

П. Р. Герич, Р. І. Яцишин

## ЕФЕКТИВНІСТЬ РОФЛУМИЛАСТУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ПРИ ПОЄДНАННІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ РОФЛУМИЛАСТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

П. Р. Герич, Р. И. Яцишин

Резюме

Цель исследования — изучение эффективности и безопасности нового противовоспалительного препарата рофлумиласт у больных с обострением хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС) по результатам изучения клинической симптоматики, показателей функции внешнего дыхания (ФВД) и клеточного иммунитета. В исследовании принял участие 191 пациент с верифицированным диагнозом обострения ХОЗЛ (GOLD 3). У 72 больных была выявлена сопутствующая ИБС: стабильная стенокардия, I–II ФК.

Установлено, что течение обострения ХОЗЛ в сочетании с ИБС сопровождается выраженными клиническими признаками, нарушениями клеточного иммунитета, которые, в целом, отражают гипофункцию/гиперреактивность клеточного звена иммунной системы, изменениями ФВД по обструктивному типу тяжелой степени и клиническими симптомами со стороны сердечно-сосудистой системы — болевым синдромом и нарушениями сердечного ритма. Выявленные симптомы обострения ХОЗЛ и иммунологические нарушения явились показаниями для проведения противовоспалительной терапии с включением препарата рофлумиласт. Применение рофлумиласта в комплексной терапии обострения ХОЗЛ как при изолированном течении, так и при сочетании с ИБС, уменьшает выраженность клинических проявлений, улучшает показатели клеточного иммунитета, стабилизирует ФВД и в итоге улучшает результаты лечения больных.

**Ключевые слова:** хроническое обструктивное заболевание легких, ишемическая болезнь сердца, коморбидность, иммунологические нарушения, рофлумиласт.

Укр. пульмонолог. журнал. 2014, № 3, С. 56–63.

Герич Петро Романович

ДВНЗ: «Івано-Франківський національний медичний університет»

Кафедра внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології

Канд. мед. наук, доцент

24а, вул. Глібова, кв. 54, м. Івано-Франківськ, 76008, Україна

Тел.: 380973552283, gerychpetro@rambler.ru

### THE EFFICACY OF ROFLUMILAST IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND COMORBID ISCHEMIC HEART DISEASE

P. R. Gerych, R. I. Yatsyshyn

Abstract

The aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of the new anti-inflammatory medication roflumilast based on clinical data, spirometry parameters and immunity indices in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with comorbid ischemic heart disease (IHD). 191 patients with a verified diagnosis of COPD (GOLD 3) were enrolled. In 72 patients concomitant IHD was diagnosed, namely angina pectoris, functional class I–II.

We established that the course of COPD exacerbation in combination with IHD was associated with outstanding clinical signs, heartache, arrhythmia, immunity disturbances, reflecting cell-mediated hypofunction/hyperresponsiveness and severe obstructive ventilation disorders. Both immunological disturbances and clinical signs served as an indication for roflumilast use. The administration of roflumilast in complex treatment in COPD alone or in combination with IHD relieved clinical symptoms, improved cell-mediated immune parameters, stabilized the pulmonary function, provided better treatment outcomes.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, ischemic heart disease, comorbidity, immunity disorders, roflumilast.

Ukr. Pulmonol. J. 2014; 3:56–63.

Petro R. Gerych

Ivano-Frankivsk national medical university

Department of internal medicine # 1,

clinical immunology and allergology, PhD, docent

24a, Glibova str., apt. 54, Ivano-Frankivsk, 76008, Ukraine

Tel.: 380973552283, gerychpetro@rambler.ru

На сьогодні не виникає сумнівів у тому, що ХОЗЛ є системним захворюванням, яке уражає весь організм людини. Багатьма дослідженнями доведено, що в основі клініко-морфологічних змін при ХОЗЛ лежить розвиток місцевого і системного запального процесу в дихальних шляхах із захопленням легеневої паренхіми і кровоносних судин та проходить за участі клітин і молекул запалення [1–3]. За визначенням GOLD перегляду 2013 року, ХОЗЛ відноситься до захворювань, яке можна попередити і лікувати, разом з тим в усіх країнах світу ця патологія продовжує займати лідируючі позиції за захворюваністю, смертністю і економічними витратами [4].

В останні роки особлива увага приділяється вивченню системних проявів ХОЗЛ. Найбільше вивчені м'язово-скелетні та метаболічні системні ефекти: дисфункція скелетних м'язів, зниження маси тіла, остеопороз,

анемія, поліцитемія і ін., які можуть значно погіршувати перебіг хвороби, що визначає поняття коморбідності [5–7]. Одними із потенційних системних ефектів ХОЗЛ розглядається кардіореспіраторна патологія (КРП), в основі якої важливе місце займають ушкодження ендотелію з розвитком ендотеліальної дисфункції периферійних і коронарних артерій, порушення ліпідного спектру крові, дисбаланс у синтезі імунокомпетентними клітинами факторів міжклітинної кооперації (цитокінів), які можуть бути причиною розвитку метаболічної кардіоміопатії, ІХС, артеріальної чи легеневої гіпертензії з подальшим розвитком хронічного легеневого серця [8–10]. Висловлюється припущення, що власне персистуюче запалення в бронхолегеневому комплексі, яке характерне для ХОЗЛ, вкладає основний внесок в патогенез ІХС [3, 6, 11]. На думку багатьох дослідників, ключову роль в патогенезі ІХС у хворих на ХОЗЛ відіграють імунні зміни [11–13]. Результати досліджень, які проведені в останні роки, підтвердили основ-

ну роль складної ієрархії міжклітинних взаємодій і медіаторів запалення, зокрема цитокінів, в патогенезі хронічного запалення при ІХС на тлі ХОЗЛ [11]. При ХОЗЛ запалення підтримується багато років, нерідко і десятиліттями, посилюючись в період загострення хвороби, тому є велика зацікавленість науковців і практичних лікарів у вивченні зв'язку між окремими ланками запального процесу і розвитком коморбідної ІХС у хворих на ХОЗЛ.

На сучасному етапі терапія ХОЗЛ здійснюється у відповідності з Наказом МОЗ України за № 555 від 27.06.2013 р. та сучасних міжнародних рекомендацій по лікуванню ХОЗЛ (GOLD, 2013), що привело до певних успіхів [4, 14]. Основною метою базової терапії ХОЗЛ є профілактика і контроль симптомів захворювання, зменшення частоти і тяжкості загострень, а також попередження розвитку і зменшення тяжкості ускладнень [1, 2, 15].

Препаратами першої лінії в лікуванні ХОЗЛ є бронходилататори тривалої дії —  $\beta_2$ -агоністи і холінолітики в поєднанні з медикаментозними засобами інших груп, зокрема метилксантинами, муколітиками, а при загостренні хвороби — з антибіотиками [16–19]. Враховуючи хронічний характер запалення при ХОЗЛ, логічним видається, що в основі його лікування та профілактики повинні бути протизапальні препарати [20]. Відомо, що найбільш ефективними протизапальними препаратами в лікуванні неспецифічних захворювань легень є глюкокортикостероїди (ГКС). Водночас призначення ГКС при ХОЗЛ залишається дискусійним, що пов'язано з неоднозначними результатами проведених клінічних досліджень [21].

