

Министерство здравоохранения Украины
Харьковская медицинская академия последипломного образования

На правах рукописи

УДК 616.24-007.272-036.1-07 :616.127]-085.276+615.23

Бен Аммар Сауссен

**Диагностика ранних гемодинамических нарушений у
больных хроническим обструктивным заболеванием легких:
роль показателей мозгового натрийуретического пептида и
маркеров воспалительных реакций**

14.01.27 – пульмонология

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата

медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
Сергей Петрович Шкляр

доктор философии, профессор
Абделлатиф Шабу

Харьков–2017

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертензия
БА	– бронхиальная астма
БАДД	– β_2 -агонист длительного действия
БКК	– большой круг кровообращения
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ГБ	– гипертоническая болезнь
ГКС	– глюкокортикостероиды
ДИ	– доверительный интервал
ДН	– дыхательная недостаточность
ДФ	– диастолическая функция
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИГ	– индекс Генслара (Index Gaenslar)
ИГКС	– ингаляционные глюкокортикостероиды
ИЛ	– интерлейкин
ИМ	– инфаркт миокарда
ИММ	– индекс массы миокарда
КДО	– конечный диастолический объем
КДР	– конечный диастолический размер
КСО	– конечный систолический объем
КСР	– конечный систолический размер
ЛГ	– легочная гипертензия
ЛЖ	– левый желудочек
ЛН	– легочная недостаточность
ЛП	– левое предсердие
МЖП	– межжелудочковая перегородка
МЗ	– Министерство здравоохранения
МКК	– малый круг кровообращения

МХДД	– М-холинолитик длительного действия
ММ	– масса миокарда
МОК	– минутный объем кровообращения
МНУП	– мозговой натрийуретический пептид
ОСВП	– ограничение скорости воздушного потока
ОТС	– относительная толщина стенки
ОФВ	– объем форсированного выдоха
ПЖ	– правый желудочек
ПП	– правое предсердие
РААС	– ренин-ангиотензин-альдостероновая система
СД	– сахарный диабет
СДЛА	– систолическое давление легочной артерии
СИ	– сердечный индекс
СН	– сердечная недостаточность
СОЭ	– скорость оседания эритроцитов
СРБ	– С-реактивный белок
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ССС	– сердечно-сосудистая система
СФ	– систолическая функция
ТЗС	– толщина задней стенки
ТМЖП	– толщина межжелудочковой перегородки
УИ	– ударный индекс
УО	– ударный объем
ФВ	– фракция выброса
ФВД	– функция внешнего дыхания
ФДЭ-4	– фосфодиэстераза 4
ФЖЕЛ	– форсированная жизненная емкость легких
ФК	– функциональный класс
ФНО- α	– фактор некроза опухоли альфа

ХЛС	– хроническое легочное сердце
ХОЗЛ	– хроническое обструктивное заболевание легких
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЧСС	– число сердечных сокращений в минуту
ЭДТА	– этилендиаминтетрауксусная кислота
ЭКГ	– электрокардиограмма
ЭхоКГ	– эхокардиограмма
АЕ COPD	– Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease
АЕСВ	– Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis
COPD	– Chronic obstructive pulmonary disease
CPAP	– continuous positiveairway pressure
ELISA	– enzyme-linked immunosorbent assay
GOLD	– Global Strategy of Chronic Obstructive Lung Disease.
NICE	– National Institutes for Health and Clinical Excellence
NT-proBNP	– N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида
RIA	– Radioimmunosorbent assay

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	2	
ВСТУПЛЕНИЕ	7	
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	16	
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ		
2.1. Общая характеристика больных.....	35	
2.2. Методы исследования	44	
ГЛАВА 3. ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ С УЧЕТОМ ГЕМОДИНАМИКИ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ МИОКАРДА		52
Оценка тяжести хронического обструктивного заболевания легких на основе комбинированного учета симптомов и частоты обострений.....	52	
3.2. Состояние гемодинамики и функциональные параметры миокарда в зависимости от степени тяжести хронического обструктивного заболевания легких (по спирометрической классификации GOLD)	61	
ГЛАВА 4. МОЗГОВОЙ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЙ ПЕПТИД И БИОМАРКЕРЫ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ		81
4.1. Взаимосвязь уровня мозгового натрийуретического пептида с частотой обострений и степенью ограничения		

воздушного потока у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких	89
4.2. Мозговой натрийуретический пептид: оценка взаимосвязи его уровней с выраженностью клинических симптомов и показателем качества жизни пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких.....	95
ГЛАВА 5. БИОМАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ	103
ГЛАВА 6. БИОМАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМАХ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ	116
ОБОБЩЕНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	133
ВЫВОДЫ.....	154
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	157
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	158

ВСТУПЛЕНИЕ

Всемирная организация охраны здравоохранения назвала хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) четвертой причиной смерти во всем мире. Ожидается, что к 2030 году оно займет 3-е место в структуре смертности – от 5 до 22 % взрослого населения в возрасте 40 лет и старше. При этом многие вопросы ХОЗЛ до конца не выяснены. Согласно данным когортного исследования, проведенного в Канаде за период с 1996 по 2010 годы, на основании медицинской документации 13 млн человек диагноз ХОЗЛ установили у 579466 лиц, риск развития заболевания в возрасте до 79 лет составил 27,6 %.

В настоящее время, учитывая, что ХОЗЛ – это системное заболевание с поражением других органов и систем – нервной, пищеварительной, моче-половой, эндокринной, мышечной, сердечно-сосудистой, опорно-двигательного аппарата, важной и насущной проблемой является комор-бидность состояний, а также необходимость учитывать и адекватно лечить системные проявления ХОЗЛ. Наиболее часто наблюдается сочетание заболеваний органов дыхания и сердечно-сосудистой системы (ССС), что обусловлено общностью ряда патогенетических механизмов развития и прогрессирования заболеваний, в частности хроническая гипоксия, реологи-ческие нарушения крови и т. д. Распространенность сердечной недостаточности (СН) при стабильном течении ХОЗЛ в 4 раза выше, чем в целом в популяции у лиц старше 65 лет [79].

В настоящее время появляется все больше данных о том, что хроническое системное персистирующее воспаление, присутствующее при ХОЗЛ, вносит свой вклад в патогенез атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных ХОЗЛ [79].

В последние годы во всех странах мира, в том числе и в Украине, разрабатываются новые методы первичной профилактики ХОЗЛ –

методы базисной фармакотерапии, основанные на применении комбинированных ингаляционных препаратов – глюкокортикостероидов, β_2 -агонистов, М-холинолитиков, использовании более совершенных средств доставки препаратов. В настоящее время в Украине появились принципиально новые бронхолитические препараты (индекатерол, гликопироний). В связи с этим обновляются отечественные и международные руководства по ведению больных ХОЗЛ – в 2013 году вышел приказ МЗ Украины № 555 от 27.06.2013 г. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень».

Высокий уровень смертности и потери трудоспособности обусловлены гиподиагностикой и недостаточным лечением больных ХОЗЛ [36]. Формирование хронического легочного сердца (ХЛС) в подавляющем большинстве случаев определяют прогноз и выживаемость больных с ХОЗЛ, что обосновывает важность проблемы ранней диагностики поражений сердца и легочных сосудов. Установлено, что еще до нарушения сократительной функции миокарда развиваются изменения нормальной структуры наполнения сердца, а характер этих изменений может иметь диагностическое и в определенной степени прогностическое значение [32]. Диастолическая дисфункция определенным образом влияет и на тактику терапевтических вмешательств. Однако это касается, в основном, левого желудочка (ЛЖ). Лишь единичные работы посвящены исследованию диастолической функции (ДФ) правого желудочка (ПЖ) сердца. В то же время при лечении больных ХОЗЛ и ХЛС основное внимание врачей сконцентрировано на коррекции бронхиальной проходимости, а проблема дисфункции желудочков сердца не рассматривается до наступления этапа его декомпенсации.

ХОЗЛ – заболевание с многокомпонентным патогенезом. Согласно современной концепции, ХОЗЛ имеет воспалительную природу и рассматривается как хроническое, диффузное, неаллергическое, персистирующее воспаление бронхов, паренхимы и сосудов легких. Характер хронического воспаления при ХОЗЛ до конца не установлен, однако в то же время отнести его к разряду обычных хронических воспалительных процессов невозможно из-за его неуклонного прогрессирования и экологической опосредованности [75]. В соответствии с новыми представлениями о патогенезе ХОЗЛ, уменьшение проходимости дыхательных путей связано с их воспалительным ответом на воздействие факторов риска, что в дальнейшем приводит к мукоцилиарной дисфункции, структурным изменениям в бронхах и паренхиме легких, а также к системным проявлениям заболевания [130].

В этом контексте ХОЗЛ рассматривают как системную патологию с повышенным уровнем циркулирующих провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α и ИЛ-8 [41].

Таким образом, ХОЗЛ следует рассматривать как мультикомпонентное заболевание со структурными и функциональными поражениями легких и экстрапульмональными эффектами.

Была изучена роль отдельных протеиназ, способствующих развитию вазоконстрикции при ХОЗЛ, а именно: тонина, кальпаинов, нетрипсиноподобных протеиназ [31].

Показано, что у пациентов с ХОЗЛ повышаются концентрации многих воспалительных медиаторов [45]. Окислительный стресс при ХОЗЛ может играть роль важного усиливающего механизма [93, 94].

Сегодня, помимо разработанных критериев базисной терапии, предпринимаются попытки поиска новых терапевтических подходов для профилактики прогрессирования ХОЗЛ.

Совершенствование методов диагностики осложнений ХОЗЛ, в частности со стороны ССС, является одной из главных задач современной науки. Важное значение имеет определение роли мозгового натрийуретического пептида (НУП) как маркера развития ХЛС у больных ХОЗЛ, ведь до последнего времени этот пептид использовался как маркер развития СН при первичной легочной гипертензии (ПЛГ), ишемической болезни сердца (ИБС), хронической посттэмболической легочной гипертензии (ХПТЭЛГ), пороках сердца.

Таким образом, до настоящего времени существует необходимость поиска новых маркеров оценки активности воспалительного процесса при ХОЗЛ, зависимость их динамики и взаимосвязи с качеством жизни больных и частотой обострения заболевания, оценки эффективности применения новых противовоспалительных препаратов, разработки новых маркеров развития ХЛС при ХОЗЛ на разных этапах течения заболевания.

Цель исследования:

Диагностика ранних гемодинамических нарушений у больных хроническим обструктивным заболеванием легких на основе изучения роли показателей мозгового натрийуретического пептида и маркеров воспалительных реакций

Задачи исследования:

1. Изучить функциональное состояние левого и правого желудочков сердца, особенности дисфункции миокарда и риск развития гемодинамических нарушений у больных ХОЗЛ различных клинических групп.

2. Определить особенности нарушения функции внешнего дыхания и их взаимосвязь с развитием систолической и диастолической дисфункции миокарда у больных ХОЗЛ.

3. Определить роль систолической и диастолической дисфункции левого и правого желудочков в развитии гемодинамических нарушений у больных ХОЗЛ различных клинических групп с различной степенью бронхиальной обструкции.

4. Исследовать уровень маркеров воспалительных реакций (ФНО- α и ИЛ-8) у больных ХОЗЛ, их взаимосвязь с особенностями клинического течения ХОЗЛ.

5. Определить информативность концентрации мозгового НУП как маркера развития гемодинамических нарушений у больных ХОЗЛ.

6. Исследовать клиническую эффективность терапии больных ХОЗЛ различных клинических групп с использованием фиксированной комбинации – антихолинергический препарат длительного действия (тиотропиум бромид), ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в комбинации с β_2 -агонистами длительного действия и ингибитора ФДЭ-4 - рофлумиласта.

Объект исследования

Хроническое обструктивное заболевание легких, мозговой натрийуретический пептид, маркеры системных воспалительных реакций, терапия.

Предмет исследования

Динамика изменения содержания мозгового НУП и маркеров воспалительных реакций в крови, характера морфофункционального состояния миокарда при различных вариантах течения и частоте обострений ХОЗЛ на фоне терапии ХОЗЛ с применением препаратов

базисной терапии (ИГКС, β_2 -агонисты длительного действия (БАДД) и бромид), ингибитора ФДЭ-4 (рофлумиласт), оценка клинической эффективности.

Методы исследования

Клинический, инструментальное обследование (исследование функции внешнего дыхания (ФВД) с бронхолитической пробой, ультразвуковое обследование сердца, лабораторные, биохимические, иммунологические исследования, клиничко-информационный, корреляционный анализы, статистическое моделирование, вариационная статистика.

Научная новизна полученных результатов

Установлена частота и характер систолической и диастолической дисфункции миокарда у больных ХОЗЛ, доказана зависимость развития гемодинамических нарушений в зависимости от тяжести течения заболевания и степени контролируемости его течения. Частота обострений ХОЗЛ в течение года и степень нарушения бронхиальной проходимости являются факторами, влияющими на степень гемодинамических нарушений.

Доказана зависимость содержания биомаркеров воспаления (ФНО- α и ИЛ-8) как предикторов неблагоприятного течения ХОЗЛ от активности воспалительного процесса.

Подтверждена зависимость частоты развития гемодинамических изменений от концентрации МНУП и содержания провоспалительных биомаркеров у больных ХОЗЛ.

Впервые доказано, что концентрация в крови МНУП является отражением формирования ХЛС у больных ХОЗЛ и прослеживает

зависимость от степени выраженности бронхиальной обструкции и частоты обострений заболевания в течение года.

Для определения предполагаемой концентрации МНУП впервые предложена математическая формула (полином четвертой степени): $\text{НУП} = -11,5x^4 + 151,6x^3 - 680,3x^2 + 1265,9x - 659,5$, где x – частота обострений ХОЗЛ за последние 12 мес.

Впервые доказана тесная достоверная обратная корреляционная связь ($r = -0,518$) между содержанием МНУП и показателем объема форсированного выдоха (ОФВ_1), и прямая – с частотой обострений заболевания ($r = 0,459$), а также умеренная связь ($r = 0,343$), что подтверждает роль его как маркера ремоделирования сердца в зависимости от характера, стадии течения ХОЗЛ и степени бронхиальных нарушений.

Доказано, что включение в состав базисной терапии больных ХОЗЛ ингибитора ФДЭ-4 способствует снижению концентрации в крови провоспалительного ИЛ-8, нарастание концентрации противовоспалительного ФНО- α , а также МНУП как маркера развития гемодинамических нарушений, что сопровождается улучшением показателей бронхиальной проходимости, уменьшением процессов ремоделирования миокарда, приводящих к снижению степени одышки и частоты обострений ХОЗЛ.

Практическое значение полученных результатов работы

На основании проведенного исследования разработаны рациональные подходы к оптимизации диагностики и лечения больных ХОЗЛ с различной степенью нарушений бронхиальной проходимости, клинической тяжести течения заболевания, частотой обострений ХОЗЛ. Доказана целесообразность и эффективность применения у больных ХОЗЛ ингибитора ФДЭ-4 (рофлумиласта) на течение процесса. Доказана целесообразность проведения измерения содержания в крови у больных

ХОЗЛ маркеров воспаления (ФНО- α и ИЛ-8), динамика изменения которых позволяет оценить риск неблагоприятного течения ХОЗЛ.

Прямое определение содержания МНУП, а также использование предложенной математической формулы позволяет оценить возможную степень гемодинамических нарушений у больных ХОЗЛ и проводить адекватный мониторинг лечебных мероприятий.

Включение в состав базисной терапии ХОЗЛ ингибитора ФДЭ-4 позволяет достоверно снизить активность системного воспаления и добиться существенного клинического улучшения.

Материалы диссертационного исследования внедрены в практику работы пульмонологического отделения КУОЗ «Харьковская городская клиническая больница № 13», пульмонологического отделения Сумской областной клинической больницы и в учебный процесс кафедры фтизиатрии, пульмонологии и семейной медицины Харьковской медицинской академии последипломного образования МЗ Украины, кафедры фтизиатрии и пульмонологии Харьковского национального медицинского университета МЗ Украины.

Личный вклад соискателя

Диссертанткой самостоятельно проведен патентно-информационный поиск, анализ научной литературы по исследуемой проблеме. Вклад диссертантки в выполнении исследования был основным. Автор лично проводила отбор больных в пульмонологическом и терапевтическом отделениях, принимала непосредственное участие в функциональных исследованиях бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем, осуществляла подготовку образцов плазмы крови для дальнейшего лабораторного исследования. Диссертантка самостоятельно выполняла статистический анализ и интерпретацию полученных результатов, сформулировала выводы и практические рекомендации и

обеспечила их внедрение в клиническую практику и отражение в опубликованных работах. Совместно с научными руководителями сформулированы выводы и практические рекомендации.

Апробация результатов диссертации

Науково-практична конференція Українського товариства фахівців з імунології, алергології та імунореабілітації «Традиційні та нові можливості імунопрофілактики та імунореабілітації» (м. Харків, 29.02.2012 р.); Міжнародна науково-практична конференція «Альтернативна медицина у сучасному світі: актуальність реабілітації, шляхи розвитку та інновації» (м. Донецьк, 09.11.2012 р.); Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Напрямки реалізації Європейської стратегії здоров'я 2020 в Україні» (м. Полтава, 29–30.05.2014 р.); Міжнародний науково-практичний конгрес «Global scientific unity» (Prague: Czech Republic, 25–26.09.2014 р.); Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні проблеми народної і нетрадиційної медицини» (м. Київ, 16–17.10.2014 р.); Науково-практична конференція з міжнародною участю «Медицина III тисячоліття» (м. Харків, 27.11.2014 р.); Науково-практична конференція з міжнародною участю «Нове у медицині сучасного світу» (м. Львів, 28–29.11.2014 р.); Науковий симпозіум з міжнародною участю «Актуальні питання в народній та нетрадиційній медицині» (м. Київ, 29.05.2015 р.); Міжнародна науково-практична конференція «Актуальні питання коморбідності при захворюваннях органів дихання та туберкульозі» (м. Чернівці, 01–02.10.2015 р.), Allergy asthma immunology congress (Kuwait, 11-13.12. 2015 р.); The 21 ST national conference of bronchology and interventiona pulmonology (Kashmir, 28.04. 2016 р.).

Публикации

Результаты диссертационного исследования опубликованы в 17 научных работах, включая 5 статей в научных медицинских журналах, рекомендованных ДАК Украины и 1 – в зарубежном научном медицинском издании. Все статьи – самостоятельные, в изданиях, которые входят в международные наукометрические базы данных; 12 тезисов в сборниках отечественных и зарубежных конференций и конгрессов.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 177 стр. машинописи, состоит из вступления, главы «Материал и методы», 4 глав собственных исследований, обобщения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 149 источников: 6 отечественных и 143 иностранных. Работа иллюстрирована 16 рисунками и 30 таблицами.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В эпидемиологических исследованиях показано, что ухудшение функции легких является столь же сильным предиктором сердечно-сосудистой летальности, как и основные кардиоваскулярные факторы риска. В исследование The Lung Health Study были включены около 6000 курящих с умеренной степенью бронхиальной обструкции. В ходе анализа этого исследования было продемонстрировано, что 10 % уменьшение $ОФВ_1$ увеличивало общую смертность на 14 %, сердечно-сосудистую – на 28 %, риск развития ИБС – на 20 % [55].

Кроме того, продолжая тему коморбидности и осуществляя поиск общих механизмов развития, казалось бы, диаметрально противоположных заболеваний, необходимо отметить, что в крови пациентов с ХОЗЛ обнаруживают повышенные концентрации фибриногена, атриального (тип А) и мозгового (тип В) НУП (NT-proBNP), а также Т-тропонина СРБ [44], ФНО- α . Системная воспалительная реакция невозможна без вовлечения внутрисосудистых нейтрофилов, системы гемостаза и комплемента, а также стромальных клеток периваскулярной соединительной ткани, которые приводят к отсроченному развитию во внутренних органах склеротических изменений, метаболических нарушений и снижению их функциональных резервов, вплоть до появления полиорганной недостаточности [24], а также необходимость учитывать и адекватно лечить системные проявления ХОЗЛ. Наиболее часто наблюдается сочетание заболеваний органов дыхания и ССС, что обусловлено общностью ряда патогенетических механизмов развития и прогрессирования заболеваний, в частности хроническая гипоксия, реологические нарушения крови и т. д. Согласно литературным данным, распространенность заболеваний ССС

при ХОЗЛ и БА составляет: ИБС на фоне ХОЗЛ – 53,3–62 %, АГ – 4–76,3 %, нарушения ритма сердца – 20,8 % [24].

По данным многочисленных исследований, самыми частыми жалобами больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) как проявление ИБС являются одышка и быстрая утомляемость (98,4 и 94,3 %, соответственно). Третьим по частоте симптомом является сердцебиение (89,1 %), а такие классические симптомы, как периферические отеки, кашель, хрипы в легких и ортопноэ, вместо ожидаемых высоких мест занимают в списке позиции с 4 по 7 (с 73 до 28 %) [29]. Таким образом, первой причиной обращения к врачу пациента с ХСН может быть одышка – симптом, характерный для сердечной и легочной патологии.

Крупные эпидемиологические исследования продемонстрировали, что ведущей причиной летальности больных ХОЗЛ легкого и среднетяжелого течения является не дыхательная недостаточность, а ССЗ – ИБС и ХСН [143]. В этом исследовании изучали частоту встречаемости нераспознанной СН у 405 больных пожилого возраста (средний возраст 73 года) со стабильным течением ХОЗЛ. Ранее не диагностированная СН была выявлена у 83 пациентов.

Таким образом, распространенность СН при стабильном течении ХОЗЛ в 4 раза выше, чем в целом в популяции у лиц старше 65 лет [80]. В настоящее время появляется все больше данных о том, что хроническое системное персистирующее воспаление, присутствующее при ХОЗЛ, вносит свой вклад в патогенез атеросклероза и ССЗ у больных ХОЗЛ [80, 98, 125, 127]. Правильная клиническая оценка и адекватное ведение пациента с ХСН в каждом отдельном случае представляет собой клиническую проблему, залог решения которой в немалой степени определяется знаниями врача о тех патологических состояниях, которые нередко сопутствуют ХСН, осложняют ее течение и ограничивают

действенность лечебных мероприятий, предусмотренных стандартами терапии данного синдрома.

В ряду упомянутых коморбидных состояний существенное место принадлежит ХОЗЛ [14]. Медико-социальное значение ХСН и ХОЗЛ является сопоставимым [15]. В ближайшие годы концепция «сердечно-легочный континуум» как общая база для болезней сердца и легких [16] станет основой для будущих достижений. Интерес вырос в ассоциации хронических заболеваний легких и сердца; наблюдение, что СН и ХОЗЛ сосуществуют более часто, чем ожидалось, такое число случаев стало основной причиной этого интереса. Хотя распространенность последнего среди взрослого населения (4-10 %) примерно вдвое превышает таковую ХСН, однако госпитальная летальность при обострениях обоих состояний достигает 10 % при практически одинаковой доле (до 70 %) экономических затрат на стационарное лечение [98, 125, 133, 134], что требует дополнительного углубленного функционального обследования [97]. Также трудно иногда отдифференцировать обострение ХОЗЛ и декомпенсацию СН [89]. ЭКГ у данного контингента больных не всегда информативна, а проведение ЭхоКГ может быть затруднено из-за сопутствующей эмфиземы легких и отсутствия «ультразвукового окна» [42, 123].

Системный воспалительный процесс при ХОЗЛ приводит к повреждению эндотелия [124]. Экспрессия различных молекул адгезии на поверхности нейтрофилов и эндотелиоцитах является одним из значимых этапов патогенеза ХОЗЛ [119]. СРБ является как маркером воспаления [85, 95], так и фактором развития атеросклероза, частично активизируя эндотелиальные и гладкомышечные клетки, может оказывать негативные эффекты на синтез NO, усиливая дисфункцию эндотелия. СРБ признается суррогатным маркером дисфункции эндотелия при разнообразных патологиях, сопровождающихся системным воспалением низкой градации. Системные биомаркеры ИЛ-6, СРБ и ФНО- α были умеренно

повторимы за 12-месячный период у больных ХОЗЛ. Было также показано, что существует прочная и повторяемая ассоциация между ИЛ-6 и СРБ. Однако было отсутствие корреляции ФНО- α к ИЛ-6 или СРБ, возможно, из-за нестабильности ФНО- α или, возможно, потому что ФНО- α действительно играет различную роль по отношению к ИЛ-6 и СРБ в патофизиологии ХОЗЛ. Повышение уровня СРБ при ранних проявлениях васкулярной патологии является маркером развития не только сосудистых катастроф [56, 63]. Также существует предположение, что увеличение уровня СРБ может играть важную роль в прогрессировании атеросклероза у больных с ХОЗЛ [81, 95]. Системное воспаление низкой градации присутствует у больных с умеренной и тяжелой степенью бронхиальной обструкции и ассоциировано с повышенным риском развития кардиальной патологии [63, 71]. Таким образом, имеют место все признаки наличия общих патогенетических механизмов при ХОЗЛ и сердечно-сосудистой патологии [74], таких, как системное воспаление, эндотелиальное повреждение, нарушение баланса оксидативных и антиоксидантных систем. Необходимо продолжение исследований, имеющих целью выявление возможных механизмов увеличения сердечно-сосудистого риска при ХОЗЛ. Тот факт, что каждый из механизмов реализуется путём активации провоспалительных звеньев, подтверждает мнение, что системное воспаления является общей патофизиологической связью между ХОЗЛ и ССЗ [74]. Болезни легких (ХОЗЛ) являются глобальными эпидемиями, охватывающими свыше 10 типичных симптомов в сочетании с объективными признаками органной дисфункции [149].

Кроме того, представляется целесообразным изучение патогенетических и клинико-функциональных особенностей ХОЗЛ для оптимизации терапии в данной клинической группе. Задача на будущее заключается в том, чтобы понять роль и генетические факторы, и их

генотип – фенотип корреляции и клинические последствия. В связи с доступностью таких методов, как genome-wide association studies увеличилось выявление генов предрасположенности к ХОЗЛ и ССЗ, а также ряда фенотипов, в том числе АГ, дислипидемии и ИБС [77, 149]. Следует учитывать, что одна треть пациентов с СН имеют параллельно ХОЗЛ [119].

Все большее внимание в иммунологических исследованиях при СН в последнее время уделяется хемокинам (белкам, индуцирующим миграцию моноцитов в миокарде), а также иным молекулярным образованиям (неоп-терин, шоковые белки, компоненты оксидативного стресса), роль которых в процессе формирования синдрома ХСН пока окончательно не определена.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) назвала ХОЗЛ четвертой причиной смерти во всем мире. Ожидается, что к 2030 году оно займет 3-е место в структуре смертности – от 5 до 22 % взрослого населения в возрасте 40 лет и старше. При этом многие вопросы ХОЗЛ до конца не выяснены. Согласно данным когортного (579466) исследования, проведенного в Канаде за период с 1996 по 2010 годы, на основании медицинской документации 13 млн человек диагноз ХОЗЛ установили у лиц, риск развития заболевания в возрасте до 79 лет составил 27,6 %.

Это заболевание характеризуется большим экономическим влиянием: в соответствии с данными 2011 года 1/5 часть причин потерь трудоспособности занимает ХОЗЛ, средний возраст выхода на пенсию в случае ХОЗЛ – 54 года. Потери составили 316 тыс. долларов на человека. Общая стоимость лечения ХОЗЛ – 1,7 млрд евро, ХОЗЛ оказывает медицинские, социальные, экономические потери для мирового сообщества [49], которые, вероятно, еще больше выражены в украинских реалиях [37].

В настоящее время, учитывая, что ХОЗЛ – это системное заболевание с поражением других органов и систем – нервной, пищеварительной, мочеполовой, эндокринной, мышечной, сердечно-сосудистой, а также опорно-двигательного аппарата, важной и насущной проблемой является коморбидность состояний. [98, 129] Коморбидный фон пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) отягощен отнюдь не меньше соматического статуса «сосудистых» больных, при этом очевидно, что ХОЗЛ, в свою очередь, по ряду клинических и лабораторных показателей усугубляет клиническое течение абсолютного большинства известных сегодня заболеваний.

Доказательства этого постулата можно найти в эпидемиологических работах отечественных и зарубежных терапевтов и пульмонологов. Результаты исследований, основанных на ретроспективном анализе патологоанатомических вскрытий больных ХОЗЛ (общее число пациентов – 3239, средний возраст – $(72,2 \pm 5,7)$ года), демонстрируют схожие данные, согласно которым у больных ХОЗЛ: в 85 % случаев имеет место ГБ с поражением органов-мишеней; у 64 % пациентов выражен коронарный атеросклероз; в 19 % случаев есть анамнез перенесенного ишемического инсульта; в 21 % случаев подтверждается диагноз тромбоэмболии легочных артерий; у 39 % больных избыточно развита жировая клетчатка; у 14 % пациентов констатируется тяжелый дефицит массы тела; в 27 % случаев диагностируются злокачественные новообразования разных локализаций; в 34 % случаев присутствует доброкачественная гиперплазия предстательной железы; у 67 % пациентов имеется снижение минеральной плотности костной ткани и т. д.

Системная воспалительная реакция невозможна без вовлечения внутрисосудистых нейтрофилов, системы гемостаза и комплемента, а также стромальных клеток периваскулярной соединительной ткани,

которые приводят к отсроченному развитию во внутренних органах склеротических изменений, метаболических нарушений и снижению их функциональных резервов вплоть до появления полиорганной недостаточности [44]. Также необходимо учитывать и адекватно лечить системные проявления ХОЗЛ. Наиболее часто наблюдается сочетание заболеваний органов дыхания и ССС, что обусловлено общностью ряда патогенетических механизмов развития и прогрессирования заболеваний, в частности хроническая гипоксия, реологические нарушения крови и т. д. Согласно литературным данным, распространенность заболеваний ССС при ХОЗЛ и БА составляет: ИБС на фоне ХОЗЛ – 53,3–62 %, АГ – 4-76,3 %, нарушения ритма сердца – 20,8 % [44].

По данным многочисленных исследований, самыми частыми жалобами больных с ХСН как проявление ИБС являются одышка и быстрая утомляемость (98,4 и 94,3 %, соответственно). Третьим по частоте симптомом является сердцебиение (89,1 %), а такие классические симптомы, как периферические отеки, кашель, хрипы в легких и ортопноэ, вместо ожидаемо высоких мест занимают в списке позиции с 4 по 7 (с 73 до 28 %) [24]. Таким образом, первой причиной обращения к врачу пациента с ХСН может быть одышка – симптом, характерный не только для сердечной, но и легочной патологии.

Крупные эпидемиологические исследования продемонстрировали, что ведущей причиной летальности больных ХОЗЛ легкого и среднетяжелого течения является не дыхательная недостаточность, а ССЗ – ИБС и ХСН [29]. В этом исследовании изучали частоту встречаемости нераспознанной СН у 405 больных пожилого возраста (средний возраст 73 года) со стабильным течением ХОЗЛ. Ранее не диагностированная СН была выявлена у 83 пациентов.

Таким образом, распространенность СН при стабильном течении ХОЗЛ в 4 раза выше, чем в целом в популяции у лиц старше 65 лет [143].

В настоящее время появляется все больше данных о том, что хроническое системное персистирующее воспаление, присутствующее при ХОЗЛ, вносит свой вклад в патогенез атеросклероза и ССЗ у больных ХОЗЛ [80, 125, 127]. Правильная клиническая оценка и адекватное ведение пациента с ХСН в каждом отдельном случае представляют собой клиническую проблему, залог решения которой в немалой степени определяется знаниями врача о тех патологических состояниях, которые не-редко сопутствуют ХСН, осложняют ее течение и ограничивают действенность лечебных мероприятий.

В ряду упомянутых коморбидных состояний существенное место принадлежит ХОЗЛ [108]. Медико-социальное значение ХСН и ХОЗЛ является сопоставимым. Хотя распространенность последнего среди взрослого населения (4-10 %) примерно вдвое превышает таковую ХСН, однако госпитальная летальность при обострениях обоих состояний достигает 10 % при практически одинаковой доле (до 70 %) экономических затрат на стационарное лечение [11, 15, 133, 134], что требует дополнительного углубленного функционального обследования [97]. Также трудно иногда отдифференцировать обострение ХОЗЛ и декомпенсацию СН [89].

ЭКГ у данного контингента больных не всегда информативна, а проведение ЭхоКГ может быть затруднено из-за сопутствующей эмфиземы легких и отсутствия «ультразвукового окна» [42, 123].

Одним из маркеров оценки функционального состояния сократительного потенциала сердечной мышцы, наряду с хорошо известными тропонинами, является МНУП [65, 67]. Вещество – член семейства НУП. Название «мозговой» связано с тем, что впервые он был выявлен в мозгу животных. У человека основным источником BNP выступает миокард. Гормон синтезируется в ответ на гиперфункцию, увеличение камер сердца кардиомиоцитами и кардиальными

фибробластами всех камер сердца. Однако концентрация МНУП выше всего в кардиомиоцитах предсердий, но максимальный вклад в продукцию этого пептида вносит ЛЖ, поскольку масса его миокарда превалирует над ММ других камер сердца. Исходно НУП синтезируется как прогормон, который затем расщепляется на биологически активный С-терминальный, собственно МНУП и N-концевой неактивный фрагмент (NT-proBNP), и накапливается в гранулах кардиомиоцитов. В норме NT-proBNP и МНУП в равных концентрациях присутствуют в плазме. При нарастании дисфункции желудочков уровни NT-proBNP начинают превышать уровни МНУП в 2–10 раз. Биологически активный МНУП и интактный NT-proBNP циркулируют в плазме крови и могут быть определены методом иммунного анализа. При этом NT-proBNP гораздо устойчивее МНУП – период полувыведения составляет, соответственно, 60-120 и 20 мин.

Уровни МНУП несколько выше у женщин по сравнению с мужчинами (ложноположительные результаты теста часто наблюдаются у женщин в возрасте старше 75 лет).

Согласно проведенным исследованиям, в настоящее время определен круг заболеваний, сопровождающихся повышением уровней МНУП и NT-proBNP. Это СН, гипертрофия ЛЖ, воспаление тканей сердца – миокардиты, отторжение сердечного трансплантата, аритмогенный ПЖ со сниженной фракцией выброса, первичная легочная гипертензия (ПЛГ), острый коронарный синдром, хроническая почечная недостаточность, ХОЗЛ, эндокринные нарушения (первичный гиперальдостеронизм, синдром Кушинга, СД, ИМ, пожилой и старческий возраст и др. [63, 124].

Биомаркерам, позволяющим значительно облегчить диагностический процесс, в настоящее время уделяется большое внимание, особенно в кардио-логии. Согласно современным

представлениям, в развитии, прогрессировании СН ключевую роль играют симпатoadреналовая, ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) и система МНУП. Определение НУП и его метаболитов в последние годы широко применяют для диагностики, прогнозирования и оценки эффективности лечения больных с ХСН и ИМ [56, 95]. Открытие системы НУП стало одним из крупных достижений практической кардиологии, существенно расширило представления о патофизиологии многих сердечно-сосудистых поражений, способствовало появлению новых методов диагностики, прогнозирования и лечения кардиологических больных. Сделано предположение, что определение уровня NT-proBNP может применяться в амбулаторной практике для исключения СН до проведения ЭхоКГ [63]. Исследованиями последнего десятилетия установлено, что МНУП играют важную роль в поддержании нормального функционирования ССС. В этой связи представляют интерес рекомендации NICE 2010 года (Великобритания), регламентирующие определять уровни этого пептида с целью выделения групп для дальнейшего углубленного кардиологического обследования [71]. Считается, что МНУП является паракринным фактором сердца, действуя в большей степени локально на миокард, он обеспечивает кардиоваскуло- и ренопротекцию благодаря нескольким патофизиологическим механизмам [74, 119]. Среди этих механизмов: снижение системного давления крови и венозного возврата к сердцу, поддержание электролитного гомеостаза, увеличение клубочковой фильтрации, ингибция реабсорбции натрия с усилением натрийуреза и диуреза, торможение реакций антидиуретического гормона, а также уменьшение влияния симпато-адреналовой системы на сердечно-сосудистую, торможение активности РААС, влияние на процессы коагуляции, препятствие ремоделированию сердца и сосудов. Проспективные исследования [85] подтверждают дополнительную диагностическую ценность МНУП и

NT-proBNP, что способствовало внесению этих показателей в рекомендации с наиболее высоким уровнем доказательств для установления происхождения одышки, в частности кардиального и внесердечного генеза [86, 139].

Результаты мультивариантного анализа показали, что увеличение плазменного пула этого пептида свыше 73 пг/мл на каждые 10 пг/мл повышает риск кардиоваскулярной смерти на 3 %. У больных с СН увеличение плазменной концентрации свыше 106 пг/мл ассоциируется с 80 % летальностью в течение ближайших двух лет [139]. Ранее считалось, что величина ФВ ЛЖ, переднезадний размер ЛЖ, давление заклинивания в легочной артерии являются одними из мощных прогностических показателей выживаемости больных с СН, а абсолютные значения ФВ ЛЖ ассоциировались лишь с функциональной активностью больных [47]. Многочисленными популяционными исследованиями было установлено, что только у 40 % больных с подозрением на наличие СН этот диагноз был позже верифицирован [54]. В то же время, согласно данным UK Natriuretic Peptide Diagnosis Study, увеличение плазменного пула МНУП у госпитализированных в отделение интенсивной терапии больных с острым диспноэ лучше коррелирует с основными характеристиками легочной вентиляции, чем с ФВ ЛЖ [89]. Контроль за состоянием пациентов с ХСН является важной составляющей терапии. Контролируется ряд показателей [89]: клиническая оценка с визуальным контролем водного обмена, анализ медикаментозной терапии, оценка показателей, характеризующих выделительную функцию почек и т. д. Дисфункция ЛЖ [23], пептид и прогноз при кардиоваскулярных заболеваниях исходя из величины мозгового НУП [68, 141] указывают, что изучение уровней МНУП и его предшественника NT-proBNP является полезным для исключения СН у лиц с остро развившейся или усилившейся одышкой и низкими уровнями этих пептидов (NT-proBNP <

300 пкг/мл или МНУП < 100 пкг/мл). У больных ХОЗЛ уровни МНУП от 100 до 500 пкг/мл могут свидетельствовать о правожелудочковой СН, умеренной левожелудочковой СН или о сочетании обоих вариантов. Уровни МНУП > 500 пкг/мл могут рассматриваться как признак острой СН, что должно повлечь за собой начало соответствующего лечения. Продемонстрировано существенное увеличение частоты корректной постановки диагноза (до 95–100 %) при совместной оценке клинических данных с показателями МНУП, согласующееся с мнением других [16]. Тем не менее, диагностические возможности мозгового НУП изучались в немногочисленных группах пациентов с коморбидным ХОЗЛ [58], в связи с чем их роль у данной категории должна интерпретироваться с осторожностью [117].

Учитывая опыт, накопленный в последние годы в кардиологии, роль этого пептида в плазме крови нашла свое отражение в других областях медицины. В частности, много работ посвящено изучению информативности и прогностической значимости NT-proBNP у больных с сепсисом или септическим шоком, особенностям состояния гемодинамики и сердечной дисфункции при этих состояниях [57, 142]. У этих больных установлена корреляционная зависимость между уровнем пептида в сыворотке крови и величиной давления в легочных капиллярах [109, 140]. Доказано снижение концентрации пептида в крови при эндотоксемии [88, 147]. При этом существует тесная зависимость между уровнем NT-proBNP и летальностью [120].

По оценкам Программы ООН, в настоящее время более 33 млн человек в мире живут с ВИЧ/СПИДом. Центр по контролю за заболеваемостью считает, что более 1 млн человек в США живут с ВИЧ/СПИДом. СПИД в одном ряду с малярией и туберкулезом выступает в качестве одного из трех ведущих смертоносных заболеваний

среди взрослых и является четвертой по значимости причиной смерти среди женщин, особенно детородного возраста.

Доказано, что ВИЧ-инфекция сопровождается дисфункцией ЛЖ сердца и ускоренным развитием атеросклероза. Эти условия отражаются повышением уровня МНУП в плазме крови [122].

Показаны диагностические возможности оценки МНУП в реаниматологии, основываясь на изучении влияния СРАР-терапии на параметры центральной гемодинамики и МНУП у пациентов с ОИМ в открытом проспективном рандомизированном исследовании у больных с острым трансмуральным ИМ [102]. Авторы установили, что применение СРАР-терапии достоверно улучшает параметры центральной гемодинамики и снижает уровень МНУП у пациентов с ОИМ.

