

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Воронеж – 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Проторов Вячеслав Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ

Официальные оппоненты:

Прибылов Сергей Александрович, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой внутренних болезней факультета последипломного образования.

Афанасьев Юрий Иванович, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Министерства образования и науки Российской Федерации, профессор кафедры госпитальной терапии медицинского института

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится 22 мая 2018 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.009.02 при ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России по адресу: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России по адресу: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10 и на сайте университета <http://www.vrnngmu.ru/>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2018 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



А.Я. Кравченко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. 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. (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- α , С-РБ, ИЛ-18, ИЛ-6, связана с усугублением атеросклероза и формированием его осложнений (Lind L., 2003г.).

ХОБЛ – универсальная модель системного воспаления (В.С. Задионченко, 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. Ингибитор фосфодиэстеразы-4 рофлумиласт уменьшает фиброз сосудов, активность воспалительного процесса. Рофлумиласт снижает сердечно-сосудистые события (ИМ, ОНМК) при ХОБЛ и ИБС. Статины являются непревзойденными препаратами в кардиологии и пульмонологии.

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.

Все вышеизложенное определяет актуальность проблемы сочетания ИБС и ХОБЛ, указывает на необходимость поиска способов снижения прогрессирования ИБС и ХОБЛ.

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

Степень разработанности темы. В литературе встречаются данные о благоприятном влиянии рофлумиласта 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 рофлумиласта 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 –рофлумиласта 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.

В работе получены следующие основные результаты, характеризующиеся новизной:

1. Определены маркеры дестабилизации ИБС при обострении сопутствующей ХОБЛ;
2. Разработан способ 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 β -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- α) 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 рофлумапта к базисной терапии ХОБЛ позволяет улучшить показатели функции внешнего дыхания
4. Добавление к базисной терапии ХОБЛ рофлумапта 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 и выводы диссертации представлены на Российском национальном конгрессе кардиологов в 2015 г. (г. Москва), в 2016 г. (г. Екатеринбург), в 2017 г. (г. Санкт-Петербург), на XXV и XXVI Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (г. Москва 2015, 2016), на IV Конгрессе врачей первичного звена здравоохранения Юга России, IX конференции врачей общей практики (семейных врачей) Юга России «Земская медицина – от традиций к инновациям. К 150-летию земской медицины в России» (г. Ростов-на-Дону, 2014), в рамках Международной летней школы «Парадигма» (Варна, 2015), на VI научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа (г. Грозный, 2016), на V конгрессе врачей первичного звена здравоохранения Юга России, XI конференции 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» (г. 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на базе пульмонологического отделения БУЗ ВО «ВГКБСМП №1», кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России за период 2013-2017 гг.

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: возраст пациентов 50-75 лет; установленный диагноз ХОБЛ; ОФВ1 < 50 %; наличие ишемических изменений по результатам ХМ-ЭКГ; подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: пациенты с острыми и хроническими воспалительными заболеваниями; пациенты с сердечной недостаточностью II Б – III стадии; 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); отказ пациента от участия в исследовании.

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

Все пациенты были распределены 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 рофлумиласт в дозе 500 мкг 1 раз в день во время

стационарного лечения и в течение трех 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- α) 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.

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

Математическая и статистическая обработка данных

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

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 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.

Результаты собственного исследования и их обсуждение

В начале лечения статистически значимых различий между исследуемыми группами (контрольная группа и группа исследования) по всем исследуемым параметрам не было выявлено.

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- α 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 % ($p < 0,05$).