На конгресі Європейського респіраторного товариства (European Respiratory Society — ERS), який відбувся в 2010 році в м. Барселона, Іспанія, були наведені перші результати глобального дослідження застосування нового протизапального препарату рофлуміласту [22]. За результатами 6-місячних досліджень професора Леонардо Фаббрі (університет Модени, Реджіо-Емілія, Італія), рофлуміласт, на тлі тривалої бронхолітичної терапії, демонструє тенденцію до зменшення загострень ХОЗЛ і скорочення ускладнень легеневої функції. На відміну від бронхолітиків, рофлуміласт діє не на симптоми, а на причину запального процесу, який лежить в основі ХОЗЛ. Сприятливий ефект рофлуміласту розвивається не зразу, по мірі продовження лікування вираженість ефекту постійно збільшується. На думку учасників конгресу, рофлуміласт володіє новим принципом дії і має потенціал стати першим на найближчі роки лікарським препаратом у своєму класі в медикаментозній терапії ХОЗЛ [23]. Поряд з цим, існує потреба більш глибокого вивчення впливу даного препарату, зокрема на імунну систему із залученням сучасних методів імунологічних досліджень, на основі чого вдасться вирішити проблеми оцінки доцільності та ефективності призначення його, розробити алгоритми лікування і в такий спосіб суттєво покращити стан пацієнтів.

*Мета дослідження:* підвищення ефективності лікування хворих на ХОЗЛ при поєднанні з супровідною ІХС шляхом застосування у комплексній терапії нового протизапального препарату рофлуміласт за результатами

дослідження клінічної симптоматики, показників вентиляційної функції легень і клітинного імунітету.

### Матеріали і методи

У дослідженні взяв участь 191 пацієнт з верифікованим діагнозом загострення ХОЗЛ III ст., які перебували на стаціонарному етапі лікування в алергологічному відділенні обласної клінічної лікарні (ОКЛ) м. Івано-Франківська та профільних відділеннях обласного фізіо-пульмонологічного центру (ОФПЦ). Хворі були в віці від 39 до 77 років (середній вік становив  $(59,13 \pm 14,3)$  року). Чоловіків було 164 (85,86 %) і жінок — 27 (14,13 %). Ступінь тяжкості ХОЗЛ встановлювали згідно національних критеріїв [14]. Середня тривалість перебігу ХОЗЛ становила  $(16,5 \pm 10,3)$  року. У 72 (37,69 %) пацієнтів виявлено коморбідну ІХС, стабільна стенокардія, I–II ФК.

Діагноз коморбідної ІХС, стабільна стенокардія, I–II ФК підтверджено в процесі динамічного клінічного, лабораторного та інструментального досліджень в умовах стаціонару. Клініко-інструментальні характеристики структурно-функціональних порушень роботи серця трактували відповідно до Наказу № 436 МОЗ України від 03.07.2006 р. та рекомендацій Асоціації кардіологів України (2008 р.) [24]. Були виділені дві групи хворих на ХОЗЛ. Усі хворі були репрезентовані за віком, статтю, тяжкістю захворювання, активністю запального процесу, ЧСС і рівнем АТ. Першу групу склали 119 хворих на ХОЗЛ III ст., в другу групу ввійшли 72 пацієнти з КРП (ХОЗЛ III ст. при поєднанні з ІХС, стабільна стенокардія, I–II ФК).

Пацієнтів обох груп було розділено на підгрупи в залежності від вибраної медикаментозної терапії; ті, які отримували базову терапію (основна підгрупа), і ті, яким призначали комплексну терапію з включенням до базової терапії препарату рофлуміласт в дозі 500 мкг на добу (підгрупа порівняння).

Впровадження рофлуміласту проводилося у відповідності до Наказу МОЗ України за № 513 від 05.09.2008 р. «Про затвердження формулярного довідника з використання лікарських засобів в пульмонології при обструктивних захворюваннях дихальних шляхів» [25].

Імунологічні дослідження у хворих на ХОЗЛ III ст. проводили при поступленні на стаціонарне лікування, перед застосуванням медикаментозних препаратів. Кількісну оцінку лейкоцитів, загальну кількість лімфоцитів і субпопуляцій лімфоцитів визначали непрямим імунофлюоросцентним методом за допомогою моноклональних антитіл виробництва ЗАТ «Сорбент-Сервіс» (м. Москва, Росія) на проточному цитофлюориметрі «Becton Dickinson» (США). Використовували наступні моноклональні антитіла: до маркера загальної популяції Т-лімфоцитів — CD3+, до маркера Т-хелперів — CD4+, до маркера Т-цитотоксичних лімфоцитів (супресорів) — CD8+, до маркера нормальних кілерів — CD16+, до маркера зрілих В-лімфоцитів — CD22+ (суперродина імуноглобулінів).

Клінічну ефективність лікування оцінювали за критеріями, які наведені в Європейському посібнику з клінічної оцінки [22]. Оцінка клінічної ефективності про-

веденої терапії включала:

а) клінічне видужання — вираженість симптомів відповідає початковому рівню (тобто досягнення фази ремісії);

б) клінічне покращання — зменшення вираженості симптомів захворювання та нормалізація температури тіла (тобто досягнення фази неповної ремісії);

в) клінічна неефективність (відсутність позитивної динаміки).

Безпеку терапії оцінювали за частотою виникнення побічних ефектів (в тому числі і клінічно значущого відхилення показників лабораторних досліджень, що виникло під час проведення дослідження).

Статистичне обчислення результатів дослідження і цифрових показників проводили за допомогою програми SPSS 10.0 для Windows.

### Результати й обговорення

У хворих, які поступали з тяжким перебігом ХОЗЛ, частота загострень спостерігалася 2–3 рази на рік, в середньому ( $2,4 \pm 0,84$ ) рази. Тривалість кожного загострення становила ( $14,5 \pm 1,7$ ) дня. У 79 (41,36 %) пацієнтів загострення ХОЗЛ виникло вдруге, у 28 (14,7 %) — втретє, у 18 (9,42 %) — четвертий раз за рік.

За результатами аналізу даних анамнезу хвороби встановлено, що у пацієнтів із поєднаною КРП швидше наростала вираженість клінічної симптоматики. Так, при поєднаному перебігу ХОЗЛ III ст. та ІХС, стабільна стенокардія, I–II ФК були більш вираженими посилення кашлю, збільшення кількості харкотиння (у більшості випадків гнійного), наростання задишки (табл. 1) та симптомів інтоксикації (підвищення температури тіла до  $37-38^{\circ}\text{C}$ , сухість у роті, підвищена пітливість) [17].

