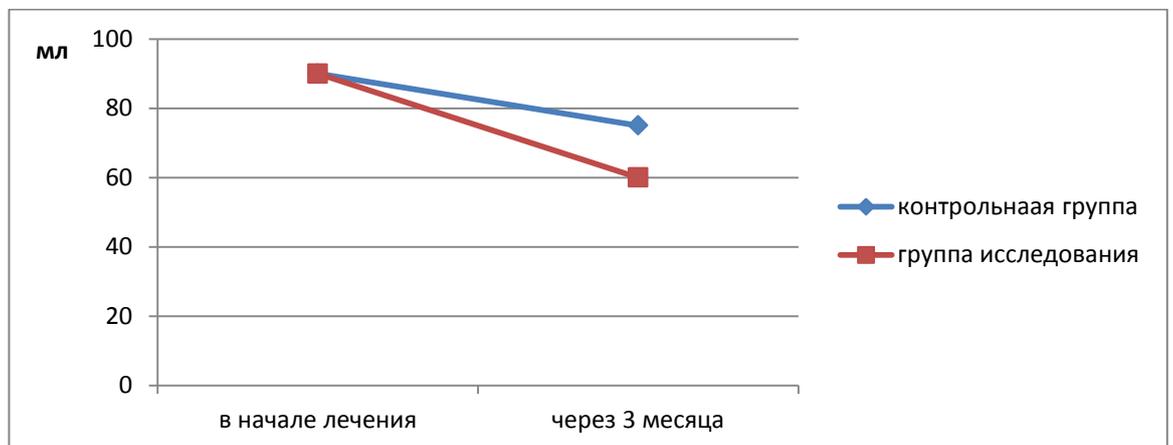


Рис. 8. Динамика количества выделяемой мокроты у пациентов обследуемых групп.

В начале лечения статистически значимых различий между исследуемыми группами не было выявлено.

В группе исследования на фоне приема рофлумиласта произошло достоверно более выраженное уменьшение количества выделяемой мокроты в сутки. Пациенты группы исследования отмечают снижение вязкости мокроты, улучшение ее отхождения.

3.2.2. Динамика количества кашлевых толчков у обследуемых пациентов.

В начале лечения статистически значимых различий между исследуемыми группами не было выявлено.

Количество кашлевых толчков в начале лечения у пациентов контрольной группы составило в среднем 43 в сутки, у пациентов группы исследования – 44,5 в сутки. Через 3 месяца в контрольной группе уменьшилось количество кашлевых толчков до 31,0 в сутки, в группе исследования – до 30 в сутки ( $p < 0,1$ ).

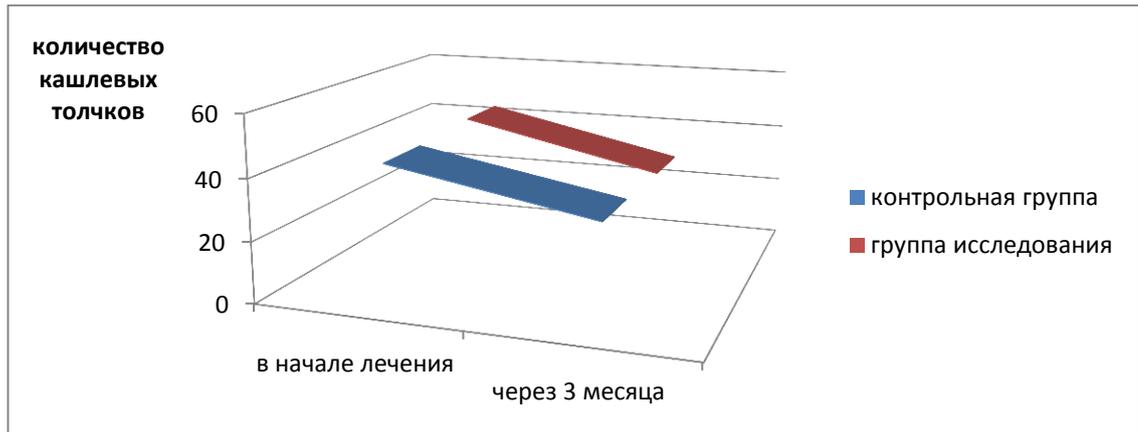


Рис. 9. Динамика кашлевых толчков у обследуемых пациентов.

Различия не достоверны, но у пациентов группы исследования отмечается более выраженная тенденция к уменьшению количества кашлевых толчков в сутки. Также пациенты группы исследования отмечают смягчение кашля и уменьшение интенсивности кашлевых толчков, в то время как пациенты контрольной группы данных изменений не отмечали, либо отмечали, но в меньшей степени.

### 3.2.3. Анализ количественной оценки одышки у обследуемых пациентов.

Количественная оценка одышки у обследуемых пациентов производилась по шкале MRC.

В начале лечения статистически значимых различий между исследуемыми группами не было выявлено.

В начале лечения пациенты обеих групп ни на 0 баллов, ни на 1 балл одышку не оценили. В контрольной группе на 2 балла оценили одышку 24 % пациентов, на 3 балла – 71 % пациентов, на 4 балла – 5 % пациентов ( $p < 0,05$ ).

В группе исследования на 2 балла оценили одышку 19 % пациентов, на 3 балла – 75 % пациентов, на 4 балла – 6 % пациентов ( $p < 0,05$ ).

Распределение пациентов обеих групп в начале лечения представлено в таблицах 3 и 4.

Таблица 3.

Количественная оценка одышки по шкале MRC у пациентов контрольной группы в начале лечения

	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла
Количество пациентов	0 %	0 %	24 %*	71 %*	5 %*

\*- различия статистически значимы при  $p < 0,05$

Таблица 4.

Количественная оценка одышки по шкале MRC у пациентов группы исследования в начале лечения

	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла
Количество пациентов	0 %	0 %	19 %*	75 %*	6 %*

\*- различия статистически значимы при  $p < 0,05$

Сравнительная характеристика количественной оценки одышки у пациентов обследуемых групп в начале лечения представлена на рис. 10.

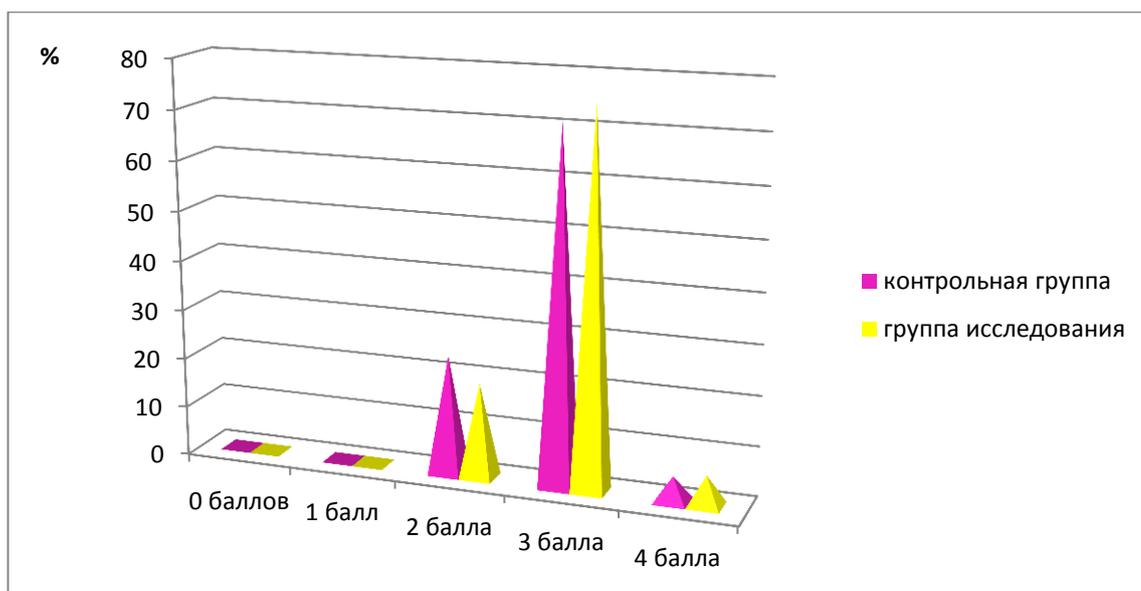


Рис. 10. Количественная оценка одышки у пациентов исследуемых групп в начале лечения.

Через 3 месяца после лечения пациенты контрольной группы оценили свою одышку следующим образом: на 1 балл оценили одышку 3 % обследуемых пациентов, на 2 балла – 58 % пациентов, на 3 балла – 36 % пациентов, на 4 балла – 3 % пациентов ( $p < 0,05$ ). В группе исследования на 1 балл оценили одышку 5 % пациентов, на 2 балла – 60 % пациентов, на 3 балла – 32 % пациентов, на 4 балла – 3 % пациентов ( $p < 0,05$ ).

Распределение пациентов обеих групп через 3 месяца после выписки из стационара представлено в таблицах 5 и 6.

Таблица 5.

Количественная оценка одышки по шкале MRC у пациентов контрольной группы через 3 месяца после лечения

	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла
Количество пациентов	0 %	3 %*	58 %*	36 %*	3 %*

\*- различия статистически значимы при  $p < 0,05$

Таблица 6.

Количественная оценка одышки по шкале MRC у пациентов группы  
исследования через 3 месяца после лечения

	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла
Количество пациентов	0 %	5 %*	60 %*	32 %*	3 %*

\*- различия статистически значимы при  $p < 0,05$

Сравнительная характеристика количественной оценки одышки у пациентов обследуемых групп через 3 месяца после выписки из стационара представлена на рис. 11.

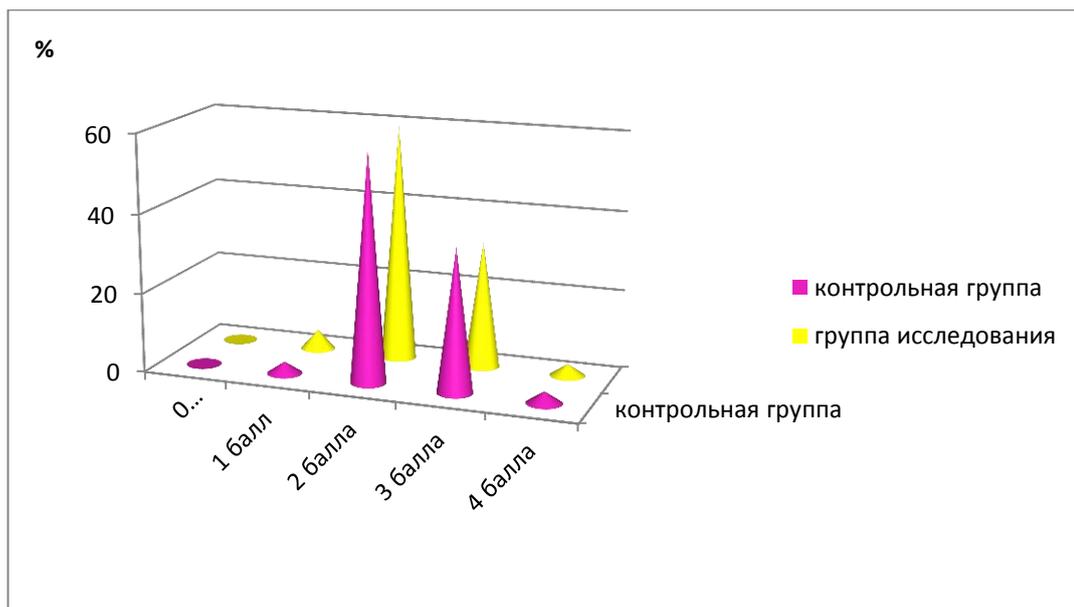


Рис. 11. Количественная оценка одышки у пациентов исследуемых групп через 3 месяца после выписки из стационара.

Учитывая вышеуказанные данные видно, что у пациентов группы исследования через 3 месяца после выписки из стационара произошло более выраженное количественное уменьшение степени выраженности одышки.

#### 3.2.4. Динамика функции внешнего дыхания у обследуемых пациентов.

В начале лечения статистически значимых различий между исследуемыми группами не было выявлено.

При исследовании функции внешнего дыхания у пациентов в 1-2 день пребывания в стационаре в обследуемых группах были получены следующие показатели.

Показатель ОФВ1 в начале лечения в контрольной группе в среднем составил 46,2% от должных величин, в группе исследования – 47,1 % от должного ( $p < 0,05$ ).

Показатель ЖЕЛ в контрольной группе составил в среднем 83,4 % от должных величин, в группе исследования – 82,1 % от должных величин ( $p < 0,05$ ).

Индекс Тиффно в контрольной группе в начале лечения составил в среднем 61,3 % от должного, в группе исследования – 59,6 % от должного ( $p < 0,05$ ).

Сатурация кислорода, измеренная с помощью пульсоксиметра, у пациентов контрольной группы в начале лечения в среднем составила 88 %, а у пациентов группы исследования – 86 % ( $p < 0,05$ ).

Через 3 месяца после выписки из стационара показатель ОФВ1 в контрольной группе увеличился в среднем на 1,8 % и составил 48,0 % от должных величин. В группе исследования произошло увеличение показателя ОФВ1 в среднем на 2,7 % и составил 49,8 % от должного ( $p < 0,05$ ).

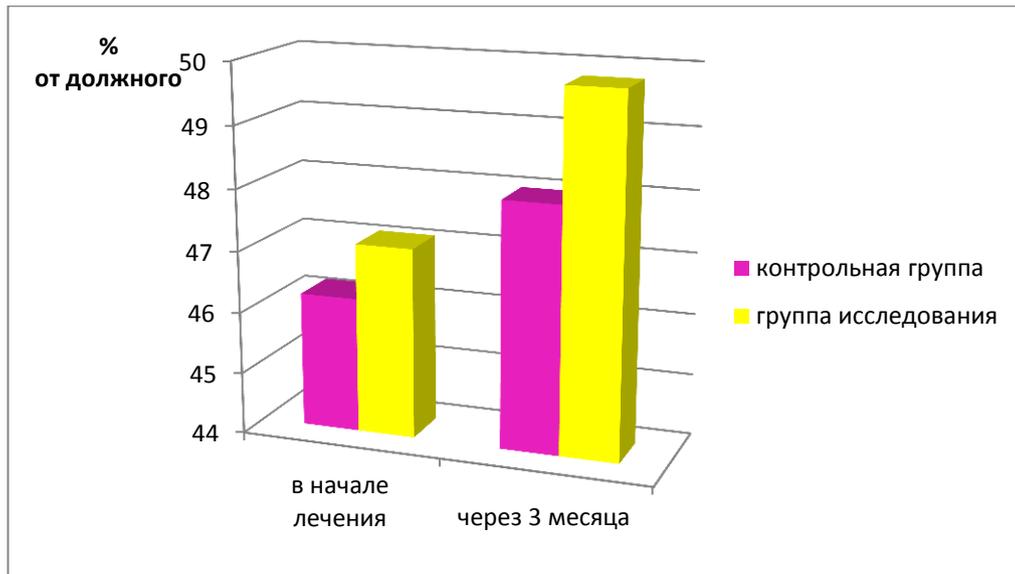


Рис. 12. Сравнительная характеристика показателя ОФВ1 в исследуемых группах в начале лечения и через 3 месяца после лечения.

Показатель ЖЕЛ через 3 месяца после лечения у пациентов контрольной группы увеличился в среднем на 2,5 % и составил 85,9 % от должного. В группе исследования произошло увеличение ЖЕЛ в среднем на 4,2 % и этот показатель составил 86,3 % от должных величин ( $p < 0,05$ ).

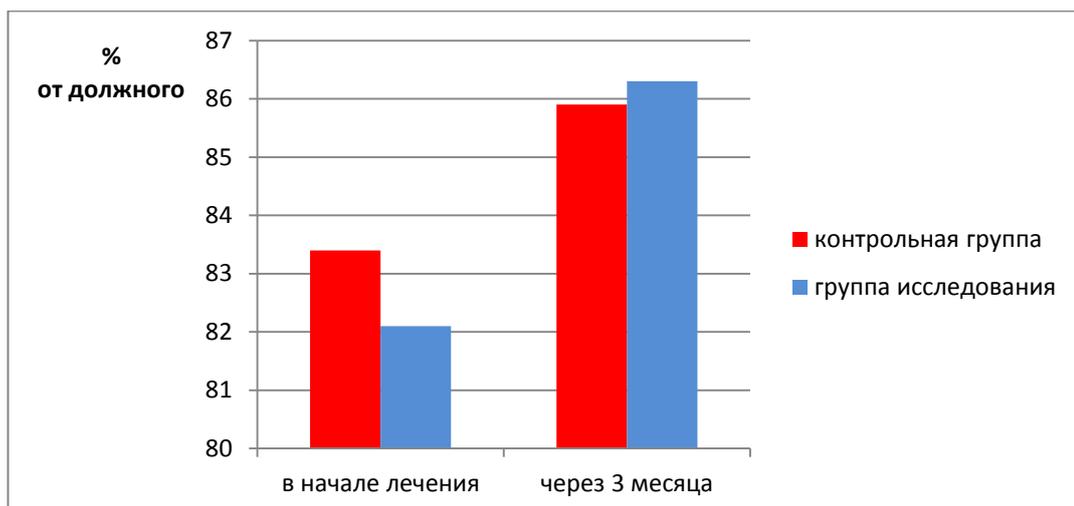


Рис. 12. Сравнительная характеристика показателя ЖЕЛ в исследуемых группах в начале лечения и через 3 месяца после лечения.