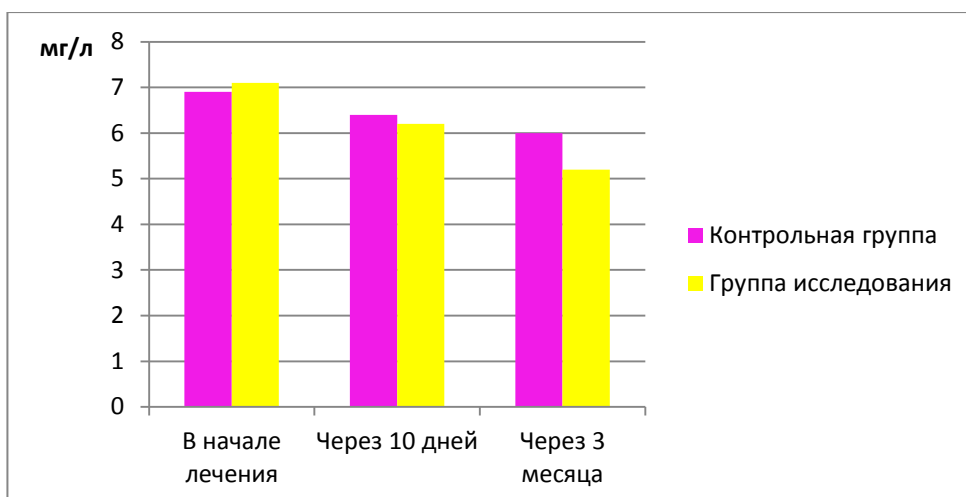


Рис. 1. Уровень СРБ в исследуемых группах.

Уровень ИЛ-6 в контрольной группе в среднем снизился на 17 %, в группе исследования – на 21 % ($p < 0,05$).

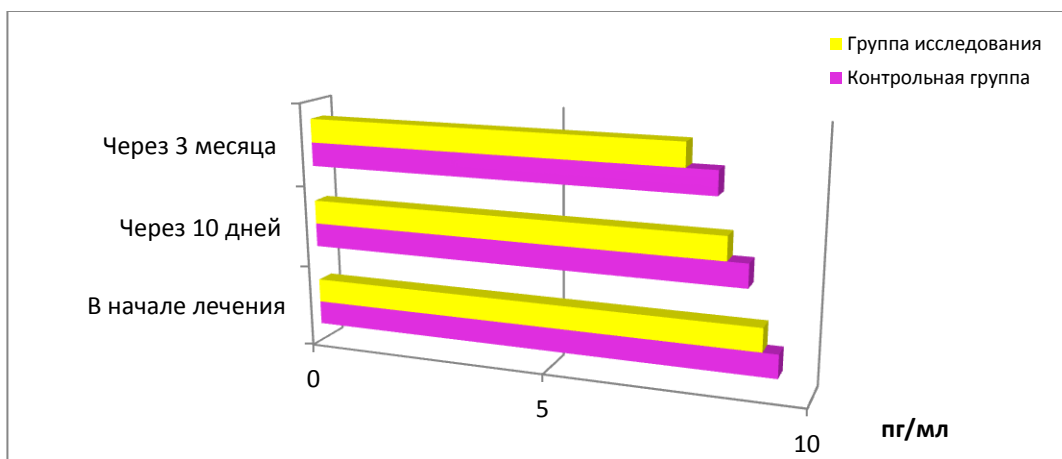


Рис. 2. Уровень ИЛ-6 в исследуемых группах.

Уровень ФНО- α снизился в контрольной группе в среднем на 9 %, в группе исследования – на 16 % ($p < 0,05$).

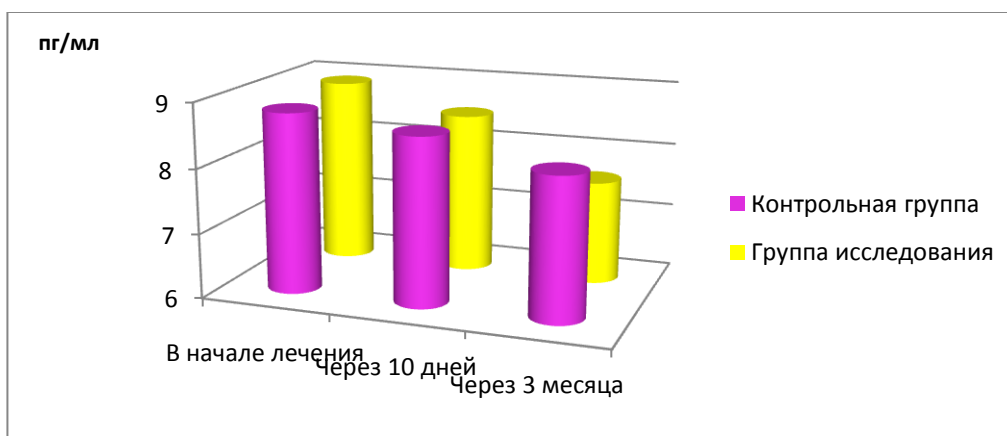


Рис. 3. Уровень ФНО- α в исследуемых группах.