Таблиця 1

#### Порівняльна таблиця респіраторних симптомів у пацієнтів на ХОЗЛ III ст. у фазі загострення та при поєднанні з ІХС, стабільна стенокардія, I–II ФК ( $M \pm m$ )

Показник	Перша група, (n = 119)	Друга група, (n = 72)
Кашель, бали	$2,45 \pm 0,38$	$2,87 \pm 0,32$
Продукція мокротиння, бали	$2,41 \pm 0,36$	$2,81 \pm 0,28$
Задишка, бали	$2,55 \pm 0,42$	$2,81 \pm 0,38$
Сухі хрипи, бали	$2,41 \pm 0,36$	$2,86 \pm 0,48$
ЧД (уд./хв.)	$21,50 \pm 0,46$	$22,00 \pm 0,55$

Зокрема, у першій групі задишка при звичайних фізичних навантаженнях відмічена у 149 (79,04 %) хворих, в стані спокою — у 42 (21,96 %) пацієнтів, сухий кашель та кашель із виділенням гнійно-серозного мокротиння у 68 (35,56 %) і 123 (64,44 %) хворих відповідно. Водночас при поєднаній КРП задишка при звичайних фізичних навантаженнях відмічена у 42 (61,12 %) пацієнтів, в стані спокою — у 28 (38,88 %) хворих, сухий кашель — у 17 (23,61 %) хворих та кашель із виділенням харкотиння — у 55 (76,19 %) пацієнтів. Загальна слабкість, швидка втомлюваність і пітливість спостерігалися практично у всіх пацієнтів як першої, так і другої групи.

Спірографічне обстеження хворих на КРП до початку лікування виявило суттєві порушення ФЗД, що проявлялися вираженою бронхообструкцією за змішаним варіантом та помірною гіпоксемією (середній показник

$\text{SaO}_2$  становив  $93,0$  %). У хворих другої групи встановлено вірогідне зниження показників ЖЄЛ в середньому до ( $66,5 \pm 21,2$ ) % від належних величин, ( $p < 0,001$ ), водночас як у пацієнтів першої групи — в середньому до ( $69,92 \pm 2,13$ ) % від належних величин, різниця показників у двох групах були вірогідними, ( $p < 0,001$ ). Свідченням рестриктивної складової в дихальній дисфункції у хворих із поєднаною КРП стали параметри ФЖЄЛ. У пацієнтів на ХОЗЛ і супровідну ІХС показники ФЖЄЛ зменшилися в середньому до ( $55,64 \pm 2,96$ ) % від належних величин, водночас як у пацієнтів на ізолюваний перебіг ХОЗЛ — в середньому до ( $59,84 \pm 2,08$ ) % від належних величин і були вірогідними порівняно до групи ПЗО ( $p < 0,001$ ). Відомо, що при визначенні параметричних показників ФЗД особливе значення надається форсованому видиху за першу секунду ( $\text{ОФВ}_1$ ). У пацієнтів на ХОЗЛ важкого перебігу при поєднанні з ІХС, стабільна стенокардія, I–II ФК показник  $\text{ОФВ}_1$  був у середньому на рівні ( $35,0$ ) % від належних величин (табл. 2).

Таблиця 2

#### Порівняльна таблиця спірографічних показників у пацієнтів на ХОЗЛ III ст. у фазі загострення та при поєднанні з ІХС, стабільна стенокардія, I–II ФК до лікування ( $M \pm m$ )

Показники	ПЗО, (n = 28)	Перша група, (n = 119)	Друга група, (n = 72)
ЖЄЛ, % від належних величин	$94,64 \pm 2,61$	$69,92 \pm 2,13^*$	$66,52 \pm 3,02^{\circ}$
ФЖЄЛ, % від належних величин	$96,82 \pm 4,32$	$59,84 \pm 2,08^*$	$55,64 \pm 2,96^{\circ}$
$\text{ОФВ}_1$ , % від належних величин	$92,81 \pm 2,26$	$36,46 \pm 1,91^*$	$34,94 \pm 2,84^{\circ}$
$\text{МОШ}_{25}$ , % від належних величин	$71,61 \pm 2,08$	$44,52 \pm 0,52^*$	$44,18 \pm 2,68^{\circ}$
$\text{МОШ}_{50}$ , % від належних величин	$61,68 \pm 1,93$	$34,14 \pm 1,3^*$	$21,1 \pm 1,42^{\circ}$
$\text{МОШ}_{75}$ , % від належних величин	$46,82 \pm 1,44$	$32,72 \pm 1,2^*$	$18,4 \pm 2,08^{\circ}$
$\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЄЛ}$ , % від належних величин	$95,95 \pm 4,28$	$60,92 \pm 1,98^*$	$62,78 \pm 3,12^{\circ}$

Примітки: 1.\* — достовірність різниці даних показників ( $p < 0,001$ ) між групою практично здорових осіб та 1 порівнювальною групою; 2. $^{\circ}$  — достовірність різниці даних показників ( $p < 0,001$ ) між групою практично здорових осіб та 2 досліджуваною групою.

На час закінчення стаціонарного етапу лікування проводили попередню оцінку ефективності комплексної терапії. На загал, пацієнти основної групи і групи порівняння відмітили покращання загального стану. Результати дослідження респіраторних симптомів і спірографічних показників хворих на поєднану КРП представлено у табл. 3.

Аналіз даних обстеження показав, що у пацієнтів обох підгруп дослідження через 14 днів від початку лікування були менше виражені респіраторні симптоми хвороби, які оцінювалися за бальною системою (табл. 3). Відмічено зменшення вираженості задишки, інтенсивності кашлю та кількості й гнійності харкотиння, що вказувало на ефективність призначеної терапії. Водночас у хворих, які отримували комплексну терапію, порівняно з основною підгрупою, спостерігалася

Таблиця 3

**Динаміка клініко-функціональних показників у хворих на ХОЗЛ III ст. у фазі загострення при поєднанні з ІХС, стабільна стенокардія, I–II ФК на тлі різних схем терапії (M ± m)**

Показник	ПЗО, (n = 28)	ХОЗЛ (III ст.) + ІХС (стабільна стенокардія, I–II ФК)			
		Базова терапія, (n = 44)		Комплексна терапія, (n = 28)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Кашель, бали	–	2,72 ± 0,52	1,98 ± 0,42*	2,79 ± 0,88	1,36 ± 0,66°
Продукція мокротиння, бали	–	2,76 ± 0,38	1,22 ± 0,26*	2,86 ± 0,86	0,73 ± 0,52°
Задишка, бали	–	2,55 ± 0,42	1,93 ± 0,32	2,69 ± 0,89	1,60 ± 0,64
Сухі хрипи, бали	–	2,47 ± 0,38	1,63 ± 0,26	2,58 ± 0,66	0,82 ± 0,32°
ЖЄЛ, %	94,64 ± 2,61	68,52 ± 2,64#	76,23 ± 4,01	66,52 ± 2,96*	78,16 ± 3,42°
ФЖЄЛ, %	96,82 ± 4,32	58,36 ± 4,30#	66,24 ± 3,98	55,64 ± 2,96*	69,32 ± 3,18°
ОФВ <sub>1</sub> , %	92,81 ± 2,26	46,24 ± 2,24#	54,61 ± 3,28*	34,94 ± 2,84*	58,32 ± 3,02°
МОШ <sub>25%</sub>	71,61 ± 2,08	34,22 ± 2,38#	36,82 ± 2,38	34,46 ± 2,42*	36,18 ± 2,68
МОШ <sub>50%</sub>	61,68 ± 1,93	18,4 ± 2,08#	22,6 ± 2,14	22,56 ± 2,28*	26,84 ± 2,36
МОШ <sub>75%</sub>	46,82 ± 1,44	21,1 ± 1,42#	22,2 ± 2,26	22,84 ± 2,36*	26,66 ± 2,98
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЄЛ, %	95,95 ± 4,28	60,42 ± 4,01#	64,22 ± 4,64	61,26 ± 3,23*	66,05 ± 4,88

Примітки: # — достовірність різниці даних показників ( $p < 0,05$  —  $< 0,001$ ) між групою практично здорових осіб і групою із базовою терапією до проведеного після лікування; « — достовірність різниці даних показників ( $p < 0,05$  —  $< 0,001$ ) між групою практично здорових осіб і групою із комплексною терапією до проведеного після лікування;

\* — достовірність різниці даних показників ( $p < 0,05$  —  $< 0,001$ ) групи із базовою терапією до — та після лікування; ° — достовірність різниці даних показників ( $p < 0,05$  —  $< 0,001$ ) групи із комплексною терапією до — та після лікування (тут і надалі).