Новые возможности МНУП открывают в ранней диагностике дисфункции миокарда у больных СД. Сообщается, что уровень этого пептида более повышен у пациентов с СД 2 типа без явных ССЗ по сравнению с контрольной группой [62, 100].

Большой интерес представляют возможности применения с диагностической целью NT-proBNP в пульмонологии. Первоначально появились сообщения о возможности прогнозировать течение заболеваний, сопровождающихся высокой легочной гипертензией [70, 138].

Исследования выполнены также при системных заболеваниях соединительной ткани и в ревматологии [101, 115], а также при тромбоэмболии ветвей легочной артерии [78, 99].

Было высказано предположение, что существует независимая ассоциация между ХОЗЛ и поражением ССС, и что ХОЗЛ является предиктором кардиоваскулярной смертности, поскольку при ХСН степень повышения мозгового НУП отражает выраженность ремоделирования сердца у этих больных, и поэтому показатель МНУП может использоваться для дифференциальной диагностики ХСН и ХОЗЛ

[60]. В одном представительном исследовании в результате оценки всех случаев смерти у пациентов с ХОЗЛ, по данным свидетельств о смерти, обнаружено, что причина смерти была кардиоваскулярной в 42 % случаев, легочной – в 26 % случаев и вследствие малигнизации – в 9 % случаев [126]. В другом исследовании [90] анализ свидетельств о смерти, в которых ХОЗЛ упоминалось, но не было непосредственной причиной смерти, показано, что ИБС, рак легких и бронхопневмония были главными причинами смерти у этих больных. Однако необходимо понимать, что записи в свидетельствах о смерти содержат не очень жестко контролируемые данные, а следовательно, не могут представлять наилучший источник информации. Более точные данные могут быть получены из клинических исследований, в которых независимый комитет анализирует первичную причину смерти, используя информацию, включающую клинические записи и данные исследователей, так же, как и свидетельства о смерти.

Получены четкие доказательства, связывающие ХОЗЛ с сердечно-сосудистой смертностью. Так, L. Huiart и соавт. [121] исследовали популяцию 5648 пациентов с ХОЗЛ. ССЗ и смертность были, соответственно, в 1,9 и 2 раза выше у пациентов с ХОЗЛ сравнительно с соответствующей популяцией без ХОЗЛ. СН была наиболее частой причиной госпитализации вследствие ССЗ у этих пациентов. В исследовании 11493 пациентов с ХОЗЛ S. Curkendall и соавт. [106] обнаружили, что сердечно-сосудистая смертность была в 2,97 раза выше, чем в группе без ХОЗЛ. S. Sydney и соавт. [91] изучали большую когорту из 45966 пациентов и показали, что риск госпитализации вследствие ССЗ был в 2,09 раза выше, и такого рода заболеваемость в 1,68 раза выше у пациентов с ХОЗЛ по сравнению с пациентами без этого заболевания.

Важная информация получена в исследовании, посвященном изучению развития застойной СН и последующему прогнозу у 6669

пациентов, поступивших в больницу с острым инфарктом миокарда [87]. Диагноз ХОЗЛ был поставлен 765 (11,5 %) пациентам, и эта группа имела значительно худшую выживаемость по сравнению с пациентами без легочного заболевания. У пациентов с ХОЗЛ с большей вероятностью развивалась застойная СН (65,9 %) по сравнению с пациентами без ХОЗЛ (52 %).

ХОЗЛ является серьезной проблемой для здравоохранения вследствие широкой распространенности, прогрессирующего течения, сокращения продолжительности жизни. В настоящее время имеются существенные доказательства ассоциации между ХОЗЛ и сердечно-сосудистой патологией [114, 116]. Возрастающее число данных свидетельствует в пользу точки зрения о воспалительном базисе обоих состояний с возможностью взаимного вовлечения легких и системы кровообращения. Лекарственные препараты, модифицирующие воспалительный процесс, могут стать средством для изучения этих механизмов. На сегодняшний день мы обладаем доказательствами, что легочные нарушения прямо способствуют смерти от нелегочных механизмов [10, 128].

Поэтому предупреждение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных ХОЗЛ представляет собой важную задачу [135], что напрямую связано с уменьшением количества обострений заболевания. Одними из наиболее полных работ, посвященных диагностике и прогнозированию обострений ХОЗЛ, являются работы [113, 148], в которых оценена роль биологических маркеров [104] и доказано, что обострение ХОЗЛ характеризуется усилением локального и системного воспаления, а также повышенным риском сердечно-сосудистых событий, спектр биомаркеров отражает роль различных легочных и внелегочных факторов в патогенезе обострения ХОЗЛ, их связь с течением и прогнозом заболевания; СРБ, NT-proBNP, тропонин-1

позволяют прогнозировать течение болезни, мониторируют эффект терапии, неблагоприятные реакции, выявлять новые биологические механизмы, участвующие в патогенезе ХОЗЛ [14, 105].

Известно, что легочная гипертензия наблюдается лишь у 35–40 % больных ХОЗЛ. Различия в патогенезе СН и ХЛС обуславливают различия принципов терапии СН и ХЛС. Ведущее значение в лечении больных с ХЛС имеет базисная терапия [107]. Существует прямая зависимость между уровнем секреции МНУП и степенью гипоксии [48, 112, 144].

N-терминальный про-B-типа натрийуретический пептид (NT-proBNP) обычно используется для идентификации сердечной причины одышки. Однако у пациентов с ХОЗЛ, возможно, также увеличение в плазме его уровня вследствие гиперфункции ПЖ, вызванного патологией легких. Исследование взаимосвязи между ХОЗЛ и повышением уровня NT-proBNP, а также воздействие повышенных уровней NT-proBNP на смертность у больных отделения сосудистой хирургии с нормальной систолической функцией (СФ) ЛЖ – уровни NT-proBNP, легочная функция и ФВ ЛЖ были оценены у 376 пациентов. Только пациенты с ФВ ЛЖ > 40 % были включены (n = 261). Повышенные уровни NT-proBNP были определены как ≥ 500 пг/мл. Рассмотрена связь между стадией ХОЗЛ и уровнем NT-proBNP. Кроме того, исследована зависимость между повышенным уровнем NT-proBNP и смертностью в течение года. Повышенные уровни NT-proBNP были связаны с повышенной в течение года смертностью среди пациентов с ХОЗЛ и с повышенными уровнями NT-proBNP у пациентов с нормальной ФВ ЛЖ [43]. NT-proBNP может быть полезным биомаркером стратификации риска пациентов с ХОЗЛ в плане ранней смертности [92, 103].

Определение и выявление СН у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ и ПЖ является спорным и проблематичным в любой популяции.

Эти трудности усиливаются у пациентов с ХОЗЛ [5, 61, 33, 50, 76]. В одном небольшом исследовании по сравнению 17 пациентов с ХОЗЛ с 9 больными с СН при ХБС с сохраненной ФВ ЛЖ. Уровни МНУП были значительно выше у пациентов с СН на фоне ИБС (224 против 14 пг/мл, $p < 0,0001$). Однако МНУП был < 100 пг/мл у 4 из 9 пациентов с СН, ИБС, в то же время не многие пациенты с ХОЗЛ имели признаки ЛГ (среднее систолическое давление в легочной артерии было 36 мм рт. ст.). Результаты неоднозначны, в связи с чем необходимы более представительные исследования, чтобы определить диагностическую ценность МНУП для СН у пациентов с ХОЗЛ и различными уровнями ЛГ.

Существуют определенные проблемы диагностики хронической обструктивной болезни легких у пациентов с сердечной недостаточностью.

Спирометрия определяет три стандартные показатели: ОФВ₁, ФЖЕЛ, соотношение FEV₁/ФЖЕЛ [82], которые положены в основу формулировки диагноза ХОЗЛ и частично степени его тяжести.

Суррогатные маркеры на наличие ЛГ на поздних стадиях заболевания легких были оценены. НУП, продуцируемые и высвобождаемые кардиомиоцитами, синтезируются и выделяются из желудочков и предсердий. Пропептид циркулирует в крови и расщепляется на биологически активный фрагмент МНУП и неактивный (NT-proBNP). Уровни пептида имеют тенденцию к росту с возрастом, у женщин, при почечной дисфункции, уменьшаются с увеличением индекса массы тела. По данным литературы, чувствительность от умеренной до тяжелой ЛГ составила 100 %, а специфичность 89 %. МНУП был также исследован у пациентов с ХОЗЛ. Исследование, в котором рассмотрены 38 пациентов с ХОЗЛ, среди которых 20 – с легочным сердцем, продемонстрировало существенную корреляцию между МНУП и систолическим давлением легочной артерии (СДЛА) Пациенты с

легочным сердцем имели значительно более высокие уровни МНУП, чем без (73,9 пг/мл и 21 пг/мл). В отдельном исследовании в 176 пациентов с хроническим заболеванием легких повышенный уровень МНУП определен с чувствительностью 85 % и специфичностью 88 %, увеличенный уровень его также был расценен как независимый фактор риска смерти [52]. В недавнем исследовании рассмотрели значение МНУП и NT-proBNP у амбулаторных больных с диагнозом ХОЗЛ (spirometrically, подтвержденных в 59 %) [64]. МНУП имел высокую ценность в диагностике систолической СН, немного ниже – для диастолической СН. Учитывая высокую чувствительность мозгового НУП у больных с ЛГ от умеренной до тяжелой, авторы рекомендуют измерения его в оценке подозрения на наличие ЛГ. Комбинированная полезность МНУП в сочетании с ЭхоКГ у пациентов с болезнью легких для диагностики ЛГ является областью, где требуются более представительные исследования [83].

Определение причины повышенной одышки у пациентов с хроническими заболеваниями легких – другая область, где измерения МНУП могут быть полезны. Величина базового значения МНУП может быть поднята у больных ХОЗЛ по сравнению с пациентами без него, но не так высоко, как с СН [96]. В субисследовании пациентов с БА или ХОЗЛ анализ показал, что снижение содержания МНУП до 100 пг/мл определило чувствительность 93,1 %, 77,3 % – специфичность, 51,9% – положительную прогностическую ценность, и 97,7% – отрицательную прогностическую ценность для диагностики СН, которая была идентифицирована в 20,9 % больных согласно данным этих же авторов [96]. При наличии в клинической картины застойной СН (ХСН) правильный диагноз при остро развившейся одышке был установлен с учетом повышения концентрации NT-proBNP в 95,4 %. [1]. В субисследовании, в котором изучали пациентов с хроническим легочным заболеванием (62 % с ХОЗЛ, 12 % – с БА), первичным диагнозом были:

СН – у 39% пациентов и обострение ХОЗЛ – в 33 %. Применение биомаркеров в процессе диагностики привело к значительному сокращению продолжительности пребывания и затрат на лечение. Эти данные позволяют предположить, что у пациентов с ХОЗЛ как низкий МНУП (< 100 пг/мл), так и очень высокий МНУП (> 500 пг/мл) может быть полезным в диагностике СН. Значения между 100 и 500 пг/мл следует интерпретировать с осторожностью и в контексте всей клинической картины [52].

ССЗ распространены и часто не признаны у пациентов с ХОЗЛ. NT-proBNP является признанным фактором риска у пациентов с СН. NT-proBNP также может синтезироваться в ПЖ. Таким образом, сывороточный уровень пептида может возрасти во время обострений ХОЗЛ (АЕ COPD). Прогностическое значение NT-proBNP у пациентов, госпитализированных с АЕ COPD, недостаточно изучены. Подтверждением гипотезы, что NT-proBNP независимо предсказывает долгосрочную смертность вследствие АЕ COPD. NT-proBNP является сильным и независимым фактором, определяющим смертность после АЕ COPD [51].

У пациентов с ХОЗЛ прогноз может быть определен частично – по степени сердечного стресса, вызванного гипоксией и легочной АГ. Уровни МНУП были значительно повышены в течение обострения ХОЗЛ по сравнению с периодом восстановления (65 пг/мл; межквартильный [IQR] 34 до 189 пг/мл против 45 пг/мл; IQR, от 25 до 85 пг/мл, $p < 0,001$), особенно у тех пациентов, которые требовали назначения антибиотиков. Таким образом, у пациентов с АЕ COPD уровни МНУП могут прогнозировать необходимость проведения реанимационных мероприятий. Уровни мозгового НУП не смогли адекватно предсказать крат-косрочную и долгосрочную смертность у пациентов АЕ COPD [4, 59]. Подобное исследование проведено и у больных внегоспитальной пневмонией [84].

Легочная, вторичная легочная гипертензия, или гипоксия могут представлять важные стимулы для выхода (секреции) МНУП [147, 148].

У стабильных пациентов с ХОЗЛ повышение концентрации NT-proBNP, по-видимому, связано с ухудшением долгосрочного выживания, хотя этот вывод не всегда воспроизводится.

Во время АЕ COPD уровни НУП выше, чем в стабильном состоянии, и стимулы для их освобождения могут быть более сложными. Остается нерешенным вопрос, могут ли циркулирующие МНУП, измеренные во время АЕ COPD, обеспечить независимую долгосрочную прогностическую информацию.

Было предположено, что концентрации мозгового НУП в сочетании с тропонином-1 могут при обострении COPD обеспечивать независимую прогностическую информацию о долгосрочной смертности [111]. Анализ уровня NT-proBNP при ХОЗЛ позволил установить следующее: 99 из больных ХОЗЛ, не страдающих СН и поступивших из-за обострения этого заболевания в больницы Университарио Лозано Веса (Сарагоса, Испания). Средний возраст был 74 года. 79 % пациентов были мужчины. Среднее значение NT-proBNP – 1289 пг/мл. Средний индекс массы тела – 27,19. Существовали значимые различия между МНУП у пациентов с фибрилляцией предсердий или без нее, и в зависимости от их возраста, но не было никаких различий ни между мужчинами и женщинами, ни между пациентами с почечной недостаточностью или без таковой. Эти уровни гормона могут быть прогностическим фактором выявления больных ХОЗЛ с особым риском или с перспективой ухудшения клинического течения заболевания [46].

Однако у больных с обострением хронического бронхита (АЕСВ), его роли не были хорошо описаны.

Цель данного исследования – оценить диагностическую эффективность МНУП для идентификации слабости ЛЖ у таких больных.

В качестве инструмента для диагностики СН, МНУП может помочь врачам определить дисфункцию ЛЖ у пациентов с ХОЗЛ [151–155].

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика больных

В соответствии с поставленной целью исследование включало три основных направления.

Первое направление предусматривает изучение структурных, геометрических и морфофункциональных показателей сердца, а также процессов ремоделирования миокарда, состояния систолической и диастолической функции сердца.

Второе направление исследования – изучение состояния ФВД у пациентов с различной степенью обструкции, различных клинических групп, а также в зависимости от состояния маркеров воспаления.

Третье направление – исследование системы цитокинов и факторов нейрогуморальной активации у пациентов ХОЗЛ, их взаимосвязи с процессами ремоделирования миокарда в процессе лечения.

Кроме того, задачей исследования было изучение динамики изменения указанных выше характеристик и оценка клинической эффективности терапии ХОЗЛ с учетом динамики показателей системного воспаления фиксированной комбинацией – антихолинергический препарат длительного действия (тиотропиум бромид), ИГКС в комбинации с β_2 -агонистами длительного действия и блокатор ФДЭ-4 (даксас).

Было проведено длительное клиническое наблюдение (в течение 12 мес.) за пациентами с ХОЗЛ. В исследовании принимали участие 120 пациентов, средний возраст пациентов составил $(65,5 \pm 1,1)$ – от 51 до 78 лет, в том числе 95 % (114 чел.) составили мужчины и 5 % (6 чел.) – женщины. Все пациенты – активные курильщики. Стаж курения составил в среднем $(18,4 \pm 4,1)$ года и $(20,1 \pm 3,3)$ пачко/лет. Значительное превалирование мужчин в исследовании обусловлено вариабельностью

показателя НУП у лиц женского пола, в связи с чем их количество было максимально уменьшено в группах обследованных.

Критерии включения в исследование: больные, страдающие ХОЗЛ II, III и IV стадий, отсутствие сопутствующих клинически и инструментально подтвержденных ИБС и гипертонической болезни (ГБ), наличие в течение года одного и более обострений ХОЗЛ, требующих либо госпитализации, либо кислородно-терапии, отсутствие аллергически отягощенного анамнеза либо БА у родственников, отсутствие приема в течение 3 мес. кардиотропных препаратов.

Критерии исключения: БА, применение антибактериальных или кардиотропных препаратов в течение предшествующих 3 мес., отсутствие в течение предшествующих 3 мес. до начала исследования обострений ХОЗЛ, требующих применения системных стероидов или кислородотерапии, отсутствие инфаркта миокарда в анамнезе, АВ-блокада, врожденных и приобретенных пороков сердца, острых нарушений мозгового кровообращения, сопутствующих заболеваний органов дыхания (буллезная эмфизема, онкопатология, туберкулез), перенесенной в течение предшествующих 6 мес. пневмонии, ВИЧ-инфицирование, наличия клинических симптомов сердечной недостаточности по левожелудочковому типу, прием рофлумапта в любые сроки до исследования.

Клинический диагноз ХОЗЛ устанавливался согласно рекомендациям Глобальной инициативы по хроническому обструктивному заболеванию легких (GOLD, 2011) и Приказу МЗ Украины от 19.03.2007 г. № 128. При работе учитывались рекомендации и Приказ МЗ Украины от 27 июня 2013 года № 555. Больные находились на стационарном лечении по поводу ХОЗЛ в Харьковском городском пульмонологическом центре; ХОЗЛ II стадии было диагностировано у 34 больных (28,3 %), III ст. – у 55 (45,8 %), IV ст. – у 31 больного (25,8 %),

диагностика и лечение выполнялись в соответствии с действующими протоколами.

Диагноз ХОЗЛ устанавливали на основании жалоб (кашель, продукция мокроты, одышка), анамнестических данных о воздействии факторов риска (курение), инструментальных данных. Для оценки функции внешнего дыхания анализировали динамику таких показателей как объем форсированного выдоха за 1 с ($ОФВ_1$), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), соотношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ и др. [3].

Всем больным после подписания информированного согласия на добровольное медицинское вмешательство при включении в исследование до начала лечения на 2–3 сутки после поступления в стационар проводилось комплексное клиничко-инструментальное и лабораторное обследование с анализом жалоб, данных анамнеза и объективных методов исследования. Больные поступали в стационар вне периода обострения. Признаки последнего обострения были зарегистрированы в сроки не менее 3 мес. до обследования. При регистрации обострения в период обследования и лечения больным дополнительно к препаратам базисной терапии назначались антибактериальные препараты, инъекционные или пероральные кортикостероиды, муколитики до исчезновения признаков обострения (уменьшение одышки до исходного уровня, уменьшение количества мокроты, отсутствие признаков ее «гнойности»). Случаев тяжелого обострения зарегистрировано не было. Обследование в этих случаях проводилось при достижении стабилизации состояния.

С целью контроля показатели эхокардиографии оценены у 19 здоровых мужчин-добровольцев в возрасте от 45 до 51 года. Клиничко-инструментальное обследование до и после лечения включало:

- исследование ФВД в условиях пробы с с бронхолитическим препаратом (400 мкг сальбутамола);
- ультразвуковое обследование сердца;

- электрокардиограмму (ЭКГ);
- рентгенологическое обследование;
- определение маркеров воспалительных реакций: ФНО- α , ИЛ-8;
- определение уровня мозгового натрийуретического пептида

Характеристика больных ХОЗЛ в зависимости от сопутствующей патологии представлена в табл. 2.1. Как следует из таблицы, клинико-инструментальных признаков сопутствующей патологии ССС выявлено не было, предсердная экстрасистолия имела место у 6 (7 %) пациентов. Язвенная болезнь желудка в стадии ремиссии у 9 (7,5 %) больных, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки – у 6 (5,0 %), аденома предстательной железы, не требующая оперативного вмешательства – у 3 (2,5 %), хронический пиелонефрит (последнее обострение – более 6 мес. до госпитализации) – у 2 (1,7 %), вегетососудистая дистония по гипотоническому типу – у 5 (4,2 %), заболевания позвоночника и суставов в виде артритов и артрозов (вне обострения) – у 22 лиц (18,3 %). Клинические признаки ХЛС (отеки стоп, пастозность, одутловатость лица и набухание шейных вен) были у 23 человек (19,2 %), главным образом у лиц клинической группы D. Патологии вен нижних конечностей и малого таза (в виде тромбоза) выявлено не было. У всех больных отсутствовали оперативные вмешательства в течение предшествующих 6 мес.

При определении степени легочной недостаточности (ЛН) руководствовались критериями классификации Ассоциации фтизиатров и пульмонологов Украины, утвержденной приказом МЗ Украины № 499 от 28.10.2003 г.:

ЛН I степени – больной отмечает появление одышки, которой раньше не было, во время выполнения обычной для него физической нагрузки (уровень обычной нагрузки индивидуален для каждого пациента и зависит от его физического развития);

ЛН II степени – одышка проявляется при выполнении

незначительной физической нагрузки (при ходьбе по ровной поверхности); ЛН III степени – одышка беспокоит в состоянии покоя.

Таблица 2.1

Характеристика больных хроническим обструктивным заболеванием легких в зависимости от сопутствующей патологии

Сопутствующая патология	Стадии ХОЗЛ							
	Всего n = 120		II n = 34		III n = 55		IV n = 31	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Предсердная экстрасистолия	6	5,0	0	0	1	0,8	5	4,2
ХЛС	23	19,2	0	0	3	2,5	20	16,7
Язвенная болезнь:	15	12,5	0	0	5	4,2	10	8,3
Желудка	9	7,5	2	1,7	3	2,5	4	3,3
двенадцатиперстной кишки	6	5,0	1	0,8	1	0,8	4	3,3
Патология позвоночника и суставов	22	18,3	6	5,0	7	5,8	9	7,5
Хронический Пиелонефрит	2	1,7	2	1,7	0	0	0	0
Аденома предстательной железы	3	2,4	1	0,8	1	0,8	1	0,8
Вегето-сосудистая дистония по гипотоническому типу	5	4,2	3	2,5	2	1,7	0	0

Признаки ЛН имели место у 89 пациентов (74,2 %), у 31 больного ХОЗЛ одышка во время обычной физической нагрузки отсутствовала.

В табл. 2.2 представлено распределение больных в зависимости от степени ЛН.

Распределение больных по возрасту проведено в соответствии с классификацией, принятой на Ленинградском (1962) и Международном

(Киев, 1963) симпозиумах по вопросам геронтологии. Больные в возрасте до 60 лет составили 42,5 % (n = 51), старше 60 лет – 57,5 % (n = 69).

Таблица 2.2

Распределение больных в зависимости от степени ЛН

Стадия ХОЗЛ	Количество больных	ЛН 0	ЛН I	ЛН II	ЛН III
II	34	29	4	1	0
III	55	2	41	9	3
IV	31	0	17	10	4
Всего, %	100	25, 8	51,7	16,7	5,8

Распределение обследованных пациентов по полу и возрасту представлено в табл. 2.3.

Таблица 2.3

Распределение обследованных пациентов по полу и возрасту

Возраст, лет	Количество больных, n = 120		Пол			
	Абс.	%	Мужчины, n = 114		Женщины, n = 6	
			Абс.	%	Абс.	%
51-59	51	42,5	49	40.8	12	10.0
Старше 60	69	57,5	44	36.7	15	12.5

Распределение пациентов по полу и возрасту в группах обследованных больных в зависимости от стадии ХОЗЛ представлено в табл. 2.4.

Таблица 2.4

**Распределение пациентов по полу и возрасту
в группах обследованных больных**

Стадия ХОЗЛ	Количество пациентов		Распределение по полу				Возраст, лет
	Абс.	%	М	%	Ж	%	
II	34	28,3	29	24,2	12	10,0	58,0 ± 1,0
III	55	45,8	42	35,0	9	7,5	63,5 ± 1,6
IV	31	25,8	22	18,3	6	5,0	72,1 ± 3,7

Все больные до поступления в стационар получали базисную терапию в соответствии с требованиями протокола МЗ Украины по оказанию медицинской помощи больным ХОЗЛ, включающую БАДД (сальметерол), ингаляционные кортикостероиды, а также М-холинолитики (при ХОЗЛ II и III ст.), β_2 -агонисты короткого действия по потребности. Терапия была неизменной на протяжении предшествующих 3 мес. до включения в исследование.

Лечение в период поступления в клинику назначалось в соответствии с требованиями приказов 128 и №555 МЗ Украины, включая в качестве базисной терапии пациентам с ХОЗЛ II ст. бронхиальной обструкции ИКС и БАДД, пациентам с ХОЗЛ II ст. ограничения скорости воздушного потока (ОСВП) в период обострения дополнительно был назначен М-холинолитик длительного действия, а при ХОЗЛ IV ст. бронхиальной обструкции – также и ингибитор ФДЭ-4 (в соответствии с

приказом МЗ Украины № 555 от 27.06.2013 г. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень»). Следует отдельно отметить, что базисная терапия у пациентов до момента начала исследования не всегда соответствовала рекомендациям и требованиям приказа № 128 МЗ Украины.

2.2. Методы исследования

Выбор основных методик обследования больных был осуществлен после оценки их специфичности и валидности в отношении задач, сформулированных во вступлении.

Клинико-рентгенологические и общепринятые лабораторные методы обследования, а также состояние функции внешнего дыхания и эхокардиографию проводили всем 120 больным ХОЗЛ.

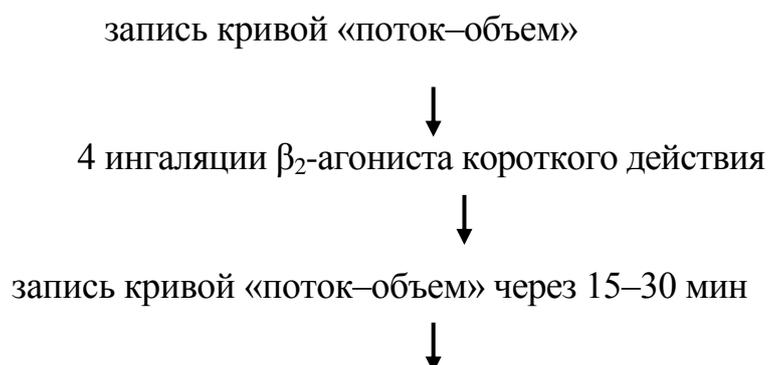
Диагноз и степень тяжести заболевания были установлены на основании анамнестических, клинических данных и результатов исследования ФВД.

Состояние ФВД оценивали на основе анализа кривой поток–объем форсированного выдоха. Степень тяжести бронхиальной обструкции оценивали с учетом результатов постбронходилатационного теста.

По кривой поток–объем рассчитывали следующие показатели: жизненную емкость легких (VC, % к должн.), ФЖЕЛ (FVC, % к должн.), ОФВ₁ (FEV₁, % к должн.), показатель FEV₁/FVC (%), среднюю объемную скорость выдоха на уровне 25–75 % FVC (MEF₂₅₋₇₅, % к должн.), пиковую объемную скорость (PEF, % к должн.) и скорость выдоха на уровне 25 % FVC (MEF₂₅, % к должн.), 50 % FVC (MEF₅₀, % к должн.), 75 % FVC (MEF₇₅, % к должн.) путем компьютерной обработки показателей спирографии, кривой поток–объем с использованием аппарата MS-22 (Microprocessor spirometer Controlled, Венгрия). С целью определения

обратимости обструкции дыхательных путей был использован фармакологический бронходилатационный тест [7, 8]. Суть исследования состоит в определении показателя ФВД $ОФВ_1$ до и через 15–30 мин после вдыхания бронхолитического препарата (400 мкг сальбутамола).

Алгоритм проведения теста:



Оценка пробы:

$$\frac{ОФВ_1 \text{ (после пробы)} - ОФВ_1 \text{ (до пробы)}}{ОФВ_1 \text{ до пробы}} \cdot 100 \%$$

Во всех случаях проведены общепринятые лабораторные методы исследования, в том числе общий анализ крови. В гемограммах обследованных больных особое внимание обращали на показатели лейкоцитоза ($10^9/\text{л}$), изменения в лейкоцитарной формуле, СОЭ (мм/ч), отображали наличие эозинофилии, которая является одним из гематологических признаков аллергического процесса.

Всем больным, включенным в исследование, была проведена ЭхоКГ с доплерокардиографией. Исследование проводилось на аппарате Sonoscape 5000 (Siemens, Германия) по стандартной методике в М- и В-режимах из парастернальной и апикальной позиций датчиком 3,5 МГц в соответствии с рекомендациями по эхокардиографии [20, 22, 30].

После визуализации полости ЛЖ в систолу и диастолу было осуществлено измерение следующих параметров:

- КДР ЛЖ – конечный диастолический размер ЛЖ (см);

- КСР ЛЖ – конечный систолический размер ЛЖ (см);
- ТЗС ЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ в диастолу (см);
- ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (см);
- КДОлж – конечный диастолический объем ЛЖ (мл);
- КСОлж – конечный систолический объем ЛЖ (мл).

На основании полученных показателей вычислялся ударный объем (УО) ЛЖ по формуле:

$$\text{УО} = \text{КДО} - \text{КСО} \text{ (мл)}.$$

Минутный объем кровообращения (МОК) ЛЖ по формуле:

$$\text{МОК} = \text{УО} \times \text{ЧСС} / 1000 \text{ (л/мин)},$$

где ЧСС – число сердечных сокращений в минуту.

Сердечный индекс (СИ) рассчитывали по формуле:

$$\text{СИ} = \text{МОК} / \text{St} \text{ (л/мин/м}^2\text{)},$$

где St – площадь поверхности тела, рассчитанная по номограмме Дюбуа.

Фракция выброса (ФВ) ЛЖ определяли по формуле:

$$\text{ФВ} = \text{УО} * 100 / \text{КДО} \text{ (\%)}.$$

Формулы для определения массы миокарда (ММ) использованы на основании данных эхокардиографии.

Расчет как объема, так и величины ММлж связан с представлениями о том, что форму ЛЖ сердца можно описать рядом геометрических моделей: эллипсоидом, комбинациями цилиндра и конуса, цилиндра и сферы. При этом созданию абсолютной математической модели ЛЖ препятствует существование индивидуальных различий в геометрии ЛЖ. Тем не менее, на сегодняшний день в распоряжении исследователей имеется несколько формул, позволяющих рассчитать величину ММлж на основании данных ЭхоКГ. Наиболее часто цитируемой при описании методов в научных

статьях является формула – метод ASE, предложенная Американской ассоциацией эхокардиографии [69].

$$\text{ММлж} = 1,04 \times [(\text{КДР} + \text{ТЗС ЛЖ} + \text{ТМЖП})^3 - (\text{КДР})^3] - 13,6.$$

Исходными данными для изучения геометрии ЛЖ являются: толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщина задней стенки (ТЗС) ЛЖ и КДР ЛЖ. Эти параметры измеряются при эхокардиографии в М-режиме сканирования в конце диастолы (рис. 2.1).

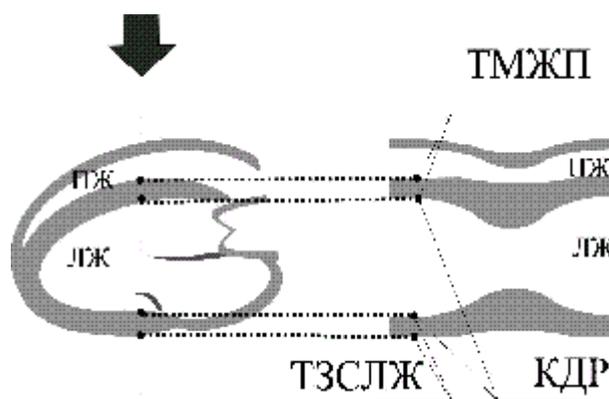


Рис. 2.1. Схема изображения сердца при ультразвуковом сканировании в В-режиме (слева) и в М-режиме (справа) (ПЖ – правый желудочек)

Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММлж) рассчитывался по формуле:

$$\text{ИММлж} = \text{ММлж} / S_{\text{T}} \text{ (г / м}^2\text{)},$$

где ММлж – масса миокарда ЛЖ (г);

S_{T} – площадь поверхности тела, рассчитанная по номограмме Дюбуа.

Исследование состояния системы цитокинов

Забор крови из вены больных проводился утром натощак до начала лечения. Образцы крови транспортировали в лабораторию в охлажденных полипропиленовых пробирках, содержащих этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА) (1 мг на 1 мл крови). Затем

кровь центрифугировали при скорости 6000 об./мин и постоянном охлаждении в течение 10 мин. Плазма отбиралась дозатором, переносилась в охлажденные эппендорфы по 1 мл и сохранялась в морозильной камере при температуре – 30 °С.

Содержание ИЛ-8, ФНО- α , МНУП (единицы измерения – пг/мл) проводили с помощью ряда наборов реагентов [25, 26, 27, 28]. СРБ относится к белкам острой фазы. Уровень СРБ в крови увеличивается в течение 6–10 ч в реакциях острой фазы (разрушение тканей, воспаление).

Концентрация С-реактивного белка (СРБ) у курильщиков может достигать 25 мг/л. Спектрофотометр с термостатированной кюветой, длина волны 340 нм, длина С° оптического пути 1 см; температура реакции 37°С. Определение концентрации СРБ в сыворотке крови проводили иммунотурбидиметрическим методом.

Важным диагностическим методом для выявления скрытой недостаточности кровообращения является определение МНУП. Европейское кардиологическое общество включило обследование на МНУП в свои руководства по диагностике СН.

Метод определения натрийуретического пептида. Определение мозгового НУП в крови больных выполнено в условиях сертифицированной ЦНИЛ ХМАПО. Данный тест основан на методе конкурентного иммуноферментного анализа. Забор материала (крови) осуществлялся в утренние часы натощак. Накануне исследования из диеты была исключена жирная пища. Коллектив ученых из Швейцарии и Англии провел систематический обзор исследований с целью сравнения диагностической точности двух имеющихся в настоящее время способов определения мозгового НУП: твердофазного иммуносорбентного анализа (enzyme-linked immunosorbent assay [ELISA]) и RIA.

Тест ELISA, который можно выполнить у постели больного в течение нескольких минут, выглядит несколько точнее, чем RIA, требующий выполнения в лаборатории, однако стоит в пять раз дороже.

Наличие СН может быть исключено в 98 % случаев при концентрации мозгового НУП типа В – ниже 22,2 пмоль/л (76,8 пг/мл) [145]. В качестве точки разделения в отношении диагностики СН для N-концевого мозгового НУП используют значения выше 80 пмоль/л [66].

Использован набор реагентов (компания RayBiotech, кат. номер: EIA-ANP-1) для количественного определения предсердного НУП методом иммуноферментного анализа [40].

Полученный в ходе исследования цифровой материал в каждой отдельной выборке был проверен и подтвержден на нормальное распределение величин. Для проверки нормальности распределения данных использовали методику С. Н. Лапач и др. (2001) (функция NORMSAMP-1, которая встраивается в среду Excel).

По полученным результатам определяли выбор метода дальнейшей статистической обработки данных с целью подтверждения достоверности результатов. Статистическая обработка полученных данных проводилась методами параметрической (двухсторонний t-критерий Стьюдента) и непараметрической (двухвыборочный критерий Уилкоксона с оценкой при сравнении с максимальным и минимальным критериальными значениями) статистики с помощью лицензионных программных продуктов, входящих в пакет Microsoft Office Professional 2007, лицензия Russian Academic OPEN No Level № 43437596. Результаты представляли в виде n – количества обследованных больных в группе, среднеарифметического значения (M), ошибки среднеарифметического значения (m), медианы (Me), а также в пропорциях и процентах с обозначением доверительного интервала (ДИ). Вычисление критериальных значений проводилось при заданном уровне значимости

$p < 0,05$ [19]. При анализе индивидуальных изменений исследуемых показателей был применен метод альтернативного варьирования. Проверка наличия связи между выборками оценивалась с помощью применения рангового корреляционного анализа Спирмена.

ГЛАВА 3

ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ С УЧЕТОМ ГЕМОДИНАМИКИ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ МИОКАРДА

ХОЗЛ – это системное заболевание с поражением других органов и систем – нервной, пищеварительной, мочеполовой, эндокринной, мышечной, сердечно-сосудистой, опорно-двигательного аппарата [98, 129]. Соматический фон пациентов с ХОЗЛ отягощен отнюдь не меньше соматического статуса «сосудистых» больных. Недостаточность кровообращения (проявление ХЛС) – одно из наиболее частых прогностически неблагоприятных осложнений ХОЗЛ.

Литературные данные показывают, что процессы ремоделирования воздухоносных путей и сосудов МКК на ранних этапах ХОЗЛ развиваются одновременно и независимо друг от друга. В основе структурных изменений лежит хроническое воспаление, которое инициируется дисбалансом систем «оксиданты–антиоксиданты», «протеазы–антипротеазы» и, по всей видимости, генетическими факторами. Внимание исследователей привлекают генетические маркеры ремоделирования как самого сердца, так и сосудов, поскольку зачастую степень выраженности структурных изменений не всегда можно объяснить гемодинамическими факторами.

По мере прогрессирования бронхиальной обструкции, интерстициальных изменений, эмфиземы, повышения внутригрудного давления, ремоделирования кардиоваскулярной системы сосуды малого круга кровообращения (МКК) не в состоянии обеспечить адекватный кровоток для обеспечения постоянства газового состава крови. Особенно отчетливо это проявляется при физической нагрузке, когда возникает

необходимость в увеличении легочного кровотока и объема дыхания в несколько раз.

С позиций ведущей роли хронического воспаления в возникновении структурных изменений при ХОЗЛ и ремоделирования сосудов легких как важнейших механизмов ХЛС патогенетически обоснованным считается раннее назначение наряду с бронхолитическими препаратами противовоспалительных средств, а также антиоксидантов, препаратов с антипротеазной и антиремоделирующей активностью.

3.1. Оценка тяжести хронического обструктивного заболевания легких на основе комбинированного учета симптомов и частоты обострений

Используя международные классификационные подходы (GOLD, 2011–2016) к формированию групп лечения пациентов с ХОЗЛ, осуществлена стратификация больных по стадии заболевания, степени ограничения скорости воздушного потока (ОСВП), частоте обострений заболевания (за последние 12 мес.), а также выраженности клинических симптомов (по шкале mMRC). В исследовании задействовано 120 больных ХОЗЛ.

Согласно представленным данным (табл. 3.1), пациенты в зависимости от степени нарушения бронхиальной проходимости были распределены следующим образом: 34 больных с ХОЗЛ-II (II ст.), 55 больных – с ХОЗЛ-III (III ст.) и 31 – с ХОЗЛ-IV (IV ст.).

Следует отметить, что внутри каждой из клинических групп, по ОСВП состав пациентов был неоднородным. Так, в группе ХОЗЛ-II у 19 больных ОСВП превышала 60 % и в среднем составила $(67,2 \pm 1,1)$ %, а у 15 больных – ОСВП находилась в пределах 51–60 % и составила в среднем $(54,5 \pm 0,6)$ %, $p \leq 0,05$. Из приведенного следует, что использование более детальной стратификации пациентов по уровню

ОСВП позволяет даже в пределах одной клинической группы выделять лиц с различными исходными (до лечения) уровнями нарушения ФВД. Использование такого стандартизованного критерия, как индекс Генслера (ИГ), позволило подтвердить выявленную нами клиническую гетерогенность пациентов в рамках клинической группы ХОЗЛ-II, отмечая при этом тот факт, что среди пациентов этой группы средние значения ИГ достоверно не отличались от референтных (табл. 3.1, рис. 3.1).

Таблица 3.1

Распределение больных в зависимости от уровней ограничения скорости воздушного потока, индекса Генслера, $M \pm m$

Степень тяжести		Уровни ОСВП					
		GOLD-2 $n_2 = 34$		GOLD-3 $n_3 = 55$		GOLD-4 $n_4 = 31$	
		$61 \leq$	60-51	50-41	40-31	30-21	$20 \geq$
ХОЗЛ	Абс. лиц	19	15	26	29	25	6
	ОФВ ₁	$67,2 \pm 1,1$	$54,5 \pm 0,6^a$	$41,7 \pm 1,3$	$38,8 \pm 1,1$	$25,0 \pm 0,7$	$18,9 \pm 1,3^a$
	ИГ	$84,7 \pm 4,8$	$75,0 \pm 3,9^a$	$70,9 \pm 4,8$	$59,3 \pm 2,8^a$	$49,4 \pm 2,5$	$42,1 \pm 5,6$

Примечание: а – различия в пределах одной группы достоверны ($p \leq 0,05$).