Таким образом, на фоне добавления к базовой противовоспалительной терапии рофлумапта 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 рофлумапта произошло достоверно более выраженное уменьшение количества выделяемой мокроты в сутки. Также пациенты группы исследования отмечают снижение вязкости мокроты, улучшение ее отхождения.

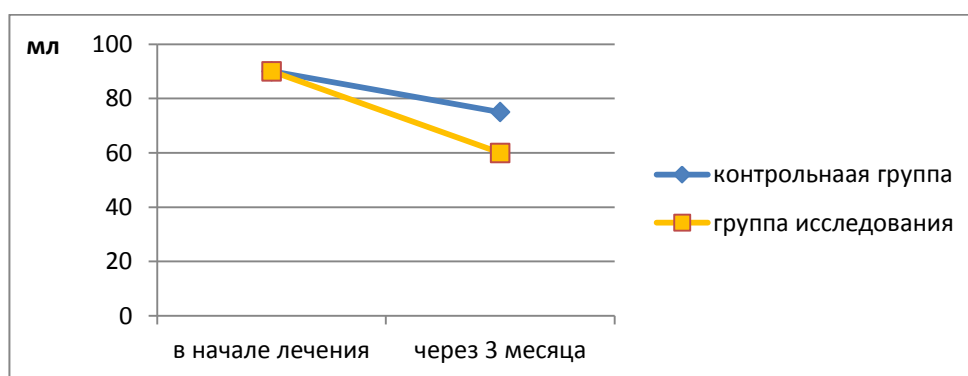


Рис. 4. Динамика количества выделяемой мокроты у пациентов обследуемых групп.

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 ($p < 0,1$).

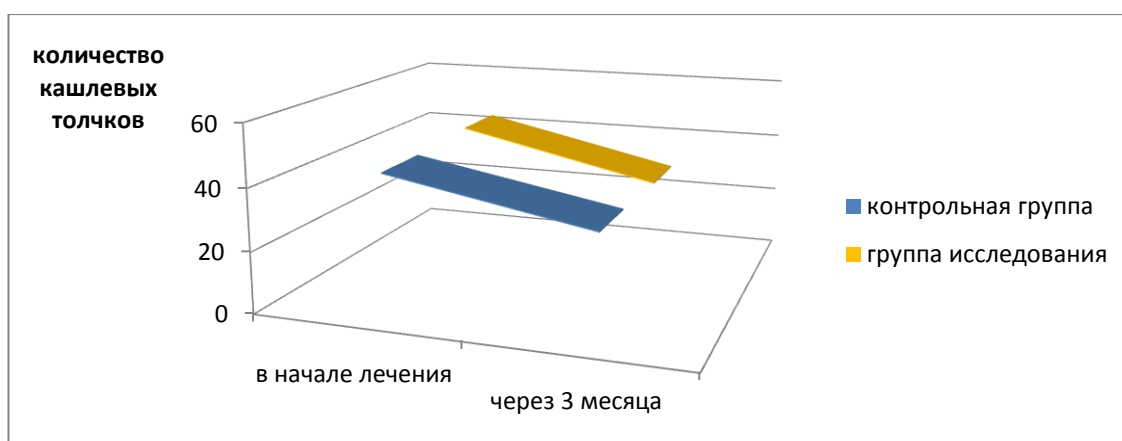


Рис. 5. Динамика кашлевых толчков у обследуемых пациентов.

Различия не достоверны, но у пациентов группы исследования отмечается более выраженная тенденция к уменьшению количества кашлевых толчков в сутки. Также пациенты группы исследования отмечают 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 наблюдалось уменьшение неосложненных гипертонических кризов на 5 % ($p < 0,05$), 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 ($p < 0,05$).