вірогідне зниження на 12,1 % загальної кількості балів, які характеризують вираженість респіраторних симптомів ( $p < 0,05$ ). У підгрупі порівняння першої і другої груп, порівняно з хворими основної підгрупи, були менше у 1,45 разу інтенсивність кашлю, кількість харкотиння та хрипів у легенях ( $p < 0,05$ ). Так, зменшення кашлю у другій групі базової терапії відмічено у 18 (40,91) % пацієнтів, водночас, як у групі застосування рофлуміласту — у 22 (78,57) % хворих, ( $p < 0,01$ ). Виділення харкотиння гнійного характеру в межах 30–50 мл спостерігали у 11 (42,3 %) пацієнтів, які отримували базову терапію, і тільки у 6 (21,42) % пацієнтів, яким призначали рофлуміласт ( $p < 0,001$ ). Зменшення задишки при фізичному навантаженні відмічено у 24 (54,55) % пацієнтів основної підгрупи та у 19 (67,85) % хворих у підгрупі комплексної терапії. Кількість хрипів над легенями на 7-й і на 14-й день лікування в основній підгрупі мали тенденцію до зниження ( $p > 0,05$ ), в той же час, у пацієнтів, які отримували додатково рофлуміласт, відмічалось вірогідне зниження кількості хрипів над легенями ( $p < 0,05$ ) (табл. 3). Крім того, також відмічено зниження температури тіла до нормальних і субфебрильних величин.

Вибір методу лікування знайшов своє відображення в показниках ФЗД (табл. 3). Нами відмічено відмінності в показниках вентиляційної функції легень залежно від вибору призначеної терапії. Зокрема, підвищення параметрів ФЖЄЛ і ОФВ<sub>1</sub> у пацієнтів підгрупи порівняння першої групи у 1,06 разу ( $p > 0,05$ ) і у 1,09 разу, ( $p < 0,05$ ) відповідно до вихідних даних вказує на покращання вентиляційної функції легень. Подібним чином змінювався показник індексу Генслара, але різниці не досягали ступеня статистичної вірогідності, ( $p > 0,05$ ). На відміну, отримано дещо більший коефіцієнт бронходилатації на 14-й день стаціонарного лікування препаратом рофлуміласт в складі базової терапії. Так, показник ОФВ<sub>1</sub> у пацієнтів, які отримували комплексну терапію, виріс з (34,94 ± 2,84) % до (58,32 ± 3,02) % від належних величин, і був статистич-

но вірогідним, ( $p < 0,001$ ). Подібним чином змінювалися параметри ФЖЄЛ ( $p < 0,01$ ). Проведена комплексна протизапальна терапія привела до зростання інших показників ФЗД, зокрема МОШ<sub>25-75%</sub>. Разом з тим, важливо відзначити, що ті позитивні зміни дихальної функції легень, які нами встановлено у хворих на час закінчення стаціонарного лікування, що отримували як базову, так і комплексну терапію, значно різняться від показників у групі ПЗО та не досягають вірогідних значень.

Отже, у хворих із поєднаною КРП призначення рофлуміласту в складі базової терапії приводить до позитивних зрушень у клінічній симптоматиці і спірографічних показників, що має вирішальне значення в визначенні ефективності проведеної терапії. Загалом, загострення ХОЗЛ тяжкого перебігу при поєднанні з супровідною ІХС у пацієнтів, яким призначали базову терапію ХОЗЛ і стандартну терапію ІХС, тривало в середньому (14,4 ± 1,6) днів, водночас як у пацієнтів, які отримували комплексну терапію — (13,7 ± 2,0) днів.

Згідно сучасних даних, ключову роль у функціонуванні імунітету відіграють лімфоцитарні клітини, які визначають стан специфічного клітинного імунітету. Особливе значення надається субпопуляціям Т-лімфоцитів, які продукують як прозапальні, так і протизапальні цитокіни [26]. Оскільки характер перебігу ХОЗЛ і прогноз захворювання визначаються станом імунної системи, є розуміння того, що вивчення окремих її ланок має важливе значення в визначенні тяжкості запального процесу, прогнозу перебігу хвороби і ефективності проведеної терапії. Нами проведена оцінка клітинної ланки імунітету за показниками популяційного і субпопуляційного складу Т- і В-лімфоцитів у пацієнтів із поєднаною КРП на тлі тяжкого перебігу ХОЗЛ.

При порівняльному дослідженні показників популяційного і субпопуляційного складу Т-лімфоцитів на початок дослідження виявлено зміни у пацієнтів із поєднаною КРП (табл. 4). Так, рівень CD3+ лімфоцитів у пацієнтів із загостренням ХОЗЛ при поєднанні з супровідною

Таблиця 4

**Кількісний склад субпопуляцій лімфоцитів (%) у периферійній крові хворих із загостренням ХОЗЛ III ст. при поєднанні з ІХС, стабільна стенокардія, I-II ФК (M ± m)**

Показники	ПЗО, (n = 28)	ХОЗЛ III ст. і ІХС, стабільна стенокардія, I-II ФК			
		Базисна терапія, (n = 44)		Комплексна терапія, (n = 28)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
CD3+ лімфоцити, %	62,4 ± 3,72	49,09 ± 3,08 <sup>#</sup>	51,64 ± 3,18	46,8 ± 3,98 <sup>*</sup>	49,64 ± 4,02
CD4+ лімфоцити, %	47,26 ± 2,74	38,14 ± 2,41 <sup>#</sup>	39,91 ± 2,38	37,14 ± 2,41 <sup>*</sup>	41,22 ± 2,54
CD8+ лімфоцити, %	28,12 ± 2,15	33,85 ± 1,37 <sup>#</sup>	26,28 ± 1,28 <sup>*</sup>	35,71 ± 0,96 <sup>*</sup>	25,06 ± 0,35 <sup>°</sup>
CD16+ лімфоцити, %	16,98 ± 0,13	13,6 ± 0,96 <sup>#</sup>	14,86 ± 1,08	15,06 ± 0,15 <sup>*</sup>	15,6 ± 0,18
CD22+ лімфоцити, %	22,4 ± 0,35	20,2 ± 0,47 <sup>#</sup>	21,02 ± 0,52	18,2 ± 0,98 <sup>*</sup>	21,42 ± 1,12 <sup>°</sup>
CD25+ (активовані Т-лімфоцити), %	13,85 ± 0,43	15,3 ± 0,44 <sup>#</sup>	14,01 ± 0,68	16,4 ± 0,84 <sup>*</sup>	14,12 ± 0,78

ІХС становив (49,09±3,08) %, що у 1,27 разу є вірогідно менший, ніж у групі ПЗО (p<0,05). На загал, співвідношення між параметрами субпопуляційного складу Т-лімфоцитів у пацієнтів обох груп дослідження були невірогідними (p>0,05) (табл. 4).