В группе пациентов с ХОЗЛ-III у 26 больных ОСВП находилось в пределах 41-50 %, составляя в среднем ($41,7 \pm 1,3$) %, а у 29 больных ОСВП находилось в пределах 31-40 % и составило ($38,8 \pm 1,1$) %, $p \geq 0,05$. Из приведенного следует, что группа больных была однородной по уровню ОФВ₁, однако обследуемые достоверно ($p \leq 0,05$) отличались по среднему значению ИГ (соответственно, ($70,9 \pm 4,8$) и ($59,3 \pm 2,8$) %).

Наличие этих различий определяет необходимость их учета при анализе эффективности бронхолитической, противовоспалительной терапии.

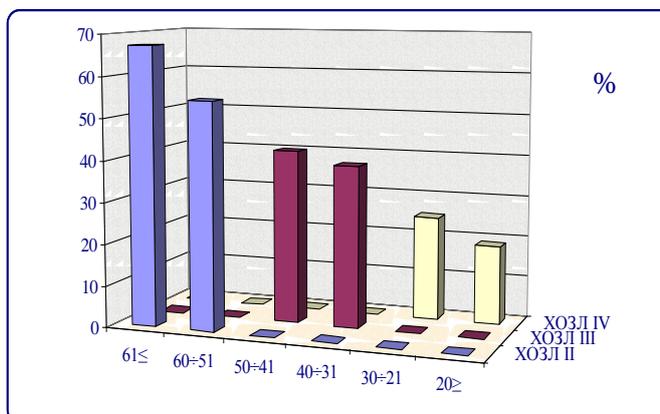


Рис. 3.1. Распределение больных в зависимости от уровней ограничения скорости воздушного потока и стадии ХОЗЛ

В группе пациентов с ХОЗЛ-IV у 25 больных ОСВП находилось в пределах 30-21 %, составляя в среднем $(25,0 \pm 0,7)$ %, а у 6 больных ОСВП составляло менее 20,0 % – в среднем $(18,9 \pm 1,3)$ %, $p \leq 0,05$. При этом следует отметить, что группа больных ХОЗЛ-IV была однородной по уровню ИГ (соответственно, $(49,4 \pm 2,5)$ и $(42,1 \pm 5,6)$ %).

Анализ частоты обострений позволил установить, что среди 120 больных ХОЗЛ достоверно ($p \leq 0,05$) наибольший удельный вес имели пациенты с 3 обострениями – $(40,8 \pm 4,5)$ % лиц, и одинаково часто распределились больные по количеству обострений до 3 и более за последние 12 мес. (табл. 3.2).

Среди 34 больных с ХОЗЛ-II наибольший удельный вес принадлежал лицам с однократным обострением в течение года и достоверно меньше пациентов с 2 и 3 обострениями заболевания за последние 12 мес. (соответственно, $(64,7 \pm 8,2)$, $(29,4 \pm 7,8)$ и $(5,9 \pm 4,0)$ %, $p \leq 0,05$). Оценка взаимосвязи между частотой обострений и величиной $ОФВ_1$ позволила установить, что пациенты с ХОЗЛ-II и 3 обострениями в течение года имели достоверно ниже показатели $ОФВ_1$ (при 1 обострении – $(64,7 \pm 1,3)$ %, при 3 – $(55,9 \pm 4,9)$ %, $p \leq 0,05$).

Таким образом, больные ХОЗЛ-II с частотой обострений 3 и более имеют достоверно меньшие показатели $ОФВ_1$ (табл. 3.2, рис.3.2).

(соответственно, $(64,7 \pm 8,2)$, $(29,4 \pm 7,8)$ и $(5,9 \pm 4,0)$ %, $p \leq 0,05$).

Оценка взаимосвязи между частотой обострений и величиной $ОФВ_1$ позволила установить, что пациенты с ХОЗЛ-II и 3 обострениями в течение года имели достоверно ниже показатели $ОФВ_1$ (при 1 обострении – $(64,7 \pm 1,3)$ %, при 3 – $(55,9 \pm 4,9)$ %, $p \leq 0,05$). Таким образом, больные ХОЗЛ-II с частотой обострений 3 и более имеют достоверно меньшие показатели $ОФВ_1$ (табл. 3.2, рис.3.2).

Среди 55 больных ХОЗЛ-III наибольший удельный вес принадлежит лицам с 3 обострениями и достоверно меньше пациентов с 2 и 4 обострениями ХОЗЛ в течение года (соответственно, $(56,4 \pm 6,7)$, $(18,2 \pm 5,2)$ и $(25,5 \pm 5,9)$ %, $p \leq 0,05$).

Среди лиц этой группы удельный вес больных с 3 обострениями практически в 10 раз больше, чем при ХОЗЛ-II (см. табл. 3.2). Оценка взаимосвязи.

между частотой обострений и $ОФВ_1$ у больных ХОЗЛ-III не выявила достоверных различий в показателях $ОФВ_1$ (в пределах от $(40,9 \pm 1,3)$ % при 4 обострениях до $(41,8 \pm 1,9)$ % при 2 обострениях, $p \leq 0,05$).

Среди 31 больного с ХОЗЛ-IV не выявлено достоверных различий в частоте обострений и зависимости $ОФВ_1$ от кратности обострений заболевания. При этом следует указать, что удельный вес больных с 3 обострениями был таким же, как и в группе ХОЗЛ III (соответственно, $(51,6 \pm 9,0)$ и $(56,4 \pm 6,7)$ %, $p \geq 0,05$), а больных с 4 и более обострениями было достоверно больше при ХОЗЛ-IV (см. табл. 3.2). В

Таблица 3.2

**Распределение больных в зависимости от частоты обострений
(за 12 мес.), степени бронхиальной обструкции и тяжести ХОЗЛ, М±m**

Степень ХОЗЛ		Частота обострений (за последние 12 мес.)				Всего
		1	2	3	4 ≥	
ХОЗЛ-II	Абс. лиц	22	10	2	-	34
	М±m,%	64,7 ± 8,2	29,4 ± 7,8 ^a	5,9 ± 4,0 ^a	-	100,0
	ОФВ ₁ ,%	64,7 ± 1,6	59,1 ± 2,6	55,9 ± 4,9	-	65,0 ± 1,5
ХОЗЛ-III	Абс.лиц	-	10	31	14	55
	М±m,%	-	18,2 ± 5,2	56,4 ± 6,7 ^a	25,5 ± 5,9	100,0
	ОФВ ₁ ,%	-	41,8 ± 1,9	41,6 ± 0,8	40,9 ± 1,3	41,0 ± 0,7
ХОЗЛ - IV	Абс.лиц	-	-	16	15	31
	М±m,%	-	-	51,6 ± 9,0	48,4 ± 9,0	100,0
	ОФВ ₁ ,%	-	-	24,9 ± 0,9	23,28 ± 0,9	24,1 ± 0,7
Всего	Абс.	22	20	49	29	120
	М±m,%	18,3 ± 3,5	16,7 ± 3,4	40,8 ± 4,5	24,2 ± 3,9	100,0

Примечание: ^a – достоверность различий между соответствующими показателями в рамках одной клинической группы при $p \leq 0,05$.

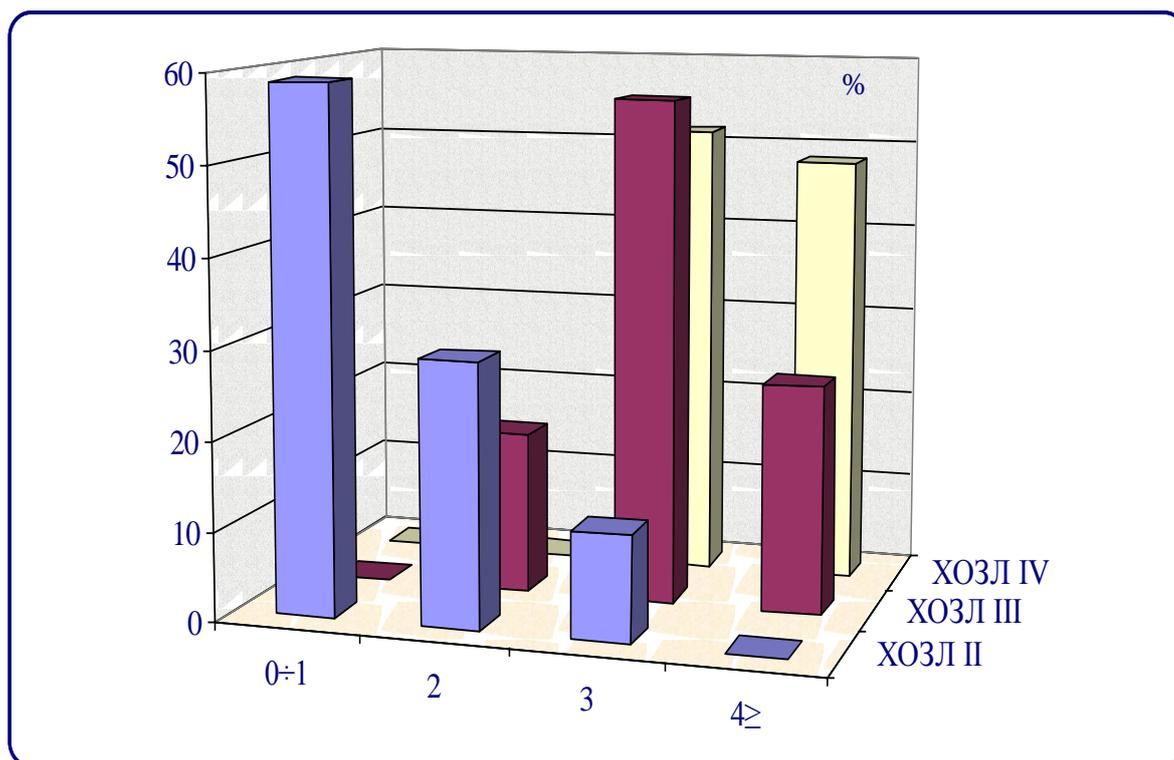


Рис. 3.2. Распределение больных в зависимости от частоты обострений (за 12 мес.), степени бронхиальной обструкции и тяжести хронического обструктивного заболевания легких

целом обострения характеризовались сезонностью с преобладанием их частоты в весенний (31,5 %) и осенний (37,9 %) периоды. Изучение выраженности клинических симптомов, в частности появление одышки, в группах пациентов с различной тяжестью ХОЗЛ, выявило (табл. 3.3), что при ХОЗЛ-II у 34 больных выраженность одышки оценена до 3 баллов по шкале mMRC. В то же время, среди пациентов этой группы преобладали лица с выраженностью клинических симптомов в 1 и 2 балла (соответственно, $(41,2 \pm 8,4)$ и $(47,1 \pm 8,6)$ %) и достоверно ($p \leq 0,05$) меньше было пациентов с выраженностью клинических симптомов в 3 балла (удельный вес составил $(11,8 \pm 5,5)$ %).

Среди 55 больных с ХОЗЛ-III наибольший удельный вес имели лица с выраженностью клинических симптомов в 1 балл, тогда как одинаково часто регистрировалась выраженность одышки 2 и 3 балла (соответственно $(47,3 \pm 6,7)$, $(23,6 \pm 5,7)$ и $(21,8 \pm 5,6)$ %; лишь 4 человека этой клинической группы $(7,3 \pm 3,5)$ % имели 4 и более обострения ХОЗЛ в течение года. Среди больных ХОЗЛ-IV одинаково часто встречались лица с выраженностью клинических симптомов в 3 и 4 балла (соответственно, $(41,9 \pm 8,9)$ и $(51,6 \pm 9,0)$ %, тогда как лиц со степенью выраженности одышки в 2 балла было в 4 раза, ($p \leq 0,05$) меньше – $(6,5 \pm 4,4)$ %, чем при ХОЗЛ-III и в 8 раз меньше, чем при ХОЗЛ-II (см. табл. 3.3).

Таблица 3.3

Распределение больных в зависимости от выраженности клинических симптомов (по шкале mMRC) и тяжести хронического обструктивного заболевания легких, $M \pm m$

Степень ХОЗЛ		Выраженность клинических симптомов, баллы				Всего
		1	2	3	4	
ХОЗЛ II	Абс.	14	16	4	-	34
	$M \pm m$	$41,2 \pm 8,4$	$47,1 \pm 8,6$	$11,8 \pm 5,5^a$	-	100,0
ХОЗЛ III	Абс.	26	13	12	4	55
	$M \pm m$	$47,3 \pm 6,7$	$23,6 \pm 5,7^a$	$21,8 \pm 5,6$	$7,3 \pm 3,5^a$	100,0
ХОЗЛ IV	Абс.	-	2	13	16	31
	$M \pm m$	-	$6,5 \pm 4,4$	$41,9 \pm 8,9^a$	$51,6 \pm 9,0$	100,0
Всего	Абс.	40	31	29	20	120
	$M \pm m$	$33,3 \pm 4,3$	$25,8 \pm 4,0$	$24,2 \pm 3,9$	$16,7 \pm 3,4^a$	100,0

Примечание: ^a – достоверность различий между соответствующими показателями в рамках одной клинической группы при $p \leq 0,05$.

С учетом задач исследования выполнена стратификация 120 больных ХОЗЛ на клинические группы «В», «С», «D» (согласно GOLD, 2011) с учетом величины показателя $ОФВ_1$ в постбронходилатационном тесте, частоты обострений, выраженности одышки с целью обоснования последующей дифференцированной терапии (рис. 3.4).

В группу «В» вошли 22 пациента (низкий риск, больше симптомов), которые характеризовались снижением скорости воздушного потока: $ОФВ_1$ ($64,7 \pm 1,3$) % при среднем уровне ФЖЕЛ ($72,1 \pm 2,9$) %, с обструкцией периферических дыхательных путей ($МОС_{25} - (44,8 \pm 3,3)$ %, $МОС_{50} - (35,4 \pm 2,5)$ % и $МОС_{75} - (47,6 \pm 5,5)$ %; у этих пациентов средняя выраженность одышки составила по шкале mMRC – ($2,2 \pm 0,9$) балла.

В группу «С» вошли 38 пациентов ($n_C = 38$), среди которых первая подгруппа – 26 пациентов (высокий риск обострений, меньше симптомов), вторая подгруппа – 12 пациентов, классифицируемая как GOLD В – (больше симптомов). Эти 38 пациентов характеризовались снижением скорости воздушного потока на уровне: $ОФВ_1 - (47,7 \pm 1,5)$ % при среднем уровне ФЖЕЛ – ($56,8 \pm 1,5$) % и индексом Генслера в пределах ($71,8 \pm 4,1$) %, с обструкцией периферических дыхательных путей $МОС_{25} - (37,3 \pm 4,1)$ %, $МОС_{50} - (29,1 \pm 2,9)$ %, $МОС_{75} - (27,8 \pm 2,1)$ %; у всех пациентов была низкая выраженность степени одышки – 1,0 балл.

В группу «D» вошли 60 пациентов, среди которых: первая подгруппа – 29 пациентов, классифицируемая как высокий риск обострений, больше симптомов, вторая подгруппа – 31 пациент, классифицируемая как высокий риск обострений, больше симптомов. Эти 60 пациентов характеризовались снижением скорости воздушного потока: $ОФВ_1 - (32,4 \pm 1,1)$ % при среднем уровне ФЖЕЛ – ($54,3 \pm 2,3$) % и индексе Генслера – ($54,5 \pm 1,8$) %, с обструкцией периферических дыхательных путей ($МОС_{25} - (14,6 \pm 1,8)$ %, $МОС_{50} - (11,4 \pm 0,8)$ %, $МОС_{75} - (11,4 \pm 0,8)$ %).

$МОС_{75} - (17,7 \pm 1,3) \%$ со средним значением выраженности одышки по шкале mMRC ($3,8 \pm 0,1$) балла.

Удельный вес и распределение пациентов по клиническим группам дифференцированной терапии с учетом показателей ОСВП, частоты обострений, выраженности клинических симптомов в количественном виде представлены в табл. 3.4.

Подтверждено, что несмотря на одинаковые значения показателей, характеризующих бронхиальную проходимость, группы больных являются неоднородными по такому показателю, как частота обострений ХОЗЛ в течение года, что подтверждает целесообразность разделения больных не только по величине бронхиальной обструкции, но и по частоте обострений заболевания.

При этом большей частоте обострений соответствуют более низкие значения показателя $ОФВ_1$. Полученные результаты свидетельствуют о прямой зависимости степени проявления одышки от выраженности нарушения бронхиальной проходимости.

Ремоделирование бронхиального дерева при ХОЗЛ сопровождается и гемодинамическими изменениями. Нарушение внутрисердечной гемодинамики и выраженность процессов ремоделирования сердца способствуют развитию ХЛС. По мере прогрессирования заболевания происходит усугубление диастолической и систолической дисфункции желудочков сердца.

Диастолическая дисфункция миокарда правого и левого желудочков сердца может быть одним из наиболее ранних проявлений формирования ХЛС у больных, страдающих ХОЗЛ. Нарушения диастолической функции ЛЖ и ПЖ возникают на более ранних стадиях ХОЗЛ, до развития развернутой клинической картины, проявляющейся симптомами декомпенсации ПЖ.

Изучению этих процессов посвящены дальнейшие исследования.

Таблица 3.4

**Распределение больных на группы дифференцированной
терапии с учетом показателей ограничения скорости воздушного
потока, частоты обострений, выраженности клинических симптомов
у больных ХОЗЛ, М±m**

GOLD	Обострения	mMRC, балл			
		< 2		≥ 2	
GOLD		Абс.	М±m, %	Абс.	М±m, %
GOLD	< 2	-	-	22	26,9 ± 4,9
	≥ 2	12	31,6 ± 7,5	-	-
GOLD	< 2	26	68,4 ± 7,5	29	35,4 ± 5,3
	≥ 2	-	-	31	37,8 ± 5,4
Всего		-	-	22	26,8 ± 4,9
		38	100	60	73,2 ± 4,9

3.2. Состояние гемодинамики и функциональные параметры миокарда в зависимости от степени тяжести хронического обструктивного заболевания легких (по спирометрической классификации GOLD)

Частота развития и степень выраженности системных проявлений ХОЗЛ во многом зависят как от степени тяжести бронхиальной обструкции, так и частоты обострений заболевания. Утяжеление течения болезни сопровождается усилением степени гипоксии и гипоксемии, изменением гемореологических свойств крови, ремоделированием сосудистого русла, токсическим поражением миокарда, что наряду с повышенным уровнем гемоглобина и полицитемией, высоким уровнем гематокрита создают условия для нарушения внутрисердечной гемодинамики и МКК на фоне изменения функциональных параметров миокарда [6, 12]. Согласно данным литературы, существует зависимость между степенью нарушения бронхиальной проходимости, с одной стороны, и эффективностью работы сердца – с другой, причем не только ПЖ, но и ЛЖ [13, 110, 146].

Таблица 3.5

Показатели гемодинамики по данным ЭхоКГ у больных ХОЗЛ в зависимости от степени ограничения скорости воздушного потока, М±m

Показатели	Степень нарушения скорости воздушного потока					
	GOLD-2		GOLD-3		GOLD-4	
	ОФВ ₁ ≥ 61	ОФВ ₁ = 60-51	ОФВ ₁ = 50-41	ОФВ ₁ = 40-31	ОФВ ₁ = 40-31	ОФВ ₁ ≤ 20
1	2	3	4	5	6	7
ЛП	3,85±0,12	4,43±0,16 ^a	4,19±0,13	4,15±0,13	3,77±0,11 ^a	3,33±0,11
ПП	3,71±0,13	3,83±0,16	3,69±0,07	3,87±0,12	3,82±0,08	3,89±0,25
КДРЛЖ	4,89± 0,12	4,77±0,8	5,40±0,06 ^a	5,25±0,14	4,93±0,07 ^a	4,7± 0,19
КСРЛЖ	3,36± 0,11	4,30±0,18 ^a	3,87±0,10 ^a	3,92±0,17	3,40±0,08 ^a	3,11±0,12 ^a
ПЖ	2,38± 0,08	2,60±0,23	2,73±0,11 ^b	2,40±0,12 ^a	2,58±0,02	2,55±0,20
ТМЖПд	1,17± 0,03	1,16±0,05	1,25±0,03 ^a	1,14±0,02 ^a	1,11±0,03	1,02±0,07 ^a
ГЗСлжд	1,17± 0,03	1,06 ± 0,05	1,19± 0,04	1,14 ± 0,02	1,07± 0,03	1,02±0,07
Д, аорты	3,37± 0,07	3,90 ± 0,08	3,52± 0,09	3,45± 0,05	3,3 ± 0,06	3,52±0,22
ФВ	54,1± 1,88	58,0 ± 3,77	53,3± 1,51	51,0±2,2	58,1±1,09	56,8± 1,9
КДО	127,6± 6,3	106,0± 4,3	143,3± 4,1	135,5±8,5	106,9±5,0	106,4±8,7
КСО	55,30± 4,8	46,7 ±5,91	65,1 ±4,07	70,9±7,51	41,1± 3,79	39,1± 3,9
УО	69,5± 3,92	59,0 ±1,51	77,9 ±3,14	64,5±1,67	59,3 ± 2,4	53,4±3,17
МО	5,32± 0,42	5,12 ±0,09	5,99 ±0,30	4,63±0,14	4,7 ± 0,12	4,41±0,42
St	1,82± 0,05	1,82± 0,09	1,94 ±0,03	1,92± 0,04	1,79 ±0,05	1,67±0,02
УИ	37,9 ± 3,3	32,9 ± 1,4	40,3 ±1,7	33,8±0,87	38,1 ± 1,9	32,0± 1,8
СИ	2,89 ± 3,2	2,30 ±0,10	3,11± 0,18	2,41±0,07	2,88± 0,12	2,64±0,23

Примечание: ^a – значимые различия показателя в сравнении с предыдущей группой пациентов, при $p \leq 0,05$; ^b – значимые различия показателя в сравнении с группой пациентов с ОФВ₁ ≥ 60,0, при $p \leq 0,05$.

С целью определения характера и степени гемодинамических расстройств у больных ХОЗЛ с различной степенью бронхиальной обструкции и в зависимости от частоты обострений обследовано 120 больных ХОЗЛ.

Распределение больных ХОЗЛ в зависимости от степени ОСВП и показателей эхокардиографии представлено в табл. 3.5.

Сравнительный анализ показателей Эхо-доплерКГ в исследуемых группах (табл. 3.6) показал, что у больных GOLD-3 (3 группа) размеры левых отделов сердца, особенно ЛЖ, были статистически значимо больше, чем у больных с минимальными нарушениями бронхиальной проходимости (1 группа). У больных 1 группы они незначительно отличались от нормы, что позволяет говорить о том, что на данном этапе развития заболеваний (СН не выше III ФК кл. по NYHA) имеется лишь тенденция к дилатации полостей. Во 2 и 3 группах выявлены достоверные признаки гипертрофии ЛЖ и МЖП, которые статистически значимо отличались от таковых в 1 группе. Все больные как 2, так и 3 группы в соответствии с классификацией A. Ganaу с соавт. имели концентрический тип ремоделирования миокарда [143].

Обращали на себя внимание показатели, характеризующие гипертрофию ЛЖ (ТЗСлж, ММлж, ИММлж), которые во 2 и 3 группах были достоверно больше, чем в 1 группе. Следовательно, ее развитие у больных ХОЗЛ обусловлено не только легочной патологией, но и ремоделированием сердца. Важнейший показатель глобальной систолической функции ЛЖ – ФВ, которая оказывает существенное влияние на течение болезни и клиническое состояние больных, – в 1, 2 и 3 группах ее значение не выходило за пределы нормы (см. табл. 3.6).

Морфометрические показатели ЛЖ сердца у больных ХОЗЛ по данным ЭхоКГ в зависимости от ОСВП (по GOLD, 2011) представлены в табл. 3.6 и на рис. 3.5.

Таблица 3.6

Морфометрические показатели ЛЖ сердца у больных ХОЗЛ по данным ЭхоКГ в зависимости от степени ограничения воздушного потока (GOLD, 2011), М±m

Функциональные параметры миокарда	Клиническая группа дифференцированной терапии					
	GOLD-2		GOLD-3		GOLD-4	
	ОФВ ₁ ≥ 61	ОФВ ₁ 60 – 51	ОФВ ₁ 50– 41	ОФВ ₁ 50– 31	ОФВ ₁ 30 – 20	ОФВ ₁ ≤ 20
ММЛЖ, г	230,8 ± 7,9	187,1 ± 10,3	289,1± 8,7	261,1± 14,3	235,4± 13,2	193,6± 25,8
ИММЛЖ, г/м ²	132,5 ± 6,8	102,2 ± 3,1	149,8± 5,2	143,1± 6,3	139,5± 8,4	124,5± 20,49
Относительная толщина стенки	0,50 ± 0,02	0,40 ± 0,01	0,45 ± 0,01	0,44 ± 0,01	0,47 ± 0,01	0,43 ± 0,03

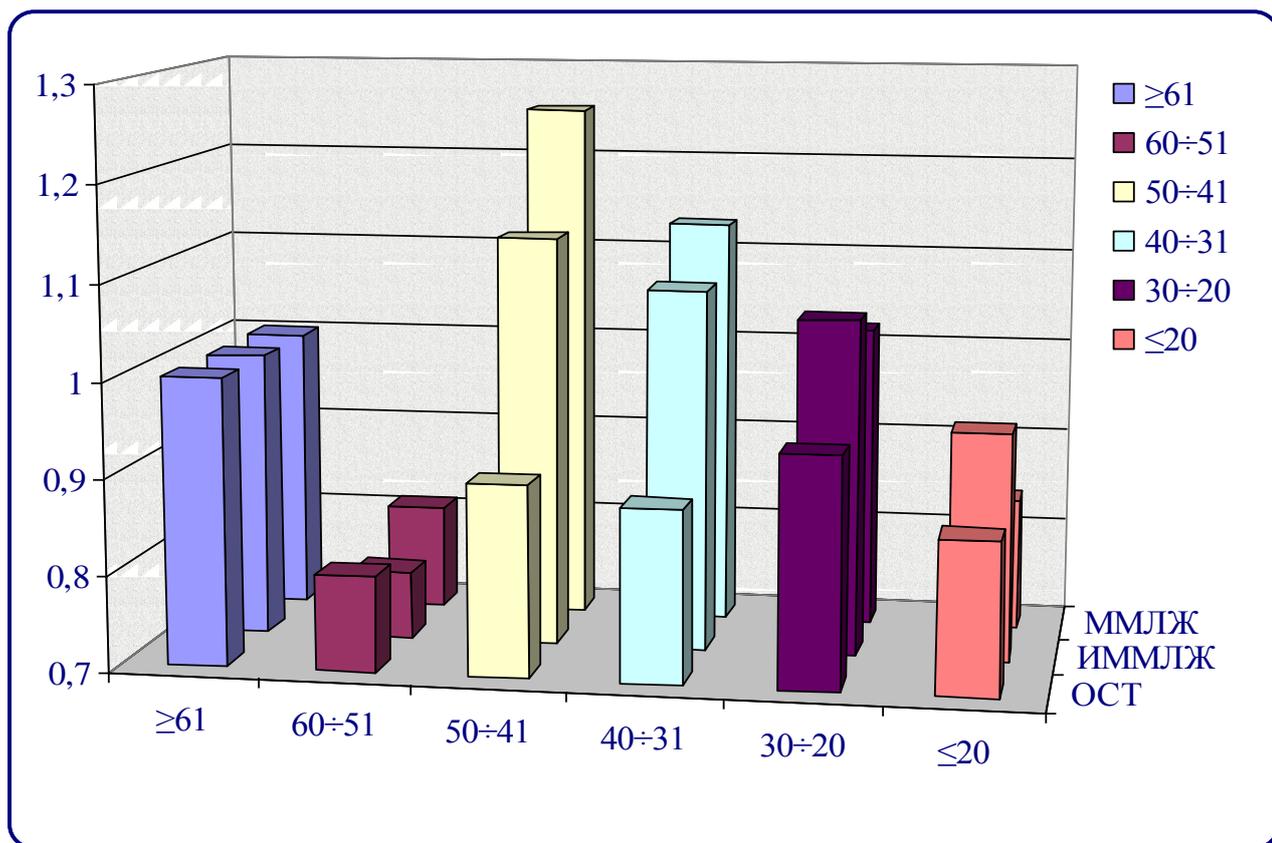


Рис. 3.4. Показатели левого желудочка по данным ЭхоКГ в зависимости от ограничения скорости воздушного потока у больных хроническим обструктивным заболеванием легких.

Характеристика нормальных показателей морфометрии миокарда и основных его типов ремоделирования представлена в табл. 3.7

Согласно данным литературы, течение заболевания, развитие осложнений и частота системных проявлений ХОЗЛ во многом зависят от частоты обострений заболевания. Изменения показателей кардиогемодинамики у больных ХОЗЛ в зависимости от частоты обострений (за 12 мес.) представлены в табл. 3.8

Таблица 3.7

Типы ремоделирования миокарда при заболеваниях сердца, $M \pm m$

Параметры	НГ ЛЖ	КР ЛЖ	ЭГ ЛЖ	КГ ЛЖ
ОТС	< 0,45	> 0,45	< 0,45	> 0,45
ИММЛЖ г/м ²	< 125	< 125	> 125	> 125

Примечание: НГ ЛЖ – нормальная геометрия ЛЖ; КР ЛЖ – концентрическое ремоделирование ЛЖ; ЭГ ЛЖ – эксцентрическая гипертрофия ЛЖ; КГ ЛЖ – концентрическое ремоделирование ЛЖ.

Таблица 3.8

Показатели кардиогемодинамики у больных хроническим обструктивным заболеванием легких по данным ЭхоКГ в зависимости от частоты обострений (за 12 мес.), $M \pm m$

Показатели кардиогемодинамики, их норма	Частота обострений (за последние 12 мес.)			
	0-1	2	3	4 \geq
1	2	3	4	5
ЛП (2,0–4,0 см)	3,96 \pm 0,13	4,5 \pm 0,25 ^a	3,78 \pm 0,09	3,62 \pm 0,10 ^a
ПП (2,0–4,0 см)	3,66 \pm 0,10	3,68 \pm 0,14	3,72 \pm 0,06	3,93 \pm 0,08 ^a
КДР ЛЖ (4,0-5,5 см)	4,77 \pm 0,05	5,16 \pm 0,16 ^a	4,95 \pm 0,07 ^a	4,98 \pm 0,09 ^a
КСР ЛЖ (2,5–3,8 см)	3,38 \pm 0,09	3,64 \pm 0,20	3,5 \pm 0,09	3,37 \pm 0,08

Продолжение таблицы 3.8				
1	2	3	4	5
ПЖ (2,5-4,2см)	2,29 ± 0,06	2,90 ± 0,22 ^a	2,71 ± 0,18 ^a	2,4 ± 0,07
ГМЖПд (0,7-1,1 см)	1,11 ± 0,03	1,17 ± 0,03	1,17 ± 0,02	1,03 ± 0,03 ^a
ГЗСЛЖд (0,7-1,1 см)	1,11 ± 0,03	1,17 ± 0,03	1,11 ± 0,03	1,0 ± 0,03 ^a
Дуга аорты (2,0-3,5 см)	3,43 ± 0,07	3,62 ± 0,09 ^a	3,23 ± 0,06 ^a	3,62 ± 0,06 ^a
ФВ (55–65см ³)	53,5 ± 1,46	54,0 ± 2,67	55,9 ± 1,34	57,9 ± 0,78 ^a
КДО (110-145 см ³)	118,8 ± 4,09	129,8 ± 9,62	109,2±5,04	118,7 ± 4,58
КСО (45-75 см ³)	55,4 ± 3,99	59,59 ± 7,89	48,02±4,43	49,25 ± 2,85
УО (70-90 см ³)	61,01 ± 1,08	69,52 ± 1,95 ^a	59,48±2,09	62,59 ± 2,56
МО (4–6 дм ³ /мин)	4,49 ± 0,17	4,83 ± 0,20	4,61 ± 0,16	4,96 ± 0,18 ^a
St	1,82 ± 0,04	1,91 ± 0,04 ^a	1,81 ± 0,04	1,80 ± 0,04
УИ мл/м ²	33,68 ± 0,76	35,37 ± 1,13	36,2 ± 0,68 ^a	36,8 ± 1,93
СИ л/мин/м ²	2,47 ± 0,09	2,46 ± 0,10	2,78 ± 0,08 ^a	2,79 ± 0,12 ^a

Примечание: ^a – значимые различия показателя по сравнению с группой пациентов с минимальным количеством обострений, при $p \leq 0,05$;

^b – значимые различия показателя по сравнению с предыдущей группой, при $p \leq 0,05$.

Полученные результаты эхокардиографического обследования правых отделов сердца у больных ХОЗЛ в зависимости от частоты обострений в течение года свидетельствуют, что по мере нарастания количества обострений имеет место увеличение конечных размеров как ПЖ, так и ПП. Наибольшие значения они имеют при частоте обострения 2–3 за год. Причиной этого, с одной стороны, может быть вазоконстрикторное действие гипоксии, более быстрое ремоделирование бронхиального дерева и сосудистого русла вследствие инфекционного воспалительного процесса и возрастание гемодинамической нагрузки во время обострения заболевания за счет увеличения частоты сердечных сокращений и ударного выброса, с другой стороны, приводящих к частичному увеличению давления в системе ЛГ. По мере увеличения частоты обострений отмечается увеличение размеров ПЖ и при частоте обострений 4 и более дальнейшего увеличения его размеров не происходит, а вследствие возрастающей трикуспидальной регургитации увеличивается объемная нагрузка на ПП, приводящая к увеличению его размеров и, наоборот, уменьшению размеров ПЖ. Невозможность принять весь объем притекающей крови способствует более раннему появлению у данной категории больных отеков, то есть появлению клинических признаков декомпенсированного ХЛС. На фоне практически постоянных величин УИ, СИ, прослеживаемых при большой частоте обострений в течение года, тенденция к их увеличению у этой категории больных подтверждает то, что декомпенсированное ХЛС развивается на фоне высокого МОК. ЛЖ сердца при этом остается недогруженным вследствие недостаточности правых отделов сердца, что находит свое отражение в отсутствии достоверных изменений его размеров и объемов, а ФВ имеет даже тенденцию к увеличению. Отражением уменьшения функциональной нагрузки являются показатели морфометрии ЛЖ сердца (табл. 3.9), отражающие ремоделирование сердца.

Степень гемодинамической нагрузки прямым образом отражается на ММлж (см. рис. 3.6). При частоте обострений 2–3 в течение года отмечается максимальная гемодинамическая нагрузка, сопровождающаяся увеличением массы ЛЖ. Дальнейшее увеличение частоты обострений ХОЗЛ приводит к уменьшению ММлж, индекса массы и относительной толщины стенки ЛЖ. На этой стадии развития заболевания «относительное» снижение функциональных возможностей ЛЖ приводит, с одной стороны, к уменьшению притока крови к ПЖ, а, с другой, – заставляет ПЖ работать еще более напряженно, чтобы обеспечить потребности органов и систем в кислороде (табл. 3.9, рис. 3.7).

Таблица 3.9

**Количественные показатели миокарда левого желудочка по данным ЭхоКГ у больных с разной частотой обострений хронического обструктивного заболевания легких (по GOLD, 2011),
M±m**

Морфологические параметры миокарда	Частота обострений (за последние 12 мес.)			
	0–1	2	3	4≥
ММлж, г	206,81 ± 8,69	247,5 ± 16,6	261,72 ± 11,33	199,38 ± 11,79
ИММлж, г/м ²	116,04 ± 4,16	128,98 ± 7,77	149,06 ± 6,76	115,41 ± 7,25
Относительная толщина стенки	0,46 ± 0,02	0,43 ± 0,01	0,48 ± 0,01	0,41 ± 0,01

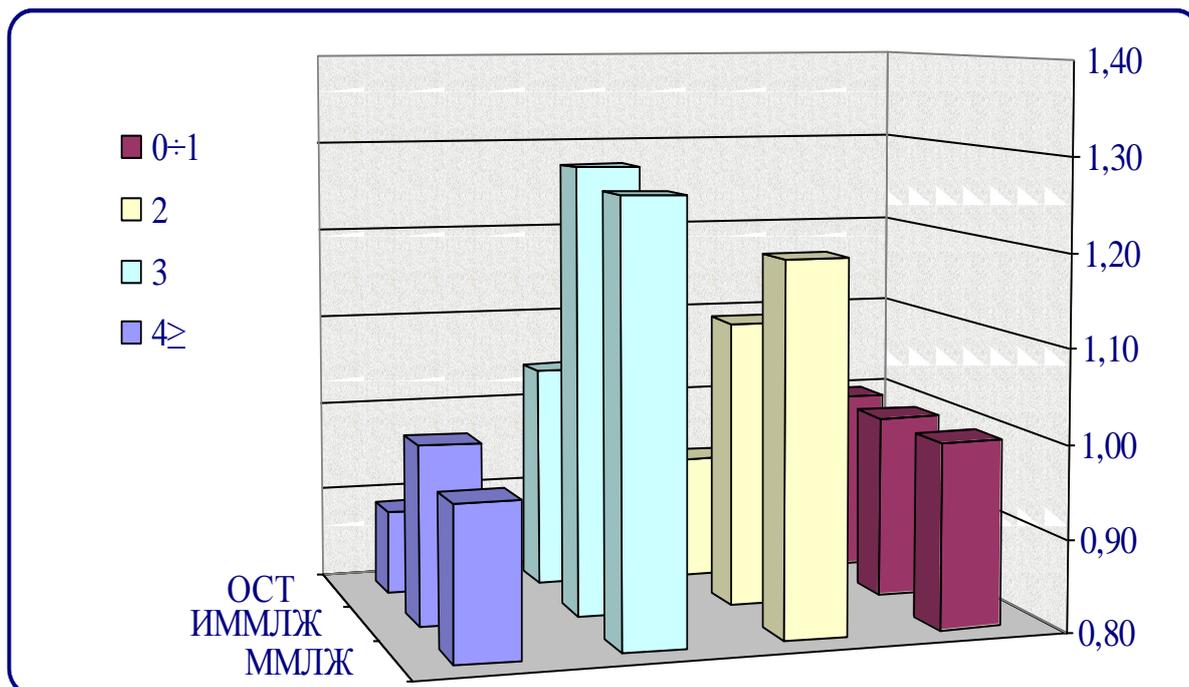


Рис. 3.5. Частота обострений ХОЗЛ и количественные показатели миокарда левого желудочка

Состояние гемодинамики, наряду с другими органами и системами, во многом определяет физическое благополучие человека и его психоэмоциональное состояние. Поэтому показатели гемодинамики прослеживают прямую зависимость от степени выраженности одышки по шкале mMRC (табл. 3.10). Следует учитывать, что степень одышки, по данным литературы, во многом зависит от частоты обострений, обуславливая гемодинамические изменения и кардиальные риски у данной группы пациентов. Динамика изменения гемодинамических показателей в зависимости от степени одышки практически полностью повторяет их изменения по мере увеличения количества обострений в течение года. Для наглядности изменения гемодинамических показателей в зависимости от степени выраженности одышки представлены на рис. 3.8.