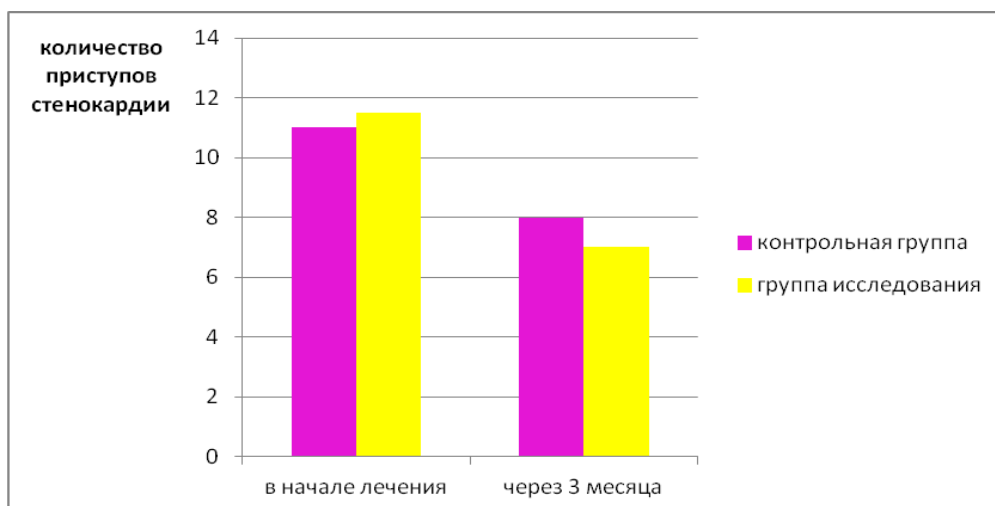


Рис. 6. Динамика количества приступов стенокардии у пациентов исследуемых групп.

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 мониторинга 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 ($p < 0,05$).

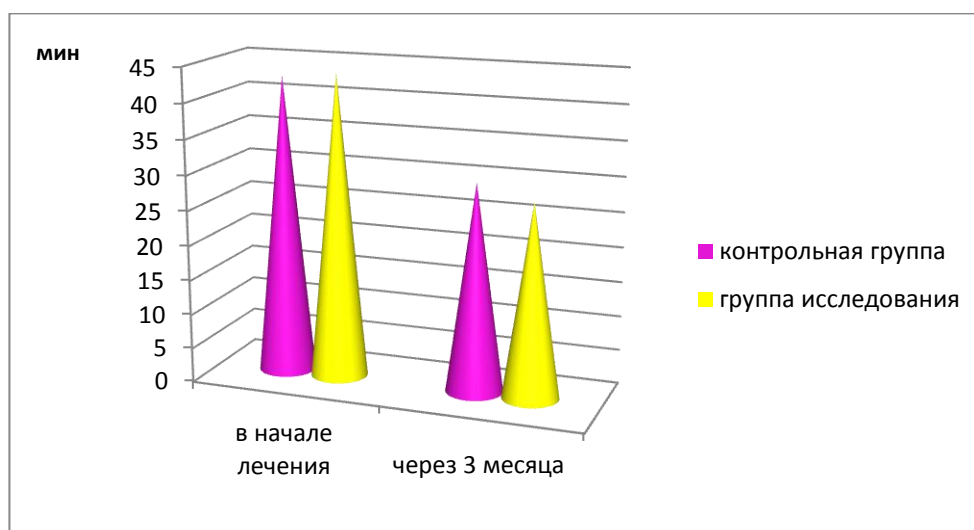


Рис. 7. Динамика длительности ишемии миокарда у пациентов исследуемых групп.

У пациентов контрольной группы в начале лечения было обнаружено в среднем 354 желудочковых экстрасистол в сутки и 421 наджелудочковых экстрасистол в сутки ($p < 0,05$). У пациентов группы исследования в начале лечения было обнаружено в среднем 371 желудочковая экстрасистола в сутки и 429 наджелудочковых экстрасистол 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 уменьшение количества 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 наджелудочковых экстрасистол в сутки, количество желудочковых экстрасистол уменьшилось в среднем на 19 %, что составило 300, 5 желудочковых экстрасистол в сутки ($p < 0,05$).