Через 3 месяца после выписки из стационара индекс Тиффно увеличился у пациентов контрольной группы в среднем на 3,2 % и составил 64,5 %. В группе исследования индекс Тиффно увеличился в среднем на 5,9 % и составил 65,5 % от должного ( $p < 0,05$ ).

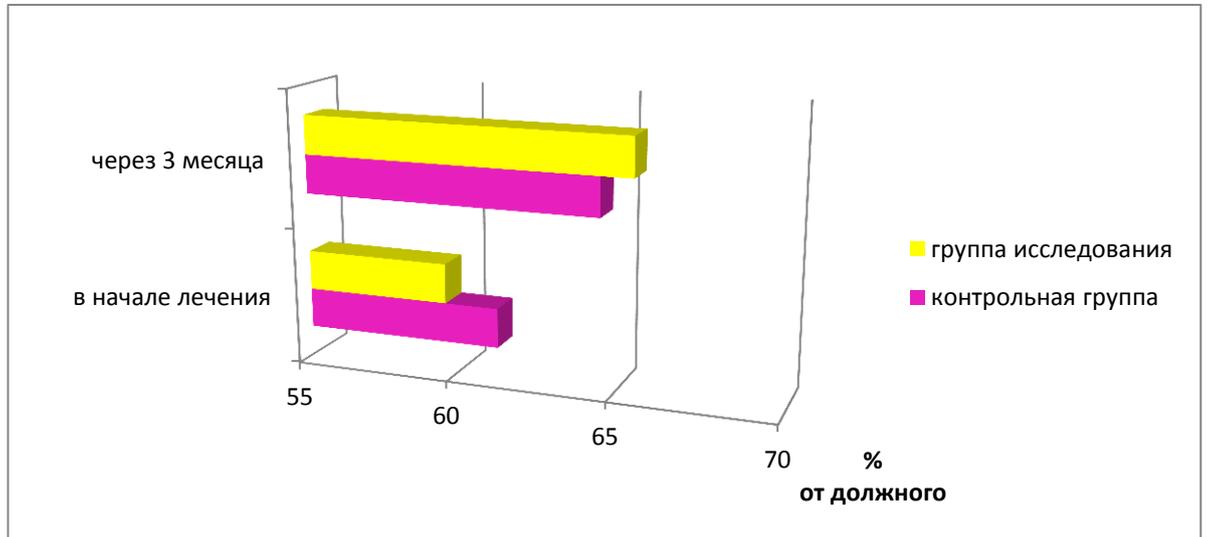


Рис. 13. Сравнительная характеристика показателя индекса Тиффно в исследуемых группах в начале лечения и через 3 месяца после лечения.

Сатурация кислорода у пациентов контрольной группы через 3 месяца после лечения увеличилась в среднем на 5 % и составила 93 %. В группе исследования произошло увеличение сатурации кислорода в среднем на 8,5 % и составила 94,5 % ( $p < 0,05$ ).

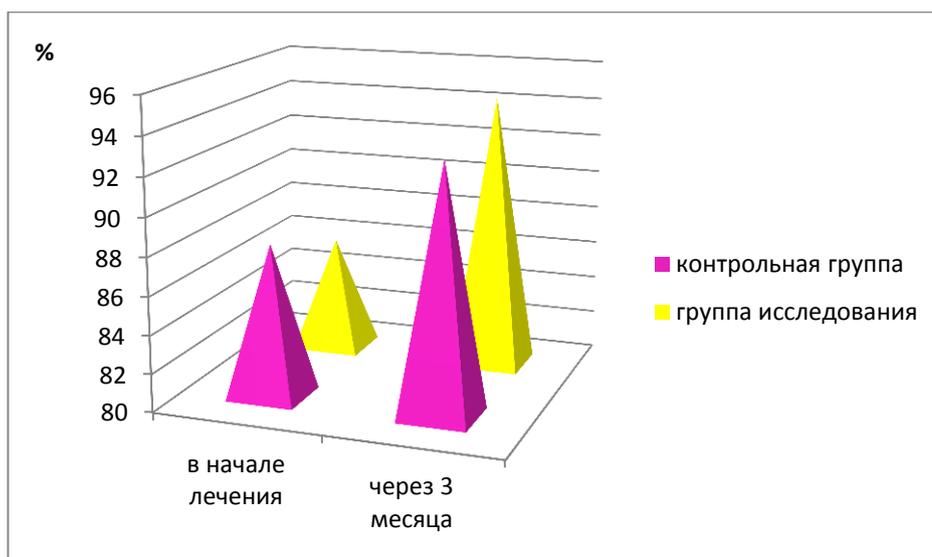


Рис. 14. Сравнительная характеристика показателя сатурации кислорода в исследуемых группах в начале лечения и через 3 месяца после лечения.

Показатели ОФВ<sub>1</sub>, ЖЕЛ, индекса Тиффно, сатурации кислорода в обеих группах увеличились незначительно. Однако, у пациентов группы исследования через 3 месяца после выписки из стационара данные показатели увеличились достоверно больше, чем у пациентов контрольной группы.

### 3.3. Анализ показателей артериального давления у обследуемых пациентов

В начале лечения статистически значимых различий между исследуемыми группами не было выявлено.

Все пациенты исследуемых групп страдали гипертонической болезнью I-II стадии, 1-2 степени, риск ССО 2-3 (распределение пациентов по степени, стадии и риску ССО представлены в тексте ниже). В качестве медикаментозной терапии ГБ пациенты получали иАПФ,  $\beta$ -адреноблокаторы, мочегонные.

У пациентов обеих групп в начале лечения оценивались степень АГ, стадия АГ и риск сердечно-сосудистых осложнений. Через 3 месяца проводилась оценка достигнутой степени АГ.

В начале лечения пациенты контрольной группы распределялись в зависимости от степени АГ следующим образом: 1 степень АГ имели 29 % пациентов, 2 степень – 71 % пациентов, 3 степень – 0 % пациентов ( $p < 0,05$ ).

Таблица 7.

Распределение пациентов контрольной группы в зависимости от степени АГ в начале лечения

	1 степень	2 степень	3 степень
Количество пациентов	29 %*	71 %*	0 %*

\*- различия статистически значимы при  $p < 0,05$

Пациенты группы исследования распределялись в зависимости от степени АГ в начале лечения следующим образом: 1 степень АГ имели 32,7 % пациентов, 2 степень – 67,3 % пациентов. Пациентов с 3 степенью АГ в группе исследования не было ( $p < 0,05$ ).

Таблица 8.

Распределение пациентов группы исследования в зависимости от степени АГ  
в начале лечения

	1 степень	2 степень	3 степень
Количество пациентов	32,7 %*	67,3 %*	0 %*

\*- различия статистически значимы при  $p < 0,05$

Сравнительная характеристика пациентов обследуемых групп по степени АГ в начале лечения представлена на рис. 15.

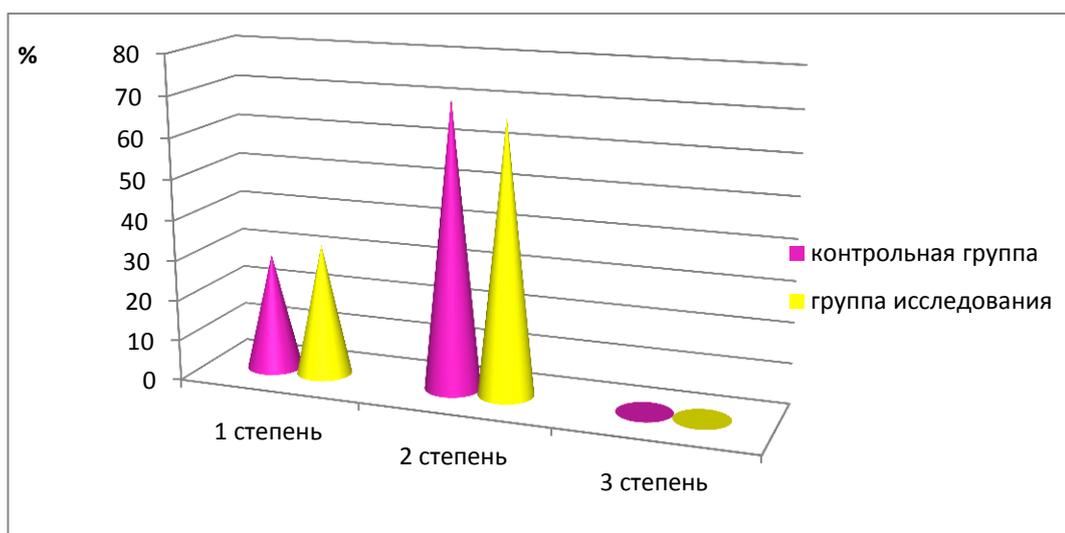


Рис. 15. Сравнительная характеристика степени АГ в начале лечения у пациентов обследуемых групп.

В начале лечения распределение пациентов в зависимости от стадии АГ в контрольной группе было следующим: пациентов с 1 стадией АГ было 26 %, пациентов со 2 стадией АГ было 74 %, пациентов с 3 стадией не было ( $p < 0,05$ ).

Таблица 9.

Распределение пациентов контрольной группы в зависимости от стадии АГ

	1 стадия	2 стадия	3 стадия
Количество пациентов	26 %*	74 %*	0 %*

\*- различия статистически значимы при  $p < 0,05$

В группе исследования в начале лечения распределение пациентов в зависимости от стадии АГ было следующим: пациентов с 1 стадией было 29 %, пациентов со 2 стадией АГ было 71 %, пациентов с 3 стадией не было ( $p < 0,05$ ).

Таблица 10.

Распределение пациентов группы исследования в зависимости от стадии АГ

	1 стадия	2 стадия	3 стадия
Количество пациентов	29 %*	71%*	0 %*

\*- различия статистически значимы при  $p < 0,05$

Сравнительная характеристика пациентов обследуемых групп в зависимости от стадии АГ представлена на рис. 16.

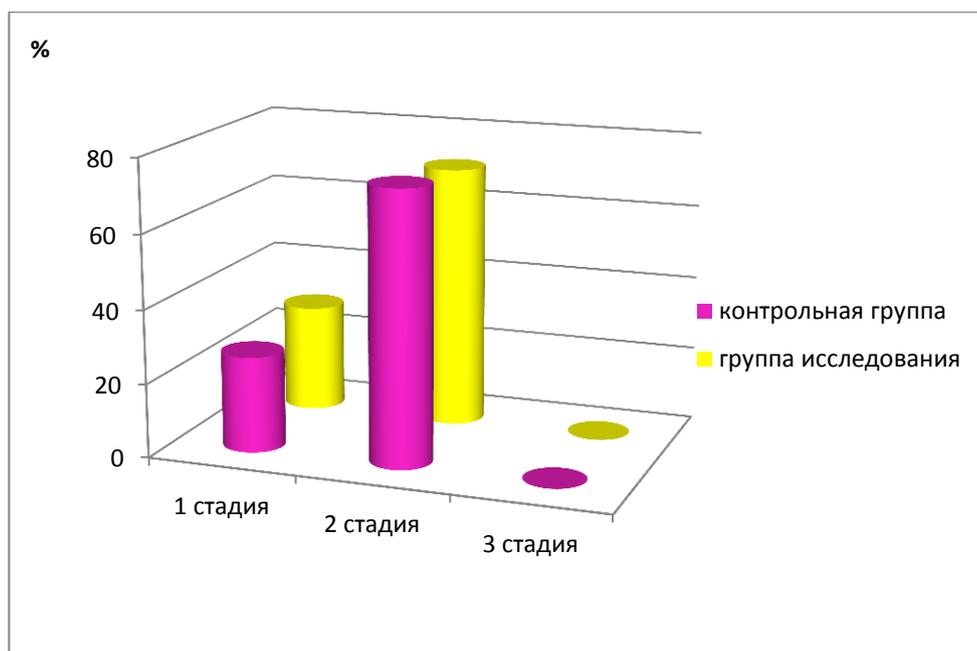


Рис. 16. Сравнительная характеристика стадии АГ у пациентов обследуемых групп.

При оценке риска сердечно-сосудистых осложнений в начале лечения получены следующие результаты. В контрольной группе пациентов с риском ССО 1 не было, пациентов с риском ССО 2 было 25 %, пациентов с риском ССО 3 – 75 %, пациентов с риском ССО 4 – 0 % ( $p < 0,05$ ).

Таблица 11.

Распределение пациентов контрольной группы в зависимости от риска ССО

	Риск ССО 1	Риск ССО 2	Риск ССО 3	Риск ССО 4
Количество пациентов	0 %*	25 %*	75 %*	0 %*

\*- различия статистически значимы при  $p < 0,05$

В группе исследования пациентов с риском ССО 1 не было, пациентов с риском ССО 2 было 28 %, пациентов с риском ССО 3 – 72 %, пациентов с риском ССО 4 – 0 % ( $p < 0,05$ ).

Таблица 12.

Распределение пациентов группы исследования в зависимости от риска ССО

	Риск ССО 1	Риск ССО 2	Риск ССО 3	Риск ССО 4
Количество пациентов	0 %*	28 %*	72 %*	0 %*

\*- различия статистически значимы при  $p < 0,05$

Сравнительная характеристика пациентов обследуемых групп в зависимости от степени риска сердечно-сосудистых осложнений представлена на рис. 17.

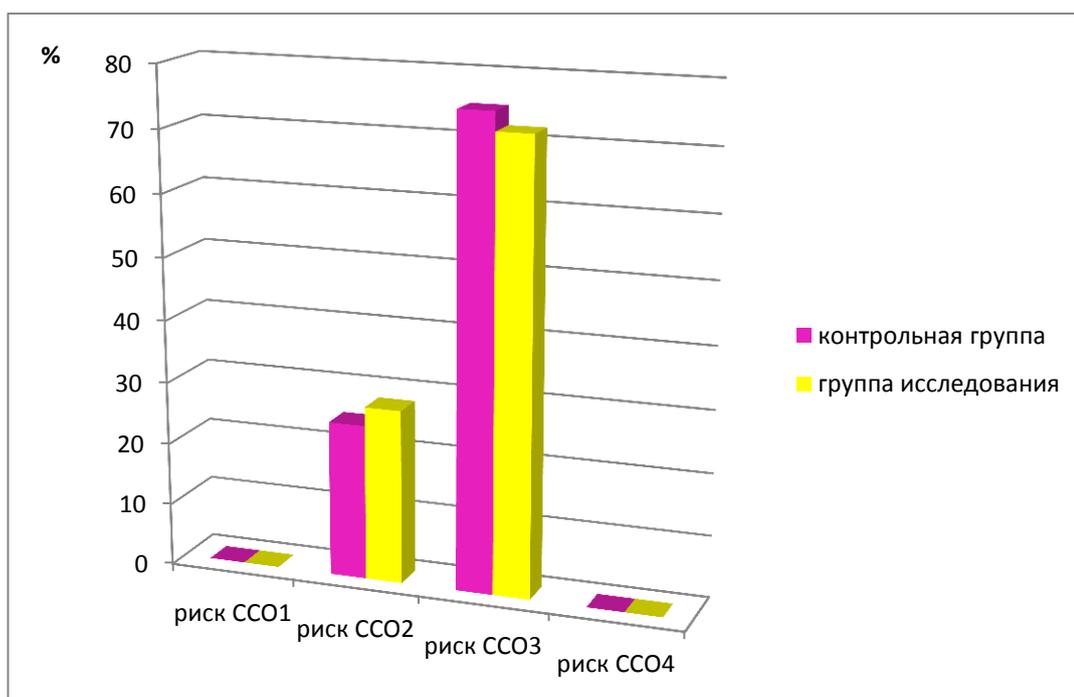


Рис. 17. Сравнительная характеристика степени риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов обследуемых групп.

САД в начале лечения в контрольной группе составило в среднем 160 мм рт.ст., ДАД – 95 мм рт.ст. В группе исследования систолическое АД

составило в среднем 160 мм рт.ст., диастолическое АД – 95 мм рт.ст ( $p < 0,05$ ).

За время лечения в стационаре произошли следующие изменения АД: у пациентов контрольной группы снизились цифры систолического АД в среднем до 150 мм рт.ст., диастолического АД – до 90 мм рт.ст. У пациентов группы исследования цифр систолического АД снизились в среднем до 147,5 мм рт.ст., диастолического АД – до 85 мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ).

Через 3 месяца после выписки пациентов из стационара в контрольной группе наблюдалось снижение цифр САД в среднем до 145 мм рт.ст., ДАД – до 85 мм рт.ст. В группе исследования систолическое АД снизилось в среднем до 140 мм рт.ст., диастолическое АД – до 80 мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ).