Таблица 3.10

**Показатели гемодинамики у больных хроническим обструктивным
заболеванием легких в зависимости от степени выраженности
одышки (по шкале mMRC), $M \pm m$**

Функциональ ные параметры миокарда	Выраженность клинических симптомов, баллы			
	0–1	2	3	4
1	2	3	4	5
ЛП (2,0–4,0 см)	4,26 ± 0,11	3,97 ± 0,10 ^a	3,9 ± 0,09 ^a	3,4 ± 0,1 ^{a,б}
ПП (2,0–4,0 см)	3,76 ± 0,08	3,77 ± 0,9	3,86 ± 0,08	3,71 ± 0,10
КДР ЛЖ (4,0–5,5 см)	5,30 ± 0,08	4,89 ± 0,08 ^a	4,99 ± 0,10 ^a	4,94 ± 0,09 ^a
КСР ЛЖ (2,5–3,8 см)	3,72 ± 0,10	3,51 ± 0,10	3,53 ± 0,12	3,31 ± 0,1 ^{a,б}
ПЖ (2,5–4,2 см)	2,86 ± 0,10	2,35 ± 0,04 ^a	2,70 ± 0,16	2,22 ± 0,17 ^{a,б}
ТМЖПд (0,7–1,1 см)	1,25 ± 0,03	1,11 ± 0,03 ^a	1,16 ± 0,02 ^a	1,03 ± 0,03 ^{a,б}
ТЗСЛЖд (0,7–1,1 см)	1,19 ± 0,03	1,11 ± 0,03 ^a	1,13 ± 0,03 ^a	1,01 ± 0,03 ^{a,б}
Д, аорты (2,0–3,5 см)	3,44 ± 0,06	3,5 ± 0,08	3,43 ± 0,07	3,34 ± 0,08
ФВ (55–65 см ³)	54,86 ± 1,46	52,33 ± 1,28	54,95 ± 1,53	59,33 ± 1,31 ^{a,б}
КДО (110–145 см ³)	138,04 ± 4,78	121,8 ± 4,16 ^a	117,07 ± 5,78 ^a	108,7 ± 7,05 ^{a,б}
КСО (45–75 см ³)	60,26 ± 3,91	58,03 ± 3,78	57,2 ± 4,85	37,73 ± 4,94 ^{a,б}
УО (70–90 см ³)	77,49 ± 2,71	61,8 ± 1,03 ^a	61,53 ± 2,23 ^a	58,15 ± 3,0 ^{a,б}

	1	2	3	4	5
St, м ²		1,90 ± 0,03	1,82 ± 0,03 ^a	1,91 ± 0,05	1,71 ± 0,04 ^{a,б}
УИ, мл/м ²		40,60 ± 1,87	34,25 ± 0,67 ^a	33,25 ± 1,08 ^a	40,23 ± 2,13 ^a
СИ, л/мин/м ²		3,08 ± 0,18	2,59 ± 0,07 ^a	2,57 ± 0,09 ^a	3,0 ± 0,16 ^a

Примечание: ^a – значимые различия показателя по сравнению с группой пациентов с минимальной степенью одышки, при $p \leq 0,05$; ^б – значимые различия показателя по сравнению с предыдущим уровнем влияния на качество жизни, при $p \leq 0,05$.

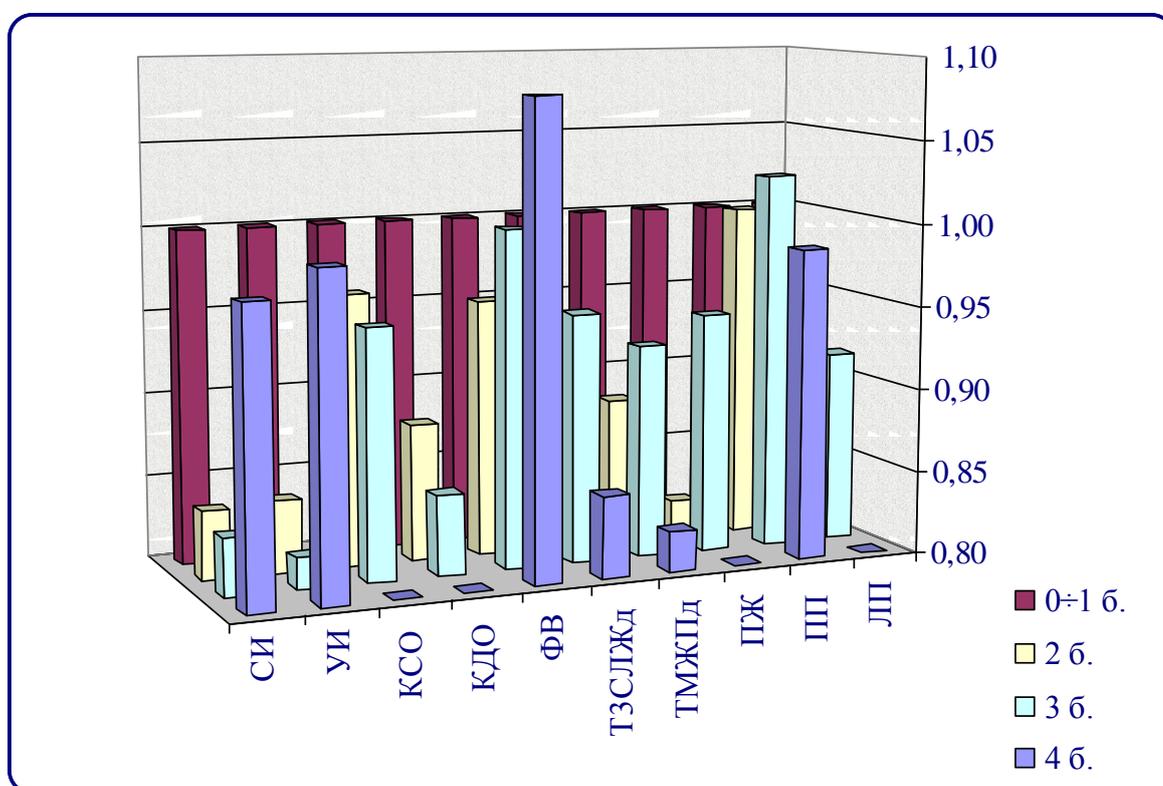


Рис. 3.6. Показатели гемодинамики у больных ХОГЗЛ в зависимости от степени выраженности одышки (по шкале mMRC)

Минимальная одышка у больных ХОЗЛ практически не сопровождается изменениями миокарда (рис. 3.9). Одышка в 2 балла (по шкале mMRC) является той чертой, при которой в организме максимально включаются компенсаторные возможности сердечно-сосудистой системы.

Несмотря на дальнейшее увеличение степени одышки (3-4 балла), отмечается параллельное увеличение ММЛж как отражение гемодинамической нагрузки. То есть, несмотря на возникшие гемодинамические нарушения, важную роль в усилении одышки играет прогрессирующее ухудшающееся состояние вентиляционной функции легких.

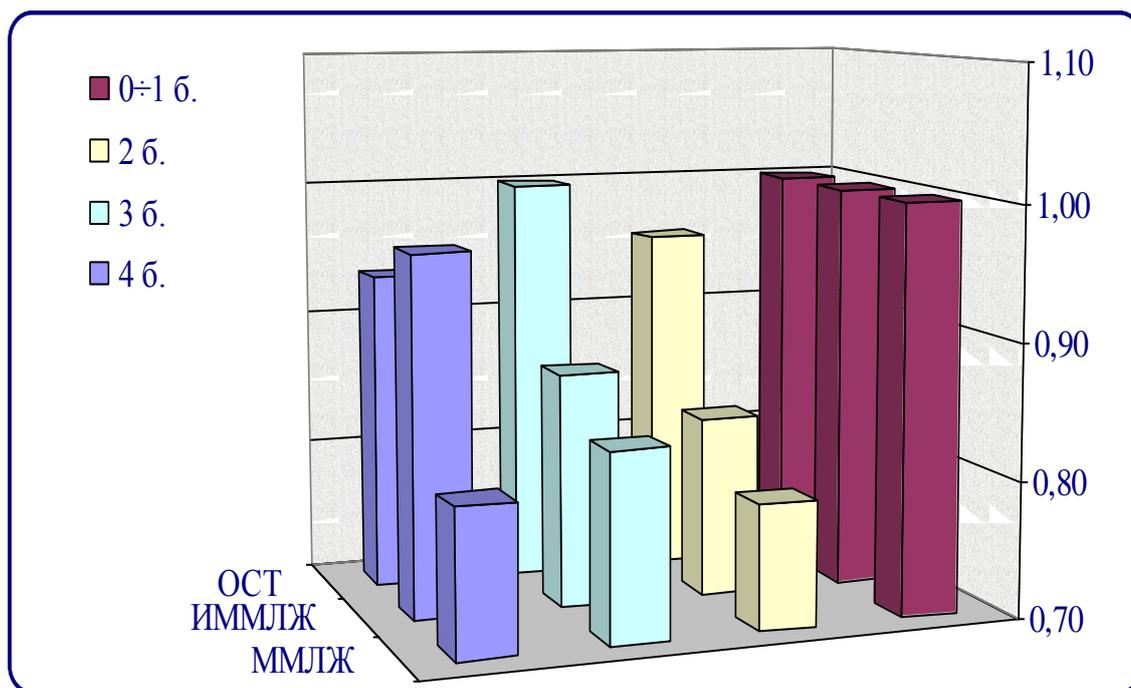


Рис. 3.7. Выраженность одышки и показатели морфометрии миокарда левого желудочка у больных хроническим обструктивным заболеванием легких.

Обострения – эпизоды с нарастанием респираторных симптомов – часто наблюдаются у больных ХОЗЛ и обусловлены обычно инфекционными факторами (бактериями и вирусами, а также их ассоциациями). При обострениях ХОЗЛ наблюдается увеличение гиперинфляции и «воздушных ловушек» со снижением экспираторной проходимости воздушных путей, что ведет к усилению одышки, ухудшению отношения V_a/Q , гипоксии и гипоксемии. Гиперкапния и ацидоз существенно снижают сократимость миокарда, что является

важным механизмом декомпенсации ХЛС при обострениях ХОЗЛ. Другие заболевания и патологические состояния могут принимать участие в их формировании [72, 73].

Лекарственная терапия предназначена для контролирования предупреждения появления новых симптомов, уменьшения частоты и тяжести обострений, улучшения качества жизни и переносимости физических нагрузок.

Доказано, что у больных пожилого и старческого возраста с ХОЗЛ и БА по мере прогрессирования заболевания происходит усугубление диастолической дисфункции как ПЖ, так и ЛЖ. Показано, что у больных ХОЗЛ имеют место более выраженные изменения структурного состояния правых отделов, диастолической функции ПЖ по сравнению с левыми отделами сердца, повышенный риск развития ССС, которые являются важной составляющей порочного круга и при клиническом ведении больных их необходимо всегда учитывать.

При анализе литературы [20, 21] корреляционный анализ показал сильную связь данного симптома с величиной среднего давления в легочной артерии ($r = 0,72$) и ФВПЖ ($r = 0,69$), рассчитанную методом ЭхоКГ. Характерно, что несмотря на одышку, у больных с ХПТЭЛГ (26 из 32 пациентов – 81,3 %) в отличие от пациентов с ХОЗЛ, показатели ФВД оставались в пределах нормы.

С целью оценки эффективности проводимых лечебных мероприятий исследуемые больные были разделены по объему терапии на три группы. 1 группу (клиническая группа В – 22 чел.) составили больные ХОЗЛ, получавшие ИКС и ДДБД; 2 (клиническая группа С – 38 чел.) – получавшие наряду с ИКС и ДДБД также М-холинолитик

длительного действия – тиотропия бромид, и 3 группу (клиническая группа D – 60 чел.) составили пациенты, в дополнение к лечению 2 группы получавшие ингибитор ФДЭ-4 – даксас. Исследования проведены через 12 мес. от начала терапии. Параметры кардиогемодинамики в этих группах пациентов представлены в табл. 3.11, 3.12 и рис. 3.10.

В группе больных D, согласно полученным результатам после лечения, несмотря на наиболее выраженные гемодинамические изменения и одышку отмечена стабилизация гемодинамических показателей – отсутствовали статистически достоверные изменения гемодинамических показателей по сравнению с клинической группой С, а некоторые ЭхоКГ показатели ЛЖ и ПЖ приближались к значениям лиц группы В: ЛП – $(3,76 \pm 0,07)$ и $(3,96 \pm 0,13)$ см; ПЖ – $(3,84 \pm 0,05)$ и $(3,66 \pm 0,11)$ см; МОК – $(4,75 \pm 0,11)$ и $(4,49 \pm 0,18)$ л/мин; УИ – $(35,97 \pm 0,96)$ и $(33,68 \pm 0,8)$ мл/м², соответственно, что косвенно свидетельствует об эффективности проводимой терапии и уменьшении ремоделирования ССС.

Состояние миокарда ЛЖ сердца у больных различных клинических групп в зависимости от состава проводимой терапии представлены в табл. 3.12 и рис. 3.11.

Полученные в результате обследования данные указывают на то, что ММлж значительно выше в группе больных группы D на фоне лечения, включающего ингаляционную терапию ИКС, БЛДД, тиотропия бромид и агонист ФДЭ-4.

Таким образом, результаты проведения исследований свидетельствуют о том, что несмотря на одинаковые значения показателей, характеризующих бронхиальную проходимость, группы больных являются неоднородными по такому показателю, как частота обострений ХОЗЛ в течение года, что подтверждает целесообразность

Таблица 3.11

**Показатели кардиогемодинамики у больных хроническим
обструктивным заболеванием легких в зависимости от терапии (по
GOLD, 2011), М±m**

Функциональные параметры миокарда	Терапевтические группы пациентов		
	«B» n _B = 22	«C» n _C = 38	«D» n _D = 60
ЛП (2,0÷4,0 см)	3,96 ± 0,13	4,26 ± 0,12	3,76 ± 0,07 ^б
ПП (2,0÷4,0 см)	3,66 ± 0,11	3,76 ± 0,09	3,84 ± 0,05
КДР ЛЖ (4,0÷5,5 см)	4,77 ± 0,07	5,30 ± 0,08 ^а	5,02 ± 0,06 ^а
КСР ЛЖ (2,5÷3,8 см)	3,38 ± 0,10	3,72 ± 0,1 ^а	3,49 ± 0,07 ^б
ПЖ (2,5÷4,2 см)	2,41 ± 0,09	2,86 ± 0,11 ^а	2,52 ± 0,10 ^а
ТМЖПд (0,7÷1,1 см)	1,11 ± 0,03	1,25 ± 0,03 ^а	1,13 ± 0,02 ^б
ТЗСЛЖд (0,7÷1,1 см)	1,11 ± 0,03	1,19 ± 0,03 ^а	1,18 ± 0,02 ^а
Д, аорты (2,0÷3,5 см)	3,43 ± 0,07	3,44 ± 0,06	3,43 ± 0,05
ФВ (55÷65 см ³)	53,5 ± 1,52	54,8 ± 1,52	55,9 ± 1,0
КДО (110–145 см ³)	118,85 ± 4,28	138,0 ± 4,97 ^а	115,4 ± 3,97 ^б
КСО (45÷75 см ³)	55,4 ± 4,17	60,36 ± 4,07	50,88 ± 3,36
УО (70÷90 см ³)	61,01 ± 0,12	77,5 ± 2,82 ^а	60,63 ± 1,52 ^б
МО (4÷6 дм ³ /мин)	4,49 ± 0,18	5,87 ± 0,29 ^а	4,75 ± 0,11 ^а
S	1,82 ± 0,04	1,91 ± 0,04	1,82 ± 0,03
УИ	33,68 ± 0,8	40,6 ± 1,95 ^а	35,97 ± 0,96 ^б
СИ	2,0 ± 0.1	3,08 ± 0,19 ^а	2,78 ± 0,07

Примечание: ^а – значимые различия показателя по сравнению с референт-ными значениями, при $p \leq 0,05$; ^б – значимые различия показателя по сравнению с клинической группой GOLD: С, при $p \leq 0,05$.

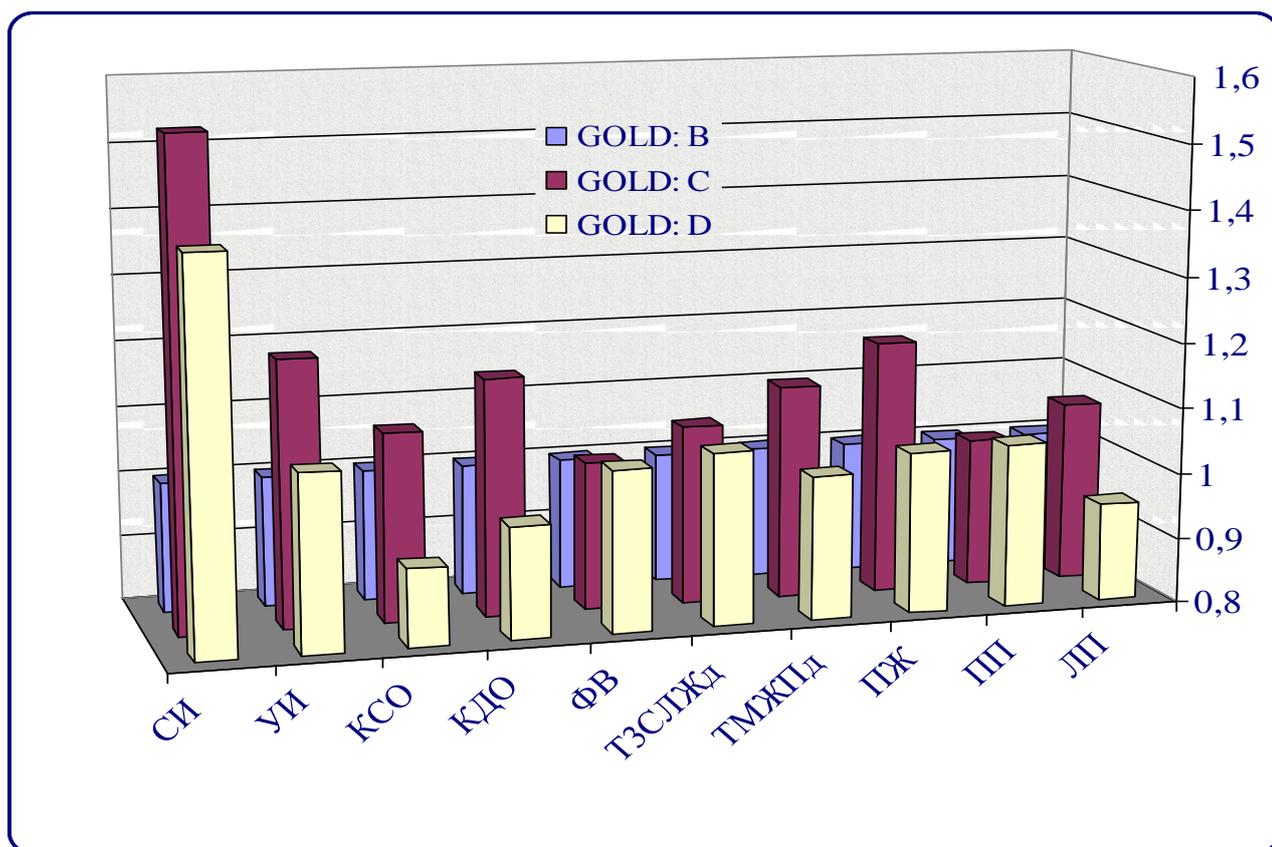


Рис. 3.8. Параметры гемодинамики и морфометрии миокарда у больных хроническим обструктивным заболеванием легких в зависимости от проводимой терапии.

разделения больных не только по величине бронхиальной обструкции, но и по частоте обострений заболевания. При этом, большей частоте обострений сопутствуют более низкие значения показателя $ОФВ_1$. Полученные результаты свидетельствуют о прямой зависимости проявления одышки от степени нарушения бронхиальной проходимости. Существует зависимость между степенью нарушения бронхиальной проходимости, с одной стороны, и эффективностью работы сердца – с другой, причем не только правых его отделов, но и левых. Степень гемодинамической нагрузки напрямую отражается на ММлж. При

Таблица 3.12

Морфофункциональные параметры миокарда в клинических группах пациентов (по GOLD, 2011), М±m

Функциональные параметры миокарда	Клинические группы пациентов (по GOLD, 2011)		
	«B»	«C»	«D»
ММлж, г	206,81 ± 9,07	276,25 ± 9,3	230,18 ± 9,04
ИММлж, г/м ²	116,04 ± 4,35	146,4 ± 5,13	133,12 ± 5,03
Относительная толщина стенки	0,46 ± 0,02	1,46 ± 0,01	0,44 ± 0,01

частоте обострений 2–3 раза в течение года отмечается максимальная гемодинамическая нагрузка, сопровождающаяся увеличением массы ЛЖ.

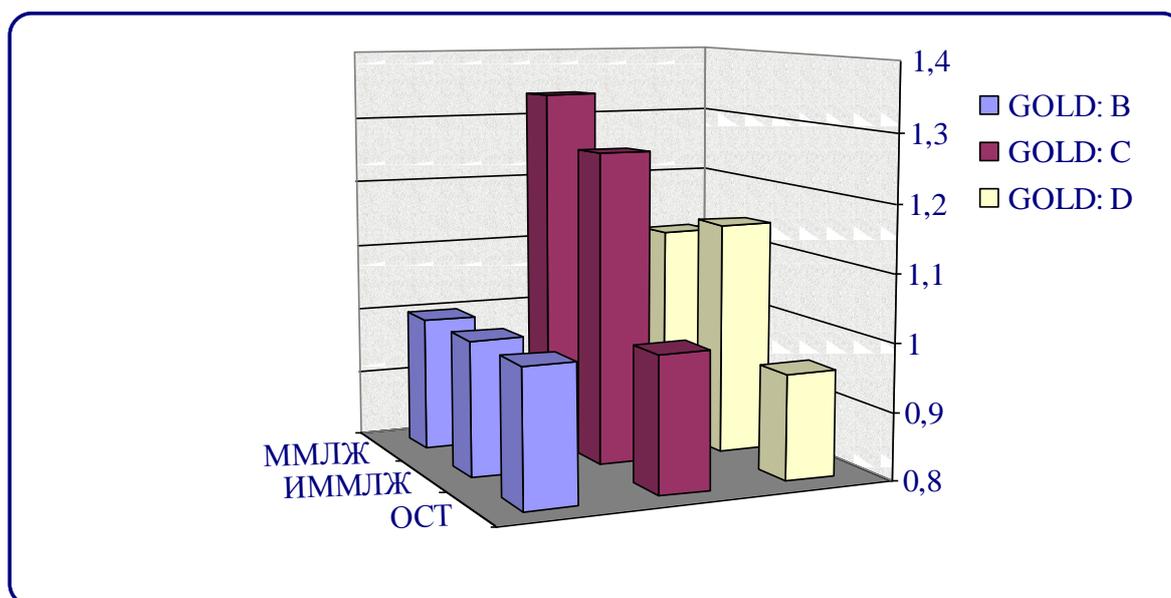


Рис. 3.9. Морфометрические параметры миокарда в клинических группах пациентов.

Дальнейшее увеличение частоты обострений ХОЗЛ приводит к уменьшению ММлж, индекса массы и относительной толщины стенки ЛЖ. Все больные как 2, так и 3 группы имели концентрический тип ремоделирования миокарда. На этой стадии развития заболевания «относительное» снижение функциональных возможностей ЛЖ приводит, с одной стороны, к уменьшению притока крови к ПЖ, а с другой – заставляет ПЖ работать еще более напряженно, чтобы обеспечить потребности органов и систем в кислороде. Характерно, что показатели, характеризующие гипертрофию ЛЖ (ТЗСлж, ММлж, ИММлж), во 2 и 3 группах были достоверно больше, чем в 1 группе. Следовательно, ее развитие у больных ХОЗЛ обусловлено не только легочной патологией, но и ремоделированием сердца. Важнейший показатель глобальной систолической функции ЛЖ – фракция выброса, которая оказывает существенное влияние на течение болезни и клиническое состояние больных, – в 1, 2 и 3 группах не выходила за пределы нормы, что снижает ее прогностическую значимость у данного контингента.

На фоне практически постоянных величин УИ, СИ, прослеживаемых при большой частоте обострений в течение года, тенденция к их увеличению у этой категории больных подтверждает утверждение о том, что декомпенсированное ХЛС развивается на фоне высокого МОК.

ЛЖ сердца при этом остается недогруженным вследствие недостаточности правых отделов сердца, что находит свое отражение в отсутствии достоверных изменений его размеров и объемов, а ФВ имеет даже тенденцию к увеличению. Показатели гемодинамики прослеживают прямую зависимость от степени выраженности одышки по шкале mMRC. Степень одышки во многом зависит от частоты обострений, обуславливая гемодинамические изменения и кардиальные риски у данной группы пациентов. Динамика изменения гемодинамических показателей в

зависимости от степени одышки практически полностью повторяет их изменения по мере увеличения количества обострений в течение года. Имеются сведения о роли маркеров системного воспаления при оценке течения ХОЗЛ, что составило цель последующих исследований.

Сауссен, Бен Аммар. Дифференцированная терапия хронического обструктивного заболевания лёгких: учет тяжести, выраженности симптомов, риска обострений, показателей качества жизни [Текст] / Бен Аммар Сауссен // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Збірник наукових праць. – 2013. – Вип.2 (116). – С. 252-265. *Дисертант: анкетування тематичних хворих, статистична обробка і аналіз отриманих результатів, написання тексту.*

Сауссен, Бен Аммар Індивідуалізація клінічного застосування інгаляційного глюкокортикостероїда з β_2 -агоністом тривалої дії та блокаторами фосфодіестерази-4 у хворих на хронічне обструктивне захворювання легенів [Текст] / Бен Аммар Сауссен // Програма міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні питання коморбідності при захворюваннях органів дихання» (Чернівці. 01-02.10.2015 р.). – Буковинський державний медичний університет. – 2015. – С. 14. *Дисертант: клініко-функціональні обстеження, аналіз отриманих результатів, написання тексту.*

Сауссен, Бен Аммар. Взаимосвязь частоты обострения хронического обструктивного заболевания лёгких со степенью ограничения скорости воздушного потока и уровнем биомаркеров системного воспаления [Текст] / Бен Аммар Сауссен, Л. В. Бондаренко, Л. О. Кинаш // Медичні науки: напрямки та тенденції розвитку в Україні та світі: Збірник доповідей міжнародної науково-практичної конференції (19-20.06.2015 р.). – Одеса, 2015. – С. 71-72. *Дисертант: клініко-функціональні обстеження, аналіз отриманих результатів, написання тексту.*

ГЛАВА 4

МОЗГОВОЙ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЙ ПЕПТИД И БИОМАРКЕРЫ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ

Анализ уровней ИЛ-8 в зависимости от ОСВП у больных ХОЗЛ выявил, что достоверное ($p \leq 0,05$) увеличение содержания этого биомаркера системного воспаления имеет место при снижении ОФВ₁ менее 50,0 %. Так, если при ОФВ₁ более 50,0 % уровень ИЛ-8 составлял $(6,3 \pm 0,5)$ пг/см³, то у пациентов со значениями ОФВ в пределах от 50,0 % до 31,0 % – $(10,2 \pm 1,0)$ пг/см³. Выявлено также, что при снижении ОФВ₁ ниже 30,0 % остается тенденция к сохранению высокого уровня ИЛ-8 по сравнению с аналогичным показателем у лиц с ОФВ₁ более 50,0 % (соответственно, $(11,6 \pm 1,5)$ и $(6,3 \pm 0,5)$ пг/см³, $p \leq 0,05$).

Анализ относительных показателей (табл. 4.1) ИЛ-8 во взаимосвязи с ОСВП выявил, что группа больных GOLD-3 ($n = 55$) неоднородна, и более выраженным возрастанием уровня ИЛ-8 характеризуются больные с ОФВ₁ в пределах 50–41 %, чем больные со значениями ОФВ₁ в пределах 40–31 % (соответственно, $(12,9 \pm 2,1)$ и $(8,5 \pm 0,6)$ пг/см³, $p \leq 0,05$). Аналогичной клинической гетерогенностью характеризуются и пациенты группы GOLD-3: среди больных со значениями ОФВ₁ 30–21 % уровень ИЛ-8 достоверно ниже, чем среди пациентов с уровнями ОФВ₁ менее 20,0 % (соответственно, $(8,9 \pm 0,5)$ и $(14,8 \pm 4,8)$ пг/см³, $p \leq 0,05$).

Из приведенного можно сделать вывод о клинической гетерогенности пациентов по уровню ИЛ-8, что проявлялось волнообразной зависимостью между ОФВ и содержанием биомаркера системного воспаления в крови. Как показано на рис. 4.1, уровень ИЛ-8 при нарастании ограничения воздушного потока (снижении ОФВ₁) постоянно увеличивался, при этом наиболее прогрессивно это проис-

ходило при $ОФВ_1 = 50-41\%$, и при $ОФВ_1 = 20,0\%$ и менее. Это можно объяснить фазностью системного воспалительного процесса и развитием компенсаторных иммунорегуляторных реакций у пациентов с ХОЗЛ.

Таблица 4.1

Уровни биомаркеров системного воспаления (пг/см³) в зависимости от ограничения скорости воздушного потока у больных хроническим обструктивным заболеванием легких

Степень ХОЗЛ	Степень ограничения воздушного потока					
	GOLD-2 (n = 34)		GOLD-3 (n = 55)		GOLD-4 (n = 31)	
	$61 \leq$	60–51	50–41	40–31	30–21	$20 \geq$
ИЛ-8	$5,7 \pm 0,8$	$6,2 \pm 0,8$	$2,9 \pm 2,1^{a, B}$	$8,5 \pm 0,6^{a, B}$	$8,9 \pm 0,5^B$	$14,8 \pm 4,8^{a, B}$
	$6,3 \pm 0,5$		$10,2 \pm 1,0^{a, B}$		$11,6 \pm 1,5^B$	
ФНО- α	$0,07 \pm 0,01$	$0,08 \pm 0,001$	$0,08 \pm 0,001$	$0,21 \pm 0,10^{a, B}$	$0,09 \pm 0,01^{a, B}$	$0,08 \pm 0,001$
	$0,075 \pm 0,001$		$0,16 \pm 0,051^{a, B}$		$0,085 \pm 0,001^{a, B}$	

Примечание: ^a – значимые различия показателя в сравнении с предыдущей группой пациентов, при $p \leq 0,05$; ^B – значимые различия показателя в сравнении с группой пациентов $ОФВ \geq 60,0$, при $p \leq 0,05$.

Анализ уровней ФНО- α в зависимости от ОСВП у больных ХОЗЛ выявил, что достоверное ($p \leq 0,05$) волнообразное увеличение содержания этого биомаркера системного воспаления имеет место при снижении $ОФВ$ менее $40,0\%$. Так, если при $ОФВ$ более $40,0\%$ уровень ФНО- α находится в пределах $(0,07 \pm 0,08)$ пг/см³, то у пациентов со значениями $ОФВ$ в пределах $40-31\%$ – $(0,21 \pm 0,1)$ пг/см³. Установлено, также, что при снижении $ОФВ$ ниже $30,0\%$ – уровень ФНО- α практически не

отличается от референтных значений (см. рис. 4.1), но достоверно выше, чем у пациентов с умеренным ограничением воздушного потока (соответственно, $(0,085 \pm 0,001)$ пг/см³ и $(0,075 \pm 0,001)$ пг/см³, $p \leq 0,05$).

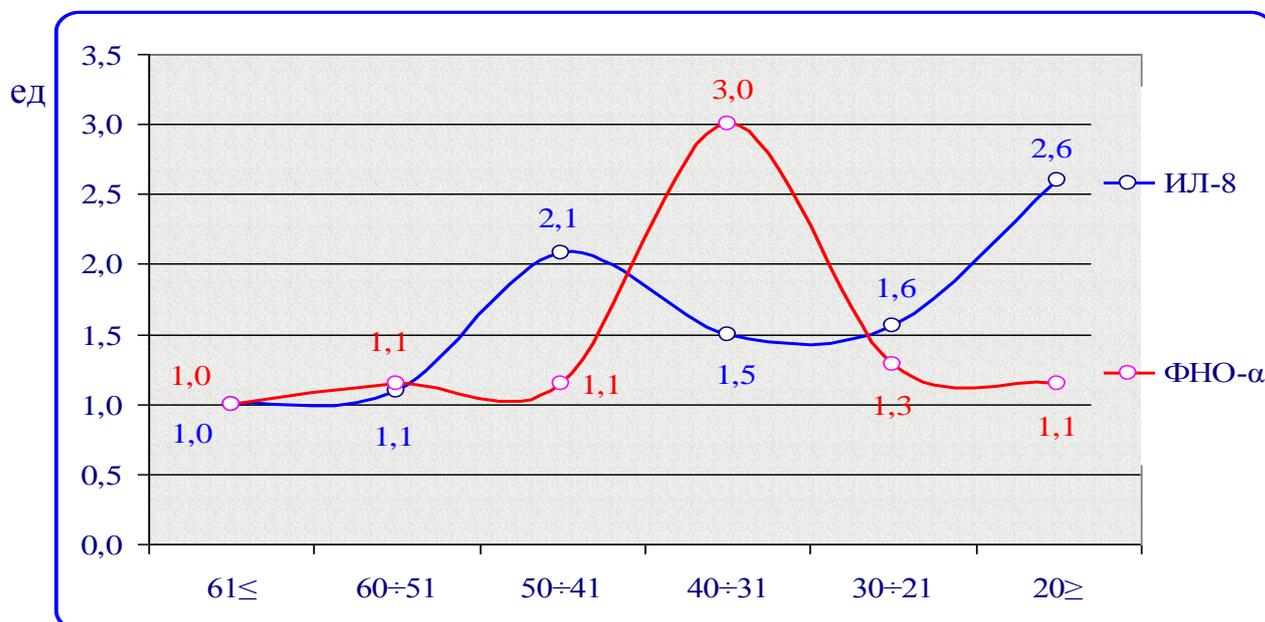


Рис. 4.1. Относительные уровни биомаркеров системного воспаления в зависимости от степени ограничения воздушного потока.

В табл. 4.2 представлены данные уровней биомаркеров системного воспаления в зависимости от частоты обострений и тяжести ХОЗЛ: при ХОЗЛ-II уровень ИЛ-8 выявлен наиболее высоким у пациентов с минимальным количеством обострений (1 обострение – $(7,3 \pm 0,7)$ пг/см³, 2 и более – $(5,4 \pm 0,9)$ пг/см³, $p \leq 0,05$), тогда как уровень ФНО-α – стабильный. При ХОЗЛ-III: уровень ИЛ-8 нарастал в зависимости от увеличения количества обострений и при 4 обострениях достиг $(12,7 \pm 1,8)$ пг/см³, достоверно ($p \leq 0,05$) отличаясь от аналогичного показателя у пациентов с 2 обострениями $(8,3 \pm 0,5)$ пг/см³. При ХОЗЛ-IV выявлены стабильно высокие уровни ИЛ-8 (при 3 обострениях – $(12,8 \pm 3,7)$ пг/см³; при 4 обострениях – $(10,4 \pm 1,0)$ пг/см³; $p > 0,05$). При этом содержание ФНО-α достоверно ($p \leq 0,05$) отличалось – возросло с увеличением числа обострений ХОЗЛ (см. табл. 4.2).

Таким образом, в зависимости от тяжести и частоты обострений ХОЗЛ выявлены следующие закономерности изменения уровней биомаркеров системного воспаления: у пациентов с ХОЗЛ-II – снижение уровней ИЛ-8 при стабильных уровнях ФНО- α , у пациентов с ХОЗЛ-III – постепенное увеличение уровней ИЛ-8 и скачкообразное увеличение уровня ФНО- α при наличии 4 обострений, у пациентов с ХОЗЛ-IV – стабильно высокие уровни ИЛ-8 при скачкообразном увеличении уровня ФНО- α при 4 обострениях.

Выявленные закономерности свидетельствуют о разной информативности уровней биомаркеров в зависимости от количества обострений ХОЗЛ (рис. 4.2). И, если при 1-2 обострениях относительные показатели стабильны, то при 3 обострениях ХОЗЛ имеет место сначала двукратное превышение уровней ИЛ-8, а при 4 обострениях – прогрессивный рост активности ФНО- α .

Анализ уровней ИЛ-8 в зависимости от выраженности одышки у больных ХОЗЛ не выявил достоверного ($p \leq 0,05$) увеличения содержания этого биомаркера системного воспаления при увеличении выраженности одышки: при 1 степени одышки уровень ИЛ-8 составлял $(8,1 \pm 1,1)$ пг/см³, при 2 – $(7,3 \pm 0,9)$ пг/см³, при 3 – $(11,4 \pm 1,6)$ пг/см³ ($p > 0,05$). В то же время уровень содержания в крови ФНО- α достоверно увеличивался уже при 2 степени выраженности одышки ($14 \pm 0,03$) пг/см³) и был нестабильным: уменьшался до $(0,07 \pm 0,01)$ пг/см³ при 3 степени и вновь возрастал при 4 степени выраженности одышки до $(10,4 \pm 1,1)$ пг/см³. Выявлено также, что при ХОЗЛ-II уровни биомаркеров достоверно не отличались и не были взаимосвязаны со степенью выраженности одышки, тогда как при ХОЗЛ-III достоверно (по сравнению с больными,

Таблица 4.2

**Уровни (пг/см³) биомаркеров системного воспаления
в зависимости от частоты обострений и тяжести хронического
обструктивного заболевания легких, М±m**

Степень тяжести ХОЗЛ		Частота обострений (за последние 12 мес.)			
		0÷1	2	3	4 ≥
ХОЗЛ-II	Абс., лиц	21	10	3	-
	ИЛ-8	7,3 ± 0,7	5,4 ± 0,9 ^a	4,8 ± 0,01	-
	ФНО-α	0,07 ± 0,01	0,08 ± 0,01	0,07 ± 0,01	
ХОЗЛ-III	Абс., лиц	-	10	31	14
	ИЛ-8	-	8,3 ± 0,5	9,8 ± 1,5	12,7 ± 1,8 ^a
	ФНО-α		0,08 ± 0,01	0,08 ± 0,08	0,23 ± 0,1
ХОЗЛ-IV	Абс., лиц	-	-	16	15
	ИЛ-8	-	-	12,8 ± 3,7	10,4 ± 1,0
	ФНО-α			0,07 ± 0,01	0,18 ± 0,06
Всего	Абс., лиц	21	20	50	29
	ИЛ-8	6,70 ± 0,07	6,1 ± 0,7	12,4 ± 2,1 ^a	11,6 ± 1,0
		7,32 ± 0,69	11,6 ± 1,0 ^a		
	ФНО-α	0,07 ± 0,001	0,08 ± 0,001	0,08 ± 0,001	0,22 ± 0,10
		0,07 ± 0,001	0,19 ± 0,06 ^a		

Примечание: ^a – достоверность различий при $p \leq 0,05$ между показателями в зависимости от частоты обострений ХОЗЛ.

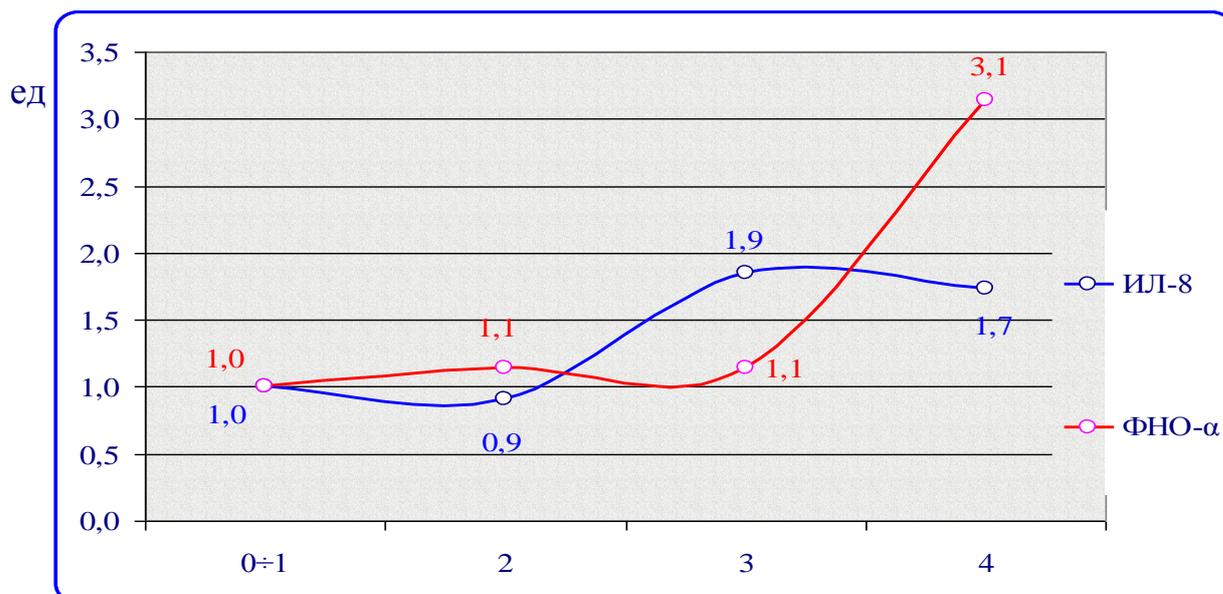


Рис. 4.2. Относительные уровни биомаркеров системного воспаления в зависимости от частоты обострений хронического обструктивного заболевания легких в течение последних 12 месяцев/

имеющими 1 степень выраженности одышки) увеличивался уровень содержания ФНО-α до $(0,25 \pm 0,1)$ пг/см³, $p \leq 0,05$. В то же время, у пациентов с ХОЗЛ-IV при наличии 3-4 степени выраженности одышки выявлено достоверное увеличение уровня содержания в крови ИЛ-8 $(15,7 \pm 3,8)$ пг/см³ при неизменном уровне в крови ФНО-α (табл. 4.3).