Відомо, що Т-лімфоцити в своєму складі мають дві регуляторні субпопуляції: Т-хелпери-ефектори (CD4+) і Т-кіллери-супресори (CD8+), які визначають напрямок імунної відповіді на різні субстанції. Молекули CD4+ і CD8+ є трансмембранними глікопротеїнами, вони відносяться до адгезивних молекул і приймають участь в розпізнаванні аутологічних молекул головного комплексу гістосумісності, а також в механізмах передачі сигналу всередину лімфоцита в момент кооперації Т-лімфоцитів і антигенреалізуючих клітин при антигенному розпізнаванні [26]. Рецептор CD4+ несуть клітини, які описані як Т-лімфоцити з хелперними (індукторними) властивостями. Вони допомагають В-клітинам перетворюватися у антитілопродукуючу плазматичну клітину, CD8+ лімфоцитам — в зрілу цитотоксичну Т-клітину, а макрофагам здійснювати ефекти гіперчутливості сповільненого типу [27]. Нами визначено зміни кількісного складу Т-хелперів у периферійній крові у хворих із загостренням ХОЗЛ III ст. із супровідною ІХС, стабільна стенокардія, I-II ФК. Так, рівень CD4+ лімфоцитів у пацієнтів із поєднаною КРП становив в середньому (38,14 ± 2,41) %, що у 1,48 разу є достовірно менший порівняно із групою ПЗО, (p<0,05). Зокрема, у пацієнтів на ХОЗЛ і супровідною ІХС рівень CD4+ лімфоцитів склав (37,14 ± 2,41) %, що у 1,27 разу є нижчий порівняно із групою ПЗО, (p<0,05). Т-кіллери/супресори (CD8+ лімфоцити) — це гальмівні регуляторні клітини. Визначено, що специфічні Т-супресори пригнічують імунну відповідь на визначений антиген, а неспецифічні Т-супресори пригнічують імунну відповідь незалежно від антигену, регулюючи клітинну проліферацію. Від функціонального стану Т-супресорів і їх вмісту в периферійній крові залежить розвиток аутоімунних, імунodefіцитних та бластоматозних процесів, прояв реакцій трансплантаційного імунітету [28]. Підвищення відносного числа CD8+ лімфоцитів може відбуватися при наявності інфекції, а також в момент, коли іде збільшення специфічних цитотоксичних клітин. Аналогічні зміни відмічаються при онкологічних захворюваннях і при аллотрансплантації. Зниження відносного числа CD8+ лімфоцитів може спостерігатися також при аутоімунних і алергічних станах. При цьому коефіцієнт CD4+ /

CD8+ імунорегуляторний індекс (ІРІ) стає вище норми. Його показники у здорових осіб, які прийняті в якості регіонарної норми, складають 1,59 [29].

За результатами нашого дослідження встановлено, що рівень CD8+ лімфоцитів залежав як від тяжкості перебігу ХОЗЛ, так і присутності супровідної патології. Визначено вірогідне збільшення кількості CD8+ лімфоцитів у пацієнтів із загостренням ХОЗЛ III ст. порівняно з групою контролю (p<0,05). Так, у пацієнтів із ХОЗЛ і супровідною ІХС показник CD8+ лімфоцитів становив (33,85 ± 1,37) % і був у 1,20 (p<0,05) разу більший порівняно із групою ПЗО, (p<0,05). Збільшення вмісту CD8+ лімфоцитів відмічалось у пацієнтів з тривалістю хвороби більше 10 років, з частими загостреннями (2,4 ± 1,3) на рік, із схильністю до хронізації процесу і затяжного перебігу хвороби.

Збільшення вмісту субпопуляції CD8+ лімфоцитів у периферійній крові у пацієнтів на ХОЗЛ III ст. у фазі загострення корелювало із зменшенням вмісту CD4+ лімфоцитів (r = -0,89; p<0,05). Така розбіжність в кількісних і відносних показниках в субпопуляціях лімфоцитів при КРП, на думку багатьох дослідників, є переконливим свідченням дискоординації роботи імунної системи у даної когорти пацієнтів [30]. Підтвердженням цьому стали результати вивчення ІРІ. Встановлено зниження ІРІ від (1,09 ± 0,06), p<0,05 у пацієнтів із супровідною ІХС до (1,06 ± 0,08), p<0,05 у хворих із поєднанням ХОЗЛ і коморбідної ІХС. Показник ІРІ у групі пацієнтів на ХОЗЛ при поєднанні з ІХС був максимально низький, в основному, за рахунок збільшення кількості CD8+ клітин (цитотоксичних супресорів), що свідчить про порушення в співвідношенні імунорегуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів при ХОЗЛ III ст. Виникнення дисбалансу в співвідношенні Т-хелперів і Т-супресорів є проміжним свідченням порушення процесів лімфоцитарної кооперації та імунної відповіді у хворих із загостренням ХОЗЛ III ст. при поєднанні з ІХС. На думку окремих дослідників, наявність такого дисбалансу у клітинній ланці специфічного імунітету, в певній мірі, пояснюється збільшенням лімфоцитарної інфільтрації стінки бронхів CD4+ лімфоцитами у пацієнтів даної категорії та запальними змінами, які відбуваються не тільки в бронхолегеновому комплексі, але і в коронарних і периферійних судинах, що спричиняє розвиток атеросклерозу і ендотеліальну дисфункцію і відображає активність запального процесу в організмі хворого в цілому [31].

Показники субпопуляційного пулу CD16+ лімфоцитів у пацієнтів при поєднаній КРП були вірогідно нижчими порівняно із групою ПЗО ( $p < 0,05$ ), що зумовлювало ослаблення захисту від інфекційних збудників. Дефіцит натуральних кілерів (CD16+ лімфоцитів) корелював як із тяжкістю основного захворювання, так із присутністю супровідної КРП ( $r = -0,32$  і  $r = -0,36$ , відповідно). Подібні результати дослідження отримані також іншими дослідниками [27, 28].

Доведено, що НК-клітини виконують регуляцію запального процесу різної локалізації, в тому числі і в бронхолегеневому комплексі, і є головними захисниками організму від мікроорганізмів на стадії ранньої імунної відповіді. Природні кілерні клітини експресують CD16+ маркери, які є рецепторами до частини молекули імуноглобуліну, що визначає ступінь вираженості гуморального захисту. Природні кілери відіграють також важливу роль в елімінації пухлинних і вірусінфікованих клітин [26].