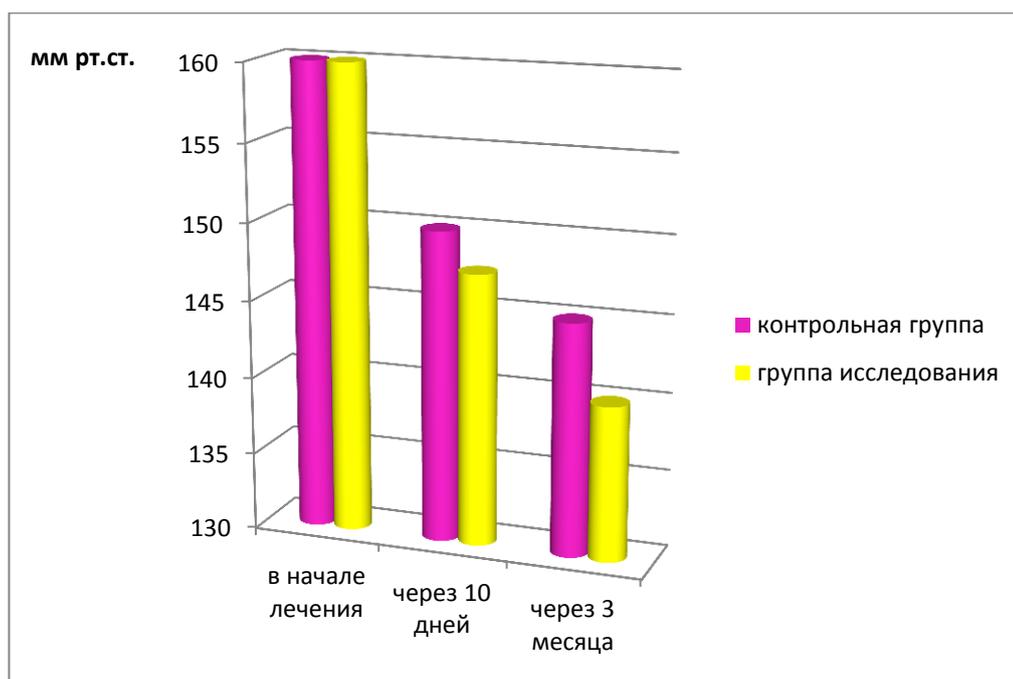


Рис. 18. Динамика САД у пациентов обследуемых групп

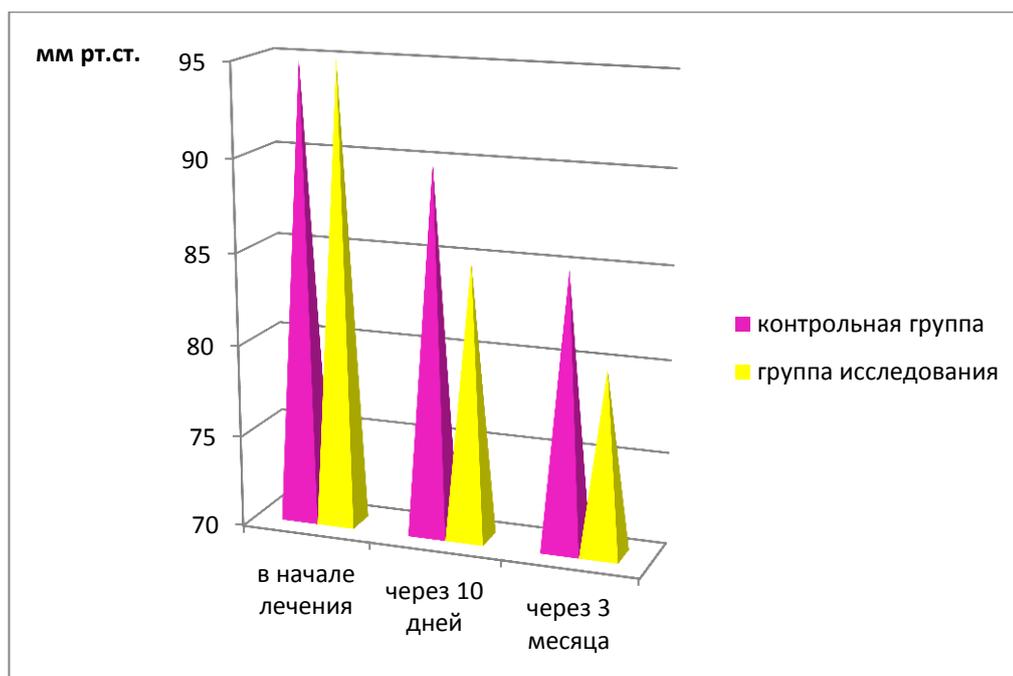


Рис. 19. Динамика ДАД у пациентов обследуемых групп

Через 3 месяца после лечения проводилась повторная оценка степени достигнутой АГ. В контрольной группе нормального высокого АД достигли 9,6 % пациентов, 1 степени АГ достигли 90,4 % пациентов ( $p < 0,05$ ).

Таблица 13.

Распределение пациентов контрольной группы в зависимости от степени достигнутой АГ через 3 месяца после лечения

	Нормальное высокое	1 степень	2 степень	3 степень
Количество пациентов	9,6 %*	90,4 %*	0 %*	0 %*

\*- различия статистически значимы при  $p < 0,05$

В группе исследования через 3 месяца после лечения нормального высокого АД достигли 43,1 % пациентов, 1 степени АГ достигли 56,9 % пациентов ( $p < 0,05$ ).

Распределение пациентов группы исследования в зависимости от степени достигнутой АГ через 3 месяца после лечения

	Нормальное высокое	1 степень	2 степень	3 степень
Количество пациентов	43,1 %*	56,9 %*	0 %*	0 %*

\*- различия статистически значимы при  $p < 0,05$

У пациентов обеих групп в начале лечения и в течение стационарного лечения наблюдались неосложненные гипертонические кризы. В контрольной группе неосложненные гипертонические кризы наблюдались в среднем у 19 % пациентов, а в группе исследования у 17 % пациентов ( $p < 0,05$ ).

Через 3 месяца после лечения в контрольной группе наблюдались уменьшения неосложненных гипертонических кризов на 5 %, а у пациентов группы исследования на 9 % ( $p < 0,05$ ). За это время госпитализированы по поводу гипертонических кризов 9 % пациентов контрольной группы и 5 % пациентов из группы исследования.

Таким образом, видно, что у пациентов группы исследования произошло более выраженное снижение АД, уменьшение количества гипертонических кризов. Достоверно выше количество пациентов с достигнутым высоким нормальным АД в группе исследования.

### 3.4. Анализ проявлений ИБС у обследуемых пациентов

#### 3.4.1. Динамика количества приступов стабильной стенокардии

В начале лечения статистически значимых различий между исследуемыми группами не было выявлено.

Число приступов стенокардии в начале лечения у пациентов в контрольной группе составило в среднем 11 в неделю, в группе исследования – 11,5 в неделю. Через 3 месяца после выписки из стационара в контрольной группе произошло снижение количества приступов стенокардии в среднем до 8 в неделю, в группе исследования – до 7 в неделю ( $p < 0,05$ ).

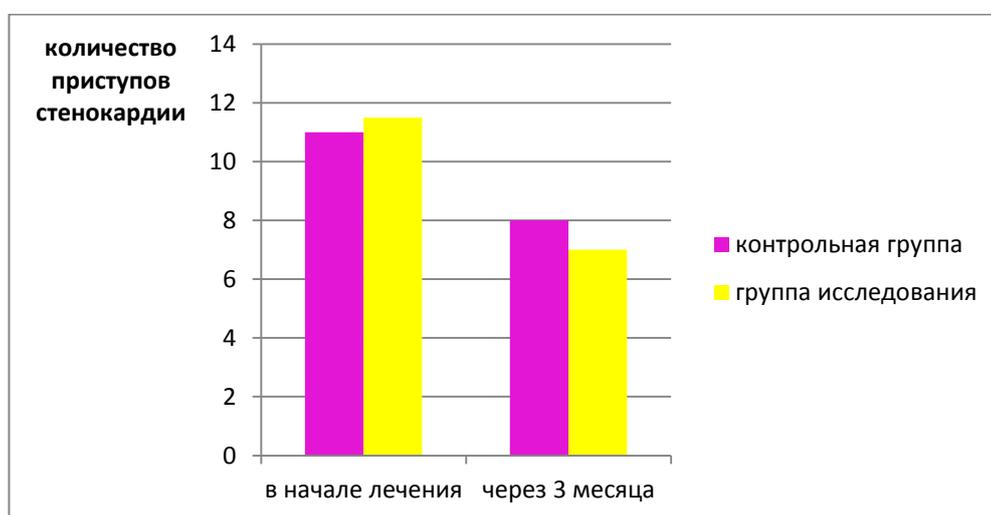


Рис. 20. Динамика количества приступов стенокардии у пациентов исследуемых групп.

В контрольной группе были госпитализированы 8 пациентов, в группе исследования – 3 пациента по поводу учащения и усиления приступов стенокардии.

Учитывая все вышеизложенное видно, что у пациентов группы исследования произошло достоверно более выраженное уменьшение количества приступов стенокардии в неделю. При этом пациенты группы исследования отмечали изменение характера приступов – они стали легче и

быстрее купироваться нитратами, также увеличилось количество приступов, купируемых в покое.

3.4.2. Динамика длительности ишемии миокарда по данным холтеровского мониторирования ЭКГ.

В начале лечения статистически значимых различий между исследуемыми группами не было выявлено.

В начале лечения длительность ишемии миокарда в сутки у пациентов контрольной группы по данным холтеровского мониторирования ЭКГ в среднем составила 43 минуты, в группе исследования – 44 минуты. Через 3 месяца произошло уменьшение длительности ишемии миокарда у пациентов контрольной группы в среднем до 30 минут, а у пациентов группы исследования – до 28 минут ( $p < 0,05$ ).

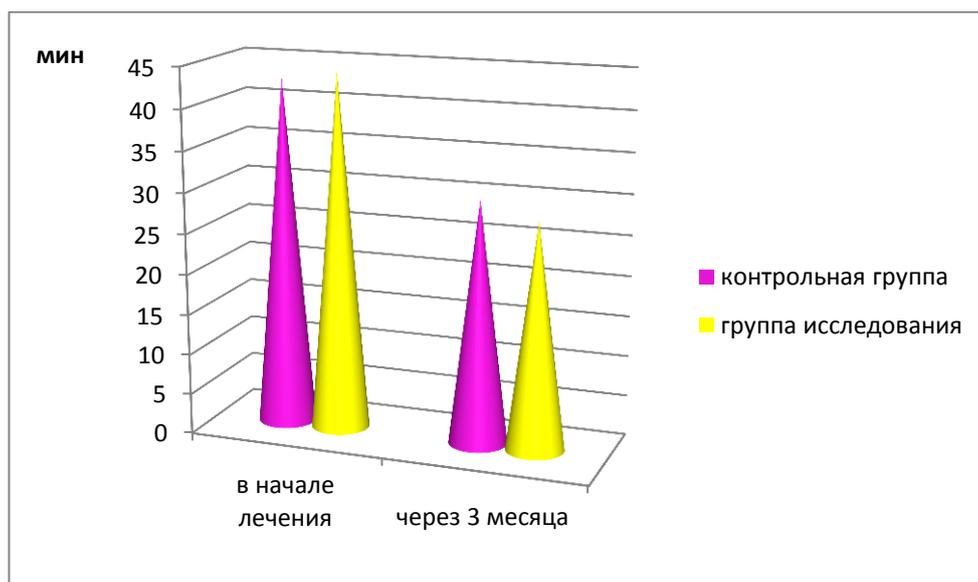


Рис. 21. Динамика длительности ишемии миокарда у пациентов исследуемых групп.

У пациентов группы исследования на фоне приема рофлумиласта произошло достоверно более выраженное уменьшение длительности ишемии миокарда в сутки по данным холтеровского мониторирования ЭКГ.

### **3.5. Анализ нарушений ритма по данным холтеровского мониторирования ЭКГ**

Анализируя полученные результаты проведенного холтеровского мониторирования ЭКГ, мы учитывали количество желудочковых и наджелудочковых экстрасистол у пациентов исследуемых групп в начале лечения и через 3 месяца после выписки из стационара. В начале лечения статистически значимых различий между исследуемыми группами не было выявлено.

У пациентов контрольной группы в начале лечения было обнаружено в среднем 354 желудочковые экстрасистолы в сутки и 421 наджелудочковая экстрасистола в сутки ( $p < 0,05$ ). У пациентов группы исследования в начале лечения было обнаружено в среднем 371 желудочковая экстрасистола в сутки и 429 наджелудочковые экстрасистолы в сутки ( $p < 0,05$ ).

Через 3 месяца после выписки пациентов из стационара при повторном проведении холтеровского мониторирования ЭКГ было установлено, что в контрольной группе произошло снижение желудочковых экстрасистол в среднем на 15 % и их количество составило 301 в сутки, количество наджелудочковых экстрасистол уменьшилось в среднем на 19 % и составило 341 наджелудочковую экстрасистолу в сутки ( $p < 0,05$ ). У пациентов группы исследования через 3 месяца наблюдалось уменьшение количества наджелудочковых экстрасистол в среднем на 25%, что составило 322 наджелудочковые экстрасистолы в сутки, количество желудочковых экстрасистол уменьшилось в среднем на 19 %, что составило 300, 5 желудочковые экстрасистолы в сутки ( $p < 0,05$ ).

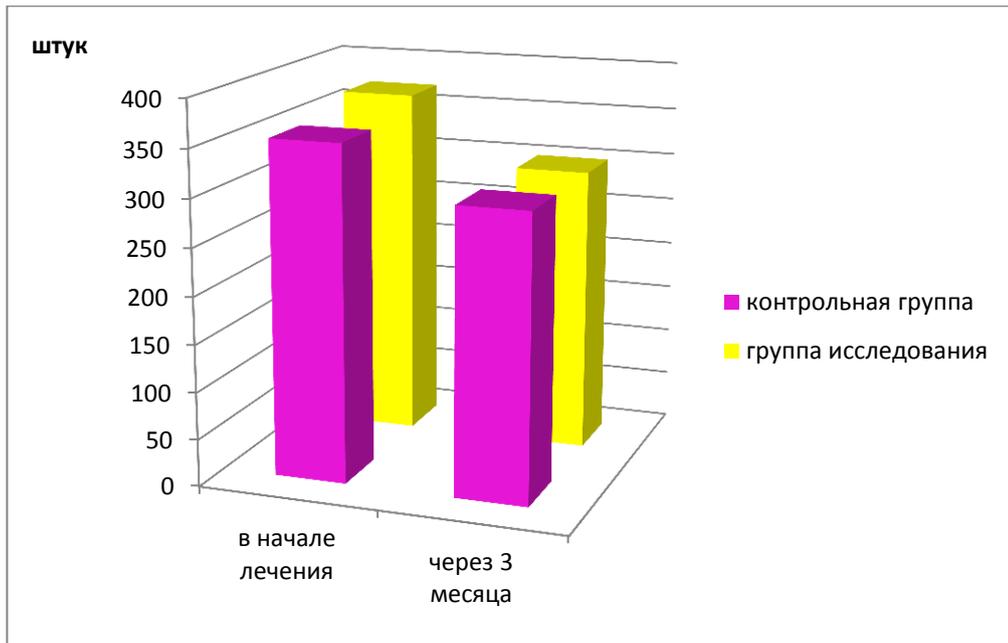


Рис. 22. Динамика количества желудочковых экстрасистол у пациентов исследуемых групп

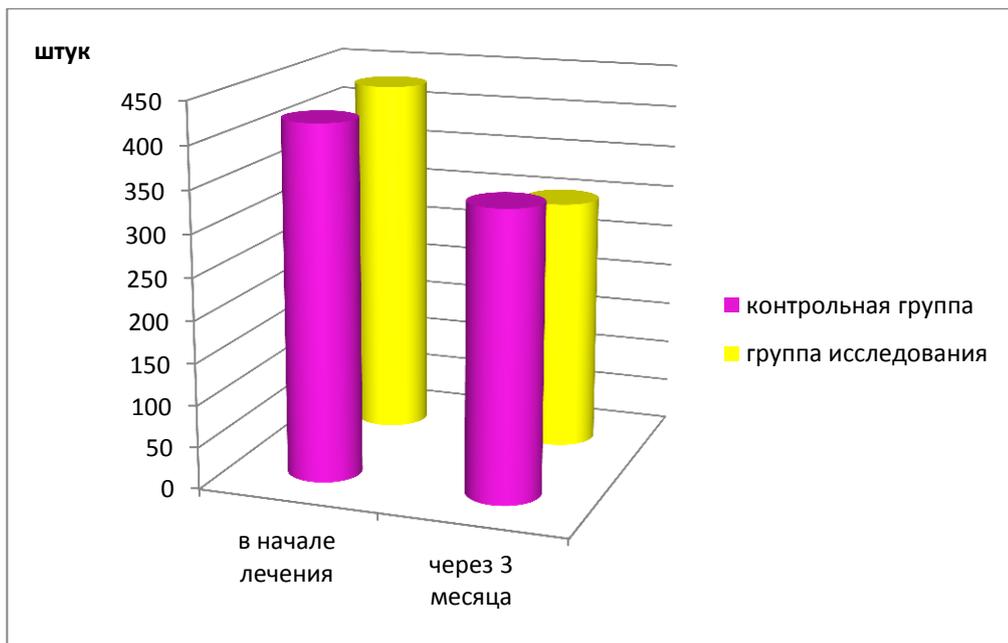


Рис. 23. Динамика количества наджелудочковых экстрасистол у пациентов исследуемых групп

У пациентов группы исследования произошло достоверно более выраженное уменьшение количества желудочковых и наджелудочковых экстрасистол через 3 месяца лечения.