Анализ показателей (рис. 4.3) ИЛ-8 и ФНО-α во взаимосвязи со степенью одышки выявил, что при 2 степени выраженности одышки более информативным является увеличение (в 1,5 раза) содержания ФНО-α, а при 3 – увеличение (в 1,4 раза) уровня содержания в крови ИЛ-8. Таким образом, взаимосвязь между степенью выраженности одышки и уровнем биомаркеров системного воспаления характеризуется волнообразным характером и, по-видимому, свидетельствует об их различной патогенетической значимости на этапах развития ХОЗЛ. Из приведенного следует, что при ХОЗЛ-III неблагоприятным биомаркером одышки является (тремякратное) возрастание уровня ФНО-α, тогда как при ХОЗЛ-

Таблица 4.3

Уровень (пг/см³) биомаркеров системного воспаления в зависимости от выраженности одышки (по шкале mMRC) у больных с хроническим обструктивным заболеванием легких

Степень тяжести ХОЗЛ		Степень выраженности одышки			
		0-1	2	3	4
ХОЗЛ-II	Абс., лиц	13	17	4	-
	ИЛ-8	5,3 ± 0,8	5,3 ± 0,6	8,7 ± 1,7	-
	ФНО-α	0,08 ± 0,01	0,08 ± 0,01	0,06 ± 0,02	
ХОЗЛ-III	Абс., лиц	26	13	12	4
	ИЛ-8	10,2 ± 1,7	10,6 ± 1,7	10,0 ± 1,9	9,00 ± 1,4
	ФНО-α	0,08 ± 0,01	0,25 ± 0,1	0,08 ± 0,01	0,08 ± 0,01
ХОЗЛ-IV	Абс., лиц	-	2	13	16
	ИЛ-8	-	5,1 ± 0,01	15,7 ± 3,8	10,4 ± 1,2
	ФНО-α	-	0,08 ± 0,01	0,08 ± 0,01	0,09 ± 0,01
Всего	Абс., лиц	39	32	29	20
	ИЛ-8	8,1 ± 1,1	7,3 ± 0,9	11,4 ± 1,6	10,4 ± 1,1
			9,9 ± 0,7		
	ФНО-α	0,08 ± 0,01	0,14 ± 0,03	0,07 ± 0,01	0,09 ± 0,01
0,1 ± 0,04					

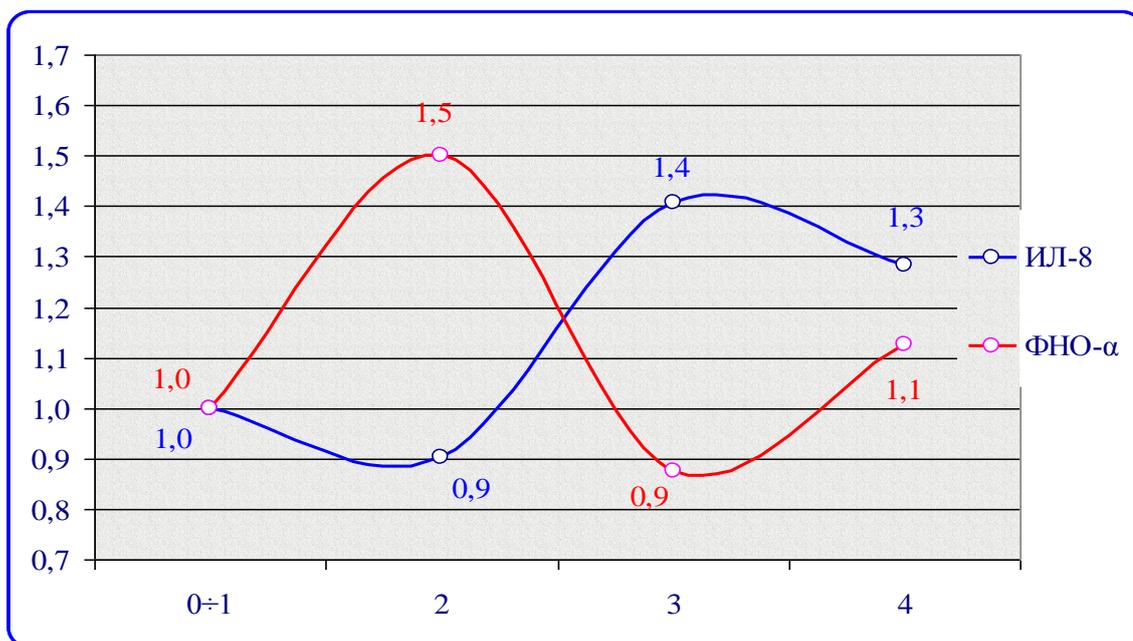


Рис. 4.3. Относительные уровни биомаркеров системного воспаления в зависимости от выраженности одышки (по шкале mMRC) у больных с хроническим обструктивным заболеванием легких.

IV неблагоприятным биомаркером одышки является возрастание (троекратное) уровня ИЛ-8 в крови.

Анализ уровней биомаркеров системного воспаления в зависимости от группы дифференцированной терапии (по GOLD, 2011) выявил, что клинические группы В и С достаточно однородны и не отличаются между собой как по уровню ИЛ-8, так и по уровню ФНО-α, тогда как пациенты клинической группы D характеризуются повышенным содержанием ИЛ-8 в 1,2–1,4 раза и ФНО-α (1,8–2,1 раза), что определяет особенности тактики их ведения.

Таблица 4.4

Уровень биомаркеров системного воспаления в зависимости от группы дифференцированной терапии (по GOLD, 2011)

Биомаркеры системного воспаления	Терапевтические группы пациентов		
	«B» n = 22	«C» N = 38	«D» n = 60
ИЛ-8, пг/см ³	6,7 ± 0,7	8,2 ± 1,2	11,1 ± 1,0 ^a
ФНО-α, пг/см ³	0,07 ± 0,001	0,08 ± 0,001	0,16 ± 0,05 ^{a, B}

Примечание: ^a – значимые различия показателя в сравнении с предыдущей группой пациентов, при $p \leq 0,05$; ^B – значимые различия показателя в сравнении с группой пациентов ОФВ₁ ≥ 60,0, при $p \leq 0,05$.

4.1. Взаимосвязь уровня мозгового натрийуретического пептида с частотой обострений и степенью ограничения воздушного потока у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких

Анализ результатов изучения содержания МНУП у больных ХОЗЛ в зависимости от ОСВП выявил достоверные ($p \leq 0,05$) различия его уровня в зависимости от тяжести заболевания. Так, у 19 пациентов с ОФВ₁ ≥ 61,0 % уровень МНУП выявлен достоверно ($p < 0,001$) более низким, чем среди 15 пациентов с уровнем ОФВ₁ 60-51 %; соответственно, $(73,6 \pm 7,1)$ пг/см³ и $(144,1 \pm 53,0)$ пг/см³. В целом, среди 34 пациентов с ХОЗЛ-II уровень МНУП составил $(81,8 \pm 7,1)$ пг/см³ и достоверно отличался от среднего уровня МНУП у 55 пациентов с ХОЗЛ-III – $(231,6 \pm 29,6)$ пг/см³, $p \leq 0,001$. Следует отметить, что в группе пациентов с ХОЗЛ-III нами не выявлены различия между уровнем МНУП в зависимости от ОСВП, что свидетельствует о патогенетической однородности этой группы больных.

Таблица 4.5

**Содержание мозгового натрийуретического пептида у больных ХОЗЛ
в зависимости от степени ограничения воздушного потока**

Уровни МНУП	Уровни ограничения скорости воздушного потока						
		GOLD-2 n ₂ = 34		GOLD-3 n ₃ = 55		GOLD-4 n ₄ = 31	
ОФВ ₁ , %	61 ≤	60-51	50-41	40-31	30-21	20≥	
Абс., лиц	19	15	26	29	25	6	
МНУП, пг/см ³	73,6±7,1	144,1±53,0 ^a	253,4±55,4	213,9±29,6	483,2±43,6	323,1±80,9 ^a	
		81,8±7,1	231,6±29,6 ^б		504,3±58,4 ^б		

Примечание: достоверность различий при $p \leq 0,05$ между показателями в рамках одной клинической группы (^a) и по тяжести (^б).

По результатам исследований 31 пациента с ОФВ₁ ≤ 30,0 % выявлено,

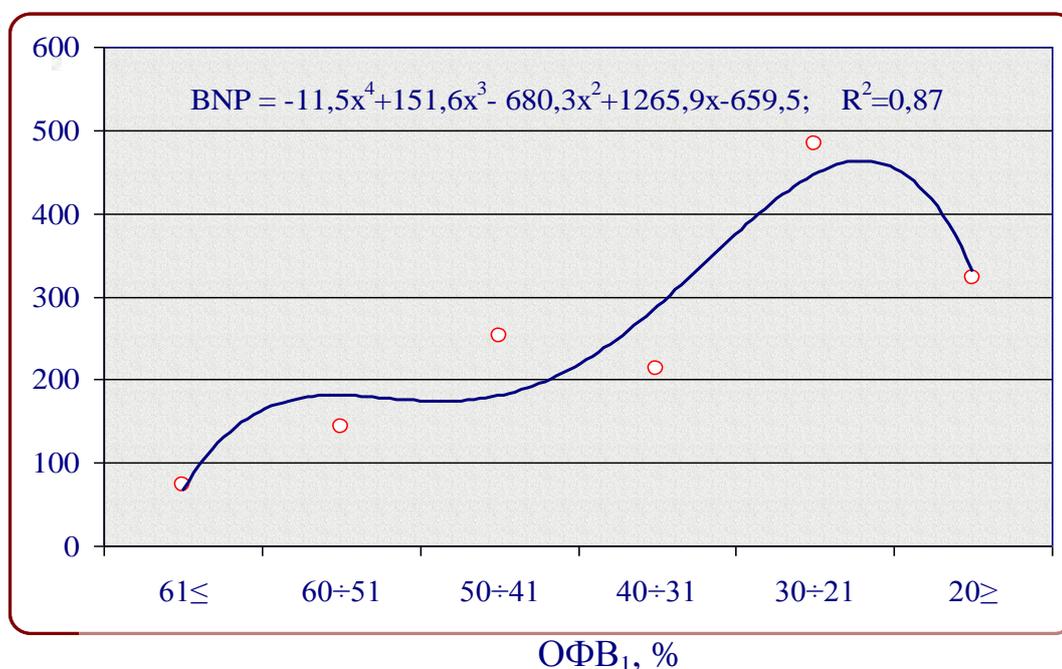


Рис. 4.4. Графическая и аналитическая модели взаимосвязи между уровнем мозгового натрийуретического пептида (Y) и степенью ограничения воздушного потока (X) у больных ХОЗЛ.

что уровень НУП был достоверно выше у пациентов с $ОФВ_1$ 30-21 %, чем у пациентов с $ОФВ_1 \leq 21,0\%$ (соответственно, $(483,2 \pm 43,6)$ и $(323,1 \pm 80,9)$ $\text{пг}/\text{см}^3$, $p \leq 0,001$). Это можно объяснить проявлением выраженной метаболической декомпенсации у пациентов с ХОЗЛ-IV.

В целом, в зависимости от тяжести ХОЗЛ, уровень МНУП достоверно отличался. Для отображения его зависимости от ОСВП нами построена графическая и аналитическая (полиномиальная) модели взаимосвязи содержания МНУП, применение которой позволяет определять прогнозируемые уровни МНУП в зависимости от показателя $ОФВ_1$. Например: если у пациента $ОФВ_1$ 48,8 % (X соответствует III интервалу значений), то используя формулу можно вычислить

$$\text{МНУП} = -11,5x^4 + 151,6x^3 - 680,3x^2 + 1265,9x - 659,5 = 177,2 \text{ пг}/\text{см}^3.$$

Таким образом, нами выявлены закономерности взаимосвязи между ОСВП и уровнем НУП у пациентов с ХОЗЛ, что позволяет объяснить также взаимосвязь между выраженностью обструкции и процессами ремоделирования миокарда, поскольку уровень МНУП в данном случае можно рассматривать в качестве связующего патогенетического звена.

Изучение уровней BNP в зависимости от количества обострений ХОЗЛ за последние 12 мес. выявило (табл. 4.6), что уровень МНУП у пациентов с ХОЗЛ-II достоверно ($p \leq 0,05$) зависел от количества обострений. Так, при однократном обострении он составил $(76,9 \pm 6,5)$ $\text{пг}/\text{см}^3$, а при трех обострениях – $(100,3 \pm 12,5)$ $\text{пг}/\text{см}^3$; при этом показатели уровня МНУП у пациентов с двумя обострениями характеризовались промежуточными значениями. У пациентов с ХОЗЛ-III уровень МНУП также достоверно зависел от количества обострений: при двукратном обострении он составил $(120,9 \pm 6,3)$ $\text{пг}/\text{см}^3$, а при трех обострениях – $(255,4 \pm 41,3)$ $\text{пг}/\text{см}^3$; при этом показатели уровня НУП у

Таблица 4.6

Содержание мозгового натрийуретического пептида у больных в зависимости от частоты обострений и тяжести хронического обструктивного заболевания легких (за последние 12 мес.)

Степень тяжести ХОЗЛ		Частота обострений			
		1	2	3	≥4
ХОЗЛ-II	N	21	10	3	-
	МНУП, пг/см ³	76,9 ± 6,5	88,9 ± 16,5	100,3 ± 12,5 ^a	-
			91,0 ± 14,5		
ХОЗЛ-III	N	-	10	31	14
	МНУП, пг/см ³	-	120,9 ± 6,3 ^б	255,4 ± 41,3 ^{a,б}	226,9 ± 68,5
			233,9 ± 30,1 ^б		
ХОЗЛ-IV	N	-	-	16	15
	МНУП, пг/см ³	-	-	353,9 ± 66,1	389,6 ± 39,5 ^б
			479,2 ± 59,3 ^б		
Всего	N	21	20	50	29
	МНУП, пг/см ³	76,08 ± 6,5	96,9 ± 11,1	291,2 ± 27,3 ^a	423,5 ± 66,0 ^a
			257,8 ± 26,1		

Примечание: достоверность различий при $p \leq 0,05$ между показателями в зависимости от частоты обострений (^a) и степени тяжести ХОЗЛ (^б).

пациентов с большим количеством обострений были стабильными. У пациентов с ХОЗЛ-IV уровень МНУП не зависел от количества обострений и был стабильно высоким.

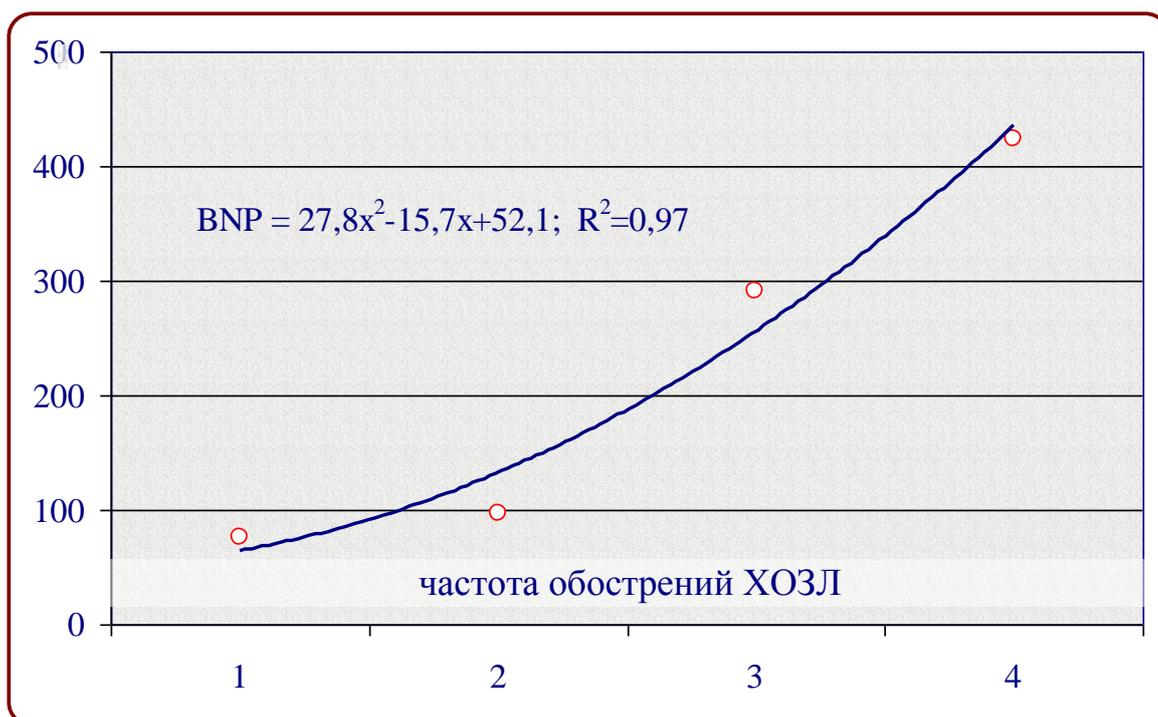


Рис. 4.5. Графическая и аналитическая модели взаимосвязи между уровнем мозгового натрийуретического пептида и частотой обострений хронического обструктивного заболевания легких.

В целом получены данные, свидетельствующие о непрерывном росте уровня МНУП в зависимости от количества обострений заболевания, независимо от стадии ХОЗЛ. И если при 1–2-кратном обострении ХОЗЛ уровень МНУП характеризовался значениями $(76,08 \pm 6,5)$ пг/см³ и $(96,92 \pm 11,1)$ пг/см³, то при большем количестве обострений имело место его достоверное ($p \leq 0,001$) увеличение в 3–4 раза (при 3 обострениях – до $(291,2 \pm 27,3)$ пг/см³, при 4 – до $(257,8 \pm 26,1)$ пг/см³. В целом, в зависимости от частоты обострений, ХОЗЛ уровень МНУП достоверно отличался; для отображения его зависимости от количества обострений нами построена графическая и аналитическая (полиномиальная) модели взаимосвязи содержания МНУП, применение которой позволяет определять прогнозируемые уровни МНУП в зависимости от частоты обострений. Например (см. рис. 4.6): если у пациента за

последние 12 мес. зарегистрировано 2 обострения, то, используя формулу, можно вычислить $MHUP = 27,8x^2 - 15,7x + 52,1 \approx 132 \text{ пг/см}^3$.

Выводы

1. Выявлены закономерности взаимосвязи между степенью ограничения воздушного потока и уровнем МНУП у пациентов с ХОЗЛ, что позволяет объяснить также взаимосвязь между выраженностью обструкции и процессами ремоделирования миокарда, поскольку уровень МНУП, в данном случае, можно рассматривать в качестве связующего патогенетического звена.

2. Независимо от стадии ХОЗЛ, получены данные, свидетельствующие о непрерывном росте уровня МНУП в зависимости от количества обострений заболевания. И, если при 1–2-кратном обострении ХОЗЛ уровень МНУП характеризовался значениями $(76,08 \pm 6,5)$ и $(96,92 \pm 11,1)$ пг/см³, то при большем количестве обострений имело место его достоверное ($p \leq 0,001$) увеличение в 3-4 раза (при 3 обострениях – до $(291,2 \pm 27,3)$ пг/см³, при 4 – до $(257,8 \pm 26,1)$ пг/см³).

3. Для отображения зависимости уровня МНУП от степени ограничения воздушного потока и частоты обострений ХОЗЛ построены графическая и аналитическая (полиномиальные) модели, применение которых позволяет определять прогнозируемые уровни МНУП.

4.2. Мозговой натрийуретический пептид: оценка взаимосвязи его уровней с выраженностью клинических симптомов у больных хроническим легочным сердцем

Изучение уровней НУП в зависимости от выраженности одышки выявило (табл. 4.7), что его уровень у пациентов с ХОЗЛ-II достоверно ($p \leq 0,05$) зависел от выраженности одышки. Так, при выраженности одышки у больных 1 балл он составил $(86,1 \pm 8,1)$ пг/см³, при выраженности одышки 2 балла – уровень BNP возрастал до $(95,2 \pm 6,4)$ пг/см³. При этом показатели уровня НУП у пациентов с большей выраженностью одышки достоверно снижались до $(60,9 \pm 1,5)$ пг/см³.

Таблица 4.7

Содержание мозгового натрийуретического пептида у больных в зависимости от выраженности одышки (по шкале mMRC) и тяжести ХОЗЛ

Степень тяжести ХОЗЛ		Выраженность одышки (баллы)			
		1	2	3	4 \geq
ХОЗЛ -II	Абс., лиц	13	17	4	-
	МНУП, пг/см ³	86,1 \pm 8,1	95,2 \pm 6,4	60,9 \pm 1,5 ^a	-
		76,4 \pm 6,4			
ХОЗЛ -III	Абс., лиц	26	13	12	4
	МНУП, Пг/см ³	216,5 \pm 43,4	256,8 \pm 67,5	282,6 \pm 64,6	302,7 \pm 44,3
		250,2 \pm 41,8 ^b			
ХОЗЛ -IV	Абс., лиц	-	2	13	16
	МНУП, пг/см ³	-	399,3 \pm 10,7	398,5 \pm 65,9	567,6 \pm 73,2 ^a
		504,3 \pm 58,4 ^b			
Всего	Абс., лиц	39	32	29	20
	МНУП, пг/см ³	166,3 \pm 23,1	204,1 \pm 35,4	273,6 \pm 43,3 ^a	453,2 \pm 90,2 ^a
		308,5 \pm 33,4			

Примечание: достоверность различий при $p \leq 0,05$ между показателями в зависимости от выраженности одышки (^a) и степени тяжести ХОЗЛ (^b).

У пациентов с ХОЗЛ-III уровень МНУП также характеризовался лишь тенденцией к повышению при нарастании выраженности одышки: при ее минимальной выраженности он составил $216,5 \pm 43,4$ $\mu\text{г}/\text{см}^3$, а при 2 и более баллах выраженности одышки – $250,2 \pm 41,8$ $\mu\text{г}/\text{см}^3$; при этом показатели содержания МНУП у пациентов с ХОЗЛ-III при всех градациях выраженности одышки были достоверно ($p \leq 0,05$) выше, чем у пациентов с ХОЗЛ-II.



Рис. 4.6. Графическая и аналитическая модели взаимосвязи между уровнем МНУП (Y , $\mu\text{г}/\text{см}^3$) и степенью выраженности одышки (X , баллы) у больных хроническим обструктивным заболеванием легких.

У пациентов с ХОЗЛ-IV средний уровень НУП составил $(504,3 \pm 58,4)$ $\mu\text{г}/\text{см}^3$, характеризовался стабильно высокими показателями при выраженности одышки 2–3 балла и достоверным «пиковым» возрастанием до $(567,6 \pm 73,2)$ $\mu\text{г}/\text{см}^3$ при выраженности одышки 3 и более баллов ($p \leq 0,05$).

В целом, по всем исследуемым пациентам в зависимости от выраженности одышки уровень НУП достоверно отличался, и если при выраженности одышки 1-2 балла этот уровень, соответственно, составлял $(166,3 \pm 23,1)$ и $(204,1 \pm 35,4)$ пг/см³ ($p > 0,05$), то при выраженности одышки 3-4 балла уровень НУП достоверно выше ($p \leq 0,05$) (см. табл. 4.7). Для отображения зависимости уровня НУП от выраженности одышки (в баллах, по шкале mMRC) построена графическая и аналитическая (полиномиальная) модели взаимосвязи уровня НУП, применение которой позволяет определять прогнозируемые уровни гормона в зависимости от балльной оценки выраженности одышки. Например: если у пациента выраженность одышки составляет 3 балла ($x = 3$), то (см. рис. 4.6) можно предположить прогнозируемый ориентировочный уровень с использованием аналитической формулы: $MНУП = 13,0x^3 - 62,5x^2 + 134,0x + 81,8 \approx 274$ (пг/см³). По группам дифференцированной терапии уровень НУП достоверно ($p \leq 0,001$) отличался и характеризовался двукратным удвоением при «переходах» от группы к группе: в клинической группе «В» он составил $(76,4 \pm 6,3)$ пг/см³, в группе С – $(169,8 \pm 31,1)$ пг/см³, а в группе D – $(386,3 \pm 39,6)$ пг/см³, что свидетельствует о патогенетической разнородности пациентов указанных групп (термин «разнородность» применен относительно разных этапов процесса ремоделирования миокарда) и обосновывает потребность в индивидуализированной коррекции этих нарушений.

Таким образом, проведенные исследования убедительно свидетельствуют о зависимости концентрации НУП от тяжести течения заболевания, частоты его обострений в течение года и возможности

Таблица 4.8

Уровень мозгового натрийуретического пептида по группам дифференцированной терапии пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких

Степень тяжести ХОЗЛ		Группы дифференцированной терапии		
		B	C	D
ХОЗЛ I	Абс., лиц	22	12	-
	МНУП, пг/см ³	76,4 ± 6,3	86,1 ± 14,4	-
ХОЗЛ II	Абс., лиц	-	26	29
	МНУП, пг/см ³	-	216,5 ± 43,4 ^б	250,2 ± 41,8
ХОЗЛ III	Абс., лиц	-	-	31
	МНУП, пг/см ³	-	-	504,3 ± 58,5 ^б
ВСЕГО	Абс., лиц	22	38	60
	МНУП, пг/см ³	76,4 ± 6,3	169,8 ± 31,1 ^а	386,3 ± 39,6 ^а

Примечание: достоверность различий при $p \leq 0,05$ между показателями в зависимости от группы дифференцированной терапии (^а) и степени тяжести ХОЗЛ (^б).

использовать показатели значения НУП с целью оценки гемодинамических нарушений у больных ХОЗЛ. Предложенная формула определения ожидаемых значений НУП позволяет быстро и с высокой степенью точности мониторировать концентрации НУП у больных ХОЗЛ.

Важной компонентой, позволяющей адекватно оценить тяжесть течения ХОЗЛ, помимо состояния вентиляционной функции легких, является система биомаркеров как провоспалительных, так и противовоспалительных, изучение которой приведено в следующей главе.

Сауссен, Бен Аммар. Клинико-патогенетический анализ содержания мозгового натрийуретического пептида у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких [Текст] / Бен Аммар Сауссен // Укр. пульмонол. журн. – 2014. – №1. – С. 45-48. *Диссертант: обследование пациентов, анализ полученных результатов, написание текста статьи.*

Сауссен, Бен Аммар. Мозговой натрийуретический пептид: взаимосвязь с выраженностью клинических симптомов и показателями качества жизни пациентов с хроническим обструктивным заболеванием лёгких [Текст] / Бен Аммар Сауссен // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Вип.1. – С.74-78. *Диссертант: забор матеріала для імунологічного дослідження, анкетування пацієнтів, статистическа обробка і аналіз отриманих результатів, написание текста.*

Сауссен, Бен Аммар. Биомаркеры системного воспаления при хроническом обструктивном заболевании лёгких: взаимосвязь с частотой обострения и степенью ограничения скорости воздушного потока [Текст] / Бен Аммар Сауссен // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Вип.4. – Т.1. – С. 111-115. *Диссертант: забор матеріала для імунологічного дослідження, анкетування пацієнтів, статистическа обробка і аналіз отриманих результатів, написание текста статьи.*

Сауссен, Бен Аммар. Содержание мозгового натрийуретического пептида у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием лёгких [Текст] / Бен Аммар Сауссен // Пульмонология. – 2014. – №1. – С. 34-37. *Диссертант: забор матеріала для дослідження, анкетування пацієнтів по опросникам, статистическа обробка і аналіз отриманих результатів, написание текста.*

Shklyar, S. Systemic inflammation biomarkers in chronic obstructive lung disease: correlation with dyspnea type and quality of life of patients [Text]

/ S. Shklyar, Ben Ammar Saussen, Abdeltif Shabu // The European professional scientific publication Collection of scientific articles and theses According to the results of International Scientific and Practical Congress: GLOBAL SCIENTIFIC UNITY 2014 (26-27 September 2014). – Prague (Czech Republic), 2014. – P. 231-233. *Диссертант: анализ полученных результатов, написание текста статьи.*

Сауссен, Бен Аммар. Биомаркеры системного воспаления у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием лёгких: взаимосвязь с частотой обострений и степенью ограничения скорости воздушного потока [Текст] / Бен Аммар Сауссен // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Збірник наукових праць. – 2013. – Вип. 3 (117). – С. 157-164. *Диссертант: статистическая обработка и анализ результатов исследования, оформление результатов для печати.*

Сауссен, Бен Аммар. Оценка взаимосвязи уровня мозгового натрий-уретического пептида со степенью ограничения воздушного потока у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких [Текст] / Бен Аммар Сауссен // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Напрямки реалізації Європейської стратегії здоров'я 2020 в Україні» (Полтава, 29-30 травня 2014 р.). – Полтава:УМСА. – С. 13-14. *Диссертант: забор материала для иммунологического исследования, функциональные обследования пациентов, обработка полученных данных и написание текста.*

Saussen, Ben Ammar. Systemic inflammation biomarkes in chronic obstructive lung disease: correlation with dyspnea type and quality of life of patients [Text] / Ben Ammar Saussen // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Напрямки реалізації Європейської стратегії здоров'я 2020 в Україні» (Полтава, 29-

30.05.2014р.). – Полтава: УМСА. – С. 12-13. *Диссертант: анализ результатов обследования больных, написание текста.*

Shklyar, S. Chronic obstructive lung disease: correlation systemic inflammation biomarkers in with dyspnea type and quality of life of patients [Text] / S. Shklyar, Abdeltif Shabu, Ben Ammar Saussen // Науково-практична конференція з міжнародною участю “Сучасні проблеми народної і нетрадиційної медицини” (16-17.10.2014 р). – Київ, 2014. – С. 231-233. *Диссертант: статистическая обработка, написание текста.*

Saussen, Ben Ammar. Biomarkers in chronic obstructive lung disease: correlation with dyspnea type and quality of life [Text] / Ben Ammar Saussen // Медицина XXI століття: Наукові праці учасників науково-практичної конференції з міжнародною участю (27.11.2014 р.). – Харків: ХМАПО. – С. 135-136. *Диссертант: статистическая обработка, написание текста статьи.*

Saussen, Ben Ammar. Fatty component of the human body weight and systemic inflammation biomarkers in chronic obstructive lung disease [Text]/ A. S. Shklyar, Ben Ammar Saussen, Abdeltif Shabu // Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики: Збірник наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції (Львів, 26-27.12.2014 р.). – Львів: Львівська медична спільнота. – 2014. – Частина II. – С. 115-116. *Диссертант: корреляционный анализ данных, написание текста.*

Сауссен, Бен Аммар Індивідуалізація клінічного застосування інгаляційного глюкокортикостероїда з β_2 -агоністом тривалої дії та блокаторами фосфодіестерази-4 у хворих на хронічне обструктивне захворювання легенів [Текст] / Бен Аммар Сауссен // Програма міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні питання коморбідності при захворюваннях органів дихання» (Чернівці. 01-02.10.2015 р.). – Буковинський державний медичний університет. – 2015.

– С. 14. *Диссертант: клинично-функціональні дослідження, аналіз
полученних результатів, написання тексту.*

ГЛАВА 5

БИОМАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ

О ключевой роли воспаления в патогенезе ХОЗЛ известно давно. Однако если раньше основное внимание уделяли местному воспалению в дыхательных путях, то в настоящее время все больше говорят о роли системного воспаления.

На данный момент убедительно доказано, что в популяции больных ХОЗЛ отмечается существенное повышение ряда биомаркеров системного воспаления – ИЛ-6, СРБ, ФНО- α , фибриногена и уровня лейкоцитов в крови. Есть веские основания полагать, что системное воспаление – основное связующее звено между ХОЗЛ, с одной стороны, и системными проявлениями этого заболевания – с другой, подтвержденные в исследовании ECLIPSE. ХОЗЛ рассматривают как системную патологию с повышенным уровнем циркулирующих провоспалительных цитокинов, таких, как ФНО- α и ИЛ-8 [35]. Эти и другие медиаторы, возможно, и приводят к нарушениям со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем [5], оказывая также повреждающее действие и поддерживая воспаление.

Последовательность патологических процессов, составляющих хроническое воспаление, включает несколько этапов. Первый этап – воздействие этиологических факторов на клеточные элементы, участвующие в воспалении. Второй этап представлен процессами повреждения и репарации, идущими одновременно и определяющими морфологические и функциональные проявления ХОЗЛ. В сложной иерархии межклеточных взаимоотношений, происходящих в разные фазы воспаления, ключевая роль принадлежит нейтрофилам.

В патогенезе ХОЗЛ можно условно выделить существование нескольких «порочных кругов», усугубляющих течение заболевания. При ХОЗЛ, в связи с нарушением мукоцилиарного клиренса и воздействием неблагоприятных факторов, в том числе вирусной инфекции, трахеобронхиальное дерево подвергается хронической колонизации условно-патогенными микроорганизмами, что способствует усугублению нарушений реснитчатого аппарата и усиливает хронический воспалительный ответ, приводя к формированию «порочного круга» в патогенезе ХОЗЛ.

Следующий «порочный круг» состоит в том, что заболевание характеризуется воспалением бронхов всех уровней, паренхимы и сосудов легких. При этом повышается тонус блуждающего нерва и выделяется большое количество провоспалительных медиаторов, таких как ИЛ-8, ФНО- α , нейтрофильные протеазы и свободные радикалы. С прогрессированием заболевания теряется «обратимый» компонент, а вследствие развития эмфиземы и перибронхиального фиброза формируется «необратимый» компонент бронхообструкции. Эмфизема приводит к редукции сосудистого русла в неспособных к газообмену участках легочной ткани, в результате чего происходит перераспределение кровообращения и возникают выраженные вентиляционно-перфузионные нарушения, повышается давление в бассейне легочной артерии («порочный круг» гемодинамических нарушений). Характер изменения морфофункциональных показателей миокарда правого и левого желудочков сердца и нарушение диастолической их функции по мере прогрессирования ХОЗЛ представлены в работе [9]. На этой стадии заболевания формируется легочная гипертензия с дальнейшим развитием легочного сердца, а при его декомпенсации – СН по большому кругу кровообращения (БКК) вследствие гипоксемии, компенсаторного эритроцитоза и обусловленных этим и другими факторами гемореологических расстройств. Компенсаторным механизмом при выраженной

дыхательной недостаточности является увеличение (почти в 3 раза) минутного объема сердца с превышением резервных возможностей миокарда. Относительно мало изучена связь между респираторной недостаточностью, развивающейся у больных ХОЗЛ, с гемодинамическими нарушениями и с дисфункцией ЛЖ. Существует прямая зависимость между выраженностью дыхательной недостаточности и диастолической дисфункцией ЛЖ. Развитие легочной гиперинфляции при ХОЗЛ играет ключевую роль в возникновении и прогрессировании наиболее значимого симптома – одышки. Именно одышка является основным фактором снижения качества жизни пациентов с ХОЗЛ. Примечательно, что у пациентов с ХОЗЛ I–II ст. определяются сопутствующие нарушения деятельности ССС в 50 % случаев, а при III ст. этот показатель увеличивается до 70 %. Тяжесть течения ХОЗЛ оценивают не только по выраженности бронхиальной обструкции, конечно-экспираторному объему легких и качеству ответа на бронходилататоры [34, 38], не менее важно и состояние гемодинамики [39]. Вместе с тем, до сих пор отсутствуют надежные критерии, согласно которым можно заподозрить начало развития формирования ХЛС на этапе гиперфункции миокарда ПЖ. Существует много работ, посвященных диагностике развития правожелудочковой недостаточности у больных с синдромом высокой легочной гипертензии. Однако не изучена роль применяемого в настоящее время такого маркера нарушения функции миокарда, как МНУП у больных ХОЗЛ. Окончательно не определена динамика его изменений в зависимости от степени бронхиальной обструкции и частоты обострений заболевания, клинической группы больных, степени одышки у больных ХОЗЛ. В основе стойких нарушений вентиляции и легочной гемодинамики при ХОЗЛ лежит структурная перестройка бронхиального дерева, респираторного отдела и сосудов легких с обязательным перерасп-

ределением их регионарных функций [3]. Основная роль в этом процессе принадлежит активации СРБ. Он является иммуномодулятором, активирующим все клетки, которые участвуют в осуществлении врожденного и приобретенного иммунитета [2]. Прогрессирование же воспалительно-склеротического процесса в бронхолегочной системе (вследствие персистирования системного воспаления) у данной группы больных не только способствует развитию артериальной гипоксемии, но и ведет к повышению давления в МКК [18, 19] и тканевой гипоксии, усугубляя течение гемодинамических нарушений [118, 119]. Дисфункция миокарда при этом не только выступает в качестве важного предиктора риска возникновения смерти у больных ХОЗЛ, но и имеет самостоятельное значение как фактор риска кардиоваскулярных осложнений.

Активация системы цитокинов у больных ХОЗЛ является маркером прогрессирования заболевания с вовлечением в патогенез все новых и новых составляющих, включая нейрогуморальную систему организма человека, приводящую к появлению и прогрессированию ЛГ.

Известно, что уровень некоторых циркулирующих в крови цитокинов и острофазных белков воспаления у пациентов ХОЗЛ значительно превышает норму. До настоящего времени недостаточно исследовалось влияние базисной терапии ХОЗЛ на их динамику. В частности, в работе О. Мало и др. [131] описаны изменения, происходящие в системе взаимодействия некоторых провоспалительных цитокинов, циркулирующих в крови во время обострения заболевания у больных ХОЗЛ тяжелого течения, и дана оценка потенциального эффекта проводимой кортикостероидной терапии. Полученные результаты продемонстрировали наличие системного воспаления во время обострения ХОЗЛ, которое практически не изменилось даже под действием внутривенного введения кортикостероидов [136].

Существуют лечебные мероприятия, способные уменьшить симптомы болезни, замедлить ее прогрессирование и улучшить качество жизни больных.

Для определения связей между показателями нами использованы линейный корреляционный анализ по Пирсону (r) или методы непараметрической статистики. Выяснение степени влияния рассматриваемого признака на изменение другого признака проводилось путем применения коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s); Значения коэффициента ранговой корреляции Спирмена изменялись в интервале от -1 до $+1$. При $|r_s| \leq 0,25$ выявлялась слабая корреляционная зависимость одного признака от другого, при $0,25 < |r_s| < 0,75$ – умеренная корреляция, при $|r_s| \geq 0,75$ – сильная корреляция. При « $-$ » значении коэффициента, определяемому по среднему рангу, признаки обнаруживают обратную корреляционную связь, при « $+$ » – связь прямая. Рассчитанный коэффициент корреляции подвергался проверке статистической значимости.

Представленные в табл. 5.1 данные свидетельствуют о тесной сильной прямой и умеренной обратной корреляционной зависимости между показателями ОФВ₁ и ИГ с обострением ХОЗЛ ($r = -0,729$ и $r = -0,429$), что убедительно подтверждают данные литературы о том, что обострение является фактором, существенно влияющим на течение и исход заболевания. СРБ является маркером воспалительного процесса при большинстве заболеваний. Поскольку ХОЗЛ рассматривают как системную патологию с повышенным уровнем циркулирующих провоспалительных цитокинов и других медиаторов (СРБ), которые и приводят к системным проявлениям, оказывая повреждающее действие и поддерживая воспаление в бронхах всех уровней, паренхиме легких и сосудах. В основе стойких нарушений вентиляции и легочной гемодинамики при ХОЗЛ лежит структурная перестройка бронхиального дерева, респираторного отдела и сосудистого русла с обязательным перераспределением их регионарных функций. Роль в этом процессе СРБ

подчеркивает наличие слабой и умеренной зависимости содержания СРБ и показателей $ОФВ_1$ ($r = 0,139$) и ИГ ($r = 0,374$), а также умеренная обратная зависимость показателей конечных объемов ЛЖ ($r = -0,327$ и $r = -0,367$, соответственно). Сильная обратная корреляционная зависимость с величиной КСОлж может свидетельствовать о развитии диастолической дисфункции у больных с выраженными проявлениями обострения ХОЗЛ. Умеренная прямая корреляционная зависимость выявлена между обострением ХОЗЛ и содержанием в плазме крови ИЛ-8 ($r = 0,274$), слабая – ФНО- α ($r = 0,194$) и обратная зависимость с величиной содержания СРБ.