При исследовании качества жизни пациентов с помощью опросника SF-36 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 рофлумиласта качество жизни пациентов группы исследования достоверно увеличилось по сравнению с качеством жизни пациентов контрольной группы.

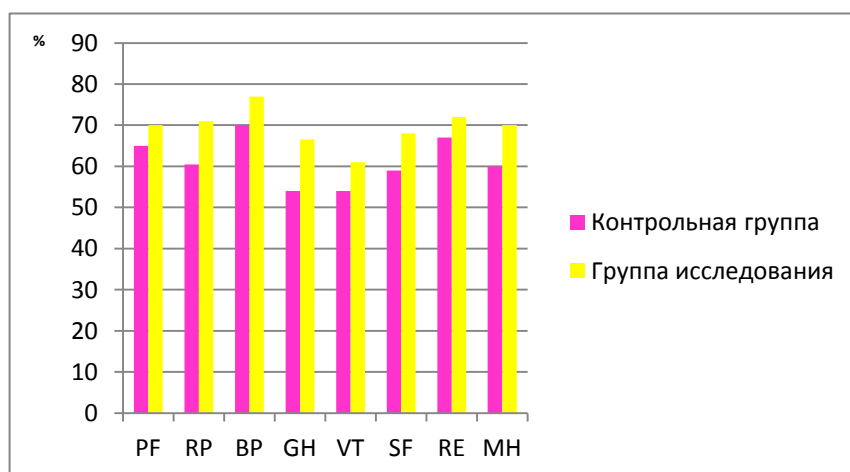


Рис. 8. Показатели качества жизни пациентов исследуемых групп через 3 месяца после лечения.

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- α 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 рофлумиласта (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- α 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 рофлумиласта 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 рофлумиласта дополнительно к базовой противовоспалительной терапии с целью стабилизации проявлений ИБС.

Назначение рофлумиласта 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 катамнестического исследования, направленного на определение результативности использования разработанных рекомендаций, а также в составлении алгоритмов ведения пациентов с коморбидной патологией (ХОБЛ в сочетании с ИБС).

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- 1. Клинико-диагностическое значение провоспалительных цитокинов у больных ишемической болезнью сердца и обструктивной болезнью легких / В.М. Провоторов, А.В. Будневский, Г.Г. Семенкова, Е.С. Шишкина // Клиническая медицина. – 2015. – № 2. – С. 5-9.**
- 2. Провоторов В.М. Динамика маркеров воспаления у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких и сопутствующей ишемической болезни сердца при лечении с применением рофлумапта/ В.М. Провоторов, А.В. Будневский, Е.С. Шишкина // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2015. – Т. 14, № 4. – С. 690-692.**
- 3. Провоторов В.М. Клиническая эффективность противовоспалительной терапии с применением рофлумапта у больных хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца / В.М. Провоторов, А.В. Будневский, Е.С. Шишкина // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2016. – Т. 15, № 2. – С. 212-214.**
- 4. Провоторов В.М. Динамика качества жизни у больных с хронической обструктивной болезнью легких в стадии обострения и сопутствующей ишемической болезнью сердца при применении рофлумапта / В.М. Провоторов, А.В. Будневский, Е.С. Шишкина // Перспективы науки. – 2017. - № 3 (90). – С. 38-43.**
- 5.Провоторов В.М. Противовоспалительная терапия хронической обструктивной болезни легких в период обострения / В.М. Провоторов, Е.С. Шишкина // От стандартизированной к индивидуализированной терапии.**

Лечим не болезнь, а больного : материалы междунар. науч.-практ.конф. – Курск, 2014. – С. 362-370.

6. Значение провоспалительных цитокинов в прогрессировании хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца / В.М. Провоторов, А.В. Будневский, Г.Г. Семенкова, Е.С. Шишкина // Земская медицина – от традиций к инновациям : сб. статей IV Конгресса врачей первичного звена здравоохранения Юга России, IX конф. врачей общей практики (семейных врачей) Юга России. – Ростов-на-Дону, 2014. – С. 261-264.