### 3.6. Анализ качества жизни у обследуемых пациентов

Пациенты обеих групп заполняли опросник SF-36 в начале лечения и через 3 месяца после выписки из стационара. В начале лечения статистически значимых различий между исследуемыми группами не было выявлено.

В начале лечения в контрольной группе данные опросника SF-36 распределились следующим образом и представлены в таблице 15.

Таблица 15.

Среднее значение показателей качества жизни у пациентов контрольной группы до лечения

	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Результат (среднее значение)	56,0*	54,0*	62,5*	47,0*	46,5*	51*	56,5*	52,0*

\*- различия статистически значимы при  $p < 0,05$

Распределение данных опросника SF-36 в группе исследования в начале лечения представлены в таблице 16.

Таблица 16.

Среднее значение показателей качества жизни у пациентов группы исследования до лечения

	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Результат (среднее значение)	54,0*	55,0*	58,0*	53,0*	48,5*	52,0*	54,0*	56,5*

\*- различия статистически значимы при  $p < 0,05$

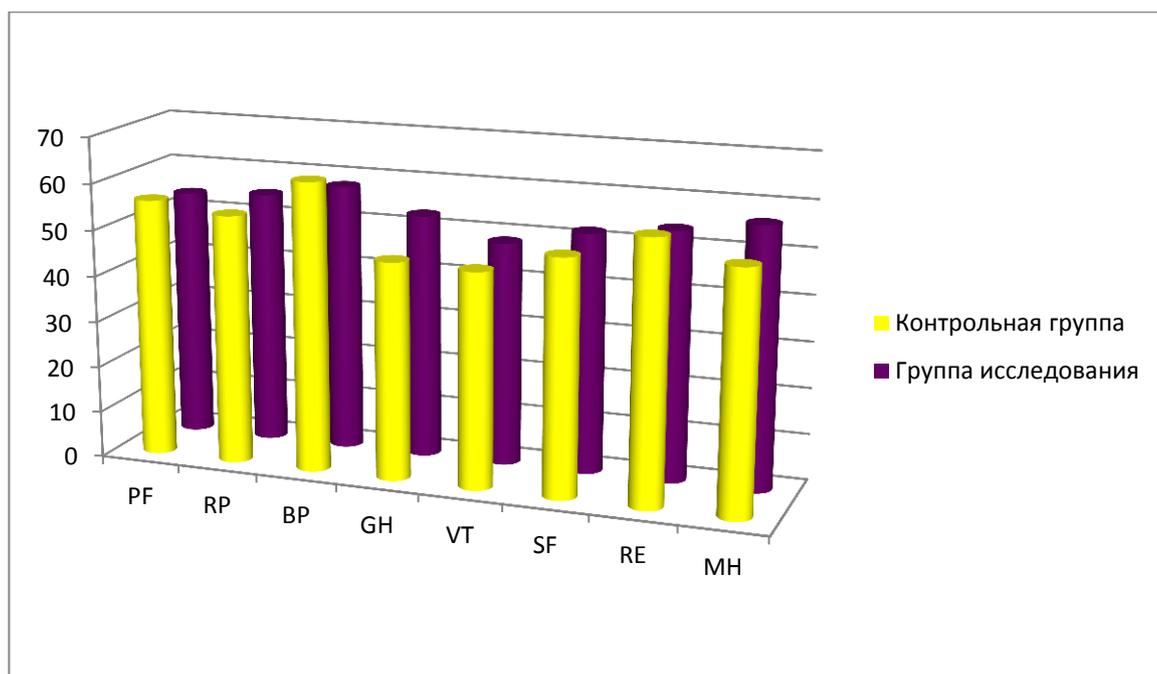


Рисунок 24. Показатели качества жизни пациентов исследуемых групп до лечения.

Через 3 месяца в контрольной группе произошли изменения. Показатели опросника SF-36 представлены в таблице 17.

Таблица 17.

Среднее значение показателей качества жизни у пациентов контрольной группы через 3 месяца после лечения

	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MN
Результат (среднее значение)	65,0*	60,5*	70,0*	54,0*	54,0*	59,0*	67,0*	60,0*

\*- различия статистически значимы при  $p < 0,05$

Изменения показателей опросника SF-36 через 3 месяца после лечения у пациентов группы исследования представлены в таблице 18.

Среднее значение показателей качества жизни у пациентов группы  
исследования через 3 месяца после лечения

	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Результат (среднее значение)	70,0*	71,0*	77,0*	66,5*	61,0*	68,0*	72,0*	70,0*

\*- различия статистически значимы при  $p < 0,05$

Через 3 месяца после лечения произошли следующие изменения. Показатель физического функционирования (PF) увеличился у пациентов контрольной группы в среднем на 9, в группе исследования – на 16. Показатель ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (RP), у пациентов контрольной группы увеличился в среднем на 6,5, в группе исследования – на 16. Показатель интенсивности боли (BP) у пациентов группы исследования увеличился в среднем на 7,5, у пациентов группы исследования – на 19. Показатель общего состояния здоровья (GH) увеличился в среднем на 7, у пациентов группы исследования – на 13,5. Показатель жизненной активности (VT) у пациентов контрольной группы увеличился в среднем на 7,5, у пациентов группы исследования – на 12,5. Показатель социального функционирования (SF) у пациентов контрольной группы увеличился в среднем на 8, у пациентов группы исследования – на 16. Показатель жизненной активности (VT) у пациентов контрольной группы увеличился в среднем на 7,5, у пациентов группы исследования – на 12,5. Показатель социального функционирования (SF) у пациентов контрольной группы увеличился в среднем на 8, у пациентов группы исследования – на 16. Показатель ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (RE), у пациентов контрольной группы увеличился в среднем на 10,5, у пациентов группы исследования – на 18. Показатель психического

здоровья (МН) у пациентов контрольной группы увеличился в среднем на 8, у пациентов группы исследования – на 13,5.

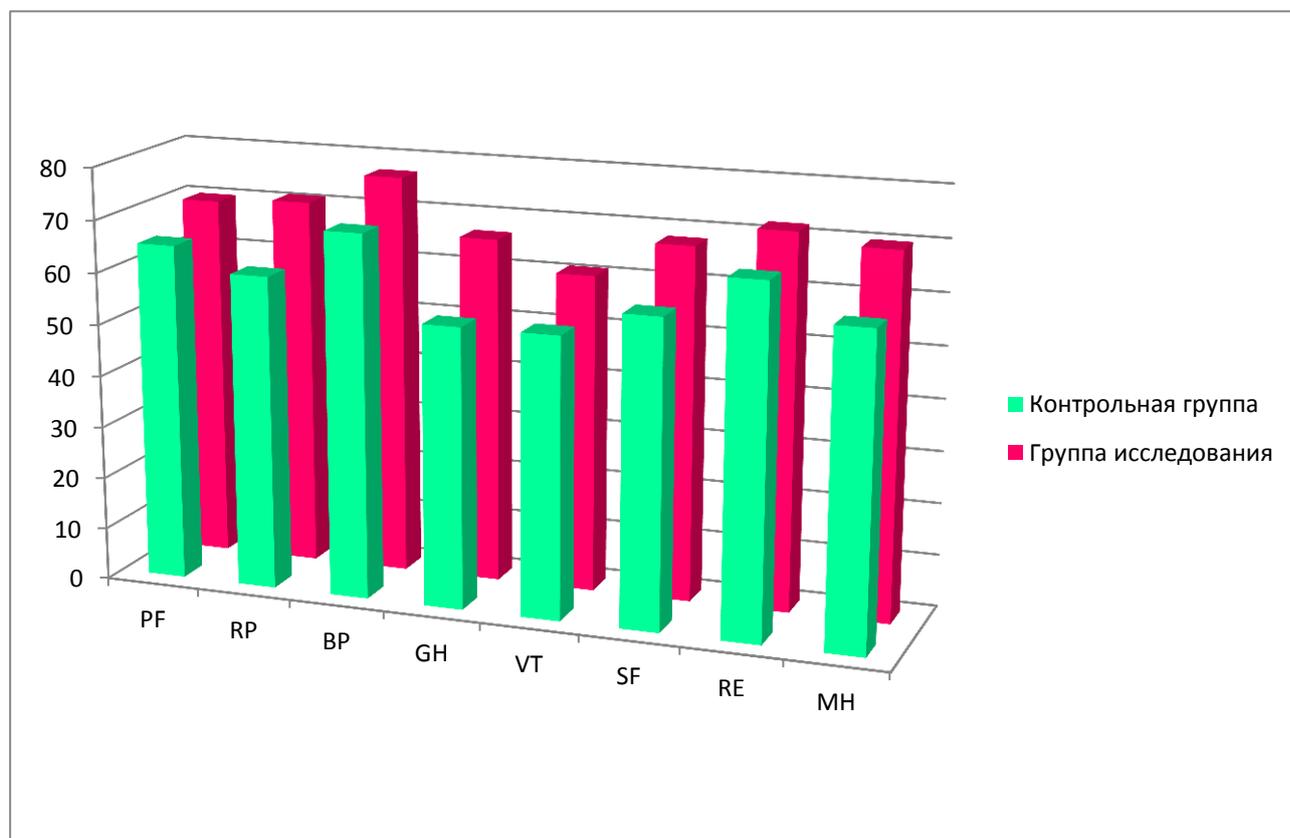


Рисунок 25. Показатели качества жизни пациентов исследуемых групп через 3 месяца после лечения.

Все вышеизложенное позволяет говорить о том, что качество жизни пациентов группы исследования достоверно увеличилось по сравнению с качеством жизни пациентов контрольной группы.

Далее приведены клинические примеры, демонстрирующие повышение эффективности терапии пациентов с обострением ХОБЛ и сопутствующей ИБС: стабильной стенокардией напряжения на фоне коррекции цитокинового статуса.

## Клинический пример 1.

Пациент П., 69 лет. Поступил в пульмонологическое отделение БУЗ ВО «ВГКБСМП №1» с диагнозом: «ХОБЛ, тяжелое течение, обострение. ДН II». Фенотип ХОБЛ – смешанный.

Пациент предъявлял жалобы на одышку в покое и при незначительной физической нагрузке, кашель с выделением мокроты, тяжесть в груди.

Анамнез заболевания.

Страдает ХОБЛ в течение 17 лет. Курит. Постоянно принимает серетид по 2 ингаляции 2 раза в сутки. Настоящее ухудшение в течение 1 недели, когда усилилась одышка, усилился кашель, увеличилось количество выделяемой мокроты. Аллергологический анамнез не отягощен. Имеет сопутствующие ИБС: стабильную стенокардию напряжения, ФК II, гипертоническую болезнь II стадии, 2 степени, риск ССО 3. При приступах загрудинных болей принимает нитраминт.

Объективно: состояние средней тяжести. Телосложение нормостеническое, повышенного питания. Кожные покровы обычной окраски, акроцианоз. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Щитовидная железа не увеличена. ЧДД 24 в минуту. Аускультативно: рассеянные сухие свистящие хрипы. Сатурация 88 %. Пульс 84 уд/мин, ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения. Тоны сердца приглушены, ритмичные. АД 160/95 мм рт.ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Поколачивание по поясничной области безболезненное. Пастозность стоп, голеней. Мочеиспускание, стул без особенностей.

Общий анализ крови: гемоглобин 130 г/л, эритроциты  $4,3 \cdot 10^{12}$  /л, тромбоциты  $344 \cdot 10^9$  /л, лейкоциты  $10,9 \cdot 10^9$  /л, П 2%, С 72 %, Э 0%, Л 22%, М 4%, СОЭ 21 мм/ч.

Общий анализ мочи: прозрачная, соломенно-желтая, реакция кислая, белок 0,033, лейкоциты 3-5 в п/зр, эпителий единичный.

Биохимический анализ крови: глюкоза 5,4 ммоль/л, АЛТ 20 ед/л, АСТ 39 ед/л, билирубин общий 10 мкмоль/л, мочевины 8,2 ммоль/л, креатинин 0,105 ммоль/л, холестерин 7,1 ммоль/л, общий белок 75 г/л, протромбин 94 %, тромбиновое время 15 сек., АЧТВ 39 сек., гематокрит 47 %.

Маркеры воспаления: СРБ – 5,7 мг/л, ИЛ-6 – 7,9 пг/мл, ФНО- $\alpha$  – 8,7 пг/мл.

Рентгенография органов грудной клетки: прозрачность легочных полей снижена, легочный рисунок уплотнен, деформирован.

ЭКГ: ритм синусовый. ЭОС не отклонена. Единичные наджелудочковые экстрасистолы.

ФВД: ЖЕЛ – 78 % от должного, ОФВ1 – 45,75 % от должного, индекс Тиффно 60,4 % от должного.

ЭХО-КГ: расширение полости правого предсердия. Сократительная способность миокарда сохранена. ФВ 56 %. Локальных зон нарушения сократимости не выявлено. Гипертрофия левого желудочка. Давление в легочной артерии 45 мм рт.ст. Недостаточность митрального клапана 1 ст., аортального клапана 1 ст., трикуспидального клапана 1 ст.

По данным дневника самоконтроля: количество мокроты 85 мл/сутки, количество кашлевых толчков 44/сутки, количество приступов стенокардии 11 за неделю.

Холтеровское мониторирование ЭКГ: длительность ишемии миокарда 38 минут/сутки. Количество желудочковых экстрасистол 369/сутки, количество наджелудочковых экстрасистол 428/сутки.

Оценка одышки по шкале MRC - 3 балла.

Показатели качества жизни по шкалам опросника SF-36: PF 48, RP 58, BP 55, GH 49, VT 50, SF 53, RE 54, MH 53.

Данному пациенту дополнительно к стандартной терапии был назначен рофлумиласт в дозе 500 мкг 1 раз в сутки.

Через 10 дней пациент отмечал улучшение состояния, уменьшилась одышка, уменьшились кашель и количество выделяемой мокроты.

Объективно: состояние удовлетворительное. Телосложение нормостеническое, повышенного питания. Кожные покровы обычной окраски. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Щитовидная железа не увеличена. ЧДД 18 в минуту. Аускультативно: единичные сухие свистящие хрипы. Сатурация 94 %. Пульс 78 уд/мин, ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения. Тоны сердца приглушены, ритмичные. АД 145/85 мм рт.ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Поколачивание по поясничной области безболезненное. Отеков нет. Мочеиспускание, стул без особенностей.

Общий анализ крови: гемоглобин 130 г/л, эритроциты  $4,4 \cdot 10^{12}$  /л, тромбоциты  $338 \cdot 10^9$  /л, лейкоциты  $8,2 \cdot 10^9$  /л, П 2%, С 68 %, Э 0%, Л 26%, М 4%, СОЭ 15 мм/ч.

Общий анализ мочи: прозрачная, соломенно-желтая, реакция кислая, белок нет, лейкоциты 0-2 в п/зр, эпителий единичный.

Биохимический анализ крови: глюкоза 5,5 ммоль/л, АЛТ 19 ед/л, АСТ 34 ед/л, билирубин общий 12 мкмоль/л, мочевины 8,1 ммоль/л, креатинин 0,1 ммоль/л, холестерин 6,9 ммоль/л, общий белок 77 г/л, протромбин 94 %, тромбиновое время 15 сек., АЧТВ 39 сек., гематокрит 47 %.

Маркеры воспаления: СРБ – 5,3 мг/л, ИЛ-6 – 7,2 пг/мл, ФНО- $\alpha$  – 8,3 пг/мл.

Рентгенография органов грудной клетки: прозрачность легочных полей снижена, легочный рисунок уплотнен, деформирован.

ЭКГ: ритм синусовый. ЭОС не отклонена.

Через 3 месяца на повторном визите пациент чувствует себя хорошо.

Объективно: состояние удовлетворительное. Телосложение нормостеническое, повышенного питания. Кожные покровы обычной окраски. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Щитовидная железа не увеличена. ЧДД 18 в минуту. Аускультативно: единичные сухие свистящие хрипы. Сатурация 96 %. Пульс 76 уд/мин, ритмичный,

удовлетворительного наполнения и напряжения. Тоны сердца приглушены, ритмичные. АД 140/80 мм рт.ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Поколачивание по поясничной области безболезненное. Отеков нет. Мочеиспускание, стул без особенностей.

Маркеры воспаления: СРБ – 4,9 мг/л, ИЛ-6 – 6,5 пг/мл, ФНО- $\alpha$  – 7,4 пг/мл.

ФВД: ЖЕЛ – 87 % от должного, ОФВ1 – 49,55 % от должного, индекс Тиффно 66,24 % от должного.