Следует отметить, что такие гемодинамические показатели, как КДО (слабая корреляционная зависимость ($r = -0,06008$) и КСО ($r = -0,084$)) мало зависят от наличия и количества обострений ХОЗЛ. Это касается также слабой корреляционной зависимости между показателем ММлж и ИММлж и обострением ($r = 0,133$). В то же время величина показателя сократительной способности миокарда ЛЖ (ФВ) практически не зависит от наличия обострения ($r = 0,020$), но прослеживается более тесная, хотя и слабая, обратная корреляционная связь между ФВ ЛЖ и содержанием ФНО- α ($r = -0,108$), т. е. чем выше концентрация этого маркера воспаления, тем ниже сократительная способность миокарда вследствие повреждающего действия на миокард биологически активных веществ, содержанием СРБ ($r = -0,133$) и прямая умеренная зависимость с содержанием в плазме ИЛ-8 ($r = 0,274$). Уменьшение в этой ситуации ФВ ЛЖ, как и проявление систолической дисфункции ЛЖ, можно объяснить воздействием провоспалительных биологически активных веществ на сердечную мышцу у больных ХОЗЛ.

Особое внимание заслуживает зависимость содержания МНУП от ряда показателей, характеризующих у больного ХОЗЛ особенности

гемодинамики. Показатель прослеживает довольно сильную обратную корреляционную зависимость от степени бронхиальной обструкции ($r = -0,518$ для $ОФВ_1$ и $r = 0,367$ – для ИГ). Кроме того, практически умеренная прямая зависимость с размерами КДОлж ($r = 0,225$), свидетельствует о remodelировании миокарда ЛЖ в сторону увеличения не только его объема, частично обусловленного возрастанием МОК на фоне гипоксии, но и увеличением его мышечной массы в ответ на возрастание требований к гемодинамике на этапах течения ХОЗЛ. Поскольку у больных ХОЗЛ нагрузка приходится не только на левые, но и на правые отделы сердца, целесообразно предположить, что компенсаторная гипертрофия миокарда ПЖ является в первую очередь источником образования повышенных концентраций МНУП. Показатели корреляционной зависимости (r) между показателями вентиляционной функции легких, гемодинамическими и морфологическими показателями, маркерами системного воспаления, содержания МНУП у больных ХОЗЛ и частотой обострений до лечения представлены в табл. 5.1.

Таким образом, изучение взаимосвязей между некоторыми клинико-функциональными показателями у больных ХОЗЛ, характеризующими вентиляционные, гемодинамические, воспалительные, адаптационные процессы, подтверждают достоверную зависимость между степенью вентиляционных расстройств и концентрацией в крови МНУП, с одной стороны, и частотой обострений – с другой. Учитывая тот факт, что мозговой НУП является маркером состояния миокарда, можно сделать вывод, что наряду с поражением бронхов при ХОЗЛ в процесс уже на ранних стадиях развития заболевания вовлекается, даже при отсутствии клинических симптомов, сердечно-сосудистая система. Данные закономерности находят свое отражение в достоверной корреляционной зависимости значений $ОФВ_1$ и ИГ от величин ФВ, ММ, ИММ, конечных объемов ЛЖ

сердца. МНУП прослеживает достаточно сильную прямую корреляционную зависимость от ИММЛЖ и частоты обострений ХОЗЛ, что позволяет использовать его в качестве маркера морфофункциональных изменений миокарда.

Изучение корреляционной зависимости изучаемых показателей позволило выявить зависимости разной силы. Представляет интерес изучение динамики изменения этих маркеров в зависимости от проводимой терапии, что составило цель дальнейших исследований и представлено в следующей главе.

Согласно последним рекомендациям клинических руководств NICE-GOLD термин *cor pulmonale* служит для определения клинического состояния. *Cor pulmonale* – это клинически синдром, характеризующийся задержкой жидкости, периферическими отеками повышением венозного давления у больных с заболеваниями легких при отсутствии других причин, приводящих к желудочковой дисфункции. Среди больных ХОЗЛ клинические признаки ХЛС (отеки стоп, пастозность, одутловатость лица и набухание шейных вен) при поступлении в стационар были у 23 человек (19,2 %), главным образом у лиц клинических групп «С» и «D». Определенный интерес, в соответствии с задачами исследования, представляет оценка содержания маркеров воспалительных реакций и мозгового НУП у этой группы больных (группа 1), главным образом у лиц клинической группы «D» (III ст. – 3 человека (2,5 % от общего количества больных) и IV ст. – 20 (16,7 %)). Контрольные группы составили 14 больных ХОЗЛ, не имеющих признаков ХЛС (группа 2), и группа здоровых лиц (n=19)

Таблица 5.1

Показатели корреляционной зависимости (r) между показателями вентиляционной функции легких, гемодинамическими и морфологическими показателями, маркерами системного воспаления, содержания МНУП у больных хроническим обструктивным заболеванием легких и частотой обострений до лечения

Признаки		F ₁	F ₂	F ₃	F ₄	F ₅	F ₆	F ₇	F ₈	F ₉	F ₁₀	F ₁₁	F ₁₂
ОФВ до лечения	F ₁		0,625	-0,047	0,321	0,230	0,112	0,030	0,139	-0,518	-0,149	-0,116	-0,729
ИГ до лечения	F ₂	0,625		0,010	0,296	0,233	0,358	0,290	0,374	-0,367	-0,149	-0,116	-0,429
ФВ	F ₃	-0,047	0,010		-0,680	-0,836	-0,551	-0,294	0,446	-0,001	-0,306	-0,108	0,020
КДО	F ₄	0,321	0,296	-0,680		0,822	0,685	0,462	-0,327	0,225	0,458	0,134	-0,008
КСО	F ₅	0,230	0,822	-0,836	0,822		0,444	0,190	-0,367	-0,051	0,363	0,083	-0,084
ММЛж	F ₆	0,112	0,358	-0,551	0,685	0,444		0,842	0,215	0,225	0,467	0,212	0,133
ИММЛж	F ₇	0,030	0,290	-0,294	0,462	0,190	0,842		0,369	0,343	0,360	0,299	0,133
ОСТ	F ₈	0,139	0,374	0,446	-0,327	-0,367	0,215	0,369		-0,140	-0,304	-0,097	-0,113
МНУП	F ₉	-0,518	-0,367	-0,001	0,225	-0,051	0,225	0,343	-0,140		0,027	0,013	0,459
ИЛ-8	F ₁₀	-0,149	-0,149	-0,306	0,458	0,363	0,467	0,360	-0,304	0,027		-0,026	0,274
ФНО-α	F ₁₁	-0,116	-0,116	-0,108	0,134	0,083	0,212	0,299	-0,097	0,013	-0,026		0,194
Exacerbation	F ₁₂	-0,729	-0,429	0,020	-0,008	-0,084	0,133	0,133	-0,113	0,459	0,274	0,194	
R _{XY±m}	0,274	0,295	0,300	0,401	0,327	0,386	0,328	0,263	0,215	0,262	0,127	0,234	
	0,077	0,053	0,093	0,079	0,090	0,075	0,066	0,040	0,059	0,049	0,026	0,070	

В таблице 5.2 приведены результаты проведенных исследований.

Таблица 5.2

Мозговой НУП и маркеры воспалительных реакций в зависимости от симптомов ХЛС

Показатель	1-я группа (n = 23)	2-я группа (n = 14)	P
МНУП	461,4 ± 50,6	319,7 ± 70,5	< 0,02
ИЛ-8	10,0 ± 1,1	12,1 ± 0,9	
ФНО- α	0,14 ± 0,03	0,17 ± 0,06	

Представленные в таблице данные свидетельствуют, что у больных с наличием ХЛС имеет место достоверное увеличение концентрации мозгового натрийуретического пептида. Данные изменения служат подтверждением того, что развитие ХЛС является отражением неблагоприятного состояния гемодинамики. При этом на момент обследования показатели эхокардиографии у больных 2-й группы, по сравнению со здоровыми лицами, свидетельствовали о тенденции к увеличению ММлж, толщины передней стенки ПЖ, увеличения его конечных объемов, хотя эти изменения и были менее выраженными, нежели у больных с ХЛС (таблица 5.3).

То есть имеют место все факторы, способствующие стимуляции гиперпродукции мозгового натрийуретического гормона.

Следовательно, отсутствие отечного синдрома клинически не является критерием благополучного состояния как кардиогемодинамики, так и отсутствия процессов ремоделирования миокарда. У больных, имевших в анамнезе и на момент поступления клинические признаки ХЛС, сохраняются в крови повышенные концентрации маркера, свидетельствующие о потенциальной угрозе развития у них сердечной недостаточности.

Таблица 5.3

Показатели эхокардиографии у больных ХОЗЛ с признаками ХЛС, больных ХОЗЛ без ХЛС и лиц контрольной группы

Показатель ЭхоКГ	1-я группа, n=23	2-я группа, n=14	Контрольная группа, n=19	Р
	1	2	3	
ИММ _{ЛЖ}	142,3 ± 8,8	130,7 ± 10,1	113,7 ± 6,4	3-1,2 ≤ 0,05
ПЖ	2,88 ± 0,19	2,77 ± 0,13	2,40 ± 0,08	3-1,2 ≤ 0,02
ТМЗС _{ЛЖ}	1,17 ± 0,1	1,20 ± 0,09	1,09 ± 0,07	
ПП	3,88 ± 0,10	4,16 ± 0,12	3,48 ± 0,08	2-3 ≤ 0,01

Параллельное изучение частоты обострений в этой группе больных позволяет диагностировать у них значительное превалирование количества обострений в течение года. Поэтому, по сути, каждое следующее обострение ХОЗЛ является триггером развития ХЛС, и лечение ХОЗЛ должно быть направлено как на улучшение показателей сути, каждое следующее обострение ХОЗЛ бронхиальной проходимости с целью достижения максимальной оксигенации крови, так и на предотвращение возможных обострений хронического обструктивного заболевания легких. Оценка содержания маркеров воспалительных реакций у больных обеих анализируемых групп не имеет важного прогностического значения ни для увеличения частоты развития ХЛС, ни, в меньшей степени, для возникновения возможных обострений. Характер изменения содержания ФНО-α характерен больше для вторичного иммунодефицитного состояния, а также тяжелых и затяжных заболеваний, к которым можно отнести крайне тяжелое течение ХОЗЛ. ИЛ-8 обладает выраженными провоспалительными свойствами, вызывая экспрессию молекул межклеточной адгезии и усиливая прилипание нейтрофилов к эндотелиальным клеткам и субэндотелиальным матричным белкам, что свидетельствует о его основной роли в опосредовании воспалительного ответа. Интерлейкин-8 (ИЛ-8) относится к

группе хемокинов, основное свойство которых обеспечивать хемотаксис в зону воспаления различных типов клеток: нейтрофилов, моноцитов. Т-клеток. По данным литературы определение содержания ИЛ-8, прокальцитонина и С-реактивного белка в сыворотке крови рассматривают как критерии системного воспалительного ответа. Динамика к увеличению его концентрации у больных ХОЗЛ без клинических симптомов ХЛС в анамнезе по сравнению с группой сравнения позволяет предположить разнонаправленные реакции при ХОЗЛ и обосновывает незначительную частоту развития ХЛС при ХОЗЛ. Проведенные исследования не позволяют отнести этот цитокин, в отличие от МНУП, к маркерам поражения миокарда и развития сердечной недостаточности.;

Сауссен, Бен Аммар. Биомаркеры системного воспаления при хроническом обструктивном заболевании лёгких: взаимосвязь с выраженностью одышки и качеством жизни пациентов [Текст] / Бен Аммар Сауссен // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Вип.4. – Т.2. – С. 74-78. *Диссертант: обстеження пацієнтів, аналіз отриманих результатів, написання тексту статті.*

Saussen, Ben Ammar. Brain natriuretic peptide: evaluation of the relationship between its level and frequency of exacerbations and the degree of airflow limitation in patients with COPD [Text] / Ben Ammar Saussen, Abdeltif Shabu // Нове у медицині сучасного світу: Наукові праці учасників міжнародної науково-практичної конференції (28-29.11.2014 р.). – Львів: Львівська медична спільнота, 2014. – Том II. – С. 12. *Диссертант: збір матеріалів при імунологічному обстеженні, статистична обробка, аналіз отриманих результатів, написання тексту.*

Saussen, Ben Ammar. Systemic inflammation biomarkers in chronic obstructive lung disease [Text] / L. V. Bondarenko, L. O. Kinash, Ben Ammar Saussen // Фітотерапія: часопис: матеріали наукового симпозіуму з міжнародною участю (Київ, 29.05.2015 р.) «Актуальні питання в народній та

нетрадиційній медицині». – 2015 . – №2. – С. 82-83. *Диссертант: написание текста.*

Сауссен, Бен Аммар. Взаимосвязь частоты обострения хронического обструктивного заболевания лёгких со степенью ограничения скорости воздушного потока и уровнем биомаркеров системного воспаления [Текст] / Бен Аммар Сауссен , Л. В. Бондаренко, Л. О. Кинаш // Медичні науки: напрямки та тенденції розвитку в Україні та світі: Збірник доповідей міжнародної науково-практичної конференції (19-20.06.2015 р.). – Одеса, 2015. – С. 71-72. *Диссертант: клиничко-функціональні дослідження, аналіз отриманих даних, написание текста.*

ГЛАВА 6

БИОМАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМАХ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ

Данные исследования ECLIPSE показали, что приблизительно у 70 % пациентов с ХОЗЛ присутствуют признаки системного воспаления, при этом у 16 % лиц оно имеет персистирующий характер. Поэтому актуальными остаются вопросы противовоспалительной терапии. Рофлумиласт – селективный ингибитор фермента фосфодиэстеразы 4 типа. Оказывает противовоспалительное действие и применяется перорально для лечения ХОЗЛ, утвержден для терапии тяжелого ХОЗЛ (ОФВ₁ < 50 %). Планировалось проведение 12-месячного открытого рандомизированного, плацебо неконтролируемого исследования эффективности препарата, однако, учитывая стоимость лечения, социально-экономическое положение в стране, а также тот факт, что на фоне проводимого лечения больные отмечали существенное улучшение (уменьшение частоты обострений, уменьшение степени одышки, повышение толерантности к физическим нагрузкам, некоторые из них (35 %) самостоятельно прекратили прием рофлумиласта, в связи с чем лечение продолжалось 10 мес. Динамическое наблюдение проведено в процессе 10-месячного лечения. Из числа пациентов, досрочно прекративших участие (16 лиц) в исследовании, в 3 случаях был зарегистрирован смертельный исход на фоне обострения ХОЗЛ. Учитывая гендерные различия в концентрации МНУП, при включении в исследование предпочтение было отдано мужчинам (из 6 женщин, принимавших участие в исследовании, исключены 5). Наравне с уменьшением выраженности симптомов заболевания и повышением качества жизни больных целью лечения больных ХОЗЛ должно быть предупреждение возникновения осложнений, поскольку большинство из них умирает во время тяжелого обострения. Лечение в период поступления в клинику назначалось в соответствии с требованиями

приказа № 128 МЗ Украины от 19.03.2007 г. В качестве базисной терапии пациентам с ХОЗЛ-III бронхиальной обструкции помимо ИКС и БАДД, дополнительно был назначен М-холинолитик длительного действия, а при ХОЗЛ-IV бронхиальной обструкции – также и ингибитор ФДЭ-4. При необходимости исследуемые по потребности применяли бронхолитики короткого действия (сальбутамол). Все пациенты по показаниям получали муколитики. Таким образом, клиническую группу «В» составили 20 больных в возрасте ($67,5 \pm 1,62$) лет, мужчин – 18, женщин – 2, которые получали МХДД. В клиническую группу «С» включили 30 пациентов в возрасте ($59,6 \pm 2,21$) лет, мужчин – 28, женщин – 2, которые получали БАДД/ИКС. И, наконец, в клиническую группу «D» включены 54 пациента в возрасте ($62,2 \pm 2,91$) лет, мужчин – 53, женщин – 1, которые получали БАДД/ИКС + ИФДЭ-4.

Схемы базисного лечения исследуемых больных представлены в табл. 6.1.

Таблица 6.1

Схемы базисного лечения больных

Терапевтические группы пациентов	М	Ж	Возраст	Лечение в течение 10 мес.
«В», $n_B = 20$	18	2	$67,50 \pm 1,62$	МХДД
«С», $n_C = 30$	28	2	$59,6 \pm 2,21$	БАДД/ИКСп
«D», $n_D = 54$	53	1	$62,2 \pm 2,19$	БАДД/ИКС + ИФДЭ-4

Ранее основное внимание уделялось роли и степени активности местного воспаления в дыхательных путях, ныне ученые все больше ведут речь о роли системного воспаления при ХОЗЛ, особенно на поздних этапах эволюции патологического процесса. Обострение ХОЗЛ в процессе исследования, согласно GOLD, определялось как острое событие, характеризующееся ухудшением респираторных симптомов, выходящих за границы их обычных ежедневных вариаций, и требующее изменения терапии. Частота, с

которой возникают обострения, значительно различается у разных обследованных пациентов, что соответствует данным литературы. Ухудшение показателя ограничения воздушного потока ассоциируется с повышенной частотой обострений. Было выявлено, что при ухудшении показателей ограничения воздушного потока наблюдается увеличение риска обострений. В литературе убедительно иллюстрируют увеличение риска обострений при переходе с менее выраженных на более выраженные уровни спирометрических нарушений. Поскольку обострения способствуют снижению функции легких, ухудшению состояния здоровья и увеличению риска смерти, в нашем исследовании было зарегистрировано 3 смертных случая среди больных группы «D» с частотой обострений более 4 раз в течение года. Как свидетельствуют представленные данные у больных ХОЗЛ II категории по спирометрической классификации, до лечения у 8,8 % лиц частота обострений составила 3 за год, а после лечения количество больных с такой частотой не было, что свидетельствует об эффективности проведенных лечебных мероприятий. Достоверно с 10 до 3 % уменьшилось количество больных с 2 обострениями за 10 мес. лечения. У больных ХОЗЛ с III ст. бронхиальной обструкции до лечения лиц с частотой обострений 2 было 56,4 %, а 4 и более обострений – 15,5 %. Анализ частоты обострений в процессе лечения, по данным непосредственного наблюдения и анкетирования, свидетельствует, что ситуация достоверно улучшилась: большинство лиц (33 – 60,0 %) имели 0-1 обострение, 19 (34,5 %) – 2 обострения и только у 3 (5,45 %) было 3 обострения в течение десятимесячного лечения, а лиц с частотой обострения 4 и более зарегистрировано не было вообще.

Подобная картина имела место и у больных ХОЗЛ с IV категорией по спирометрической классификации. У исследуемых этой группы до лечения были только лица с частотой обострений 3 (51,6 %) и 4 и более (48,4 %) обострений в течение 12 мес. Картина радикально изменилась после проведенного лечения – преобладали лица с частотой 2 (51,6 %), а с частотой 3, 4 и более за год – 25,8 и 27,6 %. До лечения в этой группе

больных отсутствовали пациенты с частотой обострений 2, в дальнейшем эта группа больных превалировала над другими. Необходимо указать, что до и в процессе лечения в этой группе больных отсутствовали лица с минимальной частотой обострений в течение года. Таким образом, достигнутая клиническая картина у данной категории больных является следствием проводимого лечения, включающего не только ДДБА и ИГКС, но и рофлумиласт. Ингибитор ФДЭ-4 может использоваться для снижения частоты обострений у пациентов с хроническим бронхитом, тяжелым или крайне тяжелым ХОЗЛ и частыми обострениями, не поддающимися адекватному контролю путем применения длительно действующих бронхолитиков и ингаляционных кортикостероидов (уровень доказательности В).

Таблица 6.2

Распределение больных в зависимости от частоты обострений (за 12 мес.) до и после 10-месячного лечения по содержанию МНУП, ИЛ-8, ФНО- α , $M \pm m$

Степень ХОЗЛ		Частота обострений (за последние 12 мес.)			
		0–1	2	3	≥ 4
1		2	3	4	5
ХОЗЛ-II До лечения	Абс., лиц	21	10	3	---
	МНУП	$76,9 \pm 6,5$	$88,9 \pm 16,5$	$100,3 \pm 12,5^a$	---
	ИЛ-8	$7,3 \pm 0,7$	$5,4 \pm 0,9^a$	$4,8 \pm 0,01$	---
	ФНО- α	$0,07 \pm 0,01$	$0,08 \pm 0,01$	$0,07 \pm 0,01$	---
После лечения	Абс., лиц	31	3	---	---
	МНУП	$53,54 \pm 5,97$	$65,51 \pm 16,57$	---	---
	ИЛ-8	$7,12 \pm 0,6$	$6,54 \pm 1,53$	---	---
	ФНО- α	$0,04 \pm 0,016$	$0,08 \pm 0,01$	---	---

Продолжение табл. 6.2					
1		2	3	4	5
ХОЗЛ-III До лечения	Абс., лиц	---	10	36	4
	МНУП	---	$120,9 \pm 6,3^b$	$255,4 \pm 41,3^{a,b}$	$226,9 \pm 68,5$
	ИЛ-8	---	$8,3 \pm 0,5$	$9,8 \pm 1,5$	$12,7 \pm 1,8^a$
	ФНО- α	---	$0,08 \pm 0,01$	$0,08 \pm 0,08$	$0,23 \pm 0,1$
После лечения	Абс., лиц	33	29	21	---
	МНУП	$52,17 \pm 3,27$	$32,33 \pm 7,38$	$125,33 \pm 3,93$	---
	ИЛ-8	$2,41 \pm 0,48$	$0,96 \pm 0,05$	$8,56 \pm 1,10$	---
	ФНО- α	$0,07 \pm 0,01$	$0,08 \pm 0,01$	$0,09 \pm 0,01$	---
ХОЗЛ-IV до лечения	Абс., лиц	---	---	19	1
	МНУП	--	---	$353,9 \pm 66,1$	$389,6 \pm 39,5^b$
	ИЛ-8	---	---	$12,8 \pm 3,7$	$10,4 \pm 1,0$
	ФНО- α	---	---	$0,07 \pm 0,01$	$0,18 \pm 0,06$
После лечения	Абс., лиц	---	16	2	1
	МНУП	---	$72,00 \pm 5,43$	$220,0 \pm 45,83$	$161,0 \pm 2,58$
	ИЛ-8	---	$4,70 \pm 0,26$	$8,33 \pm 0,44$	$5,58 \pm 2,72$
	ФНО- α	---	$0,08 \pm 0,01$	$0,08 \pm 0,01$	$0,08 \pm 0,03$

Примечание: ^a – различия показателя достоверны ($p < 0,05$) при сравнении с группой лиц с минимальной (0–1) частотой обострений ХОЗЛ;

^b – различия показателя достоверны ($p < 0,05$) при сравнении с группой лиц с частотой обострений (2) ХОЗЛ;

^в – различия показателя достоверны ($p < 0,05$) при сравнении с группой лиц с частотой обострений (3) ХОЗЛ;

^г – различия показателя достоверны ($p < 0,05$) при сравнении с группой лиц с частотой обострений (4) ХОЗЛ.

Тенденция, а в некоторых случаях и достоверное улучшение показателей бронхиальной проходимости на фоне улучшения состояния спектра провоспалительных цитокинов (см. таб. 6.2) (уменьшение количества ИЛ-8 во всех группах больных, а также ФНО- α), является

следствием проводимого лечения и частично может служить объяснением и быть причиной уменьшения степени одышки по шкале mMRC (табл. 6.3) за счет уменьшения степени как локального, так и системного воспаления, о чем свидетельствует динамика изменения показателей провоспалительного ИЛ-8 (или хемокин CXCL8) – один из основных провоспалительных хемокинов, образуемый макрофагами, эпителиальными и эндотелиальными клетками), и противовоспалительного ФНО- α , за счет активационного

Таблица 6.3

**Содержание мозгового натрийуретического пептида у больных
в зависимости от степени одышки (по шкале mMRC) до и после лечения,
M \pm m**

Степень тяжести ХОЗЛ		Степень одышки			
		1	2	3	4 \geq
ХОЗЛ-II до лечения	N	13	17	4	---
	МНУП	86,1 \pm 8,1	95,2 \pm 6,4 ^a	60,9 \pm 1,5 ^a	---
	ИЛ-8	5,3 \pm 0,8	5,3 \pm 0,6	8,7 \pm 1,7	---
	ФНО- α	0,08 \pm 0,01	0,08 \pm 0,01	0,06 \pm 0,02	---
После Лечения	N	31	3	---	---
	МНУП	53,54 \pm 5,97	65,51 \pm 16,57	---	---
	ИЛ-8	7,12 \pm 0,6	6,54 \pm 1,53	---	---
	ФНО- α	0,04 \pm 0,016	0,08 \pm 0,01	---	---
ХОЗЛ-III до лечения	N	26	13	8	3
	МНУП	216,5 \pm 43,4	256, 8 \pm 67,5	282,6 \pm 64,6	302,7 \pm 44,3
	ИЛ-8	10,2 \pm 1,7	10,6 \pm 1,7	10,0 \pm 1,9	9,00 \pm 1,4
	ФНО- α	0,08 \pm 0,01	0,25 \pm 0,1	0,08 \pm 0,01	0,08 \pm 0,01
После Лечения	N	40	7	3	---
	МНУП	41,88 \pm 3,46	77,50 \pm 1,18	125,3 \pm 3,93	---
	ИЛ-8	2,11 \pm 0,39	3,2 \pm 0,81	8,6 \pm 1,10	---
	ФНО- α	0,08 \pm 0,01	0,09 \pm 0,01	0,09 \pm 0,01	---

1	2	3	4	5	6
ХОЗЛ IV до лечения	N	---	7	7	6
	МНУП	---	$399,3 \pm 10,7$	$398,5 \pm 65,9$	$567,6 \pm 73,2^a$
	ИЛ-8	---	$5,1 \pm 0,01$	$15,7 \pm 3,8$	$10,4 \pm 1,2$
	ФНО- α	---	$0,08 \pm 0,01$	$0,08 \pm 0,01$	$0,09 \pm 0,01$
После лечения	N	---	8	10	2
	МНУП	---	$56,3 \pm 10,13$	$120,0 \pm 7,07$	$161, \pm 2,58$
	ИЛ-8	---	$4,05 \pm 0,02$	$7,5 \pm 2,25$	$5,58 \pm 2,72$
	ФНО- α	---	$0,07 \pm 0,01$	$0,09 \pm 0,02$	$0,08 \pm 0,03$

эффекта его на нейтрофилы и макрофаги, а также за счет индуцирования синтеза клетками моноклеарно-фагоцитарной системы печени белков острой фазы (СРБ, фибриноген, церулоплазмин и др. Другой причиной уменьшения одышки (на фоне неизменного уровня гемоглобина в крови) может быть улучшение показателей гемодинамики, отражением чего является динамика изменений показателя мозгового НУП. У всех больных ХОЗЛ, независимо от степени бронхиальной обструкции, после проведенного лечения имеет место достоверное ($p < 0,01$) уменьшение концентрации предсердного (мозгового) НУП в крови при всех степенях выраженности одышки (например, при 2 ст. одышки по шкале mMRC у больных ХОЗЛ с II и III ст. бронхообструкции в процессе лечения концентрация его достоверно ($p < 0,05$) уменьшалась, соответственно, с $(95,2 \pm 6,4)$ до $(65,5 \pm 16,57)$ пг/мл и с $(256,8 \pm 67,5)$ до $(77,5 \pm 1,18)$ пг/мл ($p < 0,001$). Данная динамика содержания в сыворотке мозгового натрийуретического пептида, как маркера состояния миокарда у больных ХОЗЛ, свидетельствует о вкладе гемодинамических нарушений как одной из причин одышки у данного контингента больных, его динамика в процессе лечения подтверждает, с одной стороны, эффективность лечебных мероприятий и, с другой, свидетельствует о существовании нарушений

функционирования сердечной мышцы, подтверждается улучшением показателей гемодинамики в процессе лечения больных ХОЗЛ с различной степенью выраженности бронхиальной обструкции. Кроме того, оценка изменения концентрации этого гормона свидетельствует о прямой зависимости степени выраженности одышки не только от бронхоконстрикции, но и от функционального состояния миокарда.

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о том, что течение ХОЗЛ как персистирующего воспалительного процесса сопровождается наличием системного воспаления, что подтверждают повышенные концентрации в плазме крови провоспалительного ИЛ-8. Степень активности воспалительного процесса коррелирует со степенью нарушения бронхиальной проходимости. Тенденция к нормализации, а также достоверное улучшение соотношения про- и противовоспалительных факторов в крови в процессе проводимого лечения во всех группах больных подтверждает необходимость длительного, постоянного лечения ХОЗЛ. Наилучшие показатели про- и противовоспалительных маркеров достигнуты в группе больных ХОЗЛ, получавших в течение 10 мес. комбинацию БАДД/ИКС + ИФДЭ-4 (клиническая группа «D»). Достигнуты эти изменения за счет применения препарата ФДЭ-4. Оценка степени одышки у больных ХОЗЛ по шкале mMRC в процессе лечения на фоне недостоверного улучшения показателей вентиляционной функции легких во всех группах больных позволяет предположить участие гемодинамических нарушений в развитии этого симптома у данного контингента больных. В качестве примера эффективности лечебных мероприятий у больных ХОЗЛ приводим примеры клинических наблюдений.

Клинический пример 1.

Больной Н. Г., мужчина. Дата рождения 09.07.1936 г. Диагноз при поступлении: ХОЗЛ, тяжелая степень бронхиальной обструкции, клиническая группа «D». Диагноз впервые был установлен в соответствии с действующими требованиями в 2006 году.

При поступлении предъявлял жалобы на одышку при незначительной физической нагрузке (умывание, одевание, ходьба в гору), кашель в течение всего дня, преимущественно по утрам, с отделением слизистогнойной мокроты, значительное усиление одышки в утренние часы, при влажной погоде, невозможность принять ванну. Считает себя больным в течение 15 лет, однако к врачам обратился 11 лет назад, после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции. Курит в течение 45 лет, стаж курения – 38 пачко/лет. Из сопутствующих заболеваний отмечает пояснично-крестцовый радикулит, язвенную болезнь желудка. Рост – 171 см, вес – 61 кг, индекс массы тела – 20,8 кг/м². Жалоб на аппетит нет. В течение последнего года – частые простудные заболевания – 4 раза за год, главным образом в весенне-осенний период. Аллергические заболевания отрицает. Объективно: пониженного питания, положение в постели активное. Кожные покровы чистые, влажные на ощупь. Акроцианоз губ и фаланг пальцев. Периферические лимфатические узлы не увеличены, отеков нет. Пальпаторно щитовидная железа не увеличена. При осмотре и пальпации изменений со стороны нервной, мочеполовой, эндокринной систем и опорно-двигательного аппарата не выявлено. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, активно участвует в акте дыхания, физиологические отправления в норме. Нижний край печени не выступает из-под края реберной дуги, безболезненный. При перкуссии над легкими перкуторный звук с коробочным оттенком, при аускультации – выдох удлинен, обильные сухие свистящие, трескучие, единичные влажные крупнопузырчатые хрипы. Сухие свистящие хрипы значительно усиливаются при форсированном выдохе. Температура тела нормальная.

Исследование ФВД до лечения: % от должн. – ЖЕЛ – 82,8 %, ФЖЕЛ – 56,5%, ИГ – 58,1, ОФВ₁ – 19,0 %, МEF₇₅ – 48,7%, МEF₅₀ – 25,0 %, МEF₂₅ – 19,7 %. Проба с 400 мкг сальбутамола негативна – прирост – 7,7 %.

Обзорная рентгенограмма до лечения. Легкие без очаговых и инфильтративных теней. Корни расширены, структурны. Жидкости в плевральных полостях нет. Признаки эмфиземы на всем протяжении

легких. Сердце – тенденция к расширению правых отделов (ПП и ПЖ), сосуды – без особенностей.

Степень одышки по шкале mMRS – 3.

Анализ крови клинический до лечения: эр. – $4,9 \times 10^{12}$, Нб – 153 г/л, лейкоц. – $5,6 \times 10^9$, лимф.–22, сегм.–68, эоз.–2, мон.–8, тромб.– 167×10^3 . СОЭ – 2 мм/ч.

Анализ мочи: уд. вес 1008, сахар – 0, 2 %, белок – нет, лейкоц. – 0–3 в п/з, эритроц. изменен. – един. в препарате, соли мочевой кислоты – немного, бактерии – нет.

Б/х анализ крови:

Дата	Билирубин, мкмоль/л			Глюкоза, ммоль/л	АлАТ, ед/л	АсАТ, ед/л	Креати- нин, ммоль/л	Моче- вина	Общ. белок, г/л
	Общи- й	Пря- -мой	Непря- -мой						
Норма	8,5- 20,5	2,1- 5,1	6,4-15,4	3,8-6,6	0-40	0-40	53-115	2,5-8,3	65-85
	47,9	21,2	16,7	6,9	18,7	19,0	96,8	4,47	72,0

СДЛА (по данным ЭхоКГ) – 42 мм рт. ст.

ЭКГ: ЕОС отклонена вправо. Синусовый ритм с ЧСС – 70/мин. PQ = 0,14. Сниженный вольтаж QRS. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

МНУП – 365 пмоль/л; ИЛ-8 – 156 пг/мл; ФНО- α – 0,078 пг/мл; СРБ – 6,12 мг/л.

Бронхоскопия: слизистая сегментарных бронхов с обеих сторон истончена, гиперемирована, в просвете комочки слизисто-гноной мокроты (II ст. воспаления), дистония бронхов I-II ст.

Проведено лечение: ДДБА (формотерол по 50 мкг 2 раза в сутки) и ИГКС (флутиказона пропионат по 500 мкг 2 раза в сутки), М-холинолитик длительного действия (спирива 18 мкг утром). Помимо базисной терапии пациент получал ацетилцитеин лонг 600 мг 1 раз в сутки, реосорбилакт по

200,0 мл в/в 1 раз в сутки, 1 раз в неделю – мочегонные, кардиоаспирин 100 мг 1 раз в день.

После проведенного лечения:

При перкуссии над легкими перкуторный звук с коробочным оттенком, при аускультации – выдох удлинен, количество сухих свистящих хрипов уменьшилось, влажные – отсутствуют. Температура тела – норма.

Исследование ФВД до лечения: % от должн. – ЖЕЛ – 78,2 %, ФЖЕЛ – 53,4 %, ИГ – 68,1, ОФВ₁ – 59,9,0 %, МEF₇₅ – 58,6 %, МEF₅₀ – 35,1 %, МEF₂₅ – 29,4 %. Проба с 400 мкг сальбутамола негативна – прирост – 7,6 %.

Степень одышки по шкале mMRS – 2.

Обзорная рентгенограмма после лечения. Легкие без очаговых и инфильтративных теней. Корни расширены. Жидкости в плевральных полостях нет. Признаки эмфиземы на всем протяжении легких. Сердце, сосуды – без особенностей.

Анализ крови клинический до лечения: эр. – $4,8 \times 10^{12}$, Нб – 149 г/л, лейкоц. – $5,9 \times 10^9$, лимф. – 20, сегм. – 69, эоз. – 1, мон. – 10, тромб. – 211×10^3 , СОЭ – 4 мм/ч.

Б/х анализ крови:

Дата	Билирубин, мкмоль/л			Глюкоза, ммоль/л	АлАТ, ед/л	АсАТ, ед/л	Креатинин, ммоль/л	Мочевина	Общ. белок, г/л
	Общий	Прямой	Непрямой						
Норма	8,5-20,5	2,1-5,1	6,4-15,4	3,8-6,6	0-40	0-40	53-115	2,5-8,3	65-85
	27,9	14,2	13,7	6,6	28,8	23,1	88,9	5,40	69,0

Анализ. мочи: уд. вес 1011, сахар, белок – нет, лейкоц. – 0–2 в п/з, эритроц. – един. в препарате, соли мочевой кислоты – нет, бактерии – нет.

СДЛА (по данным ЭхоКГ) – 41 мм рт. ст.

ЭКГ: ЕОС отклонена вправо. Синусовый ритм с ЧСС – 73/мин. PQ = 0,12. Сниженный вольтаж QRS. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

МНУП – 24 пмоль/л; ИЛ-8 – 4,4 пг/мл; ФНО- α – 0,08 пг/мл; СРБ – 1,76 мг/л.

Бронхоскопия: слизистая сегментарных бронхов с обеих сторон истончена, гиперемирована, просвет свободен, дистония бронхов I–II ст.

После проведенного лечения отмечает уменьшение одышки, облегчение при дыхании, повысилась эффективность ингаляционных препаратов, меньше беспокоит кашель, мокрота приобрела слизистый характер. Наблюдение в течение года позволило диагностировать снижение частоты обострений ХОЗЛ до 2.

Клинический пример 2.

Больная С. О., женщина. Дата рождения 03.01.1957 г. Диагноз при поступлении: ХОЗЛ, тяжелая степень бронхиальной обструкции, клиническая группа D. Диагноз впервые установлен в 2010 году во время обращения к неврологу по поводу поясничного радикулита.

При поступлении предъявляла жалобы на одышку при незначительной физической нагрузке (наклоны, подъем по лестнице на 2 этаж, ходьба по ровной местности в быстром темпе), кашель преимущественно по утрам с отделением слизисто-гнойной мокроты, значительное усиление одышки в утренние часы, при влажной погоде в осенне-зимний период. Считает себя больной с 2008 года после перенесенной левосторонней внегоспитальной пневмонии, когда впервые обратила внимание на одышку, к врачам не обращалась. Курит в течение 35 лет, в среднем по 20 сигарет в день, стаж курения – 35 пачко/лет. Из сопутствующих заболеваний отмечает пояснично-крестцовый радикулит, гипертоническую болезнь I–II ст. Рост – 164 см, вес – 46 кг, индекс массы тела – 17,1 кг/м². В течение последнего года простудные вирусные заболевания 2-3 раза за год, главным образом в весенне-осенний период. Аллергологический анамнез, в том числе у родителей, не отягощен.

Объективно: пониженного питания, положение активное, сознание ясное. Кожные покровы чистые, телесного цвета, влажные на ощупь.

Акроцианоз губ. Периферические лимфатические узлы, щитовидная железа пальпаторно не увеличены. Отеки отсутствуют. При осмотре изменений со стороны эндокринной, нервной, мочеполовой, эндокринной систем и опорно-двигательного аппарата не выявлено. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, активно участвует в акте дыхания, физиологические отправления в норме. Нижний край печени не выступает из-под края реберной дуги, безболезненный. При перкуссии над легкими перкуторный звук с коробочным оттенком, при аускультации – выдох удлиннен, с обильными сухими свистящими, трескучими хрипами, единичные влажные крупнопузырчатые хрипы. Сухие свистящие хрипы значительно усиливаются при форсированном выдохе. Температура тела – нормальная.

Исследование ФВД до лечения: % от должн.: ЖЕЛ – 82,8 %, ФЖЕЛ – 56,5%, ИГ – 58,1, ОФВ₁ – 19,0 %, МEF₇₅ – 48,7%, МEF₅₀ – 25,0 %, МEF₂₅ – 19,7 %. Проба с 400 мкг сальбутамола отрицательная – прирост – 7,7 %.

Обзорная рентгенограмма исходная. Легкие без очаговых и инфильтративных теней. Корни расширены, структурны. Жидкости в плевральных полостях нет. Признаки эмфиземы на всем протяжении легких. Сердце – тенденция к расширению правых отделов. Сосуды – без особенностей.

Степень одышки по шкале mMRS – 3.

Анализ крови клинический до лечения: эр. – $4,9 \times 10^{12}$, Нб – 153 г/л, лейкоц. – $5,6 \times 10^9$, лимф. – 22, сегм. – 68, эоз. – 2, мон. – 8, тромб. – 267×10^3 , СОЭ – 3 мм/ч.

Б/х анализ крови:

Дата	Билирубин, мкмоль/л			Глюкоза, ммоль/л	АлАТ, ед/л	АсАТ, ед/л	Креатинин, ммол/л	Мочевина	Общ. белок, г/л
	Общий	Прямой	Непрямой						
Норма	8,5-20,5	2,1-5,1	6,4-15,4	3,8-6,6	0-40	0-40	53-115	2,5-8,3	65-85
	22,9	6,1	16,8	5,9	28,7	22,3	94,6	5,15	70,0

Анализ мочи: уд. вес 1018, сахар – нет, белок – нет, лейкоц. – 1–3 в п/з, эритроц. изменен. – един. в препарате, солей нет, бактерии – нет.