Загострення ХОЗЛ III ст. супроводжувалося зменшенням рівнів як абсолютної, так і відносної кількості CD22+ лімфоцитів (зрілі В-лімфоцити) у пацієнтів із загостренням ХОЗЛ при поєднанні з ІХС. Найбільш виражене зменшення показника CD22+ лімфоцитів спостерігали у пацієнтів із загостренням ХОЗЛ при поєднанні з супровідною ІХС, який склав ( $20,2 \pm 0,47$ ) %, що відповідно у 12,3 разу є менший порівняно із групою ПЗО ( $p < 0,001$  для обох показників). Відомо, що CD22+ рецептор відноситься до суперродини імуноглобулінів, функція яких направлена на зв'язування сіалокон'югатів і визначення рівнів продукування імуноглобулінів А, М, G та E в сироватці крові, а також циркулюючих у крові імунних комплексів і у відповіді в РБТЛ на В-клітинний мітоген (*E.coli* або *S.typhimurium*) [26].

Застосування комплексної терапії через 14 днів супроводжувалося збільшенням як загальної кількості Т-лімфоцитів, так і окремих субпопуляцій. Підвищення рівня CD4+ лімфоцитів до ( $41,22 \pm 2,54$ ) % приводило до нормалізації показника ІРІ. Загалом, у 76,0 % пацієнтів на ХОЗЛ III ст. відмічено тенденцію до нормалізації показників клітинного (за визначенням лімфоцитів у периферійній крові) імунітету (табл. 4). Це дозволяє нам стверджувати про корекцію вторинної імунної недостатності у хворих на ХОЗЛ при поєднанні з ІХС вже на ранніх термінах лікування. В цілому, нормалізація показників імунограми проявлялася вірогідним підвищенням загальної кількості Т-загальних лімфоцитів ( $p < 0,05$ ), а також їх окремих субпопуляцій: CD4+ і CD16+ лімфоцитів ( $p < 0,05$  для обох показників). Очевидно, що така дія комплексної терапії може забезпечити довготривалу ремісію ХОЗЛ. Зміни імунологічних показників у пацієнтів, які отримували тільки базову терапію, носили також позитивний характер, але були незначні і статистично невірогідні ( $p > 0,05$ ).

Отримані результати дослідження хворих на ХОЗЛ III ст. при поєднанні з КРП свідчать про високу клінічну ефективність протизапальної дії препарату рофлуміласт, який призначався в складі базової терапії загострення ХОЗЛ, і обґрунтовують необхідність проведення підтримуючої терапії. Включення рофлуміласту до

базової терапії забезпечило постбронходиляційне збільшення ОФВ<sub>1</sub> сальметеролом на 49 мл, ( $p < 0,001$ ) порівняно з вихідними даними. Отримані результати дослідження стали підставою для включення рофлуміласту для наступної підтримуючої терапії протягом щонайменше 6 місяців. Віддалені результати лікування будуть нами приведені в наступних публікаціях.

При оцінці безпеки та сприйнятливості організму до медикаментозної терапії ми не виявили вірогідних відмінностей частоти виникнення побічних ефектів між групами порівняння. Найбільш частими побічними ефектами, які реєструвалися в процесі дослідження, були нудота та діарея. Нудота і діарея в більшості випадків були легкого і середнього ступеню важкості і проявлялися в перші дні лікування, а пізніше зникали, що не вимагало відміни або корекції терапії. Враховуючи вищезазначене, доцільним видається застосування в комплексній терапії рофлуміласту у хворих із загостренням ХОЗЛ III ст. як при ізольованому перебігу, так і при поєднанні з ІХС, стабільна стенокардія, I-II ФК.

### Висновки

1. Перебіг загострення хронічного обструктивного захворювання легень III ст. при ізольованому перебігу і при поєднанні з ішемічною хворобою серця супроводжується вираженими загальними клінічними ознаками, респіраторними симптомами, порушеннями функції зовнішнього дихання та змінами специфічного клітинного імунітету. У хворих із загостренням ХОЗЛ при поєднанні з ішемічною хворобою серця особливостями клінічного перебігу є поєднання скарг на кашель, задишку, виділення харкотиння з типовим больовим синдромом і порушеннями ритму серця. При поєднаній кардіореспіраторній патології на тлі хронічного обструктивного захворювання легень III ст. у переважній кількості хворих виявлено порушення бронхіальної прохідності тяжкого ступеня.

2. При хронічному обструктивному захворюванні легень III стадії при поєднанні з ішемічною хворобою серця спостерігаються порушення Т- і В- системи клітинного імунітету, які проявляється змінами кількісного і відносного складу Т- і В-лімфоцитів і зменшенням імунорегуляторного індексу. Спільними ознаками імунологічних порушень є зменшення кількості загальних Т-лімфоцитів, Т-лімфоцитів-хелперів, Т-лімфоцитів-кілерів і В-лімфоцитів й підвищення вмісту Т-лімфоцитів-супресорів і активованих Т-лімфоцитів у периферійній крові, що, в цілому, відображають гіпофункцію/гіперреактивність імунної системи. Зазначені зміни корелюють з тяжкістю захворювання.

3. Виявлені імунологічні порушення є показаннями для призначення протизапальної терапії та проведення диференційованої імунологічної корекції.

4. Комплексна терапія з використанням препарату з протизапальною дією рофлуміласту в складі базової терапії хворих із загостренням хронічного обструктивного захворювання легень III стадії як при ізольованому перебігу, так і при поєднанні з супровідною ішемічною хворобою серця, в короткі терміни після стаціонарного

лікування покращує клінічну симптоматику та імунореактивність, веде до приросту показників функції зовнішнього дихання і при цьому не супроводжується розвитком серйозних побічних ефектів.

### Перспективи подальших досліджень

Проведені дослідження клітинного імунітету у хворих із загостренням ХОЗЛ тяжкого перебігу як при ізольованому перебігу, так і при поєднанні з супро-