По данным дневника самоконтроля: количество мокроты 60 мл/сутки, количество кашлевых толчков 32/сутки, количество приступов стенокардии 8 за неделю.

Холтеровское мониторирование ЭКГ: длительность ишемии миокарда 22 минуты/сутки. Количество желудочковых экстрасистол 300/сутки, количество наджелудочковых экстрасистол 324/сутки.

Оценка одышки по шкале MRC - 2 балла.

Показатели качества жизни по шкалам опросника SF-36: PF 67, RP 77, BP 73, GH 57, VT 62, SF 70, RE 76, MH 67.

### Клинический пример 2.

Пациентка М., 65 лет. Поступила в пульмонологическое отделение БУЗ ВО «ВГКБСМП №1» с диагнозом: «ХОБЛ, тяжелое течение, обострение. ДН II». Фенотип ХОБЛ – эмфизематозный.

Пациентка предъявляла жалобы на кашель с выделением мокроты, одышку в покое и при незначительной физической нагрузке, тяжесть в груди.

Анамнез заболевания.

Страдает ХОБЛ в течение 10 лет. Не курит. Постоянно принимает спиролину по 1 капсуле в сутки в виде ингаляций. Настоящее ухудшение в течение 10 дней, когда усилилась одышка, усилился кашель, увеличилось количество выделяемой мокроты. Аллергологический анамнез не отягощен.

Имеет сопутствующие ИБС: стабильную стенокардию напряжения, ФК II, гипертоническую болезнь II стадии, 2 степени, риск ССО 3. При приступах за грудины принимает нитроспрей.

Объективно: состояние средней тяжести. Телосложение нормостеническое, удовлетворительного питания. Кожные покровы обычной окраски. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Щитовидная железа не увеличена. ЧДД 25 в минуту. Аускультативно: рассеянные сухие свистящие хрипы. Сатурация 87 %. Пульс 82 уд/мин, ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения. Тоны сердца приглушены, ритмичные. АД 165/95 мм рт.ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Поколачивание по поясничной области безболезненное. Пастозность стоп, голеней. Мочеиспускание, стул без особенностей.

Общий анализ крови: гемоглобин 126 г/л, эритроциты  $3,3 \cdot 10^{12}$  /л, тромбоциты  $318 \cdot 10^9$  /л, лейкоциты  $11,2 \cdot 10^9$  /л, П 4%, С 70 %, Э 0%, Л 24%, М 2%, СОЭ 25 мм/ч.

Общий анализ мочи: прозрачная, соломенно-желтая, реакция кислая, белок нет, лейкоциты 1-2 в п/зр, эпителий единичный.

Биохимический анализ крови: глюкоза 5,0 ммоль/л, АЛТ 16 ед/л, АСТ 20 ед/л, билирубин общий 14 мкмоль/л, мочевины 7,6 ммоль/л, креатинин 0,088 ммоль/л, холестерин 6,5 ммоль/л, общий белок 70 г/л, протромбин 95 %, тромбиновое время 14 сек., АЧТВ 38 сек., гематокрит 44 %.

Маркеры воспаления: СРБ – 6,3 мг/л, ИЛ-6 – 12,6 пг/мл, ФНО- $\alpha$  – 9,9 пг/мл.

Рентгенография органов грудной клетки: прозрачность легочных полей снижена, легочный рисунок уплотнен, деформирован.

ЭКГ: ритм синусовый. ЭОС влево.

ФВД: ЖЕЛ – 76 % от должного, ОФВ1 – 48,78 % от должного, индекс Тиффно 59,3 % от должного.

ЭХО-КГ: расширение полости правого предсердия. Сократительная способность миокарда сохранена. ФВ 58 %. Локальных зон нарушения сократимости не выявлено. Гипертрофия левого желудочка. Давление в легочной артерии 47 мм рт.ст. Недостаточность митрального клапана 1 ст., аортального клапана 1 ст., трикуспидального клапана 1 ст.

По данным дневника самоконтроля: количество мокроты 75 мл/сутки, количество кашлевых толчков 46/сутки, количество приступов стенокардии 13 за неделю.

Холтеровское мониторирование ЭКГ: длительность ишемии миокарда 39 минут/сутки. Количество желудочковых экстрасистол 363/сутки, количество наджелудочковых экстрасистол 421/сутки.

Оценка одышки по шкале MRC - 3 балла.

Показатели качества жизни по шкалам опросника SF-36: PF 59, RP 47, BP 60, GH 54, VT 52, SF 54, RE 56, MH 61.

Данной пациентке дополнительно к стандартной терапии был назначен рофлумиласт в дозе 500 мкг 1 раз в сутки.

Через 10 дней пациентка отмечала улучшение самочувствия, уменьшилась одышка, уменьшились кашель и количество выделяемой мокроты.

Объективно: состояние удовлетворительное. Телосложение нормостеническое, удовлетворительного питания. Кожные покровы обычной окраски. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Щитовидная железа не увеличена. ЧДД 18 в минуту. Аускультативно: единичные сухие свистящие хрипы. Сатурация 93 %. Пульс 74 уд/мин, ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения. Тоны сердца приглушены, ритмичные. АД 150/90 мм рт.ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Поколачивание по поясничной области безболезненное. Отеков нет. Мочеиспускание, стул без особенностей.

Общий анализ крови: гемоглобин 127 г/л, эритроциты  $3,3 \cdot 10^{12}$  /л, тромбоциты  $320 \cdot 10^9$  /л, лейкоциты  $8,1 \cdot 10^9$  /л, П 2%, С 67 %, Э 1%, Л 27%, М 3%, СОЭ 15 мм/ч.

Общий анализ мочи: прозрачная, соломенно-желтая, реакция кислая, белок нет, лейкоциты 0-2 в п/зр, эпителий единичный.

Биохимический анализ крови: глюкоза 5,2 ммоль/л, АЛТ 16 ед/л, АСТ 19 ед/л, билирубин общий 12 мкмоль/л, мочевины 7,5 ммоль/л, креатинин 0,089 ммоль/л, холестерин 6,4 ммоль/л, общий белок 72 г/л, протромбин 94 %, тромбиновое время 15 сек., АЧТВ 39 сек., гематокрит 44 %.

Маркеры воспаления: СРБ – 5,7 мг/л, ИЛ-6 – 10,7 пг/мл, ФНО- $\alpha$  – 9,0 пг/мл.

Рентгенография органов грудной клетки: прозрачность легочных полей снижена, легочный рисунок уплотнен, деформирован.

ЭКГ: ритм синусовый. ЭОС влево.

Через 3 месяца на повторном визите пациентка чувствует себя хорошо.

Объективно: состояние удовлетворительное. Телосложение нормостеническое, удовлетворительного питания. Кожные покровы обычной окраски. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Щитовидная железа не увеличена. ЧДД 16 в минуту. Аускультативно: жесткое дыхание. Сатурация 97 %. Пульс 72 уд/мин, ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения. Тоны сердца приглушены, ритмичные. АД 135/80 мм рт.ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Поколачивание по поясничной области безболезненное. Отеков нет. Мочеиспускание, стул без особенностей.

Маркеры воспаления: СРБ – 5,2 мг/л, ИЛ-6 – 8,4 пг/мл, ФНО- $\alpha$  – 8,0 пг/мл.

ФВД: ЖЕЛ – 83 % от должного, ОФВ1 – 51,19 % от должного, индекс Тиффно 64,96 % от должного.

По данным дневника самоконтроля: количество мокроты 40 мл/сутки, количество кашлевых толчков 24/сутки, количество приступов стенокардии 6 за неделю.

Холтеровское мониторирование ЭКГ: длительность ишемии миокарда 17 минут/сутки. Количество желудочковых экстрасистол 299/сутки, количество наджелудочковых экстрасистол 300/сутки.

Оценка одышки по шкале MRC - 2 балла.

Показатели качества жизни по шкалам опросника SF-36: PF 79, RP 60, BP 79, GH 70, VT 61, SF 68, RE 74, MH 74.

### Клинический пример 3.

Пациентка В., 72 лет. Поступил в пульмонологическое отделение БУЗ ВО «ВГКБСМП №1» с диагнозом: «ХОБЛ, тяжелое течение, обострение. ДН II». Фенотип ХОБЛ – смешанный.

Пациент предъявлял жалобы на кашель с выделением мокроты, одышку в покое и при незначительной физической нагрузке, тяжесть в груди.

Анамнез заболевания.

Страдает ХОБЛ в течение 20 лет. Курит. Постоянно принимает спиролину по 1 капсуле в сутки в виде ингаляций. Настоящее ухудшение в течение 1 недели дней, когда усилилась одышка, усилился кашель, увеличилось количество выделяемой мокроты. Аллергологический анамнез не отягощен. Имеет сопутствующие ИБС: стабильную стенокардию напряжения, ФК II, гипертоническую болезнь II стадии, 2 степени, риск ССО 3. При приступах загрудинных болей принимает нитроглицерин.

Объективно: состояние средней тяжести. Телосложение нормостеническое, удовлетворительного питания. Кожные покровы обычной окраски, акроцианоз. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Щитовидная железа не увеличена. ЧДД 26 в минуту. Аускультативно: рассеянные сухие свистящие хрипы. Сатурация 86 %. Пульс 84 уд/мин, ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения. Тоны сердца

приглушены, ритмичные. АД 150/90 мм рт.ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Поколачивание по поясничной области безболезненное. Пастозность стоп, голеней. Мочеиспускание, стул без особенностей.

Общий анализ крови: гемоглобин 128 г/л, эритроциты  $3,7 \cdot 10^{12}$  /л, тромбоциты  $310 \cdot 10^9$  /л, лейкоциты  $12,6 \cdot 10^9$  /л, П 6%, С 70 %, Э 0%, Л 22%, М 2%, СОЭ 21 мм/ч.

Общий анализ мочи: прозрачная, соломенно-желтая, реакция кислая, белок следы, лейкоциты 3-4 в п/зр, эпителий единичный.

Биохимический анализ крови: глюкоза 4,8 ммоль/л, АЛТ 22 ед/л, АСТ 27 ед/л, билирубин общий 18 мкмоль/л, мочевины 8,3 ммоль/л, креатинин 0,096 ммоль/л, холестерин 6,1 ммоль/л, общий белок 68 г/л, протромбин 94 %, тромбиновое время 15 сек., АЧТВ 36 сек., гематокрит 42 %.

Маркеры воспаления: СРБ – 6,5 мг/л, ИЛ-6 – 10,2 пг/мл, ФНО- $\alpha$  – 9,3 пг/мл.

Рентгенография органов грудной клетки: прозрачность легочных полей снижена, легочный рисунок уплотнен, деформирован.

ЭКГ: ритм синусовый. ЭОС не отклонена. Единичные желудочковые экстрасистолы.

ФВД: ЖЕЛ – 75 % от должного, ОФВ1 – 43,55 % от должного, индекс Тиффно 58,87 % от должного.

ЭХО-КГ: расширение полости правого предсердия. Сократительная способность миокарда сохранена. ФВ 56 %. Локальных зон нарушения сократимости не выявлено. Гипертрофия левого желудочка. Давление в легочной артерии 45 мм рт.ст. Недостаточность митрального клапана 1 ст., аортального клапана 1 ст., трикуспидального клапана 1 ст.

По данным дневника самоконтроля: количество мокроты 90 мл/сутки, количество кашлевых толчков 55/сутки, количество приступов стенокардии 13 за неделю.

Холтеровское мониторирование ЭКГ: длительность ишемии миокарда 53 минут/ сутки. Количество желудочковых экстрасистол 369/сутки, количество наджелудочковых экстрасистол 431/сутки.

Оценка одышки по шкале MRC - 3 балла.

Показатели качества жизни по шкалам опросника SF-36: PF 58, RP 56, BP 64, GH 57, VT 46, SF 48, RE 54, MH 59.

Данному пациенту дополнительно к стандартной терапии был назначен рофлумиласт в дозе 500 мкг 1 раз в сутки.

Через 10 дней пациент отмечал улучшение самочувствия, уменьшилась одышка, уменьшились кашель и количество выделяемой мокроты.

Объективно: состояние удовлетворительное. Телосложение нормостеническое, удовлетворительного питания. Кожные покровы обычной окраски. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Щитовидная железа не увеличена. ЧДД 18 в минуту. Аускультативно: единичные сухие свистящие хрипы. Сатурация 94 %. Пульс 76 уд/мин, ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения. Тоны сердца приглушены, ритмичные. АД 135/80 мм рт.ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Поколачивание по поясничной области безболезненное. Отеков нет. Мочеиспускание, стул без особенностей.

Общий анализ крови: гемоглобин 128 г/л, эритроциты  $3,8 \cdot 10^{12}$  /л, тромбоциты  $312 \cdot 10^9$  /л, лейкоциты  $9,1 \cdot 10^9$  /л, П 4%, С 68 %, Э 0%, Л 24%, М 4%, СОЭ 16 мм/ч.

Общий анализ мочи: прозрачная, соломенно-желтая, реакция кислая, белок следы, лейкоциты 1-2 в п/зр, эпителий единичный.

Биохимический анализ крови: глюкоза 5,0 ммоль/л, АЛТ 23 ед/л, АСТ 25 ед/л, билирубин общий 17 мкмоль/л, мочевины 8,2 ммоль/л, креатинин 0,098 ммоль/л, холестерин 6,0 ммоль/л, общий белок 70 г/л, протромбин 94 %, тромбиновое время 15 сек., АЧТВ 36 сек., гематокрит 42 %.

Маркеры воспаления: СРБ – 6,1 мг/л, ИЛ-6 – 9,6 пг/мл, ФНО- $\alpha$  – 8,7 пг/мл.

Рентгенография органов грудной клетки: прозрачность легочных полей снижена, легочный рисунок уплотнен, деформирован.

ЭКГ: ритм синусовый. ЭОС не отклонена.

Через 3 месяца на повторном визите пациент чувствует себя хорошо.

Объективно: состояние удовлетворительное. Телосложение нормостеническое, удовлетворительного питания. Кожные покровы обычной окраски. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Щитовидная железа не увеличена. ЧДД 16 в минуту. Аускультативно: жесткое дыхание. Сатурация 95 %. Пульс 74 уд/мин, ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения. Тоны сердца приглушены, ритмичные. АД 130/75 мм рт.ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Поколачивание по поясничной области безболезненное. Отеков нет. Мочеиспускание, стул без особенностей.

Маркеры воспаления: СРБ – 5,4 мг/л, ИЛ-6 – 8,4 пг/мл, ФНО- $\alpha$  – 7,6 пг/мл.

ФВД: ЖЕЛ – 83,97 % от должного, ОФВ1 – 46,64 % от должного, индекс Тиффно 64,76 % от должного.

По данным дневника самоконтроля: количество мокроты 60 мл/сутки, количество кашлевых толчков 35/сутки, количество приступов стенокардии 7 за неделю.

Холтеровское мониторирование ЭКГ: длительность ишемии миокарда 35 минут/сутки. Количество желудочковых экстрасистол 302/сутки, количество наджелудочковых экстрасистол 329/сутки.

Оценка одышки по шкале MRC - 2 балла.

Показатели качества жизни по шкалам опросника SF-36: PF 79, RP 73, BP 85, GH 71, VT 61, SF 59, RE 70, MH 73.

## ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

До настоящего времени хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – одно из самых распространенных заболеваний человека, что обусловлено такими факторами, как загрязнение окружающей среды, табакокурение, частые респираторные инфекции, генетическая предрасположенность, общее постарение населения.

ХОБЛ – одна из основных причин заболеваемости и смертности в мире. Она характеризуется прогрессирующим течением и не всегда положительным ответом на лечение [12, 24, 33, 49].

В 2015 г. был проведен систематический анализ 123 публикаций, которые посвящены распространенности ХОБЛ среди населения в возрасте 30 лет и старше в мире за период с 1990 до 2010 г. Показано, что распространенность ХОБЛ увеличилась с 10,7% до 11,7% (или с 227,3 млн до 297 млн больных ХОБЛ) за этот период [108].

ХОБЛ стоит на 4-ом месте в мире в структуре смертности в возрастной группе старше 45 лет и является единственным заболеванием, при котором летальность продолжает увеличиваться [111].

В настоящее время отмечается тенденция к росту числа больных с ХОБЛ и ИБС. Это объясняется общими факторами риска данных заболеваний. Персистирующее воспаление – один из ведущих механизмов атерогенеза и сердечно – сосудистых заболеваний при ХОБЛ [21].

ИБС и ХОБЛ часто сочетаются у одного пациента. Chen J. et al. получили данные исследования, в котором участвовали 201 752 пациентов с ИБС. Они показали, что ХОБЛ встречается у таких больных в 21% [95].

А.М. Шилов с соавторами изучали частоту встречаемости ИБС у пациентов с ведущим диагнозом ХОБЛ и ХОБЛ у пациентов с преобладающим диагнозом ИБС. В группе исследования с ХОБЛ из 40 человек 19 — практически половина пациентов (47,5%) — согласно данным анамнеза, жалоб и функционального обследования имели сопутствующую

ИБС. В группе исследования с ИБС из 30 человек у 11 пациентов (36,8%) имела место ХОБЛ [65].