ЭКГ: ЕОС отклонена вправо. Синусовый ритм с ЧСС – 64/мин. PQ = 0,13. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

СДЛА (по данным ЭхоКГ) – 43 мм рт. ст.

МНУП – 286 пмоль/л; ИЛ-8 – 7,63 пг/мл; ФНО- α – 0,078 пг/мл; СРБ – 7,12 мг/л.

Бронхоскопия: слизистая сегментарных бронхов с обеих сторон гиперемирована, в просвете комочки слизи, воспаление I ст., дистония бронхов I ст.

Проведено лечение: ДДБА (формотерол по 50 мкг 2 раза в сутки) и ИГКС (флутиказона пропионат по 500 мкг 2 раза в сутки), МХДД (спирива 18 мкг утром), рофлумиласт (даксас 10 мкг 1 раз в сутки). Помимо базисной терапии пациентка получала лазолван 2 раза в сутки, реосорбилакт по 200,0 мл в/в 1 раз в сутки, фраксипарин 0,2 мл 1 раз в день в течение 4 дней, затем аспекард 80 мг/сут, мочегонные (трифас 10 мг утром натошак) через день.

После проведенного лечения самочувствие улучшилось: уменьшилась одышка, практически перестал беспокоить кашель.

Объективно: пациентка прибавила в весе 4,2 кг, сознание ясное, положение в постели активное. Кожные покровы чистые, телесного цвета, влажные на ощупь. Акроцианоз губ появляется после физической нагрузки. Периферические лимфатические узлы, щитовидная железа пальпаторно не увеличены. Отеков нет. При обследовании изменений со стороны органов и систем по сравнению с исходным состоянием не выявлено. При перкуссии над легкими перкуторный звук с коробочным оттенком, при аускультации – выдох удлиннен, с необильными сухими свистящими, трескучими хрипами, влажных хрипов нет. Температура тела – норма.

Частота обострений ХОЗЛ за год уменьшилась до одного.

Исследование ФВД до лечения: % от должн. – ЖЕЛ – 84,9 %, ФЖЕЛ – 58,2%, ИГ – 60,5, ОФВ₁ – 40,1 %, МEF₇₅ – 51,6 %, МEF₅₀ – 28,1 %, МEF₂₅ – 24,3 %. Проба с 400 мкг сальбутамола отрицательная – прирост – 4,6 %.

Обзорная рентгенограмма после лечения. Легкие без очаговых и инфильтративных теней. Корни структурны. Жидкость в плевральных полостях и в полости перикарда. Явления эмфиземы легких. Сердце – тенденция к расширению правых отделов. Сосуды – без особенностей.

Степень одышки по шкале mMRS – 1.

Анализ крови клинический до лечения: эр. – $5,9 \times 10^{12}$, НЬ – 156 г/л, лейкоц. – $6,4 \times 10^9$, лимф. – 20, сегм. – 70, эоз. – 1, мон. – 9, тромб. – 199×10^3 , СОЭ – 4 мм/ч.

Б/х анализ крови:

Дата	Билирубин, мкмоль/л			Глюкоза, ммоль/л	АлАТ, ед/л	АсАТ, ед/л	Креатинин, ммоль/л	Мочевина	Общ. белок г/л
	Общий	Прямой	Непрямой						
Норма	8,5-20,5	2,1-5,1	6,4-15,4	3,8-6,6	0-40	0-40	53-115	2,5-8,3	65-85
	19,2	2,1	17,1	5,6	23,9	21,8	97,5	4,35	69,5

Анализ мочи: уд. вес 1014, сахар, белок – нет, лейкоц. – 2–4 в п/з, эритроц. – нет, соли, бактерии – отсутствуют.

ЭКГ: ЕОС отклонена вправо. Синусовый ритм с ЧСС – 62/мин. Проводимость не нарушена. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Признаки незначительной гипоксии миокарда.

СДЛА (по данным ЭхоКГ) – 39 мм рт. ст.

МНУП – 79 пмоль/л; ИЛ-8 – 1,18 пг/мл; ФНО-α – 0,079 пг/мл; СРБ – 2,24 мг/л.

Бронхоскопия: слизистая сегментарных бронхов с обеих сторон гиперемирована, слизи нет, воспаление I ст., дистония бронхов I ст.

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют, что изменения показателя МНУП подтверждает предположение о зависимости величины его показателя от клинической группы больных, свидетельствуют о наличии значимых гемодинамических нарушений при тяжелом течении ХОЗЛ, даже в случаях отсутствия клинических симптомов. Тенденция к улучшению значения показателя МНУП подтверждает существование зависимости вентиляционных и гемодинамических расстройств, с усилением последних при усилении вентиляционных изменений и частоты обострений. Поэтому, одной из основных целей лечения ХОЗЛ, учитывая зависимость выраженности системного воспаления от частоты обострений заболевания, является их профилактика. Эффективность предложенной базисной терапии подтверждает уменьшение содержания провоспалительных цитокинов, увеличение содержания противовоспалительных маркеров, снижение концентрации МНУП, уменьшение частоты обострений заболевания в течение года.

Сауссен, Бен Аммар. Дифференцированная терапия хронического обструктивного заболевания лёгких: учет тяжести, выраженности симптомов, риска обострений, показателей качества жизни [Текст] / Бен Аммар Сауссен // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Збірник наукових праць. – 2013. – Вип. 2 (116). – С. 252-265. *Диссертант: анкетирование тематических больных, статистическая обработка и анализ полученных результатов, написание текста.*

Saussen, Ben Ammar. Systemic inflammation biomarkers in chronic obstructive lung disease [Text] / Bondarenko L. V., Kinash L. O., Ben Ammar Saussen // Фітотерапія: часопис: матеріали наукового симпозіуму з міжнародною участю (Київ, 29.05.2015 р.) «Актуальні питання в народній та нетрадиційній медицині». – 2015 . – № 2. – С. 82-83. *Диссертант: написание текста.*

Сауссен, Бен Аммар Індивідуалізація клінічного застосування інгаляційного глюкокортикостероїда з β_2 -агоністом тривалої дії та блокаторами фосфодіестерази-4 у хворих на хронічне обструктивне захворювання легенів [Текст] / Бен Аммар Сауссен // Програма міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні питання коморбідності при захворюваннях органів дихання» (Чернівці. 01-02.10.2015 р.). – Буковинський державний медичний університет. – 2015. – С. 14.

Дисертант: клініко-функціональні дослідження, аналіз отриманих результатів, написання тексту

ОБОБЩЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Всемирная организация охраны здравоохранения назвала хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) четвертой причиной смерти во всем мире. Ожидается, что к 2030 году оно займет 3-е место в структуре смертности – от 5 до 22 % взрослого населения в возрасте 40 лет и старше. При этом многие вопросы ХОЗЛ до конца не выяснены. Согласно данным когортного исследования, проведенного в Канаде за период с 1996 по 2010 годы, на основании медицинской документации 13 млн человек диагноз ХОЗЛ установили у 579466 лиц, риск развития заболевания в возрасте до 79 лет составил 27,6 %.

В настоящее время, учитывая, что ХОЗЛ – это системное заболевание с поражением других органов и систем – нервной, пищеварительной, мочеполовой, эндокринной, мышечной, сердечно-сосудистой, опорно-двигательного аппарата, важной и насущной проблемой является как коморбидность состояний, так и необходимость учитывать и адекватно лечить системные проявления ХОЗЛ. Наиболее часто наблюдается сочетание заболеваний органов дыхания и сердечно-сосудистой системы, что обусловлено общностью ряда патогенетических механизмов развития и прогрессирования заболеваний, в частности хроническая гипоксия, реологические нарушения крови и т. д. Распространенность СН при стабильном течении ХОЗЛ в 4 раза выше, чем в целом в популяции у лиц старше 65 лет [79]. В настоящее время появляется все больше данных о том, что хроническое системное персистирующее воспаление, присутствующее при ХОЗЛ, вносит свой вклад в патогенез атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных ХОЗЛ [79].

В последние годы во всех странах мира, в том числе и в Украине, разрабатываются новые методы первичной профилактики ХОЗЛ, методы базисной фармакотерапии, основанные на применении комбинированных ингаляционных препаратов – глюкокортикостероидов, β_2 -агонистов, М-холинolitikов, использовании более совершенных средств доставки

препаратов. В настоящее время появились принципиально новые бронхолитические препараты (индекатерол, гликопироний). В связи с этим обновляются отечественные и международные руководства по ведению больных ХОЗЛ – в 2013 году вышел приказ МЗ Украины № 555 от 27.06.2013 г. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень».

Высокий уровень смертности и потери трудоспособности обусловлены гиподиагностикой и недостаточно эффективным лечением больных ХОЗЛ [36]. Формирование хронического легочного сердца (ХЛС) в подавляющем большинстве случаев определяет прогноз и выживаемость больных с ХОЗЛ, что обосновывает важность проблемы ранней диагностики поражений сердца и легочных сосудов. Установлено, что еще до нарушения сократительной функции миокарда развиваются изменения нормальной структуры наполнения сердца, а характер их может иметь диагностическое и, в определенной степени, прогностическое значение [32]. Диастолическая дисфункция определенным образом влияет и на тактику терапевтических вмешательств. Однако это касается, в основном, левого желудочка (ЛЖ). Лишь единичные работы посвящены исследованию диастолической функции ПЖ сердца. В то же время при лечении больных ХОЗЛ и ХЛС основное внимание врачей сконцентрировано на коррекции бронхиальной проходимости, а проблема дисфункции желудочков сердца не рассматривается до наступления его декомпенсации.

ХОЗЛ – заболевание с многокомпонентным патогенезом. Согласно современной концепции, ХОЗЛ имеет воспалительную природу и рассматривается как хроническое, диффузное, неаллергическое, персистирующее воспаление бронхов, паренхимы и сосудов легких. Характер хронического воспаления при ХОЗЛ до конца не установлен, однако в то же время отнести его к разряду обычных хронических воспалительных процессов невозможно из-за его неуклонного

прогрессирования и экологической опосредованности [75]. В соответствии с новыми представлениями о патогенезе ХОЗЛ, уменьшение проходимости дыхательных путей связано с их воспалительным ответом на воздействие факторов риска, что в дальнейшем приводит к мукоцилиарной дисфункции, структурным изменениям в бронхах и паренхиме легких, а также к системным проявлениям заболевания [130].

В этом контексте ХОЗЛ рассматривают как системную патологию с повышенным уровнем циркулирующих провоспалительных цитокинов, таких, как ФНО- α и ИЛ-8 [41].

Таким образом, ХОЗЛ следует рассматривать как мультикомпонентное заболевание со структурными и функциональными поражениями легких и экстрапульмональными эффектами.

Известно, что при ХОЗЛ частым является повышение уровня маркеров воспаления в периферической крови, как провоспалительных, так и противовоспалительных (СРБ, фибриноген, лейкоциты, провоспалительные цитокины ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α). Наличие системного воспаления у больных ХОЗЛ стабильного течения показано в метаанализе W. Q. Gan и соавт., в котором было рассмотрено 14 исследований, посвященных изучению маркеров системного воспаления при ХОЗЛ [132].

Выраженность системного воспаления на каждой последующей стадии ХОЗЛ, отражающей прогрессирование данной патологии, практически увеличивается, что обуславливает необходимость определения маркеров системного воспаления для индивидуализации подходов к терапии ХОЗЛ различной степени тяжести и разработки алгоритмов тактики врача-пульмонолога, способствующей повышению эффективности лечебно-профилактических мероприятий и повышению качества жизни при данном заболевании.

Одной из главных составляющих нейрогуморальных изменений, влияющих на прогрессирование ХСН и ремоделирование миокарда,

является степень активации натрийуретических гормонов, о которой судят по содержанию в периферической венозной крови мозгового НУП.

Изменения структурно-функционального состояния миокарда, его ремоделирование обусловлены как местными процессами, так и воздействием циркулирующих и высвобождающихся биологически активных веществ.

Повышенная секреция МНУП наблюдается при острой ишемии миокарда и инфаркте миокарда [2, 39, 119, 131], артериальной гипертензии и легочной гипертензии, гипертрофии миокарда [2, 39, 119, 131], фибрилляции предсердий, пароксизмальной желудочковой тахикардии, ЛГ [35], острой почечной недостаточности [34, 118]. Наиболее вероятно, что механизмы первичной стимуляции синтеза и высвобождения мозгового НУП различны и включают как гемодинамические, так и миокардиальные факторы, в частности ишемическую индукцию высвобождения мозгового НУП миокардом.

МНУП является прогностическим маркером развития сердечно-сосудистых осложнений в общей популяции при ССЗ [19, 119].

Целью данного исследования была диагностика ранних гемодинамических нарушений у больных хроническим обструктивным заболеванием легких на основе изучения показателей мозгового натрийуретического пептида и маркеров воспалительных реакций.

Задачи исследования:

1. Изучить функциональное состояние левого и правого желудочков сердца, особенности дисфункции миокарда и риск развития гемодинамических нарушений у больных ХОЗЛ различных клинических групп.

2. Определить особенности нарушения функции внешнего дыхания и их взаимосвязь с развитием систолической и диастолической дисфункции миокарда у больных ХОЗЛ.

3. Определить роль систолической и диастолической дисфункции левого и правого желудочков в развитии гемодинамических нарушений у больных ХОЗЛ различных клинических групп с различной степенью бронхиальной обструкции.

4. Исследовать уровень маркеров системного воспаления (ФНО- α и ИЛ-8) у больных ХОЗЛ, их взаимосвязь с особенностями клинического течения ХОЗЛ.

5. Определить информативность определения мозгового НУП как маркера развития гемодинамических нарушений у больных ХОЗЛ.

6. Исследовать клиническую эффективность терапии больных ХОЗЛ различных клинических групп с использованием фиксированной комбинации: антихолинергический препарат длительного действия (тиотропиум бромид), ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в комбинации с β_2 -агонистами длительного действия и антагонистом фосфодиэстеразы-4 (ФДЭ-4) (рофлумиласт).

В исследование включали больных лишь при условии их добровольного согласия с целью и объемом запланированных обследований, необходимостью назначения противовирусной, антиоксидантной терапии и возможным риском возникновения их побочных эффектов.

Проведено длительное 12 месячное открытое рандомизированное плацебо неконтролируемое клиническое исследование больных ХОЗЛ.

В исследовании принимали участие 120 пациентов, средний возраст составил $(65,5 \pm 1,1)$ - от 51 до 78 лет, в том числе 95 % (114 чел.) составили мужчины и 5 % (6 чел.) - женщины. Все пациенты - активные курильщики. Стаж курения составил в среднем $(18,4 \pm 4,1)$ лет и $(20,1 \pm 3,3)$ пачко/лет. Значительное превалирование мужчин в исследовании обусловлено вариабельностью показателя МНУП у лиц женского пола, в связи с чем их количество было максимально уменьшено в группах исследуемых.

Критерии включения в исследование: больные, страдающие ХОЗЛ II, III и IV стадий, отсутствие сопутствующих клинически и инструментально подтвержденных ИБС и гипертонической болезни (ГБ), наличие в течение года одного и более обострений ХОЗЛ, требующих либо госпитализации, либо оксигенотерапии, отсутствие аллергически отягощенного анамнеза либо БА у родственников, отсутствие приема в течение 3 мес. кардиотропных препаратов.

Критерии исключения: БА, применение антибактериальных или кардиотропных препаратов в течение предшествующих 3 мес., отсутствие в течение предшествующих 3 мес. до начала исследования обострений ХОЗЛ, требующих применения системных стероидов или оксигенотерапии, отсутствие инфаркта миокарда в анамнезе, АВ-блокада, врожденных и приобретенных пороков сердца, острых нарушений мозгового кровообращения, сопутствующих заболеваний органов дыхания (буллезная эмфизема, онкопатология, туберкулез), перенесенных в течение предшествующих 6 мес. пневмоний, ВИЧ-инфицирования, наличия клинических симптомов сердечной недостаточности по левожелудочковому типу, прием рофлумиласта в любые сроки до исследования.

Клинический диагноз ХОЗЛ устанавливался согласно рекомендациям Глобальной инициативы по хроническому обструктивному заболеванию легких (GOLD, 2011, 2013) и Приказу МЗ Украины от 19.03.2007 г. № 128. При работе учитывались рекомендации и Приказ МЗ Украины от 27 июня 2013 года № 555.

Больные находились на стационарном лечении по поводу ХОЗЛ в Харьковском городском пульмонологическом центре; ХОЗЛ II стадии было диагностировано у 34 больных (28,3 %), III ст. – у 55 (45,8 %), IV ст. – у 31 больного (25,8 %), диагностика и лечение выполнялись в соответствии с действующими клиническими протоколами.

Диагноз ХОЗЛ устанавливали на основании жалоб (кашель, продукция мокроты, одышка), анамнестических данных о воздействии факторов риска (курение), инструментальных данных. Для оценки функции

внешнего дыхания анализировали динамику таких показателей как объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), соотношение ОФВ₁/ФЖЕЛ и др. [3].

Клинико-инструментальное обследование до и после лечения включало:

- Исследование ФВД с проведением бронходилатационного теста;
- ультразвуковое обследование сердца;
- электрокардиограмму (ЭКГ);
- рентгенологическое обследование;
- определение маркеров воспалительных реакций: ФНП- α , ИЛ-8, СРБ;
- определение уровня мозгового НУП.

Характеристика больных ХОЗЛ в зависимости от сопутствующей патологии: клинико-инструментальных признаков сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы выявлено не было, предсердная экстрасистолия имела место у 6 (7 %) пациентов. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии (7,5 и 5,0 % соответственно), аденома предстательной железы, которая не требовала оперативного вмешательства - у 3 (2,5 %), хронический пиелонефрит в стадии ремиссии - у 2 (1,7 %), вегето-сосудистая дистония по гипотоническому типу - у 5 (4,2 %), заболевания позвоночника и суставов (вне обострения) - у 22 лиц (18,3 %). Клинические признаки ХЛС (отеки голеней, пастозность, одутловатость лица и набухание шейных вен) были у 23 больных (19,2 %), главным образом у лиц клинической группы «D». Патологии вен нижних конечностей и малого таза (в виде тромбоза) выявлено не было, отсутствовали оперативные вмешательства в течение 6 мес.

Лечение в период поступления в клинику назначалось в соответствии с требованиями приказа №128 (№555) и включало в качестве базисной терапии пациентам с ХОЗЛ II ст. бронхиальной обструкции ИКС и БАДД, а при ХОЗЛ IV ст. бронхиальной обструкции - также и ингибитор ФДЭ-4 (в соответствии с приказом МЗ Украины № 555).

Состояние ФВД оценивали на основе анализа кривой поток–объем.

Степень тяжести бронхиальной обструкции оценивали с учетом результатов постбронходилатационного теста в период вне обострения. По кривой «поток-объем» рассчитывали следующие показатели: ЖЕЛ (% к должн.), ФЖЕЛ (% к должн.), ОФВ₁ (% к должн.), показатель ИГ (%), среднюю объемную скорость выдоха - МОС₂₅₋₇₅ (% к должн.), пиковую объемную скорость (% к должн.) и скорость выдоха на уровне 25 % ФЖЕЛ (МОС₂₅, % к должн.), 50 % ФЖЕЛ (МОС₅₀, % к должн.), 75 % ФЖЕЛ (МОС₇₅, % к должн.) путем компьютерной обработки показателей кривой «поток-объем» с помощью аппарата MS-22 (Microprocessor spirometer Controlled, Венгрия). Эхокардиография с доплерокардиографией - исследование осуществляли на аппарате Sonoscape 5000 (Siemens, Германия) по стандартной методике в М- и В-режимах эхолокации датчиком 3,5 МГц [20, 22, 30]. Проводилось измерение показателей: КДРлж (см); КСРлж (см); ТМЗСлж (см); ТМЖП (см); КДОлж (мл); КСОлж (мл); УО (мл); МОК (л/мин); СИ (л/мин/м²); ФВлж (%), ММлж (г); ИММлж (г/м²).

Исследование состояния системы цитокинов.

Забор крови из вены больных проводился утром натощак до начала лечения. Содержание ИЛ-8, ФНО- α , МНУП (пг/мл) проводили с помощью наборов реагентов [25, 26, 27, 28]. Определение концентрации СРБ проводили иммунотурбидиметрическим методом.

Метод определения мозгового натрийуретического пептида.

Определение МНУП в крови больных выполнено в условиях сертифицированной ЦНИЛ ХМАПО. Использован набор реагентов (компания «RayBiotech», кат. номер: EIA-ANP-1) для количественного определения предсердного НУП методом иммуноферментного анализа [40]. С целью проверки нормальности распределения данных использовали рекомендации С. Н. Лапач и соавт. (2001) (функция NORMSAMP-1 в среде Excel). Статистическая обработка данных проводилась методами параметрической (двусторонний t-критерий Стьюдента) и непараметрической (двухвыборочный критерий Уилкоксона с оценкой при сравнении с

макс. критериальными значениями) статистики с помощью лицензионных программных продуктов (Microsoft Office Professional 2007, лицензия Russian Academic OPEN No Level № 43437596). Проверка наличия связи между выборками оценивалась с помощью применения рангового корреляционного анализа Спирмена.

120 больных ХОЗЛ в зависимости от степени нарушения бронхиальной проходимости были распределены следующим образом: 34 пациента с ХОЗЛ-II (II ст.), 55 – с ХОЗЛ-III (III ст.) и 31 человек – с ХОЗЛ-IV (IV ст.).

Полученные данные свидетельствуют о наличии прямой зависимости между степенью ХСН и уровнем МНУП у больных ХОЗЛ и более высоким его содержанием по мере усугубления функционального класса ХСН.

Мониторинг терапии пациентов ХОЗЛ с СН осуществлялся с помощью оценки динамики изменения уровней МНУП. Так, отсутствие динамики концентраций гормона в плазме крови или их повышение даже на фоне улучшения клинических признаков при лечении ХОЗЛ является неблагоприятным прогностическим признаком в плане развития декомпенсации СН или летального исхода. В такой ситуации повторное динамическое определение уровня МНУП в плазме крови позволяет выделить пациентов повышенного риска для более интенсивного наблюдения и дальнейшей оптимизации терапии.

При выборе тактики лечения больных ХОЗЛ с ХСН необходимо помнить о суммарном риске, особенно у больных пожилого и старческого возраста. Некоторые препараты, традиционно применяемые при ХСН, отрицательно влияют на течение ХОЗЛ, а бронхолитики, без которых трудно представить лечение ХОЗЛ, могут оказывать неблагоприятное действие на ССС. Выбор лекарственных средств, используемых в лечении ХСН, может быть чрезвычайно ограничен при наличии сопутствующего ХОЗЛ. Традиционно примером подобного взаимоотношения являются блокаторы β -адренорецепторов [53]. Однако в течение последних

нескольких лет фармакотерапия респираторной и сердечно-сосудистой патологии пересмотрена. Это в первую очередь касается возможности назначения β -блокаторов, кардиопротективных ингаляционных глюкокортикостероидов (ГКС) у больных ХОЗЛ и положительное влияние статинов на течение обструктивного бронхита.

В соответствии с поставленной целью исследование включало три основных направления.

Первое направление предусматривало изучение структурно-геометрических и морфофункциональных показателей сердца, а также процессов ремоделирования миокарда, состояния систолической и диастолической функции сердца у больных ХОЗЛ.

Второе направление исследования – изучение состояния ФВД у пациентов с различной степенью обструкции, различных клинических групп, а также в зависимости от состояния маркеров воспаления.

Третье направление – исследование системы цитокинов и факторов нейрогуморальной активации у пациентов ХОЗЛ; их взаимосвязи с процессами ремоделирования миокарда в процессе лечения.

Кроме того, задачей исследования было изучение динамики изменения указанных выше характеристик и оценка клинической эффективности терапии ХОЗЛ с учетом динамики показателей системного воспаления фиксированной комбинацией – антихолинергический препарат длительного действия (тиотропиум бромид), ИГКС в комбинации с β_2 -агонистами длительного действия и блокатор ФДЭ-4 (даксас).

В исследовании принимали участие 120 больных, средний возраст пациентов составил ($65,5 \pm 1,1$) года – от 51 до 78 лет, в том числе 95 % (114 чел.) составили мужчины и 5 % (6 чел.) – женщины. Все пациенты – активные курильщики. Стаж курения составил в среднем ($18,4 \pm 4,1$) года и ($20,1 \pm 3,3$) пачко/лет. Значительное превалирование мужчин в исследовании обусловлено вариабельностью показателя НУП у лиц женского пола, в

связи с чем их количество было максимально уменьшено в группах обследованных.

Используя международные классификационные подходы (GOLD, 2011–2013) к формированию групп лечения пациентов с ХОЗЛ, осуществлена стратификация больных по стадии заболевания, степени ОСВП, частоте обострений заболевания (за последние 12 мес.), а также выраженности клинических симптомов (одышка по шкале mMRC).

Данные проведенного исследования зависимости концентрации МНУП в плазме крови от степени тяжести бронхиальной обструкции свидетельствуют об определенной их диагностической значимости. При низкой концентрации мозгового натрийуретического пептида (МНУП < 100 пг/мл) до лечения больных с одышкой предсказательная ценность отрицательного результата наличия ХСН очень высока, что позволяет исключить СН как причину имеющихся симптомов в клинической группе, а степень одышки, частота обострений ХОЗЛ, данные ЭхоКГ позволили установить следующее.

В свою очередь, при высокой концентрации натрийуретических гормонов (МНУП > 500 пг/мл) до лечения у больных с одышкой предсказательная ценность положительного результата наличия ХСН также очень высока, что позволяет диагностировать СН как причину имеющихся симптомов. При этом повышение уровня МНУП положительно коррелирует со степенью СН, а высокий уровень натрийуретических гормонов, сохраняющийся, несмотря на полноценное лечение, указывает на плохой прогноз.

У пациентов со средними уровнями МНУП (100–500 пг/мл) необходимо использовать другие методы диагностики СН.

Следовательно, определение уровней МНУП в плазме крови имеет вспомогательную роль в алгоритме неинвазивной диагностики СН у пациентов с сохраненной систолической функцией ЛЖ.

Диастолическая СН диагностируется, если у пациента с сохраненной ФВ имеет место повышение уровня МНУП более 200 пг/мл.

Биологически активные субстанции участвуют в осуществлении адаптивных реакций ССС, и свое воздействие реализуют как за счет непосредственных кратковременных фармакодинамических эффектов, так и хронического воздействия.

Хроническое воздействие влияет на особенности ремоделирования миокарда и ССС, в целом это происходит за счет специфического действия на генетический аппарат клеток, а также мышечные и соединительнотканые структуры миокарда, гемодинамику, сосудистый сектор кровообращения и водно-солевой обмен. Особое внимание уделяется диагностическим тестовым и прогностическим возможностям определения содержания биологически активных субстанций для выявления риска прогрессирования ХСН.

Изменение содержания в крови мозгового НУП связано с механизмами и путями развития ХСН, которые определяются характером дисфункции миокарда. Уровень мозгового НУП в крови был значительно повышен при III ФК СН. Установлено достоверное отличие содержания мозгового НУП в зависимости от характера СН: увеличение его содержания в крови при появлении ХСН и дальнейшее повышение при присоединении систолической дисфункции. Особенно значительное повышение содержания МНУП ($212 \pm 65,88$) пг/мл имело место у больных ХОЗЛ III ст.

Повышение содержания МНУП при появлении систолической дисфункции миокарда объясняется антагонистическим влиянием на активность симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем. Фармакодинамические эффекты мозгового НУП направлены на снижение периферического сосудистого сопротивления и артериального давления, обусловленных активацией симпатoadреналовой системы за счет периферических и центральных механизмов. В этом направлении действует также снижение пролиферации мышечных сосудистых клеток и подавление почечных механизмов прогрессирования ХСН [10] под влиянием МНУП.

Исходя из особенностей его патофизиологических эффектов, активация синтеза мозгового НУП обусловлена тем, что последний

обладает антагонистическими положительными компенсаторными эффектами в виде вазодилатации, натрийуреза, подавления активности симпато-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем и действия ростовых факторов.

Пациенты в зависимости от степени нарушения бронхиальной проходимости распределялись следующим образом: 34 больных – с ХОЗЛ II ст., 55 больных – с ХОЗЛ III ст. и 31 – с ХОЗЛ IV ст. Следует отметить, что внутри каждой из клинических групп, по степени ОСВП состав пациентов был неоднородным. Так, в группе ХОЗЛ-II у 19 больных ОСВП превышала 60 % и в среднем составила $(67,2 \pm 1,1)$ %, а у 15 больных ОСВП находилась в пределах 51–60 % и составила в среднем $(54,5 \pm 0,6)$ %, $p \leq 0,05$. Из приведенного следует, что использование более детальной стратификации пациентов по уровню ОСВП позволяет даже в пределах одной клинической группы выделять лиц с различными исходными (до лечения) уровнями нарушения ФВД. Использование такого стандартизованного критерия, как ИГ позволило подтвердить выявленную нами клиническую гетерогенность пациентов в рамках клинической группы ХОЗЛ-II, отмечая при этом тот факт, что среди пациентов этой группы средние значения ИГ достоверно не отличались от референтных.

Анализ уровней ИЛ-8 в зависимости от степени ограничения воздушного потока у больных ХОЗЛ позволил установить, что достоверное ($p \leq 0,05$) увеличение содержания этого биомаркера системного воспаления имеет место при снижении ОФВ₁ менее 50,0 %: так, если при ОФВ₁ более 50,0 % от должной величины, уровень ИЛ-8 составлял $(6,3 \pm 0,5)$ пг/см³, то у пациентов со значениями ОФВ₁ в пределах от 50,0 до 31,0 % – $(10,2 \pm 1,0)$ пг/см³. Установлено также, что при снижении ОФВ₁ ниже 30,0 % остается достоверная тенденция к сохранению высокого уровня ИЛ-8 по сравнению с аналогичным показателем при ОФВ₁ более 50,0 %, соответственно, $(11,6 \pm 1,5)$ и $(6,3 \pm 0,5)$ пг/см³ ($p \leq 0,05$).

Анализ содержания ФНО- α в зависимости от степени ограничения воздушного потока у больных ХОЗЛ позволил установить, что достоверное ($p \leq 0,05$) увеличение содержания этого биомаркера системного воспаления имеет место при снижении ОФВ₁ менее 40,0 %. Так, при ОФВ₁ более 40,0 % уровень ФНО- α находится в пределах 0,07–0,08 пг/см³, а у пациентов со значениями ОФВ₁ 31–40 % – $(0,21 \pm 0,01)$ пг/см³. Выявлено также, что при снижении ОФВ₁ ниже 30,0 % уровень ФНО- α практически не отличается от референтных значений, но достоверно выше, чем у пациентов с умеренным ограничением воздушного потока (соответственно, $(0,085 \pm 0,001)$ и $(0,075 \pm 0,001)$ пг/см³, $p \leq 0,05$).

Полученные данные уровней биомаркеров воспалительных реакций в зависимости от частоты обострений и тяжести ХОЗЛ: при ХОЗЛ-II наиболее высокий уровень ИЛ-8 диагностирован у пациентов с минимальным количеством обострений (одно обострение – $(7,3 \pm 0,7)$ пг/см³, два и более – $(5,4 \pm 0,9)$ пг/см³, $p \leq 0,05$), тогда как уровень ФНО- α оставался стабильным. При ХОЗЛ-III уровень ИЛ-8 нарастал в зависимости от увеличения количества обострений и при 4 обострениях достигал значения $(12,7 \pm 1,8)$ пг/см³, достоверно ($p \leq 0,05$) отличаясь от аналогичного показателя у пациентов с 2 обострениями – $(8,3 \pm 0,5)$ пг/см³. При ХОЗЛ-IV выявлены стабильно высокие уровни ИЛ-8 (при 3 обострениях – $(12,8 \pm 3,7)$ пг/см³; при 4 обострениях – $(10,4 \pm 1,0)$ пг/см³; $p > 0,05$). При этом содержание ФНО- α достоверно ($p \leq 0,05$) отличалось – увеличивалось с возрастанием числа обострений ХОЗЛ.

Для больных с признаками ХЛС характерно достоверное увеличение концентрации МНУП.

Таким образом, в зависимости от тяжести и частоты обострений ХОЗЛ выявлены следующие закономерности изменения уровней биомаркеров воспалительных реакций: у пациентов с ХОЗЛ-II – снижение уровней ИЛ-8 при стабильных уровнях ФНО- α , у пациентов с ХОЗЛ-III – постепенное увеличение уровней ИЛ-8 и скачкообразное увеличение уровня

ФНО- α при наличии 4 обострений, у пациентов с ХОЗЛ-IV – стабильно высокие уровни ИЛ-8 при скачкообразном увеличении уровня ФНО- α при 4 обострениях.

Выявленные закономерности свидетельствуют о разной информативности уровней биомаркеров в зависимости от количества обострений ХОЗЛ. И если при 1–2 обострениях относительные показатели стабильны, то при 3 обострениях ХОЗЛ имеет место сначала двухкратное превышение уровней ИЛ-8, а при 4 обострениях – прогрессивный рост активности ФНО- α .

О ключевой роли воспаления в патогенезе ХОЗЛ известно давно. Однако если раньше основное внимание уделяли местному воспалению в дыхательных путях, то в настоящее время все больше говорят о роли системного воспаления.

В патогенезе ХОЗЛ можно условно выделить существование нескольких «порочных кругов», усугубляющих течение заболевания. При ХОЗЛ в связи с нарушением мукоцилиарного клиренса и воздействием неблагоприятных факторов, в том числе вирусной инфекции, трахеобронхиальное дерево подвергается хронической колонизации условно-патогенными микроорганизмами, что способствует усугублению нарушений реснитчатого аппарата и усиливает хронический воспалительный ответ, приводя к формированию «порочного круга» в патогенезе ХОЗЛ.

Следующий «порочный круг» состоит в том, что заболевание характеризуется воспалением бронхов всех уровней, паренхимы и сосудов легких.

До сих пор отсутствуют надежные критерии, согласно которым можно заподозрить начало развития формирования ХЛС на этапе гиперфункции миокарда ПЖ. Существует много работ, посвященных диагностике развития правожелудочковой недостаточности у больных с синдромом высокой легочной гипертензии. Однако не изучена роль применяемого в настоящее время такого маркера нарушения функции миокарда, как МНУП у больных ХОЗЛ. Окончательно не определена

динамика его изменений в зависимости от степени бронхиальной обструкции и частоты обострений заболевания, клинической группы больных, степени одышки и его изменений в зависимости от качества жизни больных ХОЗЛ. В основе стойких нарушений вентиляции и легочной гемодинамики при ХОЗЛ лежит структурная перестройка бронхиального дерева, респираторного отдела и сосудов легких с обязательным перераспределением их регионарных функций. Основная роль в этом процессе принадлежит активации СРБ, который является иммуномодулятором, активирующим все клетки, участвующих в осуществлении врожденного и приобретенного иммунитета. Прогрессирование же воспалительно-склеротического процесса в бронхолегочной системе (вследствие персистирования системного воспаления) у данной группы больных не только способствует развитию артериальной гипоксемии, но и ведет к повышению давления в МКК и тканевой гипоксии, усугубляя течение гемодинамических нарушений. Дисфункция миокарда при этом не только выступает в качестве важного предиктора риска смерти у больных ХОЗЛ, но и имеет самостоятельное значение как фактор риска кардиоваскулярных осложнений. Для больных с признаками ХЛС характерно достоверное увеличение концентрации МНУП.

Полученные данные убедительно свидетельствуют о тесной сильной прямой и умеренной обратной корреляционной зависимости между показателями $ОФВ_1$ и индексом ИГ с обострением ХОЗЛ ($r = -0,729$ и $r = -0,429$), это подтверждает данные литературы о том, что обострение является фактором, существенно влияющим на течение и исход заболевания.

В основе стойких нарушений вентиляции и легочной гемодинамики при ХОЗЛ лежит структурная перестройка бронхиального дерева, респираторного отдела и сосудистого русла с обязательным перераспределением их регионарных функций. Роль в этом процессе СРБ подчеркивает наличие слабой и умеренной зависимости содержания СРБ и

показателей $ОФВ_1$ ($r = 0,139$) и ИГ ($r = 0,374$), а также умеренная обратная зависимость показателей конечных объемов ЛЖ ($r = - 0,327$ и $r = - 0,367$, соответственно). Сильная обратная корреляционная зависимость с величиной КСОлж может свидетельствовать о развитии диастолической дисфункции у больных с выраженными проявлениями обострения ХОЗЛ. Умеренная прямая корреляционная зависимость выявлена между обострением ХОЗЛ и содержанием в плазме крови ИЛ-8 ($r = 0,274$), слабая – ФНО- α ($r = 0,194$) и обратная зависимость с величиной содержания СРБ. Следует отметить, что такие гемодинамические показатели, как КДО (слабая корреляционная зависимость ($r = - 0,008$) и КСО ($r = - 0,084$)), мало зависят от наличия обострения ХОЗЛ.

Это касается также слабой корреляционной зависимости между показателем ММлж и ИММлж и обострением ($r = 0,133$). В то же время величина показателя сократительной способности миокарда ЛЖ (ФВ) практически не зависит от наличия обострения ($r = 0,020$), но прослеживается более тесная, хотя и слабая, обратная корреляционная связь между ФВлж и содержанием ФНО- α ($r = - 0,108$), т. е., чем выше концентрация этого маркера воспаления, тем ниже сократительная способность миокарда вследствие повреждающего действия на миокард биологически активных веществ, содержание СРБ ($r = - 0,133$) и прямая умеренная зависимость с содержанием в плазме ИЛ-8 ($r = 0,274$). Уменьшение в этой ситуации ФВлж, как и проявление систолической дисфункции ЛЖ, можно объяснить воздействием провоспалительных биологически активных веществ на сердечную мышцу у больных ХОЗЛ.

Особого внимания заслуживает зависимость содержания МНУП от ряда показателей, характеризующих у больного ХОЗЛ особенности гемодинамики. Показатель прослеживает довольно сильную обратную корреляционную зависимость от степени бронхиальной обструкции ($r = - 0,518$ для $ОФВ_1$ и $r = 0,367$ для ИГ). Кроме того, практически умеренная прямая зависимость с размерами КДОлж ($r = 0,225$), свидетельствует о

ремоделировании миокарда ЛЖ в сторону увеличения не только его объема, частично обусловленного возрастанием МОК на фоне гипоксии, но и увеличением его мышечной массы в ответ на возрастание требований к гемодинамике на этапах течения ХОЗЛ. Поскольку у больных ХОЗЛ преимущественная нагрузка приходится на правые отделы сердца, целесообразно предположить, что компенсаторная гипертрофия миокарда ПЖ является, в первую очередь, источником образования повышенных концентраций мозгового НУП. Показатели корреляционной зависимости (r) между показателями вентиляционной функции легких, гемодинамическими и морфологическими показателями, маркерами системного воспаления, содержания НУП-32 у больных ХОЗЛ и частотой обострений до лечения.

Таким образом, изучение взаимосвязей между некоторыми клинико-функциональными показателями у больных ХОЗЛ, характеризующими вентиляционные, гемодинамические, воспалительные, адаптационные процессы, подтверждают достоверную зависимость между степенью вентиляционных расстройств и концентрацией в крови МНУП, с одной стороны, и частотой обострений – с другой. Учитывая тот факт, что МНУП является маркером состояния миокарда, можно сделать вывод, что наряду с поражением бронхов при ХОЗЛ в процесс уже на ранних стадиях развития заболевания вовлекается, даже при отсутствии клинических симптомов, ССС. Данные закономерности находят свое отражение в достоверной корреляционной зависимости значений $ОФВ_1$ и ИГ от величин ФВ, ММ, ИММ, конечных объемов ЛЖ сердца. МНУП прослеживает достаточно сильную прямую корреляционную зависимость от ИММ ЛЖ и частоты обострений ХОЗЛ, что позволяет использовать его в качестве маркера морфо-функциональных изменений миокарда.

Изучение корреляционных зависимостей изучаемых показателей позволило выявить зависимости разной силы, представляет интерес изучение динамики изменения этих маркеров от проводимой терапии, что составило цель дальнейших исследований.

Динамическое наблюдение в процессе 12-месячного лечения проведено у всех 120 больных ХОЗЛ, принимавших участие в исследовании. Клиническую группу В составили 20 больных в возрасте $(67,5 \pm 1,62)$ года, мужчин – 18, женщин – 2, которые получали МХДД. В клиническую группу С включили 30 пациентов в возрасте $(59,6 \pm 2,21)$ года, мужчин – 28, женщин – 2, которые получали БАДД/ИКС. И, наконец, в клиническую группу D включены 54 пациента в возрасте $(62,2 \pm 2,91)$ года, мужчин – 53, женщин – 1, которые получали БАДД/ИКС + ИФДЭ-4.