відною ішемічною хворобою серця, виявили порушення в клітинній кооперації Т- і В-систем. Подальші дослідження показників гуморального та місцевого імунітету сприяли б вивченню корегуючих впливів комплексної медикаментозної терапії з включення препарату рофлуміласт на імунореактивність і на процеси морфологічної перебудови місцевих бар'єрних факторів захисту слизових оболонок, і патогенетичні ланки хвороби в цілому.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Фещенко, Ю. І. Актуальні проблеми діагностики і терапії ХОЗЛ із супутньою патологією [Текст] / Ю. І. Фещенко // Укр. пульмонол. журн. — 2009. — № 2. — С. 6–10.
2. Мостовой, Ю. М. ХОЗЛ: приглашение к дискуссии [Текст] / Ю. М. Мостовой // Новости медицины и фармации. — 2008. — № 19(261). — С. 6–8.
3. Barnes, P. J. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / P. J. Barnes // Pharmacol. Rev. — 2004. — Vol. 56. — P. 515–548.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (COLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2013.
5. Чучалин, А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания [Текст] / А. Г. Чучалин // Здоров'я України. — 2008. — № 15–16. — С. 1–7.
6. Кароли, Н. А. Хроническая обструктивная болезнь легких и кардиоваскулярная патология: клинико-функциональные взаимоотношения и прогнозирование течения [Текст]: дисс. д. мед. н. / Н. А. Кароли. — 2007. — 398 с.
7. Березин, А. Е. Хроническая обструктивная болезнь легких и кардиоваскулярный риск [Текст] / А. Е. Березин // Укр. мед. часопис. — 2009. — № 2(70). — С. 62–68.
8. Sin, D. D. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor of cardiovascular morbidity and mortality [Text] / D. D. Sin, S. F. P. Man // Proc. Am. Thorax. Soc. — 2005. — Vol. 2. — P. 8–11.
9. Амосова, К. М. Ішемічна хвороба серця у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень: деякі особливості клініки та морфо-функціонального стану міокарду за даними ретроспективного аналізу [Текст] / К. М. Амосова, Л. Ф. Конопльова, Д. Ш. Січинава, І. В. Кривинська // Укр. пульмонол. журнал. — 2008. — № 1. — С. 9–12.
10. Barnes, P. J. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / P. J. Barnes // Pharmacol. Rev. — 2004. — Vol. 56. — P. 515–548.
11. Татенкулова, С. Н. Роль гуморальных воспалительных факторов в патогенезе ишемической болезни сердца [Текст] / С. Н. Татенкулова, В. Ю. Мареев, К. А. Зыков, Ю. Н. Беленков // Кардиология. — 2009. — № 1. — С. 4–9.
12. Корж, А. Н. Проблема сердечно-сосудистой патологии при ХОЗЛ [Текст] / А. Н. Корж // Новости медицины и фармации в Украине. — 2010. — № 9 (325). — С. 14–15.
13. Gan, W. Q. The association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a metaanalysis / W. Q. Gan, S. F. Man, A. Senthilselvan, D. D. Sin // Thorax. — 2004. — Vol. 59. — P. 574–580.
14. Наказ МОЗ України № 555 від 27.06.2013 р. «Про затвердження стандартизації медичної допомоги при ХОЗЛ».
15. Хронічне обструктивне захворювання легень: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, терапія [Текст] / Методичний посібник під ред. Л. А. Яшина. — Київ, 2013. — 50 с.
16. Бутир, М. Н. Сучасні можливості і помилки в терапії хронічного обструктивного захворювання легень [Текст] / М. Н. Бутир, М. М. Островський, А. Б. Зубань // Здоров'я України. — 2010. — № 10(239). — С. 12–13.
17. Куницина, Ю. Л. Противовоспалительная терапия больных при хронической обструктивной болезни легких [Текст] / Ю. Л. Куницина, Е. И. Шмелев // Пульмонология. — 2003. — № 2. — С. 111–116.
18. Безлепко, А. В. Противовоспалительная терапия хронической обструктивной болезни легких [Текст] / А. В. Безлепко, Е. А. Безлепко, Н. К. Захарова, В. Е. Ефимова // Пульмонология. — 2004. — № 4. — С. 85–90.
19. Фещенко, Ю. І. Вопросы хронического обструктивного заболевания легких [Текст] / Ю. І. Фещенко // Укр. пульмонол. журн. — 2010. — № 1. — С. 6.
20. Островський, М. М. Клініко-патогенетичне обґрунтування оптимізації лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень препаратом флогосиб [Текст] / М. М. Островський, Г. З. Корж, А. Б. Зубань та ін. // Галицький лікарський вісник. — 2008. — Т. 8, № 2. — С. 60–63.
21. Синопальников, А. И., Клячкина И.Л. Применение ингаляционных глюкокортикостероидов при стабильном течении хронической обструктивной болезни легких [Текст] / А. И. Синопальников, И. Л. Клячкина // Пульмонология. — 2004. — № 4. — С. 112–117.
22. Vestbo, J. Целенаправленная терапия — путь к повышению эффективности лечения ХОЗЛ — за матеріалами щорічного конгресу (ERS) [Текст] / J. Vestbo // Здоров'я України. — 2011. — № 20 (273). — С. 11–13.
23. Barnes, P. J. Воспаление при ХОЗЛ — правильная мишень для терапевтического воздействия — за матеріалами щорічного конгресу (ERS) / P. J. Barnes // Здоров'я України. — 2011. — № 20 (273). — С. 11–13.
24. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія»: Наказ МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р. / Міністерство охорони здоров'я України. — 2007. — 146 с.
25. Про затвердження формулярного довідника з використання лікарських засобів в пульмонології при обструктивних захворюваннях дихальних шляхів // Новости медицины и фармации. — 2008. — № 21–22 (265–266). — С. 1–7.
26. Дранник, Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология: пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, аллергологов, врачей лечебного профиля всех специальностей. 4-е изд., доп. [Текст] / Г. Н. Дранник. — К., 2010 — 552 с.
27. Лисенко, Г. І. Зміни клітинного та гуморального імунітету у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / Г. І. Лисенко, Т. О. Ситюк // Теорія і практика сімейної медицини. — 2007. — № 3. — С. 17–18.