Сочетание ХОБЛ и ИБС у одного пациента отягощает течение друг друга. Гипоксия, развивающаяся при хронической бронхообструкции, приводит к увеличению потребности сердечной мышцы в кислороде и к дальнейшему ухудшению микроциркуляции. При прогрессировании гипоксии также повышается порог болевой чувствительности. Это способствует формированию безболевой ишемии миокарда, подобной таковой у больных с сахарным диабетом [152, 155].

Известно, что в основе ХОБЛ лежит длительно текущее воспаление, которое затрагивает все структуры легочной ткани (легочные сосуды, альвеолы, бронхиолы, бронхи). На ранних стадиях воспалительный процесс носит локальный характер. При прогрессировании ХОБЛ местное воспаление приобретает системный характер [12].

Хроническое системное воспаление (ХСВ) — это мультисиндромный, патологический процесс, который развивается при системном повреждении и характеризуется тотальной воспалительной реактивностью плазменных и клеточных факторов крови, эндотелиоцитов, соединительной ткани, а на заключительных этапах — и микроциркуляторными расстройствами в жизненно важных органах и тканях [59].

Системное воспаление является общим патогенетическим механизмом в развитии ХОБЛ и ИБС [152, 155].

Из основных медиаторов хронического воспалительного процесса выделяют: провоспалительные интерлейкины (ИЛ-1, 2, 6, 8, 9, 12, 18) [125], С-реактивный белок (С-РБ) [130], фактор некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ) [59], матриксные металлопротеиназы (ММП) [117] и т. д. На сегодняшний день изомеры десмозина [82], лейкотриен-В<sub>4</sub> [125], ИЛ-8 [100], эластазу нейтрофилов [124] и сурфактантный протеин Д [142] можно считать биомаркерами, специфичными для воспаления, вызванного ХОБЛ.

ХОБЛ – универсальная модель системного воспаления (В.С. Задонченко, 2015). Маркеры воспаления – С-реактивный белок (СРБ и Vc СРБ) – самый авторитетный показатель сердечно-сосудистых событий. СРБ  $>0,05-10$  мг/мл – показатель вялотекущего воспаления. Это маркер эндотелиальной дисфункции, маркер нестабильной атеросклеротической бляшки. Исследование Jupiter показало, что с ростом СРБ резко уменьшается время до наступления сердечно-сосудистой катастрофы.

Первые убедительные данные, которые обосновывают прогностическую роль СРБ при атеросклерозе, были получены в ходе известного исследования **MRFIT**: риск инфаркта миокарда и смерти от ИБС повышался в 3 раза в группе пациентов, у которых наблюдались наиболее высокие концентрации этого протеина.

В исследовании **FATE** участвовало 1154 мужчины, которые не имели в анамнезе сердечно-сосудистой патологии. Увеличение содержания СРБ коррелировало с более старшим возрастом, с индексом массы тела, содержанием холестерина и триглицеридов, с повышенным систолическим и диастолическим давлением.

Результаты крупного исследования **MONICA** показали, что через 8 лет от начала наблюдения частота ИБС оказалась на 50% выше в группе пациентов с исходно увеличенным содержанием СРБ в плазме.

Высокая концентрация разных системных маркеров воспалительного процесса связана с усугублением атеросклероза и приводит к развитию его осложнений. Повышенная продукция провоспалительных цитокинов способствует усилению адгезии лейкоцитов эндотелием сосудов, стимулирует захват ЛПНП макрофагами, способствует развитию острого воспаления в основании атеросклеротической бляшки, ее дестабилизации, сужению сосудов, образованию тромбов и окклюзии коронарных артерий, лежащих в основе острого коронарного синдрома [152, 155].

Остается актуальной проблема поиска терапевтического подхода к больным с сочетанным течением ХОБЛ и ИБС с учетом основных патогенетических механизмов и их коррекции.

Таким образом, при анализе научной литературы выяснилось, что остается актуальным ряд вопросов, связанных с:

- установлением взаимосвязи между обострением ХОБЛ и прогрессированием проявлений ИБС
- выбором оптимальной терапии ХОБЛ для предотвращения частых обострений
- возможностью стабилизации проявлений ИБС при обострении ХОБЛ

Все вышеизложенное послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Для решения поставленных задач нами было обследовано на начальном этапе 230 пациентов, поступивших в пульмонологическое отделение БУЗ ВО «ВГКБСМП №1» с обострением. У всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании. В исследование включались пациенты, поступавшие в пульмонологическое отделение с обострением ХОБЛ III стадии с ОФВ1 < 50 %. Им были проведены спирометрия и холтеровское мониторирование ЭКГ.

Были отобраны пациенты с сопутствующей ИБС: стабильной стенокардией напряжения, подтвержденной результатами ХМ-ЭКГ. Их число составило 110 пациентов. Также отобранные пациенты страдали гипертонической болезнью. Пациенты предъявляли жалобы на одышку в покое и при минимальной физической нагрузке, кашель с выделением мокроты, тяжесть в груди. Из проявлений ИБС пациенты отмечают давящую боль в груди, одышку при ходьбе на расстояние более 200 метров, купирующиеся в покое или приемом нитратов, периодические перебои в

работе сердца. Также пациенты отмечали головную боль, головокружение, тошноту при повышении АД.

На втором этапе все пациенты были разделены на две группы – контрольную и группу исследования. При включении в исследование всем пациентам была назначена базовая противовоспалительная терапия ХОБЛ (М-холиноблокаторы,  $\beta_2$ -агонисты, глюкокортикостероиды, кислородотерапия, НПВС) и базовая антиангинальная терапия (селективные  $\beta$ -адреноблокаторы, статины, ингибиторы АПФ, дезагреганты). В группе исследования пациенты дополнительно получали рофлумиласт в дозе 500 мкг 1 раз в день и продолжали его применять в течение 3 месяцев после выписки из стационара.

Всем пациентам проводилось стандартное обследование, включавшее общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови, общий анализ мокроты, посев мокроты с определением чувствительности к антибиотикам, рентгенография органов грудной клетки, ЭКГ, ЭХО-КГ. Спирография и холтеровское мониторирование ЭКГ были проведены на первом этапе. Исследовались маркеры воспаления в крови (ИЛ-6, С-РБ, ФНО- $\alpha$ ) при поступлении в стационар, через 10 дней лечения и через 3 месяца после выписки пациентов из стационара. В течение всего времени наблюдения пациенты вели дневники самоконтроля. В них они указывали цифры артериального давления, частоту сердечных сокращений и число приступов стенокардии в течение суток. Исследование качества жизни проводилось с помощью опросника SF-36. Количественная оценка одышки производилась по шкале MRC.

Критерии исключения из исследования:

1. пациенты с острыми и хроническими воспалительными заболеваниями;
2. пациенты с сердечной недостаточностью II Б – III стадии;
3. пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, которые могли бы повлиять на содержание маркеров воспаления в крови

(онкологические заболевания, системные заболевания соединительной ткани, тяжелый неконтролируемый сахарный диабет, выраженная почечная, печеночная недостаточность);

4. отказ пациента от участия в исследовании.

Маркеры воспаления в крови исследовались при поступлении в стационар, через 10 дней лечения и через 3 месяца после выписки пациентов из стационара.

Спирография проводилась при поступлении пациентов в стационар и через 3 месяца после выписки. При проведении спирографии оценивали следующие показатели: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1), индекс Тиффно.

Объем выделяемой мокроты и количество кашлевых толчков в сутки оценивались на основе дневника самоконтроля в начале лечения и через 3 месяца после выписки из стационара.

Количественная оценка одышки производилась по шкале MRC в начале лечения и через 3 месяца после выписки из стационара.

Оценка количества приступов стенокардии производилась на основе дневника самоконтроля в начале лечения и через 3 месяца после выписки из стационара.

Холтеровское мониторирование ЭКГ производилось дважды – в первые дни пребывания в стационаре и через 3 месяца после выписки. Мы оценивали длительность ишемии миокарда, количество желудочковых и наджелудочковых экстрасистол.

Динамика артериального давления оценивалась в начале лечения, на 10 день стационарного лечения и через 3 месяца после выписки из стационара.

Оценка качества жизни с помощью опросника SF-36 проводилась в начале лечения и через 3 месяца после выписки пациентов из стационара.

В соответствии с принципами современной доказательной медицины статистический анализ данных, полученных в процессе исследования, был проведен по следующему протоколу:

- планирование исследования;
- подготовка и проверка первичных данных историй болезни;
- распределение и идентификация объектов исследования;
- описание количественных и качественных признаков;
- анализ соответствия вида распределения признаков нормальному закону, проверка статистических гипотез, сравнение групп по признакам;
- выявление статистической и клинической значимости полученных результатов.

Из исследования выбыло 3 человека – двое по причине побочных эффектов рофлумиласта (тошнота, бессонница) и один в результате летального исхода от ОИМ.

В результате проведенного анализа крови в начале лечения выявлено повышение уровня провоспалительных цитокинов в обеих группах. Уровень СРБ в контрольной группе повышен в среднем на 38 %, в группе исследования – на 42 % ( $p < 0,05$ ); показатель ИЛ-6 в контрольной группе повышен в среднем на 34 %, в группе исследования – на 30 % ( $p < 0,05$ ); уровень ФНО- $\alpha$  повышен у пациентов контрольной группы в среднем на 8 %, у пациентов группы исследования – на 10 % ( $p < 0,05$ ). Анализ крови, проведенный через 3 месяца, выявил следующие данные: уровень СРБ в контрольной группе снизился в среднем на 18 %, в группе исследования – на 38 % ( $p < 0,05$ ); уровень ИЛ-6 в контрольной группе в среднем снизился на 17 %, в группе исследования – на 21 % ( $p < 0,05$ ); уровень ФНО- $\alpha$  снизился в контрольной группе в среднем на 9 %, в группе исследования – на 16 % ( $p < 0,05$ ). Таким образом, на фоне добавления к базовой противовоспалительной терапии рофлумиласта происходит достоверно более выраженное снижение уровня провоспалительных цитокинов в крови.

Анализ проявлений ХОБЛ выявил следующее. Количество выделяемой мокроты в начале лечения в контрольной группе и группе исследования было одинаково и составило в среднем 90 мл в сутки. Через 3 месяца в контрольной группе количество выделяемой мокроты уменьшилось в среднем до 75 мл в сутки, в группе исследования – до 60 мл в сутки ( $p < 0,05$ ). Таким образом, на фоне приема рофлумиласта произошло достоверно более выраженное уменьшение количества выделяемой мокроты в сутки. Также пациенты группы исследования отмечают снижение вязкости мокроты, улучшение ее отхождения.

Количество кашлевых толчков в начале лечения у пациентов контрольной группы составило в среднем 43 в сутки, у пациентов группы исследования – 44,5 в сутки. Через 3 месяца в контрольной группе уменьшилось количество кашлевых толчков до 31,0 в сутки, в группе исследования – до 30 в сутки ( $p < 0,1$ ). Различия не достоверны, но у пациентов группы исследования отмечается более выраженная тенденция к уменьшению количества кашлевых толчков в сутки. Также пациенты группы исследования отмечают изменение характера кашля – он стал менее жестким, снизилась интенсивность кашлевых толчков.

При количественной оценке одышки по шкале MRC в начале лечения получены следующие результаты. В контрольной группе на 2 балла оценили свою одышку 24 % пациентов, на 3 балла – 71 % пациентов, на 4 балла – 5 % пациентов ( $p < 0,05$ ). В группе исследования на 2 балла оценили свою одышку 19 % пациентов, на 3 балла – 75 % пациентов, на 4 балла – 6 % пациентов ( $p < 0,05$ ). Через 3 месяца после повторной количественной оценки одышки пациентами получены следующие результаты. В контрольной группе на 1 балл оценили свою одышку 3 % пациентов, на 2 балла – 58 % пациентов, на 3 балла – 36 % пациентов, на 4 балла – 3 % пациентов ( $p < 0,05$ ). В группе исследования на 1 балл оценили свою одышку 5 % пациентов, на 2 балла – 60 % пациентов, на 3 балла – 32 % пациентов, на 4 балла – 3 % пациентов ( $p < 0,05$ ). Из этого следует, что на фоне приема рофлумиласта произошло

более выраженное количественное уменьшение степени выраженности одышки.

При исследовании функции внешнего дыхания у пациентов в 1-2 день пребывания в стационаре в обследуемых группах были получены следующие показатели. Показатель ОФВ1 в начале лечения в контрольной группе в среднем составил 46,2% от должных величин, в группе исследования – 47,1 % от должного ( $p < 0,05$ ). Показатель ЖЕЛ в контрольной группе составил в среднем 83,4 % от должных величин, в группе исследования – 82,1 % от должных величин ( $p < 0,05$ ). Индекс Тиффно в контрольной группе в начале лечения составил в среднем 61,3 % от должного, в группе исследования – 59,6 % от должного ( $p < 0,05$ ).

Сатурация кислорода, измеренная с помощью пульсоксиметра, у пациентов контрольной группы в начале лечения в среднем составила 88 %, а у пациентов группы исследования – 86 % ( $p < 0,05$ ).

Через 3 месяца после выписки из стационара показатель ОФВ1 в контрольной группе увеличился в среднем на 1,8 % , в группе исследования – на 2,7 % ( $p < 0,05$ ). Показатель ЖЕЛ через 3 месяца после лечения у пациентов контрольной группы увеличился в среднем на 2,5 %, в группе исследования – на 4,2 % ( $p < 0,05$ ). Через 3 месяца после выписки из стационара индекс Тиффно увеличился у пациентов контрольной группы в среднем на 3,2 %, в группе исследования – в среднем на 5,9 % ( $p < 0,05$ ). Сатурация кислорода у пациентов контрольной группы через 3 месяца после лечения увеличилась в среднем на 5 %, в группе исследования – в среднем на 8,5 % ( $p < 0,05$ ). Исходя из вышеизложенного можно сделать вывод, что показатели ОФВ1, ЖЕЛ, индекса Тиффно, сатурации кислорода в обеих группах увеличились незначительно. Однако, у пациентов группы исследования через 3 месяца после выписки из стационара данные показатели увеличились достоверно больше, чем у пациентов контрольной группы.

Распределение пациентов по степени артериального давления в начале лечения было следующим. В контрольной группе с 1 степенью АД было 29 % пациентов, со 2 степенью – 71 % пациентов, с 3 степенью – 0 % пациентов ( $p < 0,05$ ). В группе исследования с 1 степенью АД было 32,7 % пациентов, со 2 степенью – 67,3 % пациентов, с 3 степенью – 0 % пациентов ( $p < 0,05$ ).

САД в начале лечения в контрольной группе составило в среднем 160 мм рт.ст., ДАД – 95 мм рт.ст. В группе исследования систолическое АД составило в среднем 160 мм рт.ст., диастолическое АД – 95 мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ). За время лечения в стационаре произошли следующие изменения АД: у пациентов контрольной группы снизились цифры систолического АД в среднем до 150 мм рт.ст., диастолического АД – до 90 мм рт.ст. У пациентов группы исследования цифр систолического АД снизились в среднем до 147,5 мм рт.ст., диастолического АД – до 85 мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ).

Через 3 месяца после выписки пациентов из стационара в контрольной группе наблюдалось снижение цифр САД в среднем до 145 мм рт.ст., ДАД – до 85 мм рт.ст. В группе исследования систолическое АД снизилось в среднем до 140 мм рт.ст., диастолическое АД – до 80 мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ).

Распределение пациентов по достигнутой степени АД через 3 месяца после выписки из стационара было следующим. В контрольной группе нормального высокого АД достигли 9,6 % пациентов, 1 степени АД – 90,4 % пациентов ( $p < 0,05$ ). В группе исследования нормального высокого АД достигли 43,1 % пациентов, 1 степени АД – 56,9 % пациентов ( $p < 0,05$ ). Также через 3 месяца после лечения в контрольной группе наблюдались уменьшения неосложненных гипертонических кризов на 5 %, а у пациентов группы исследования на 9 % ( $p < 0,05$ ). Таким образом, видно, что у пациентов группы исследования на фоне приема рофлумиласта произошло более выраженное снижение АД, уменьшение количества гипертонических кризов. Достоверно выше количество пациентов с достигнутым высоким нормальным АД в группе исследования.

Число приступов стенокардии в начале лечения у пациентов в контрольной группе составило в среднем 11 в неделю, в группе исследования – 11,5 в неделю. Через 3 месяца после выписки из стационара в контрольной группе произошло снижение количества приступов стенокардии в среднем до 8 в неделю, в группе исследования – до 7 в неделю ( $p < 0,05$ ). При этом пациенты группы исследования отмечали изменение характера приступов – они стали легче и быстрее купироваться нитратами, также увеличилось количество приступов, купируемых в покое.

В начале лечения длительность ишемии миокарда в сутки у пациентов контрольной группы по данным холтеровского мониторирования ЭКГ в среднем составила 43 минуты, в группе исследования – 44 минуты. Через 3 месяца произошло уменьшение длительности ишемии миокарда у пациентов контрольной группы в среднем до 30 минут, а у пациентов группы исследования – до 28 минут ( $p < 0,05$ ).