Как свидетельствуют полученные данные, у больных ХОЗЛ II категории по спирометрической классификации до лечения у 8,8 % лиц частота обострений составила 3 за год, а после лечения количество больных с такой частотой не было, что свидетельствует об эффективности проведенных лечебных мероприятий. Достоверно с 10 до 3 % уменьшилось количество больных с частотой обострений 2 за 10 мес. лечения. У больных ХОЗЛ с III ст. бронхиальной обструкции до лечения лиц с частотой обострений 2 было 18,2 %, 3 – 56,4 % и 4 и более – 15,5 %. Анализ частоты обострений в процессе лечения, по данным непосредственного наблюдения и анкетирования, свидетельствует, что ситуация достоверно улучшилась: большинство лиц (33 – 60,0 %) имели 0–1 обострение, 19 (34,5 %) – 2 обострения, и только у 3 (5,45 %) было 3 обострения в течение 10-месячного наблюдения, а лиц с частотой обострения 4 и более зарегистрировано не было вообще.

Подобная картина имела место и у больных ХОЗЛ с IV категорией по спирометрической классификации. У исследуемых этой группы до лечения были только лица с частотой обострений 3 (51,6 %) и 4 и более (48,4 %) обострений в течение 12 мес. Картина радикально изменилась после проведенного лечения – преобладали лица с частотой 2 (51,6 %), а с частотой 3, 4 и более за год – 25,8 и 27,6 %, соответственно. До лечения в этой группе больных отсутствовали пациенты с частотой обострений 2, в дальнейшем эта группа больных превалировала над другими. Необходимо указать, что до и в процессе лечения в этой группе больных отсутствовали лица с мини-

мальной частотой обострений в течение года. Таким образом, достигнутая клиническая картина у данной категории больных является следствием проводимого лечения, включающего не только ДДБА и ИГКС, но и рофлумиласт.

Тенденция, а в некоторых случаях и достоверное улучшение показателей бронхиальной проходимости на фоне улучшения состояния спектра провоспалительных цитокинов (см. табл. 6.3) (уменьшение количества ИЛ-8 во всех группах больных, а также ФНО- α), является следствием проводимого лечения и частично может служить объяснением и быть причиной уменьшения степени одышки по шкале mMRC за счет уменьшения степени как локального, так и системного воспаления, о чем свидетельствует динамика изменения показателей провоспалительного ИЛ-8.

Другой причиной уменьшения одышки (на фоне неизменного уровня гемоглобина в крови) может быть улучшение показателей гемодинамики, отражением чего является динамика изменений показателя МНУП. У всех больных ХОЗЛ, независимо от степени бронхиальной обструкции после проведенного лечения имеет место достоверное ($p < 0,01$) уменьшение концентрации мозгового НУП в крови при всех степенях выраженности одышки.

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о том, что течение ХОЗЛ как персистирующего воспалительного процесса сопровождается наличием системного воспаления, что подтверждают повышенные концентрации в плазме крови провоспалительного ИЛ-8. Степень активности воспалительного процесса коррелирует со степенью нарушения бронхиальной проходимости. Тенденция к нормализации, а также достоверное улучшение соотношения про- и противовоспалительных факторов в крови в процессе проводимого лечения во всех группах больных подтверждает необходимость длительного, постоянного лечения ХОЗЛ. Наилучшие показатели про- и противовоспалительных маркеров достигнуто в группе больных ХОЗЛ, получавших в течение 12 мес. комбинацию

БАДД/ИКС + ИФДЭ-4 (клиническая группа D). Достигнуты эти изменения за счет применения антагониста ФДЭ-4. Оценка степени одышки у больных ХОЗЛ по шкале mMRC в процессе лечения на фоне недостоверного улучшения показателей вентиляционной функции легких во всех группах больных позволяет предположить участие гемодинамических нарушений в развитии этого симптома у данного контингента больных.

Результаты работы указывают, что изменения показателя МНУП подтверждают предположение о зависимости величины его показателя от клинической группы больных, свидетельствуя о наличии значимых гемодинамических нарушений при тяжелом течении ХОЗЛ, даже в случаях отсутствия кинических симптомов. Тенденция к улучшению значения показателя МНУП подтверждает существование зависимости вентиляционных и гемодинамических расстройств, с увеличением последних при усилении вентиляционных изменений и частоты обострений. Поэтому одной из основных целей лечения ХОЗЛ, учитывая зависимость выраженности системного воспаления от частоты обострений заболевания, является профилактика его обострений. Эффективность предложенной базисной терапии подтверждает уменьшение содержания провоспалительных цитокинов, увеличение содержания противовоспалительных маркеров, уменьшение системных проявлений ХОЗЛ со снижением концентрации МНУП, уменьшение частоты обострений заболевания в течение года.

ВЫВОДЫ

В диссертационной работе представлены новые научно обоснованные результаты, которые решают конкретное научное задание, имеющее существенное значение для пульмонологии - повышение эффективности диагностики ранних гемодинамических нарушений у больных хроническим обструктивным заболеванием легких на основе изучения мозгового натрийуретического пептида и маркеров воспалительных реакций.

1. Больные ХОЗЛ, несмотря на одинаковую степень бронхиальной обструкции в пределах группы, достоверно различаются по величине показателя $ОФВ_1/ФЖЕЛ$. Степень бронхиальной обструкции зависит от частоты обострений за год. Чем выше степень бронхиальной обструкции, тем выраженнее одышка. Наибольшие изменения параметров миокарда регистрируются при GOLD-4, а наибольшая компенсация нарушений наблюдается при GOLD-3. Изменения обусловлены увеличением объемных показателей правых отделов сердца, при отсутствии нарушений функции левых отделов. У больных ХОЗЛ со степенью одышки 3 балла (mMRS) на фоне вентиляционных нарушений наблюдаются признаки истощения компенсаторных возможностей миокарда, степень одышки 4 балла обусловлена не только вентиляционными, но и гемодинамическими нарушениями.

2. При уменьшении показателя $ОФВ_1$ (от 60 до 20 %) наблюдается достоверное увеличение содержания биомаркера воспаления ИЛ-8 (с $(5,7 \pm 0,8)$ до $(14,8 \pm 4,8)$ пг). Уровень ФНО- α увеличивается при снижении $ОФВ_1$ с 60 до 40 % (с $(0,07 \pm 0,01)$ до $(0,21 \pm 0,10)$ пг), при дальнейшем снижении $ОФВ_1$ с 40 до 20% он достоверно снижается до $(0,08 \pm 0,001)$ пг. Концентрации ИЛ-8 и ФНО- α показывают их минимальную зависимость от частоты обострений 0–2 в год у больных ХОЗЛ II и III ст., и достоверно возрастают при частоте обострений 4 за год.

3. У пациентов с $ОФВ_1 \geq 61$ % уровень МНУП достоверно меньше, чем у пациентов с $ОФВ_1 \leq 21$ % (соответственно, $(73,6 \pm 7,1)$ и $(483, 2 \pm 43,6)$ пг/см³), что может служить отражением активного вовлечения в

патологический процесс гемодинамических изменений, в первую очередь гиперфункции сердечной мышцы. Уменьшение его концентрации при $ОФВ_1$ меньше 20 % (до $(323, 1 \pm 80,9)$ пг/м^3) отражает срыв компенсаторных возможностей с развитием, как правило, клинической картины декомпенсированного ХЛС.

4. С целью отображения зависимости уровня МНУП от степени ограничения воздушного потока и частоты обострений ХОЗЛ построена графическая и аналитическая (полиномиальная) модель, применение которой позволяет определять предполагаемый уровень МНУП. С целью его определения может быть использована формула (полином четвертой степени): $\text{МНУП} = - 11,5x^4 + 151,6x^3 - 680,3x^2 + 1265,9x - 659,5$, где x – частота обострений ХОЗЛ за последние 12 мес.

5. Существует тесная достоверная обратная корреляционная связь между содержанием МНУП и показателем $ОФВ_1$ ($- 0,518$) и прямая с частотой обострений ($0,459$), а также умеренная прямая связь содержания МНУП с КДОлж ($0,225$) и ММлж ($0,225$), ИММлж ($0,343$), что подтверждает роль этого вещества как маркера ремоделирования сердца в зависимости от характера, стадии течения ХОЗЛ и степени бронхиальных нарушений. Для больных с ХЛС характерно достоверное увеличение концентрации МНУП.

6. Проведенное лечение с включением БАДД, ИКС и блокатора ФДЭ-4 в течение года независимо от степени вентиляционных нарушений сопровождается достоверным ($p < 0,01$) уменьшением концентрации мозгового НУП в крови при всех степенях выраженности одышки: при 2 ст. одышки у больных ХОЗЛ с II и III ст. бронхообструкции концентрация МНУП достоверно ($p < 0,05$) уменьшалась, соответственно, с $(95,2 \pm 6,4)$ до $(65,5 \pm 16,57)$ пг/м^3 и с $(256,8 \pm 67,5)$ до $(77,5 \pm 1,18)$ пг/м^3 ($p < 0,001$) как отражение нормализации функционирования миокарда.

7. Лечение больных ХОЗЛ с включением наряду с БАДД и ИКС блокатора ФДЭ-4 в течение года способствует улучшению показателей

бронхиальной проходимости, преимущественно у больных с GOLD-2, уменьшению степени одышки (при ХОЗЛ-II – с 3 баллов до 2, ХОЗЛ-III – с 4 до 3 баллов), тенденции к нормализации маркеров системного воспаления.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью раннего контроля за состоянием гемодинамики у больных ХОЗЛ групп «С» и «Д» и дальнейшей индивидуализации тактики лечения с учетом ранних проявлений ремоделирования миокарда и предупреждения развития ХЛС рекомендовано определение мозгового натрийуретического пептида (МНУП). С целью оценки содержания в плазме крови МНУП может быть применена формула $\text{МНУП} = -11,5x^4 + 151,6x^3 - 680,3x^2 + 1265,9x - 659,5$, где x - частота обострений заболевания в течение предыдущего года.

2. Для уменьшения влияния системного воспаления на показатели кардиогемодинамики больным ХОЗЛ клинических групп «С» и «Д» показано назначение ингибитора ФДЭ-4 по 500 мг в сутки в течение года.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Авдеев С. Н. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации / С. Н. Авдеев, Г. Б. Баймаканова // Пульмонология. – 2008. – № 1. – С. 5–9.
2. Аверьянов А. В. Нейтрофильная эластаза и болезни органов дыхания / А.В. Аверьянов, А. Э. Поливанова // Пульмонология. – 2006. – № 5. – С. 74–79.
3. Амосова О. М. Серцево-легенева недостатність та формування хронічного легеневого серця: діагностичні аспекти проблеми / О. М. Амосова, Т. М. Христич, Л. П. Сидорчук // Тези доповідей X конгресе СФУЛТ. – 26–28 серпня 2004 р. – Чернівці; Київ; Чікаго, 2004. – С. 264–265.
4. Баймаканова Г. Е. Диагностическая и прогностическая значимость N-отрезка мозгового натриуретического пептида Nt pro НУП при обострении ХОБЛ / Г. Е. Баймаканова, С. Н. Авдеев // Пульмонология. – 2011. – № 6. – С. 80–86.
5. Березин А. Е. Хроническая обструктивная болезнь легких и кардиоваскулярный риск / А. Е. Березин // Укр. мед. часопис. – 2009. – № 270. – С. 62–68.
6. Борская Е. Н. Этапы становления структурных изменений сердца у пациентов с хронической легочной патологией / Е. Н. Борская, А. Б. Кутузова, В. Г. Лелюк // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2002. – № 4. – С. 82–88.
7. Вермель, А. Е. Современная терапия хронической обструктивной болезни легких и ее перспективы / А. Е. Вермель // Клиническая медицина. – 2007. – №1. – С. 8–14.

8. Визель, А. А. Сопоставление острых бронхолитических проб у больных хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой / А.А. Визель, И.Ю. Визель, Е.А. Визель. // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2005. – №7. – С. 40–43.

9. Власенко М. А. Механизмы развития сердечной недостаточности у больных с хронической обструктивной болезнью легких / М. А. Власенко [и др.] // Вісник проблем біології та медицини. – 2010. – № 2. – С.43-47.

10. Влияние неинвазивной респираторной поддержки СРАР-терапии на параметры центральной гемодинамики, мозговой натрий-уретический пептид BNP у пациентов с острым инфарктом миокарда ОИМ / В. Горбунова, С. Л. Бабак, А. Г. Чучалин [и др.] // Периодич. мед. журн. – М. : ГОУ ВПО РГМУ Росздрава. – 2008. – № 2 (61). – С. 21.

11. Воронков Л. Г. Хронічна серцева недостатність // Настанова з кардіології / За ред. В. М. Коваленко. – К. : Моріон, 2009. – С. 1232–1296.

12. Гаврисюк В. К. Хроническое легочное сердце / В. К. Гаврисюк, А. И. Ячник. – К., 1997. – 96 с.

13. Гуревич М. В. Исследование функционального состояния сердца у больных хронической легочной недостаточностью в сочетании с ишемической болезнью сердца / М. В. Гуревич // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2003. – 24 с.

14. Диагностическое и прогностическое значение мозгового натрийуретического пептида при тромбоэмболии легочной артерии / А. А. Клименко, И. В. Демидова, Н. А. Шостак, В. Новиков // Флебология. – 2011. – № 3. – С. 54–57.

15. Діагностика, клінічна класифікація та лікування хронічного обструктивного захворювання легень : методичні рекомендації / Укл. Ю. І. Фещенко, Л. О. Яшина, А. М. Туманов, В. І. Ігнат'єва. – К., 2007. – 22 с.

16. Иммунопатология застойной сердечной недостаточности: роль цитокинов / Е. Л. Насонов, М. Ю. Самсонов, Ю. Н. Беленков, Д. Фукс // Кардиология. – 1999. – № 3. – С. 66–73.

17. Киняйкин М. Ф. Влияние гипоксемии и коморбидности кардиоваскулярной патологии на качество жизни и некоторые клинико-функциональные показатели у больных с ХОБЛ / М. Ф. Киняйкин // Пульмонология. – 2011. – № 4. – С. 54–57.

18. Киняйкин М. Ф. Влияние гипоксемии и коморбидности кардиоваскулярной патологии на качество жизни и некоторые клинико-функциональные показатели у больных с ХОБЛ // Пульмонология. – 2011. – № 4. – С. 54–57.

19. Киняйкин М. Ф. Роль гипоксемии и системного воспаления в формировании легочной гипертензии и хронического легочного сердца у больных с хроническим обструктивным заболеванием легких / М. Ф. Киняйкин, Г. И. Суханов, Н. Н. Беседнова // Дальневосточ. мед. журн. – 2010. – № 1. – С. 6–8.

20. Крахмалова Е. О. Расчет объемов правого желудочка и его фракции выброса методом двухмерной эхокардиографии с использованием эллиптической математической модели // Укр. кардіол. журн. – 2004. – № 3. – С. 97–100.

21. Крахмалова Е. О. Сравнительный анализ диастолической и систолической функции правого желудочка у больных хронической постэмболической легочной гипертензией и ХОЗЛ различной степени

тяжести / Е. О. Крахмалова, В. И. Блажко, В. В. Ефимов // Укр. пульмонол. журн. – 2006 – № 3. – С. 16–19.

22. Кузнецова Л. М. Эхокардиография в оценке функции правого желудочка / Л. М. Кузнецова, В. А. Сандриков // Кардиология. – 2009. – № 2. – С. 63–65.

23. Модулирование активности системы нейрогуморальной регуляции при хронической сердечной недостаточности / А. А. Скворцов, С. М. Челмакина, Н. И. Пожарская, В. Ю. Мареев // Рус. мед. журн. – 2000. – № 8 (2). – 87–93.

24. Мостовий Ю. М. Хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з артеріальною гіпертензією: аналіз поширеності, особливості клінічного перебігу, вибір оптимального лікування / Ю. М. Мостовий // Здоров'я України. – 2010. – № 3. – С. 24–26.

25. Набор реагентов для количественного определения человеческого альфа-ФНО в биологических жидкостях человека и культуральных средах. – Новосибирск : Вектор-Бест, 2007. – 22 с.

26. Набор реагентов для количественного определения человеческого интерлейкина-1 бета в биологических жидкостях человека и культуральных средах. – Новосибирск : Вектор-Бест, 2007. – 22 с.

27. Набор реагентов для количественного определения человеческого интерлейкина-4 в биологических жидкостях человека и культуральных средах. – Новосибирск: Вектор-Бест, 2007. – 22 с.

28. Набор реагентов для количественного определения человеческого интерлейкина-6 в биологических жидкостях человека и культуральных средах. – Новосибирск : Вектор-Бест, 2007. – 22 с.

29. Островський М.М. Вплив базового лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень III стадії на процеси морфологічної перебудови слизової оболонки бронхів / М.М.Островський, І.О.Савеліхіна // Укр.пудбмонол. журн. – 2013. - №4. – С. 29-35.

30. Рыбакова М. К. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография / М. К. Рыбакова, М. Н. Алехин, В. В. Митьков. – 2-е изд., испр. и доп. – М. : Видар, 2008. – 544 с.

31. Самохина Л. М. Способ определения активности протеиназ или их ингибиторов в биологических жидкостях / Л. М. Самохина, А. А. Дубинин // МПК G 01 №33/48, С 12 Q 1/38; Заявка № 4654144 от 22.02.1989 г. – Патент России №1655991 от 20.01.1994 г.

32. Состояние диастолической функции правого и левого желудочков сердца у больных первичной легочной гипертонией / Ш. Чжао, И. Е. Чазова, Ф. Т. Агеев [и др.] // Тер. архив. – 1995. – № 3. – С. 47–50.

33. Тертичная С. П. Мозговой натрийуретический пептид в диагностике сердечной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких / С. П. Тертичная, В. Н. Паршукова // Клин. практика. – 2011.– № 4. – С. 29–34.

34. Трофименко И. Н. Бронхиальная гиперреактивность как фенотипическая характеристика хронической обструктивной болезни легких / И. Н. Трофименко, Б. А. Черняк // Пульмонология. – 2011. – № 4. – С. 49–53.

35. Фещенко Ю. И. Актуальные вопросы хронического обструктивного заболевания легких / Ю. И. Фещенко // Укр. пульмонол. журн. – 2010. – № 1. – С. 6.

36. Фещенко Ю. И. Хроническое обструктивное заболевание легких – актуальная медико-социальная проблема / Ю. И. Фещенко // Укр. пульмонол. журн. – 2011. – № 2. – С. 6.
37. Фещенко Ю. І. Бронхообструктивні захворювання: сучасний стан проблеми / Ю. І. Фещенко // Здоров'я України. – 2011. – № 4. – С. 8–10.
38. Фещенко Ю. І. Хронічне обструктивне захворювання легень: нові відтінки проблеми: монографія / Фещенко Ю.І., Чайковський Ю.Б. Островський М.М. і інші. – Івано-Франківськ, СІМІК, 2016 – 4000 с.
39. Яшина Л.А. Рофлумиласт: терапия ХОЗЛ на максимальной глубине / Л.А. Яшина, А.Я. Дзюблик, Т.А. Перцева // Укр. пульмонол. журн. – 2011. – №2. – С. 12-13.
40. Accuracy of B-Type Natriuretic Peptide Tests to Exclude Congestive Heart Failure. Systematic Review of Test Accuracy Studies / M. Battaglia, D. Pewsner, P. Juni [et al.] // Arch Intern Med. – 2006. – Vol. 166. – P. 1073–1080.
41. Agusti A. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease: what we know and what we don't know (but should) / A. Agusti // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2007. – № 4. – P. 522–525.
42. АННА guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure adult; executive summary. A report of the American College of Cardiology / American heart Association Task Force of Practice Guidelines for the Evaluation and Menegement of the Hearth failure / S. A. Yunts, D. W. Baker, M. N. Chain [et al.] // J. Amer. Col. Cardiol. – 2001. – Vol. 38, № 7. – P. 2101–2113.

43. Assessment of the stability of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in vitro: implications for assessment of left ventricular dysfunction / P. F. Downie, S. Talwar, I. B. Squire [et al.] // *Clin. Sci.* – 1999. – Vol. 97. – P. 255–258.
44. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis / W. Q. Gan, S. F. Man, A. Senthinselvan, D. D. Sin // *Thorax.* – 2009. – № 59. – P. 574–580.
45. Barnes P. J. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease / P. J. Barnes // *Pharmacol. Rev.* – 2004. – № 56 (4). – P. 515–548.
46. Biochemical markers of cardiac dysfunction predict mortality in acute exacerbations of COPD / C. L. Chang, S. C. Robinson, G. D. Mills [et al.] // *Thorax.* – 2011 – Vol. 66, № 9. – P. 764–768.
47. Biomarkers of systemic inflammation in stable and exacerbation phases of COPD / F. Karadag, A. B. Karul, O. Cildag [et al.] // *Lung.* – 2008. – Vol. 186 (6). – P. 403–409.
48. Blyth K. G. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension / K. G. Blyth, B. A. Groenning, P. B. Mark // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102. – P. 865–870.
49. BNP Consensus Panel 2004: A clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases / M. A. Silver, A. Maisel, C. Yancy [et al.] // *Congest Heart Fail.* – 2004. – Vol. 10, № 5. – Suppl. 13. – P. 1–30.
50. Camilli A. E. Death certificate reporting of confirmed airways obstructive disease / A. E. Camilli, D. R. Robbins, M. D. Lebowitz // *Am. J. Epidemiol.* – 1991. – Vol. 133. – P. 795–800.

51. Cardiac Response and N-Terminal-Pro-Brain Natriuretic Peptide Kinetics During Exercise in Patients With COPD / H.-Y. Wang, Q.-F. Xu, Y. Xiao. [et al.] // *Respiratory Care*. – 2011. – Vol. 56, №. 6. – P. 796–799.

52. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients / S. M. Curkendall, C. Deluise, J. K. Jones [et al.] // *Ann. Epidemiol.* – 2006. – Vol. 16. – P. 63–70.

53. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis / S. R. Salpeter, T. M. Ormiston, E. E. Salpeter // *Chest*. – 2004. – № 125 (6). – P. 2309–2321.

54. Carg R. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure / R. Carg, S. Yusuf // *JAMA*. – 1995. – Vol. 273. – P. 1450–1456.

55. Changes in smoking status affect women more than men: results of the Lung Health Study / J. E. Connett, R. P. Murray, A. S. Buist [et al.] // Lung Health Study Research Group.

56. Circulating fibronectine to C-reactive protein ratio and mortality: a biomarker in COPD / S. F. Man [et al.] // *Eur. R. Espir. J.* – 2008. – Vol. 32. – P.1451–1457.

57. Circulating interleukin-6 in severe congestive heart failure / G. MacGowan, D. L. Mann, R. L. Kormos [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 1997. – Vol. 79. – P. 1128–1131.

58. Circulating levels of cytokines and their endogenous modulators in patients with mild to severe congestive heart failure due to coronary artery disease or hypertension / M. Teasta, M. Yeh, P. Lee [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1996. – Vol. 28. – P. 964–971.

59. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979-2001 / F. Holguin, E. Folch, S. C. Redd [et al.] // *Chest*. – 2005. – Vol. 128. – P. 2005–2011.

60. Comparison of B-type natriuretic peptide assays for identifying heart failure in stable elderly patients with a clinical diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease / F. H. Rutten, M. M. Cramer, N. P. Zuithoff [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – Vol. 9. – № 6–7. – P. 651–659.

61. Comparison of B-type natriuretic peptide assays for identifying heart failure in stable elderly patients with a clinical diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease / M. J. Cramer, N. P. Zuithoff [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2007. – Vol. 9. – P. 651–659.

62. Comparison of brain natriuretic peptide and probrain natriuretic peptide in the diagnosis of cardiogenic pulmonary edema in patients aged 65 and older / P. Ray, M. Arthaud, S. Birolleau [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2005. – Vol. 53, № 4. – P. 643–648.

63. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events / P. M. Ridker, N. Rifai, L. Rose [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347 (20). – P. 1557–1565.

64. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program / S. Sidney, M. Sorel, C. P. Quesenberry [et al.] // *Chest*. – 2005. – Vol. 128. – P. 2068–2075.

65. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbation and hospitalizations in COPD subjects / P. R. Burgei, P. Nesme-Meyer, P. Chanez [et al.] // *Chest*. – 2009. – № 135. – P. 975–982.

66. Development of a novel, N-terminal-proBNP (NT-proBNP) assay with a low detection limit / J. Karl, A. Borgya, A. Galluser [et al.] // *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.* – 1999. – № 23. – P. 177–181.

67. Echocardiography in chronic hearth failure in the community / N. M. Wheeldon, T. M. Mc Donald, C. J. Flucker [et al.] // *Q. J. Med.* – 1993. – Vol. 86, № 1. – P. 17–223.

68. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure / B. Levine, J. Kalman, L. Mayer [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1990. – № 323. – P. 236–241.

69. Feigenbaum H. Echocardiography. – 6-th ed. – Philadelphia : Lippincot Williams & Wilkins, 2005. – P. 181–203.

70. Felker G. M. Natriuretic peptides in the diagnosis and menegement of hearth failure / G. M. Felker, J. W. Petersen, D. B. Mark // *CMAJ.* – 2006. – Vol. 175, № 6. – P. 611–617.

71. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? / L. M. Fabbri, K. F. Rabe // *Lancet.* – 2007. – Vol. 370. – P. 797–799.

72. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis / R. J. Halbert, J. L. Natoli, A. Gano [et al.] // *The European respiratory journal: official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology.* – 2006. – № 28 (3). – P. 523–532.

73. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, GOLD Executive Summary / J. Vestbo, S. S. Hurd, A. G. Agusti [et al.] // *American journal of respiratory and critical care medicine.* – P. 200–212.

74. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary / J. Vestbo,

S. S. Hurd, A. G. Agusti [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2013. – Vol. 187. – P. 347–365.

75. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD Executive Summary / K. F. Rabe, S. Hurd, A. Anzueto [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2007. – № 176. – P. 532–555.

76. Hansell A. L. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple cause coding analysis / A. L. Hansell, J. A. Walk, J. B. Soriano // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 22. – P. 809–814.

77. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology / N. M. Hawkins, M. C. Petrie, P. S. Jhund Chalmers [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2009. – Vol. 11. – P. 130–139.

78. Heart failure and COPD: partners in crime / J. D. Hannink, H. A. van Helvoort, P. N. Dekhuijzen, Y. F. Heijdra // *Respirology.* – 2010. – Vol. 15. – P. 895–901.

79. Keicho N, Elliott WM, Hogg JC, Hayashi S. Adenovirus E1A upregulates interleukin-8 expression induced by endotoxin in pulmonary epithelial cells. *Am J Physiol* 1997;272– P. 1046–1052.

80. Hogg J. C. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease / J. C. Hogg, S. F. Man // Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular disease? / *Lancet.* – 2004. – Vol. 364, № 9435. – P. 709–721.

81. Hogg J.C., Chu F., Utokaparch S. et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2004; 350: 2645–2653.

82. Huiart L. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD / L. Huiart, P. Ernst, S. Suissa // *Chest.* – 2005. – Vol. 128. – P. 2640–2646.

83. Importance of chronic obstructive pulmonary disease for prognosis and diagnosis of congestive heart failure in patients with acute myocardial infarction / E. Kjoller, L. Kober, K. Iversen [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2004. – Vol. 6. – P 71–77.

84. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD / G. C. Donaldson, J. R. Hurst, C. J. Smith [et al.] // *Chest.* – 2010. – Vol. 137. – P. 1091–1097.

85. Inflammatory markers are associated with ventilatory limitation and muscle dysfunction in obstructive lung disease in well functioning elderly subjects / S. Yende, G. W. Waterer, E. A. Tolley [et al.] // *Thorax.* – 2006. – Vol. 61 (1). – P. 10–16.

86. Inflammatory response and body composition in chronic obstructive pulmonary disease / A. A. Eid, A. A. Ionescu, L. S. Nixon [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 164. – P. 1414–1418.

87. Interleukin 1- β modulates de growth and phenotype of neonatal rat cardiac myocytes / C. M. Thaik, A. Calderone, N. Takahashi, W. S. Colucci // *J. Clin. Invest.* – 1995. – Vol. 96. – P. 1093–1099.

88. Karadag F. The value of C-reactive protein as a marker of systemic inflammation in stable chronic obstructive pulmonary disease / F. Karadag, S. Kirdar, A. B. Karule // *E. J. I. M.* – 2008. – Vol. 19. – P. 104–108.

89. Left ventricular failure secondary in chronic pulmonary disease in primary pulmonary disease / B. S. Rao, K. E. Cohn, F. I. Eldridge, E. W. Hancock // *Am. J. Circul. med.* – 1968. – Vol. 45, № 2. – P. 315–321.

90. Left ventricular systolic and diastolic function in septic shock / J. Poelaert, C. Declerck, P. Fraunberger [et al.] // *Intensive Care Med.* – 1997. – Vol.23. – P. 553–560.
91. Lipopolysaccharide and its analog antagonists display differential serum factor dependemcies for induction os cytokine genes in murine macrophages / P. Y. Perera, N. Qureshi, W. J. Christ, S. N. Voegel // *Infect. Immun.* – 1998. – Vol. 66. – P. 2562–2569.
92. Maclay J. D. Cardiovascular risk in chronic obstructive pulmonary disease J. D. Maclay, D. A. McAllister, W. MacNee // *Respirology.* – 2007. – Vol. 12. – P. 634–641.
93. MacNee W. Is oxidative stress central to the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease? / W. MacNee, I. Rahman // *Trends Mol. Med.* – 2001. – № 7 (2). – P. 55–62.
94. MacNee W. Oxidative stress and lung inflammation in airways disease / W. MacNee // *Eur. J. Pharmacol.* – 2001. – № 429. – P. 195–207.
95. Markers of infl ammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association / T. A. Pearson, G. A. Mensah, R. W. Alexander [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107 (3). – P. 499–511.
96. Mascarenhas J. Coexisting chronic obstructive pulmonary disease and heart failure: implications for treatment, course and mortality / J. Mascarenhas, A. Azevedo, P. Bettencourt // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2010. – Vol. 16, № 2. – P. 106–111.

97. Miettinen H. Validity of clinical diagnosis of hearth care / H. Miettinen, A. Reunane, K. Pyorala // *Eur. Heart J.* – 1991. – Vol. 12, № 3. – P. 315–321.
98. Mortality in COPD: role of comorbidities / D. D. Sin, N. R. Anthonisen, J. B. Soriano, A. G. Agusti // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 28. – P. 1245–1257.
99. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as an with chronic precapillary pulmonary hypertension / A. K. Andreassen, R. Wergeland, S. Simonsen [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 98. – P. 525–529.
100. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in arterial hypertension: a valuable prognostic marker of cardiovascular events / F. Pedersen, I. Raymond, C. Kistorp [et al.] // *J. Card. Fail.* – 2005. – Vol. 11, Suppl. 5S. – P. 70–87.
101. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in arterial hypertension: a valuable prognostic marker of cardiovascular events / I. Raymond, C. Kistorp [et al.] // *Card. Fail.* – 2005. – Vol. 11, Suppl. 5. – P. 70–75.
102. N-terminal probrain natriuretic peptide NT-proBNP in the emergency diagnosis and in-hospital monitoring of patients with dyspnoea and ventricular dysfunction / A. Bayes-Genis, M. Santalo-Bel, E. Zapico-Muniz [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2004. – Vol. 6, № 3. – P. 301–308.
103. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide as a haemodynamic marker in idiopathic pulmonary arterial hypertension / R. Souza, H. B. Bogossian, M. Humbert [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 25. – P. 509–513.
104. Naeije R. Pulmonary hypertension and right heart failure in chronic obstructive pulmonary disease / R. Naeije // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2005. – Vol. 2. – P. 20–22.

105. Nagaya N. Serum n-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension / N. Nagaya, T. Nishikimi, M. Uematsu // *Chest*. – 2006. – Vol. 129. – P. 1313–1322.

106. Natriuretic peptide testing for the evaluation of critically in patients with septic shock in the intensive care unit: a prospective cohort study / J. L. Januzzi, A. Morss [et al.] // *Crit. Care*. – 2006. – Vol. 10. – P. 37.

107. Nt-probnp can be used to detect right ventricular systolic dysfunction in pulmonary hypertension / M. H. Williams, C. E. Handler, R. Akram [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2007. – Vol. 29. – P. 737–744.

108. Patel A. R. Extrapulmonary comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease: state of the art / A. R. Patel, J. R. Hurst // *Expert review of respiratory medicine*. – 2011. – Vol. 5. – P. 647–662.

109. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats / B. Bozkurt, S. B. Kribbs, F. J. Clubb [et al.] // *Circulation*. – 1998. – Vol. 97. – P. 1382–1391.

110. Peinado V. I. Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with mild COPD / V. I. Peinado, J. A. Barbera // *Am. J. Physiol.* – 1998. – № 274– P. 908–913.

111. Plasma B-type natriuretic peptide levels in systolic heart failure: importance of left ventricular diastolic function and right ventricular systolic function / R. W. Troughton, D. L. Prior, J. J. Pereira [et al.] // *J. Am Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 43. – P. 416–422.

112. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension / N. Nagaya, T. Nishikimi, M. Uematsu [et al.] // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102. – P. 865–870.

113. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in type 1 diabetic patients with and without diabetic nephropathy / A. Siebenhofer, L. L. Nag, J. Plank [et al.] // *Diabet. Med.* – 2003. – Vol. 20. – P. 535–539.

114. Plasma Natriuretic Peptide Levels and the Risk of Cardiovascular Events and Death / J. Thomas, M. D. Wang, G. Martin [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350. – P. 655–663.

115. Predictive value of NT-proBNP in vascular surgery patients with COPD and normal left ventricular systolic function / Y. R. van Gestel, D. Goei, S. E. Hoeks [et al.] // *Copd*. – 2010. – Vol. 7, № 1. – P. 70–75.

116. Prognosis value of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with severe sepsis / M. Brueckmann, G. Huhle, S. Lang [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112. – P. 527–534.

117. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from of SOLVD / G. Torre-Amione, S. Kapadia, C. Benedict [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1996. – Vol. 27. – P. 1201–206.

118. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: recent advances in pathophysiology and management / W. Hida, Y. Tun [et al.] // *Respirology*. – 2002. – № 7 (1). – P. 3–13.

119. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD / R. Broekhuizen, E. F. Wouters, E. C. Creutzberg [et al.] // *Thorax*. – 2006. – Vol. 61 – P. 17–22.

120. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure / A. S. Maisel, P. Krishnaswamy, R. M. Nowak [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 47, № 3. – P. 161–167.

121. Relationship between B-type natriuretic peptide and pulmonary capillary wedge pressure in the intensive care unit / P. Forfia, S. Watkins, J. Rame [et al.] // *J. Amer. Coll. Card.* – 2005. – Vol. 45. – P. 1667–1671.

122. Renal clearance of B-type natriuretic peptide and amino terminal pro-B-type natriuretic peptide a mechanistic study in hypertensive subjects / R. R. van Kimmenade, J. L. Januzzi Jr., J. A. Bakker [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 53, № 10. – P. 884–890.

123. Rennard S. Clinical approach to patients with chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease / S. Rennard // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2005. – Vol. 2, № 1. – P. 94–100.

124. Repine J. E. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease / J. E. Repine, A. Bast, I. Lankhorst // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1997. – Vol. 156. – P. 341–357.

125. Ridker P. M. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy follow-up of 14719 initially healthy American women / P. M. Ridker, N. R. Cook, N. C. Rifai // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107, № 3. – P. 391–397.

126. Sepsis-related cardiogenic shock / F. Jardin, D. Brun-Ney, B. Auvert [et al.] // *Crit. Care Med.* – 1990. – Vol. 18. – P. 1055–1060.

127. Sin D. D. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular disease? The potential role of systematic inflammation in chronic pulmonary disease / D. D. Sin, S. F. Man // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107, № 11. – P. 1514–1519.

128. Slightly elevated B-type natriuretic peptide levels in a non-heart failure range indicate a worse left ventricular diastolic function in individuals with, as compared with individuals without, type 2 diabetes: the Hoorn Study / K. van den Hurk¹, M. Alsema¹, O. Kamp [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2010. – Vol. 12. – P. 958–965.

129. Survey of comorbid diseases in patients with COPD in Beijing (abstract) / H. Y. Wang, Q. F. Xu, X. He, S. Nie // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – № 181 (Suppl). – A. 5936.

130. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary / A. G. N. August, A. Noguera, J. Sauleda [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2003. – № 21 (2). – P. 347–360.

131. Systemic inflammation during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / O. Malo, J. Sauleda, X. Busquets [et al.] // *Thorax.* – 2000. – Vol. 55. – P. 114–120.

132. The association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systemic review and a meta-analysis / W.Q. Gan, S. F. Man, A. Senthilselvan, D. D Sin // *Thorax.* – 2004. – Vol. 59. – P. 574–580.

133. The cardiopulmonary continuum systemic inflammation as 'common soil' of heart and lung disease / C. Ukena, F. Mahfoud, M. Kindermann [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 145. – P. 172–176.

134. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: Part i: pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease / V. J. Dzau, E. M. Antman, H. R. Black [et al.] // *Circulation.* – 2006. – Vol. 14. – P. 2850–2870.

135. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes:an update / G. A. Nichols, C. M. Gullion, C. E. Koro [et al.] // *Diabetes.* – 2004. – Care 27. – P. 1879–1884.

136. The molecular basis of lung morphogenesis / D. Warburton, M. Schwarz, D. Tefft [et al.] // *Mech. Dev.* – 2000. – Vol. 92. – P. 55–81.

137. The molecular basis of lung morphogenesis / D. Warburton, M. Schwarz, D. Tefft [et al.] // *Mech.Dev.* – 2000. – Vol. 92. – P. 55–81.

138. The prognosisvalue of repeated measurementof N-termibal pro B-typenatriuretic peptidein patients with chronic hearth failure due to left ventricular systolic dysfunction / M. Kubanek, K. M. Goode, V. Lanska [et al.] // *Eur. Heart Fail.* – 2009. – Vol. 11. – P. 367–377.

139. The relationship between infl ammatory markers and disability in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) / R. Garrod, J. Marshall, E. Barley, [et al.] // *Prim. Care Respir. J.* – 2007. – Vol. 16 (4). – P. 236–240.

140. The relationship between tumor necrosis factora and natriuretic peptides in patients with chronic heart failure / M. Rauchhaus, V. Koloczek, V. Florea [et al.] // *Eur. J. Heart Failure.* – 1999. – № 1 (Suppl.). – P. 203.

141. The role of the kidney in heart failure / M. Metra, G. Cotter, M. Gheorghide [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P. 2135–2142.

142. Tumor necrosis factor soluble receptors in patients with various degrees of congestive heart failure / R. Ferrari, T. Bachetti, R. Confortini [et al.] // *Circulation.* – 1995. – Vol. 92. – P. 1479–1486.

143. Umrecognised heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease / F. N. Rutten, M. I. Cramer, D. L. Crobber [et al.] // *Eur. Hear. J.* – 2005. – Vol. 26, № 18. – P. 1887–1894.

144. Usefulness of B-type natriuretic peptide as a predictor of treatment outcome in pulmonary arterial hypertension / M. H. Park, R. L. Scott, P. A. Uber [et al.] // *Congest. Heart Fail.* – 2004. – Vol. 10. – P. 221–225.

145. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care / M. Cowie, A. Struthers, D. Wood [et al.] // *Lancet*. – 1997. – Vol. 350. – P. 1349–1353.

146. Voelkel N. F. Pulmonary vascular involvement in chronic obstructive pulmonary disease / N. F. Voelkel, C. D. Cool // *Eur. Respir. J. Suppl.* – 2003. – № 46. – P. 28–32.

147. Welte T. Optimising treatment for COPD – new strategies for combination therapy / T. Welte // *Int. J. Clin. Pract.* – 2009. – Vol. 63. – P. 1136–1149.

148. Zachary T. Bloomgarden. The European Association for the Study // *Diabetes Care*. – 2005. – Vol. 28, № 5. – P. 125–127.

149. Zeller T. Genomewide association studies in cardiovascular disease— an update 2011 / T. Zeller, S. Blankenberg, P. Diemert // *Clin. Chem.* – 2012. – Vol. 58. – P. 92–103.