### REFERENCES

1. Feshchenko Yul. Aktualni problemy diagnostyki i terapiyi KHOZL iz suputnoyu patologiyeyu (Actual problems of diagnostics and treatment of COPD and concomitant pathology). Ukr. Pulmonol. Zhurnal. 2009;No 2:6–10.
2. Mostovoy YuM. KHOZL: priglaseniye k diskusii (COPD: an invitation to debate). Novosti meditsiny i farmatsii. 2008;No 19(261):6–8.
3. Barnes PJ. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. Pharmacol. Rev. 2004;56: 515–548.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (COLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2013.
5. Chuchalin AG. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezn legkikh i soputstvuyushchiye zabolevaniya (Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities). Zdorovya Ukrainy. 2008; No 15–16:1–7.
6. Karoli NA. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezn legkikh i kardiovaskulyarnaya patologiya: kliniko-funktsionalnyye vzaimootnosheniya i prognozirvaniye techeniya. Dissertatsiya doktora meditsinskikh nauk (Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease: clinical and functional relationships and prognosis of: the dissertation of the doctor of medical sciences). 2007. 398 p.
7. Berezin AYe. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezn legkikh i kardiovaskulyarnyy risk (Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular risk). Ukr. med. chasopys. 2009;No 2(70):62–68.
8. Sin DD, Man SFP. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor of cardiovascular morbidity and mortality. Proc. Am. Thorax. Soc. 2005;2:8–11.
9. Amosova KM, Konoplova LF, Sichinava DSh, Krychynska IV. Isemichna khvoroba sertsya u khvorykh na khronichne obstruktyvne zakhvoruyuvannya legen: deyaki osoblyvosti kliniky ta morfo-funktsionalnogo stanu miokardu za danymy retrospektyvnogo analizu (Ishemic heart disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease: some peculiarities of clinical and morfo-functional status of myocardium based on retrospective analysis data). Ukr. Pulmonol. Zhurnal. 2008;No 1:9–12.
10. Barnes PJ. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. Pharmacol. Rev. 2004;56: 515–548.
11. Tatenkulova SN, Mareyev VYu, Zykov KA, Belenkov YuN. Rol gumoralnykh faktorov v patogeneze ishemicheskoy bolezn serdtsa (Role of humoral inflammatory factors in the pathogenesis of ischemic heart disease). Ukr. med. chasopys. 2009;No 1:4–9.
12. Korzh AN. Problema serdechno-sosudistoy patologii pri KHOZL (The problem of cardiovascular disease in COPD). Novosti meditsiny i farmatsii v Ukraine. 2010;No 9(325):14–15.
13. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. The association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a metaanalysis. Thorax. 2004;59:574–580.
14. Nakaz MOZ Ukrainy № 555 vid 27.06.2013 r. "Pro zatverdzhennya standartyzatsiyi medychnoyi dopomogy pry KHOZL" (Decree of the Ministry of Health of Ukraine № 555 dated 27.06.2013. "On approval of standardization of medical care in COPD).
15. Yashina LA. Khronichne obstruktyvne zakhvoruyuvannya legen: etiologiya, patogenez, klasyfikatsiya, diagnostyka, terapiya. Metodichnyy posibnyk (Chronic obstructive pulmonary disease: etiology, pathogenesis, classification, diagnostics and therapy. Manual). Kyiv, 2013. 50 p.
16. Butyr MN, Ostrovskyy MM, Zuban AB. Suchasni mozlyvosti i pomylky v terapiyi khronichnogo obstruktyvnogo zakhvoruyuvannya legen (Modern possibilities and errors in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease). Zdorovya Ukrainy. 2010;No 10(239):12–13.
17. Kunitsina YL, Shmelv Yel. Protivovospalitelnyaya terapiya bolnykh pri khronicheskoy obstruktyvnoy bolezn legkikh (Antiinflammatory therapy of patients with chronic obstructive pulmonary disease). Pulmonologiya. 2003;No 2:111–116.
18. Bezlepko AV, Bezlepko YeA, Zakharova NK, Yefimova VYe. Protivovospalitelnyaya terapiya khronicheskoy obstruktyvnoy bolezn legkikh (Antiinflammatory therapy of chronic obstructive pulmonary disease). Pulmonologiya. 2004;No 4:85–90.
19. Feshchenko Yul. Voprosy khronicheskogo obstruktyvnogo zabolevaniya legkikh (Actual issues of chronic obstructive pulmonary disease). Ukr. Pulmonol. Zhurnal. 2010;No 1:6.
20. Ostrovskyy MM, Korzh GZ, Zuban AB, et al. Kliniko-patogenetichne obgruntuuvannya optymizatsiyi likuvannya khvorykh na khronichne obstruktyvne zakhvoruyuvannya legen preparatom flogoksyb (Clinical and pathogenetic substantiation of optimizing the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease drug flogoksyb). Galyskyy likarskyy visnyk. 2008;No 2(8):60–63.
21. Sinopalnikov AI, Klyachkina IL. Primeneniye ingalyatsionnykh glyukokortikosteroidov pri stabilnom techenii khronicheskoy obstruktyvnoy bolezn legkikh (The use of inhaled corticosteroids in stable chronic obstructive pulmonary disease). Pulmonologiya. 2004;No 4:112–117.
22. Vestbo J. Tselenapravlenneya terapiya put k povysheniyu effektivnosti lecheniya KHOZL — za materialamy shchorichnogo kongresu (ERS) (Targeted therapy — a way to increase the effectiveness of the treatment of COPD — materials for the annual congress (ERS)). Zdorovya Ukrainy. 2011;No 20(273):11–13.
23. Barnes PJ. Vospaleniye pri KHOZL — pravilnaya misha dlya terapevticheskogo vozdeystviya — za materialamy shchorichnogo kongresu (ERS) (Inflammation in COPD — the correct target for therapeutic intervention — materials for the annual congress (ERS)). Zdorovya Ukrainy. 2011;No 20(273):11–13.
24. Pro zatverdzhennya protokolov nadannya medychnoyi dopomogy za spetsialnistyu "Kardiologiya":

28. Ільницький, Р. І. Особливості імунологічної реактивності у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / Р. І. Ільницький // Укр. пульмонолог. журн. — 2007. — № 2. — С. 21–24.
29. Черний, В. І. Нарушения иммунитета при критических состояниях: особенности диагностики [Текст] / В. И. Черний, А. Н. Нестеренко // Внутрішня медицина. — 2007. — № 4. — С. 16–38.
30. Герич, П. Р. Особливості субпопуляційного спектру Т- і В-лімфоцитів периферійної крові у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / П. Р. Герич, М. М. Островський // Укр. пульмонолог. журнал. — 2008. — № 4. — С. 47–49.
31. Серкова, В. К., Вознюк, Л. А. Взаємозв'язок протизапальних реакцій та показників ліпідного обміну у пацієнтів із ішемічною хворобою серця (огляд літератури) [Текст] / В. К. Серкова, Л. А. Вознюк // Укр. мед. часопис. — 2009. — № 5 (73). — С. 44–47.
- Nakaz MOZ Ukrainy № 436 vid 03.07.2006 r.* (Approving the protocols of medical care in "Cardiology": Decree of MOH of Ukraine № 436 dated 03.07.2006). Ministry of Health of Ukraine, 2007. 146 p.
25. *Pro zatverdzhennya formulyarnogo dovidnyka z vykorystanniam likarskykh zasobiv v pulmonologii pry obstruktyvnykh zakhvoryuvannyakh dykhalnyh shlyakhiv* (On approval of the Formulary Guide to medicines in Pulmonology the obstructive respiratory diseases). *Novosti farmatsii i meditsyny*. 2008;No 21–22(265–266);1–7.
26. Drannyk GN. *Klinicheskaya immunologiya i allergologiya: posobiye dlya studentov, vrachey-internov, immunologov, allergologov, vrachey lechebnogo profilya vseh spetsialnostey. 4-ye izdaniye, dopolnennoye* (Clinical immunology and allergology: manual for students, medical interns, immunologists, allergists, physicians, medical profile of all specialties. 4th edition, enlarged.). Kyiv, 2010. 552 p.
27. Lysenko GI, Sytyuk TO. *Zminy klitynnogo i gumoralnogo immunitetu u khvorykh na khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya legen* (Changes in cellular and humoral immunity in patients with chronic obstructive pulmonary disease). *Teoriya i praktyka simeynoyi medycyny*. 2007; No 3:17–18.
28. Ilnytskyi PI. *Osoblyvosti immunologichnoyi reaktyvnosti u khvorykh na khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya legen* (Peculiarities of immune responsiveness in patients with chronic obstructive pulmonary disease). *Ukr. Pulmonol. Zhurnal*. 2007;No 2: 21–24.
29. Cherniy VI, Nesterenko AN. *Narusheniya immuniteta pri kriticheskikh sostoyaniyakh: osobenosti diagnostiki* (Immune dysfunction in critical conditions: diagnostic features). *Vnutrishnya medytsyna*. 2007.No 4:16–38.
30. Gerych PR, Ostrovskyy MM. *Osoblyvosti subpopulyatsynogo spektru T- i B-limfotsytiv periferiyanoi krovi u khvorykh na khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya legen* (Peculiarities of subpopulation range of T and B lymphocytes in peripheral blood in patients with chronic obstructive pulmonary disease). *Ukr. Pulmonol. Zhurnal*. 2008;No 4:47–49.
31. Serkova VK, Voznyuk LA. *Vzatemozvyazok protyzapalnykh reaktsiy ta pokaznykiv lipidnogo obminu patsiyentiv iz ishemichnoyu khvoroboyu sertsya (oglyad literatury)* (Relationship between systemic inflammation and lipid abnormalities in patients with coronary heart disease (literature review)). *Ukr. med. chasopys*. 2009;No 5(73):44–47.