У пациентов контрольной группы в начале лечения было обнаружено в среднем 354 желудочковые экстрасистолы в сутки и 421 наджелудочковая экстрасистола в сутки ( $p < 0,05$ ). У пациентов группы исследования в начале лечения было обнаружено в среднем 371 желудочковые экстрасистолы в сутки и 429 наджелудочковые экстрасистолы в сутки ( $p < 0,05$ ).

Через 3 месяца после выписки пациентов из стационара при повторном проведении холтеровского мониторирования ЭКГ было установлено, что в контрольной группе произошло снижение желудочковых экстрасистол в среднем на 15 % и их количество составило 301 в сутки, количество наджелудочковых экстрасистол уменьшилось в среднем на 19 % и составило 341 наджелудочковую экстрасистолу в сутки ( $p < 0,05$ ). У пациентов группы исследования через 3 месяца наблюдалось уменьшение количества наджелудочковых экстрасистол в среднем на 25%, что составило 322 наджелудочковые экстрасистолы в сутки, количество желудочковых экстрасистол уменьшилось в среднем на 19 %, что составило 300, 5 желудочковые экстрасистолы в сутки ( $p < 0,05$ ).

При исследовании качества жизни пациентов с помощью опросника SF-36 в начале лечения статистически значимых различий между исследуемыми группами не выявлено. Через 3 месяца после лечения показатель физического функционирования (PF) увеличился у пациентов контрольной группы в среднем на 9, в группе исследования – на 16. Показатель ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (RP), у пациентов контрольной группы увеличился в среднем на 6,5, в группе исследования – на 16. Показатель интенсивности боли (BP) у пациентов группы исследования увеличился в среднем на 7,5, у пациентов группы исследования – на 19. Показатель общего состояния здоровья (GH) увеличился в среднем на 7, у пациентов группы исследования – на 13,5. Показатель жизненной активности (VT) у пациентов контрольной группы увеличился в среднем на 7,5, у пациентов группы исследования – на 12,5. Показатель социального функционирования (SF) у пациентов контрольной группы увеличился в среднем на 8, у пациентов группы исследования – на 16. Показатель жизненной активности (VT) у пациентов контрольной группы увеличился в среднем на 7,5, у пациентов группы исследования – на 12,5. Показатель социального функционирования (SF) у пациентов контрольной группы увеличился в среднем на 8, у пациентов группы исследования – на 16. Показатель ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (RE), у пациентов контрольной группы увеличился в среднем на 10,5, у пациентов группы исследования – на 18. Показатель психического здоровья (MH) у пациентов контрольной группы увеличился в среднем на 8, у пациентов группы исследования – на 13,5 ( $p < 0,05$ ). Это говорит о том, что на фоне приема рофлумапта качество жизни пациентов группы исследования достоверно увеличилось по сравнению с качеством жизни пациентов контрольной группы.

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что использование рофлумапта дополнительно к базовой противовоспалительной терапии ХОБЛ при обострении последней и наличии

сопутствующей ИБС: стабильной стенокардии напряжения позволяет снизить уровень провоспалительных цитокинов в крови, стабилизировать проявления ХОБЛ и ИБС, улучшить качество жизни пациентов.

## ВЫВОДЫ

1. ХОБЛ часто сочетается с ИБС, вследствие системного воспаления, подтвержденного динамикой провоспалительных цитокинов при обострении ХОБЛ (уровень СРБ в контрольной группе повышен в среднем на 38 %, в группе исследования – на 42 % ( $p<0,05$ ); показатель ИЛ-6 в контрольной группе повышен в среднем на 34 %, в группе исследования – на 30 % ( $p<0,05$ ); уровень ФНО- $\alpha$  повышен у пациентов контрольной группы в среднем на 8 %, у пациентов группы исследования – на 10 % ( $p<0,05$ ).

2. Обострение ХОБЛ сопровождается увеличением провоспалительных цитокинов в крови, что потенцирует развитие атеросклероза и прогрессирование проявлений ИБС.

3. Снижение в крови уровня провоспалительных цитокинов с помощью рофлумапта (ингибитора фосфодиэстеразы-4) позволяет уменьшить проявления ИБС и снизить количество приступов стенокардии (через 3 месяца после лечения уровень СРБ в контрольной группе снизился в среднем на 18 %, в группе исследования – на 38 % ( $p<0,05$ ); уровень ИЛ-6 в контрольной группе в среднем снизился на 17 % ( $p<0,05$ ), в группе исследования – на 21 % ( $p<0,05$ ); уровень ФНО- $\alpha$  снизился в контрольной группе в среднем на 9 % ( $p<0,05$ ), в группе исследования – на 16 % ( $p<0,05$ ). При этом количество приступов стенокардии в контрольной группе снизилось в среднем с 11 в неделю до 8 в неделю ( $p<0,05$ ), в группе исследования – с 11,5 в неделю до 7 в неделю ( $p<0,05$ ).

4. Добавление рофлумапта к противовоспалительной терапии ХОБЛ снижает уровень маркеров воспаления в крови, стабилизирует клинические проявления ХОБЛ, уменьшает длительность ишемии миокарда, снижает количество приступов стенокардии и случаев госпитализации по поводу ИБС, улучшает качество жизни пациентов, снижает артериальное давление и уменьшает количество гипертонических кризов (в контрольной группе наблюдалось уменьшение неосложненных гипертонических кризов на 5 % ( $p<0,05$ ), а у пациентов группы исследования на 9 % ( $p<0,05$ ).

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Пациентам с обострением ХОБЛ и сопутствующей ИБС: стабильной стенокардией напряжения необходим контроль ФВД, контроль клинических проявлений ИБС, а также мониторинг АД.

При обострении ХОБЛ целесообразно добавление рофлумапта дополнительно к базовой противовоспалительной терапии с целью стабилизации проявлений ИБС.

Назначение рофлумапта дополнительно к базовой противовоспалительной терапии ХОБЛ позволяет повысить эффективность терапии данной категории пациентов, т.к. снижает уровень провоспалительных цитокинов в крови, уменьшает проявление системного воспаления, что в свою очередь уменьшает количество и длительность приступов стенокардии, меняет их характер.

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Перспективы дальнейшей разработки темы заключаются в проведении катamnестического исследования, направленного на определение результативности использования разработанных рекомендаций, а также в составлении алгоритмов ведения пациентов с коморбидной патологией (ХОБЛ в сочетании с ИБС).

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Авдеев С.Н. Легочная гиперинфляция у больных ХОБЛ / С.Н. Авдеев // *Consilium Medicum*. – 2006. – Т. 8, № 3. – С. 75-80.
2. Аверьянов А.В. Роль beta2-агонистов длительного действия в лечении хронической обструктивной болезни легких / А.В. Аверьянов // *Consilium Medicum*. – 2006. – Т. 8, № 10. – С. 50-54.
3. Бабак С.Л. Комбинированные препараты в лечении обструктивных болезней легких / С.Л. Бабак // *Русский медицинский журнал*. – 2003. – № 4. – С. 180-182.
4. Беленко Л.В. Ранняя диагностика хронической обструктивной болезни легких / Л.В. Беленко, И.В. Лещенко // *Сборник резюме 15 Национального Конгресса по болезням органов дыхания*. – Москва, 2005. – Т. XXXVI. – С. 224.
5. Бережнова И.А. Внутренние болезни: диагностический справочник / И.А. Бережнова, Е.А. Романова. – Москва : АСТ, 2005. – С. 130-139.
6. Бримкулов Н.Н. Особенности табачной зависимости с хронической обструктивной болезнью легких / Н.Н. Бримкулов, Д.В. Винников // *Пульмонология*. – 2003. – № 3. – С. 20-24.
7. Влияние окружающей среды на здоровье человека. – Женева : ВОЗ, 1974. – 215 с.
8. Внутренние болезни : учеб. пособие / М.В. Малишевский [и др.]. – 2 изд., перераб. и доп.– Ростов-на-Дону : Феникс, 2007. – 816 с.
9. Внутренние болезни : учебник для студ. мед. вузов / под ред. В.Т. Ивашкина, С.Д. Подымовой. – 2-е изд. – Москва : МЕД пресс-информ, 2006. – 368 с.
10. Волков В.И. Провоспалительные цитокины и растворимые внутриклеточные молекулы адгезии в ишемической болезни сердца / В.И. Волков // *Кардиология*. – 2002. – Т. 42, № 9. – С. 12-16.

11. Глобальная инициатива по Хронической Обструктивной Болезни Легких = Global initiative for chronic Obstructive puLmonary Disease. – Москва : Атмосфера, 2003. – 96 с.
12. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.). / под ред. А.С. Белевского ; пер. с англ. – Москва : Российское респираторное общество, 2012. – 80 с.
13. Громнацкий Н.И. Руководство по внутренним болезням : учеб. пособие для студентов и врачей / Н.И. Громнацкий. – Москва : МИА, 2005. – 816 с.
14. Гусейнов Х.Ю. Применение антибактериальных препаратов при хроническом бронхите / Х.Ю. Гусейнов // Проблемы туберкулеза. – 2000. – № 1. – С. 23-24.
15. Ермолаев А.А. Показатели качества жизни у больных с хроническим обструктивным бронхитом / А.А. Ермолаев // Сборник резюме 12 Национального Конгресса по болезням органов дыхания. – Москва, 2002. – XX.44. – С. 137.
16. Ерофеев Ю.В. Преждевременная смертность от болезней органов дыхания / Ю.В. Ерофеев, Д.В. Турчанинов, В.И. Ветков // Тезисы докладов 12-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. – Москва, 2002. – С. 398.
17. Жаркова Д.Г. Оценка факторов риска развития хронического бронхита у юношей / Д.Г. Жаркова, Л.Г. Игнатова // Сборник резюме 12 Национального Конгресса по болезням органов дыхания. – Москва, 2002. – LI.29. – С. 346.
18. Зубкова С.М. Антиоксидантная активность физических факторов / С.М. Зубкова // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2006. – № 4. – С. 3-11.

19. Иммуновоспалительные реакции при остром коронарном синдроме / Р.Г. Органов [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2007. – № 5. – С. 15-19.
20. Инфаркт миокарда и воспаление / И.И. Чукаева [и др.] // Медицина неотложных состояний. – 2007. – Т. 4, № 11. – С. 19-23.
21. Исследование распространённости ИБС у больных ХОБЛ / В.М. Провоторов [и др.] // Молодой ученый. – 2011. – Т. 2, № 12. – С. 168-171.
22. Камардина Т.В. Эффективность популяционной программы по отказу от курения для общественного здоровья / Т.В. Камардина // Актуальные проблемы профилактики неинфекционных заболеваний. – Москва, 2003. – С. 95-96.
23. Караулов А.В. Клиническая иммунология и аллергология : учеб. пособие / А.В. Караулов. – Москва, 2002. – 651с.
24. Качество жизни больных с хронической обструктивной болезнью легких и приобретенным андрогенодефицитом / В.М. Провоторов [и др.] // Журнал теоретической и практической медицины. – 2010. – № 3. – С. 489.
25. Козупица Г.С. Проблемы здорового образа жизни в профессиональной подготовке врача / Г.С. Козупица // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – Москва, 2002. – № 2. – С. 39-41.
26. Кокосов А.Н. Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких: аналитический очерк / А.Н. Кокосов // Терапевтический архив. – 2000. – № 3. – С. 75-77.
27. Колманова Е.Н. Исследование респираторной функции у больных легочными заболеваниями / Е.Н. Колманова // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2002. – Т. 2, № 5. – С. 14-17.
28. Курение основная причина высокой смертности россиян / Д.Г. Заридзе [и др.] // Вестник РАМН. – 2002. – № 9. – С. 40-45.

29. Лещенко И.В. Современные проблемы диагностики хронической обструктивной болезни легких / И.В. Лещенко, С.И. Овчаренко // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т. 4, № 11. – С. 160-164.
30. Лутай М.И. Роль дисфункции эндотелия, воспаления и дислипидемии в атерогенезе / М.И. Лутай, И.П. Голикова, В.А. Слободской // Украинский Кардиологический Журнал. – 2007. – № 5. – С. 37-47.
31. Межирова Н.М. Патологические и диагностические аспекты синдрома системного воспалительного ответа / Н.М. Межирова, В.В. Данилова, С.С. Овчаренко // Медицина неотложных состояний. – 2011. – Т. 1, № 2. – С. 32-33.
32. Методология изучения системного воспаления / Е.Ю. Гусев [и др.] // Цитокины и Воспаление. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 15-23.
33. Модель клинического течения хронической обструктивной болезни легких / О.В. Пашкова [и др.] // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2010. – № 1. – С. 209-213.
34. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений / З.Р. Айсанов [и др.] // Пульмонология. – 2017. – Т. 27, № 1. – С. 13-20.
35. Новиков О.В. Характерологические и личностные особенности курильщиков : практ. пособие / О.В. Новиков, Г.З. Шакирзянов, Я. Кириш // Практическое пособие. – Казань : Медицина, 2000. – 16 с.
36. Овчаренко С.И. Бронхолитическая терапия в лечении обострений хронической обструктивной болезни легких / С.И. Овчаренко, В.А. Капустина // Consilium Medicum. – 2006. – Т. 8, № 10. – С. 57-61.
37. Окорочков А.Н. Лечение болезней внутренних органов : рук-во / А.Н. Окорочков. – Москва : Медицинская литература, 2007. – Т. 1. – 560 с.
38. Особенности течения хронической обструктивной болезни легких у лиц старческого возраста / Д.Н. Казанбиев [и др.] // Сборник резюме

12 национального Конгресса по болезням органов дыхания. – Москва, 2002. – II.8 – С. 14.

39. Остроносова Н.С. Хроническая обструктивная болезнь легких (клиника, диагностика, лечение и экспертиза трудоспособности) / Н.С. Остроносова // Международный журнал экспериментального образования. – 2010. – № 10. – С. 29.

40. Павленко В.И. Хроническая обструктивная болезнь легких сочетанная с ишемической болезнью сердца: клинико-функциональные особенности течения, механизмы взаимоотношения, диагностика, прогнозирование и лечение / В.И. Павленко. – Благовещенск, 2012. – 297 с.

41. Предикторы развития инфаркта миокарда и особенности постинфарктного ремоделирования у больных с хронической обструктивной болезнью легких / А.Г. Фролов [и др.] // Клиническая Медицина. – 2011. – № 4. – С. 66-69.

42. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания / под ред. А.Г. Чучалина. – Москва : Литтера, 2004. – С. 136-141.

43. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – Москва : Медиа Сфера, 2002. – 312 с.

44. Российское респираторное общество. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации [Электронный ресурс] – URL: <http://www.spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-recomendatsii>

45. Сапёров В.Н. Практическая пульмонология : учеб. пособие / В.Н. Сапёров, И.И. Андреева, Г.Г. Мусалимова. – Чебоксары : Изд-во Чуваш. ун-та, 2006. – 428 с.

46. Сенкевич Н.Ю. Качество жизни при хронической обструктивной болезни легких / Н.Ю. Сенкевич // Хроническая обструктивная болезнь легких / под ред. А.Г. Чучалина. – Москва, 1998. – С. 437.

47. Синопальников А.И. Фармакотерапия хронической обструктивной болезни легких: глюкокортикостероиды / А.И. Синопальников, А.В. Воробьев // *Consilium Medicum*. – 2006. – Т. 8, № 3. – С. 70-75.

48. Системное воспаление в патогенезе метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний / И.Д. Беспалова [и др.] // *Сибирский Медицинский Журнал*. – 2013. – № 2. – С. 5-9.

49. Системный подход к оценке особенностей клинического течения хронической обструктивной болезни легких у больных остеопорозом / Г.Г. Прозорова [и др.] // *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. – 2010. – № 2. – С. 321-326.

50. Стародубов В.И. Анализ основных тенденций изменения заболеваемости населения хроническими обструктивными болезнями легких и бронхоэктатической болезнью в Российской Федерации в 2005-2012 годах / В.И. Стародубов, С.А. Леонов, Д.Ш. Вайсман // *Медицина*. – 2013. – № 4. – С. 1-31.

51. Уровни цитокинов и острофазовых реактантов при инфаркте миокарда у мужчин / С.В. Архипова [и др.] // *Клиническая медицина*. – 2009. – № 2. – С. 20-23.

52. Факторы риска хронической обструктивной болезни легких / Т.В. Ивчик [и др.] // *Пульмонология*. – 2003. – № 3. – С. 6-15.

53. Хроническая обструктивная болезнь легких / А.Р. Татарский [и др.] // *Consilium medicum*. – 2004. – Т. 6, № 4. – С. 259-263.

54. Хроническая обструктивная болезнь легких / под ред. А.Г. Чучалина. – Москва : Атмосфера, 2008. – 267 с.

55. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации. – Москва : Атмосфера, 2003. – 168 с.

56. Хроническая обструктивная болезнь легких. Практическое руководство для врачей. – Москва, 2004. – 61 с.

57. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа. Эпидемиология. Этиология и патогенез. ХОБЛ: цифры и факты [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.medlinks.ru/sections.php?artid=63&op=viewarticle>
58. Цой А.Н. Доказательная фармакотерапия хронической обструктивной болезни легких / А.Н. Цой, В.В. Архипов // Consilium medicum. – 2002. – Т. 4, № 9. – С. 486-492.
59. Черешнев В.А. Системное воспаление – миф или реальность? / В.А. Черешнев, Е.Ю. Гусев, Л.Н. Юрченко // Вестник Российской академии наук. – 2004. – Т. 74, № 3. – С. 219-227.
60. Чучалин А.Г. Болезни легких курящего человека / А.Г. Чучалин, Г.М. Сахарова // Хроническая обструктивная болезнь легких / под ред. А.Г. Чучалина. – Москва, 1998. – С. 338.
61. Чучалин А.Г. Клинические рекомендации по лечению больных хронической обструктивной болезнью легких / А.Г. Чучалин. – Москва, 2002. – 66 с.
62. Чучалин А. Г. Практическое руководство по лечению табачной зависимости / А.Г. Чучалин, Г.М. Сахарова, Ю.К. Новиков. – Москва, 2001. – 14 с.
63. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания / А.Г. Чучалин // Пульмонология. – 2008. - № 2. – С. 5-14.
64. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких / А.Г. Чучалин. Москва : Бином, 1999. – 512 с.
65. Шилов А.М. Особенности лечения ИБС в сочетании с ХОБЛ / А.М. Шилов, О.Ф. Тарасенко, А.О. Осия // Лечащий Врач. – 2009. – № 7. – С. 44-48.
66. Шмелев Е.И. Бронхиальная обструкция при хронической обструктивной болезни легких / Е.И. Шмелев // Справочник поликлинического врача. – 2006. – № 1. – С. 43-48.

67. Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких / Е.И. Шмелев. – Москва, 2003. – 112 с.
68. Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания / Е.И. Шмелев // Пульмонология. – 2007. - № 2. – С. 1-10.
69. Шулутко Б.И. Стандарты диагностики и лечения внутренних болезней. 3-е изд. / Б.И. Шулутко, С.В. Макаренко. – Санкт-Петербург : Элби-СПб, 2005. – 235 с.
70. A gender difference in circulating neutrophils in malnourished patients with COPD / S. Larsson [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2011. – Vol. 6. – P. 83-88.
71. A long-term evolution of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease / R. Casaburi [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2002. – Vol. 19. – P. 217-224.
72. A randomized controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. The Dutch Tiotropium Study Group / J.A. Van Noord [et al.] // *Thorax.* – 2000. – Vol. 55. – P. 289-294.
73. A randomized controlled trial of four weeks versus seven weeks of pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease / R.N. Green [et al.] // *Thorax.* – 2001. – Vol. 56, № 2. – P. 143-145.
74. Adler A. The role of cytokines secreted by T cells in the pathogenesis of angina pectoris / A. Adler, J. George, G. Keren // *Harefuah.* – 2003. – Vol. 142, № 8-9. – P. 612-645.
75. Anxiety and depression in COPD patients: the roles of gender and disease severity / F. Di Marco [et al.] // *Respir. Med.* – 2006. – Vol. 100. – P. 1767-1774.
76. Association between cigarette smoking and anxiety disorders during adolescence and early adulthood / J.G. Johnson [et al.] // *JAMA.* – 2000. – Vol. 284. – P. 2348-2351.

77. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leucocyte count with coronary heart disease / J. Danesh [et al.] // *J.A.M.A.* – 1998. – Vol. 279. – P. 1477-1482.
78. Biomarkers of inflammation predict both vascular and non-vascular mortality in older men / R. Clarke [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29. – P. 800-809.
79. Buist A.S. Risk factors for COPD / A.S. Buist // *Eur. Respir. Rev.* – 1996. – Vol. 39, № 6. – P. 253-258.
80. Burge P.S. Occupation and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) / P.S. Burge // *Eur. Respir. J.* – 1994. – № 7. – P. 1032-1034.
81. Carter R. Differing effects of airway obstruction on physical work capacity and ventilation in men and women with COPD / R. Carter, B. Nicotra, G. Huber // *Chest.* – 1994. – Vol. 106, № 6. – P. 1730-1739.
82. Cazzola M. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers / M. Cazzola, W. MacNee, F.J. Martinez // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 31. – P. 416-469.
83. Chan D. Biomarkers in acute myocardial infarction / D. Chan, L.N. Leong // *BMC Medicine.* – 2010. – N 8. – P. 34.
84. Chen Y. Increased susceptibility to lung dysfunction in female smokers / Y. Chen, S.L. Horne, J.A. Dustman // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1991. – Vol. 143. – P. 1224-1230.
85. Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care // *Thorax.* - 2004. - Vol. 59, Suppl. 1. - P. 1-232.
86. Clinical Trial Design Considerations in Assessing Long-Term Functional Impacts of Tiotropium in COPD: The Uplift Trial / M. Decramer [et al.] // *COPD.* – 2004. – № 1. – P. 303-312.
87. Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors [Resource electronic]. – URL: <http://www.who.int/publications/cra/chapters/volume1/0000i-xxiv.pdf>

88. Cooke J.P. Nicotine and angiogenesis: a new paradigm for tobacco-related diseases / J.P. Cooke, H. Bitterman // *Ann Med.* 2004. – Vol. 36, № 1. – P. 33-40.
89. COPD patients under 50 years of age: 4-year follow-up in the UPLIFT trial / A.H. Morice [et al.] // Abstract presented at European Respiratory Society Annual Congress, sept. 2009. – Vienna, Austria, 2009. – P3801.
90. COPD phenotypes: The future of COPD / M.K. Han [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 182. – P. 598-604.
91. Cytokine-stimulated human vascular smooth muscle cells synthesize a complement of enzymes required for extracellular matrix digestion / Z.S. Galis [et al.] // *Circ. Res.* – 1994. – Vol. 75. – P. 181-189.
92. Defining COPD exacerbations: impact on estimation of incidence and burden in primary care / J.F. O'Reilly [et al.] // *Prim. Care Respir. J.* – 2006. – Vol. 15. – P. 346-353.
93. Dornhorst A.C. Respiratory insufficiency / A.C. Dornhorst // *Lancet.* – 1955. – Vol. 268. – P. 1185-1187.
94. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD / K. Nishimura [et al.] // *Chest.* – 2002. – Vol. 121. – P. 1434-1440.
95. Effectiveness of beta-blocker therapy after acute myocardial infarction in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma / J. Chen [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 37. – P. 1950-1956.
96. Ernst E. Fibrinogen and cardiovascular risk / E. Ernst, W. Koenig // *Vasc. Med.* – 1997. – Vol. 2 – P. 115-125.
97. Erythrocyte sedimentation rate: a possible marker of atherosclerosis and a strong predictor of coronary heart disease mortality / G. Erikssen [et al.] // *Europ. Heart J.* – 2000. – Vol. 21. – P. 1614-1620.
98. Estrogen receptor alpha increases basal and cigarette smoke extract-induced expression of CYP1A1 and CYP1B1, but not GSTP1, in normal human

bronchial epithelial cells / W. Han [et al.] // *Mol. Carcinog.* – 2005. – Vol. 44. – P. 202-211.

99. Expression of interleukin-10 in advanced human atherosclerotic plaques: relation to inducible nitric oxide synthase expression and cell death / Z. Mallat [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1999. – Vol. 19. – P. 611-616.

100. Franciosi L.G. Markers of disease severity in chronic obstructive pulmonary disease / L.G. Franciosi, C.P. Page, B.R. Celli // *Pulm. Pharmacol. Ther.* – 2006. – Vol. 19. – P. 189-199.

101. Gender and COPD in patients attending a pulmonary clinic / J.P. De Torres [et al.] // *Chest.* – 2005. – Vol. 128. – P. 2012-2016.

102. Gender differences in emergency department patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbations / R.K. Cydulka [et al.] // *Acad. Emerg. Med.* – 2005. – Vol. 12. – P. 1173-1179.

103. Gender differences in the management and experience of chronic obstructive pulmonary disease / L. Watson [et al.] // *Respir. Med.* – 2004. – Vol. 98. – P. 1207-1203.

104. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study / V.S. Pena [et al.] // *Chest.* – 2000. – Vol. 118. – P. 981-989.

105. Gift A.G. Fatigue and other symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease: do women and men differ? / A.G. Gift, C.E. Shepard // *J. Obstet. Gynecol. Neonatal Nurs.* – 1999. – Vol. 28. – P. 201-208.

106. Gilliland F.D. Maternal smoking during pregnancy, environmental tobacco smoke exposure and childhood lung function / F.D. Gilliland, K. Berhane, R. McConnell // *Thorax.* – 2000. – Vol. 55, № 4. – P. 271-276.

107. Glantz, S.A. Passive smoking and heart disease / S.A. Glantz, W.W. Parmley // *J. Amer. Medical Association.* – 1995. – Vol. 273, № 13. – P. 1047-1053.

108. Global Health Epidemiology Reference Group (GHERG). Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis / D. Adeloye [et al.] // J. Glob. Health. – 2015. – Vol. 5, № 2. – 020415.

109. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. - NHLBI/WHO workshop report : National Heart, Lung, and Blood Institute, 2001. – Publication number 2701. – 100 p.

110. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Resource electronic]. – 2004. – URL: <http://www.goldcopd.org>.

111. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Resource electronic]. – 2008. – URL: <http://www.goldcopd.org>.

112. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Resource electronic]. – 2009. – URL: <http://www.goldcopd.org>.

113. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Resource electronic]. – 2010. – URL: <http://www.goldcopd.org>.

114. Glovinska B. Selected cytokines (IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1, TNF-alpha) in children and adolescents with atherosclerosis risk factors: obesity, hypertension, diabetes / B. Glovinska // Wiad. Lek. – 2003. – Vol. 56, № 3-4. – P. 109-116.

115. GOLD 2017. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, 2017 [Resource electronic]. – URL: <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention->

copd/

116. Haustein K.O. Tobacco or Health? Physiological and Social Damages Caused by Tobacco Smoking. Chapter 14. Society, Politics and the Tobacco Industry Text. / K.O. Haustein. Springer, 2003. - 414 p.

117. He J.Q. Associations of IL-6 polymorphisms with lung function decline and COPD / J.O. He, M.G. Foreman, K. Shumansky // Thorax. – 2009. – Vol. 64. – P. 698-704.

118. Hoftken G. Epidemiology of respiratory tract infections / G. Hoftken // Eur. Respir. Rev. – 2000. – Vol.10, № 71. – P. 149-155.

119. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 year treatment with tiotropium / W. Vincken [et al.] // Eur. Respir. J. – 2002. – Vol. 19. – P. 209-216.

120. Jarvis M.J. Smoking cessation / M.J. Jarvis // Eur. Respir. Rev. – 1997. – Vol. 45, № 7. – P. 230-234.

121. Jones P.W. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol / P.W. Jones // Eur. Resp. Rev. – 1998. – Vol. 8, № 56. – P. 243-246.

122. Krueger G. Potential of tumor necrosis factor inhibitor in psoriasis and psoriatic arthritis / G. Krueger, K. Callis // Arch. Dermatol. – 2004. – Vol. 140, № 2. – P. 218-225.

123. Macrophage colony-stimulating factor mRNA and protein in atherosclerotic lesions of rabbits and humans / M.E. Rosenfeld [et al.] // Amer. J. Pathology. – 1992. – Vol. 140. – P. 291-300.

124. Majo J. Lymphocyte population and apoptosis in the lungs of smokers and their relation to emphysema / J. Majo, H. Ghezzi, M.G. Cosio // Eur. Respir. J. – 2001. – Vol. 17. – P. 946-953.

125. Manisto J. Leukotriene receptor blockers and leukotriene synthesis inhibitors / J. Manisto, T. Haahtela // Nord. Med. – 1997. – Vol. 112, № 4. – P. 122-125.

126. Maternal and personal cigarette smoking synergize to increase airflow limitation in adults / M.N. Upton [et al.] // *Am J. Respir. Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 169, № 4. – P. 479-487.

127. Moreno P.R. Atherothrombosis: the global approach for a global disease. Pathophysiology of atherothrombosis. – Highlights monograph from an International expert meeting on atherothrombosis / P.R. Moreno. – Milan, 1998. – 25 p.

128. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). A consensus statement of the European Respiratory Society (ERS) / N.M. Siafakas [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 1995. – Vol. 8. – P. 1398-1420.

129. Paternal smoking and pregnancy loss / A. Scott [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2004. – Vol. 159. – P. 993-1001.

130. Pinto-Plata V.M. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers / V.M. Pinto-Plata, H. Mullerova, J.F. Toso // *Thorax.* – 2006. – Vol. 61. – P. 23-28.

131. Pober J.S. Cytokines and endothelial cells biology / J.S. Pober, R.S. Cotran // *Physiol. Rev.* – 1990. – Vol. 70. – P. 427-451.

132. Postma D.S. Epidemiology of COPD risk factors. COPD: Diagnosis and treatment (*Excerpta Medica*, – 1996. – 17 Report : Chronic bronchitis in Great Britain / D.S. Postma // *BMJ.* – 1961. – Vol. 12. – P. 973.

133. Predictive value of plasma interleukine-1, interleukine-6, interleukine-8 and C-reactive protein (CRP) in patients with myocardial infarction / A. Marchiniak [et al.] // *J. Pol. Arch. Med. Wewn.* – 2003. – Vol. 109, № 1. – P. 15–22.

134. Prescott E. Socioeconomic status, lung function and chronic obstructive pulmonary disease / E. Prescott, P. Lange, J. Vestbo // *Thorax.* – 2000. – Vol. 54. – P. 737-741.

135. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study / A.R. Folsom [et al.] // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96. – P. 1102-1108.
136. Respiratory Epidemiology in Europe / ed. J. Annesi-Maesano [et al.]. - *The European Resp. Soc.*, 2000. – № 15. – 144 p.
137. Rice J.P. Definition of the phenotype / J.P. Rice, N.L. Saccone, E. Rasmussen // *Adv. Genet.* – 2001. – Vol. 42. – P. 69-76.
138. Rijcken B. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease / B. Rijcken, J. Britton // *Management of chronic obstructive pulmonary disease* / ed. D.S. Postma, N.M. Siafakas. – The European Respiratory Society, 1998. – P. 1-302.
139. Sex differences in lung vulnerability to tobacco smoking / A. Langhammer [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 21. – P. 1017-1023.
140. Sex differences in severe pulmonary emphysema / F.J. Martinez [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 176. – P. 243-252.
141. Sex-related differences in COPD in five Latin American cities: the PLATINO study / M.V. Lopez Varela [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2010. – Vol. 36. – P. 1034-1041.
142. Sin D.D. Surfactant protein D: a lung specific biomarker in COPD? / D.D. Sin, P.S. Pahlavan, S.F. Man // *Ther. Adv. Respir. Dis.* – 2008. – № 2. – P. 65-74.
143. Snow V. Medical management of COPD / V. Snow, S. Lasber, C. Mottur-Pilson // *Ann. Intern. Med.* – 2001. – Vol. 134. – P. 595-599.
144. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease ATS statement // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1995. – Vol. 152. – P. 77-120.
145. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease / J. Hurst [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363. – P. 1128-1138.

146. Tashkin D.P. The role of long-lasting bronchodilators in the management of stable COPD / [Resource electronic] / D.P. Tashkin, C.B. Cooper // *Chest*. – 2004. – Vol. 125, № 1. – P. 249-259.

147. The emphysematous and bronchial types of chronic airways obstruction. A clinicopathological study of patients in London and Chicago / B. Burrows [et al.] // *Lancet*. – 1966. – Vol. 87. – P. 830-835.

148. The preclinical pharmacology of roflumilast – a selective, oral phosphodiesterase 4 inhibitor in development for chronic obstructive pulmonary disease / A. Hatzelmann [et al.] // *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. – 2010. – Vol.23. – Issue 4. – P. 235-256.

149. The top 10 causes of death [Resource electronic]. – URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>

150. Tiotropium improves FEV1 in patients with COPD irrespective of smoking status / J. Moita [et al.] // *Pulm. Pharmacol. Ther.* – 2008. – Vol. 21. – P. 146-151.

151. Tobacco-related diseases. Is there a role for antioxidant micronutrient supplementation? / M.G. Traber [et al.] // *Clin. Chest Med.* – 2000. – Vol. 21, № 1. – P. 173-187.

152. Verma S. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein / S. Verma, S.H. Li, M.V. Badiwala // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 1890-1896.

153. Watelet J.B. The role of the upper airways in the protection against air pollution / J.B. Watelet, P. Van Cauwenberge, C. Bachert // *The Impact of Air Pollution on Respiratory Health European Respiratory*. – 2002. – Vol. 7. – P. 66-76.

154. Xu X. Gender difference in smoking effects on adult pulmonary function / X. Xu, B. Li, L. Wang // *Eur. Respir. J.* – 1994. – № 7. – P. 477-483.

155. Zwaka T.P. C-reactive protein mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis / T.P. Zwaka [et al.] // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103. – P. 1194-1197.