7. Провоторов В.М. Клинико-электрокардиографическая динамика у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких и сопутствующей ишемической болезнью сердца при использовании рофлумиласта в комплексной терапии / В.М. Провоторов, А.В. Будневский, Е.С. Шишкина // Международная летняя школа «Парадигма» : сб. науч. статей. – Варна, 2015. – Т. 7. – С. 257-262.

8. Провоторов В.М. Особенности течения ишемической болезни сердца при применении Рофлумиласта у больных хронической обструктивной болезнью легких в стадии обострения и ишемической болезнью сердца / В.М. Провоторов, Е.С. Шишкина // Российский национальный конгресс кардиологов : материалы конгресса. – Москва, 2015. – С. 686-687.

9. Провоторов В.М. Клиническая эффективность рофлумиласта у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезнью сердца / В.М. Провоторов, Е.С. Шишкина //XXV Национальный конгресс по болезням органов дыхания : сб. науч. трудов. – Москва, 2015. – С. 15-16.

10. Провоторов В.М. Лечение больных хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующей ишемической болезнью сердца при применении рофлумиласта / В.М. Провоторов, А.В. Будневский, Е.С. Шишкина //Российский национальный конгресс кардиологов : материалы конгресса. – Екатеринбург, 2016. – С. 611-612.

11. Провоторов В.М. Клиническая эффективность терапии хронической обструктивной болезни легких в стадии обострения и сопутствующей

ишемической болезнью сердца при применении рофлумапта / В.М. Провоторов, А.В. Будневский, Е.С. Шишкина // XXVI Национальный конгресс по болезням органов дыхания : сб. науч. трудов. – Москва, 2016. – С. 14-15.

12. Провоторов В.М. Результаты клинического применения рофлумапта при обострении хронической обструктивной болезни легких и сопутствующей ишемической болезни сердца / В.М. Провоторов, А.В. Будневский, Е.С. Шишкина // Улучшение качества первичной медицинской помощи через призму подготовки высокопрофессиональных врачебных кадров: акценты на профилактику, раннюю диагностику и рациональную лекарственную терапию : сб. статей V Конгресса врачей первичного звена здравоохранения Юга России, XI конф. врачей общей практики (семейных врачей) Юга России. – Ростов-на-Дону, 2016. – С. 223-230.

13. Провоторов В.М. Динамика течения ишемической болезни сердца при обострении хронической обструктивной болезни легких при применении рофлумапта/ В.М. Провоторов, А.В. Будневский, Е.С. Шишкина //VI Научно-образовательная конференция кардиологов и терапевтов Кавказа : сб. науч. трудов. – Грозный, 2016. – С. 111-112.

14. Провоторов В.М. Результаты лечения больных хронической обструктивной болезнью легких в стадии обострения и сопутствующей ишемической болезнью сердца при применении ингибитора фосфодиэстеразы-4 / В.М. Провоторов, А.В. Будневский, Е.С. Шишкина // Российский национальный конгресс кардиологов: материалы конгресса. – Санкт-Петербург, 2017. – С. 1088.

15. Патент № 2625028. Российская Федерация. Способ прогнозирования длительности ишемии миокарда у пациентов с ХОБЛ и сопутствующей ИБС / Е.С. Шишкина, А.В. Будневский, В.М. Провоторов ; правообладатель ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России ; заявл. 28. 04. 2016 ; опубл. 11. 07. 2017//Бюл. № 20.

СПИСОК СКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление	ФВД – функция внешнего дыхания
ДАД – диастолическое артериальное давление	ФДЭ-4 – фосфодиэстераза-4
ЖЕЛ – жизненная емкость легких	ФНО- α – фактор некроза опухоли α
ИБС – ишемическая болезнь сердца	ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ИЛ-1 – интерлейкин 1	ЭКГ – электрокардиография
ИЛ-6 – интерлейкин 6	BP – Bodily pain
ИЛ-8 – интерлейкин 8	GH – General Health
ИМ – инфаркт миокарда	GOLD – Global initiative for chronic obstructive lung disease
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения	MH – Mental Health
ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду	PF – Physical Functioning
САД – систолическое артериальное давление	RE – Role-Emotional
СРБ – С-реактивный белок	RP – Role-Physical Functioning
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания	SF – Social Functioning
	SF-36 - The Short Form-36
	VT – Vitality